

## Bioativos Derivados de Fungos Endofíticos Isolados da *Azadirachta Indica* (Neem) e suas aplicações

### Bioactives Derived from Endophytic Fungi Isolated from *Azadirachta Indica* (Neem) and their Applications

### Derivados Bioativos de Hongos Endofíticos Aislados de *Azadirachta Indica* (Neem) y sus Aplicaciones

Recebido: 03/07/2022 | Revisado: 12/07/2022 | Aceito: 13/07/2022 | Publicado: 20/07/2022

#### Ana Patrícia Ricci

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7665-1219>  
Universidade Católica Dom Bosco, Brasil  
E-mail: [ricci.ana@gmail.com](mailto:ricci.ana@gmail.com)

#### José Celso Rocha Martins Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7055-6926>  
Universidade Católica Dom Bosco, Brasil  
E-mail: [josecelrjr@gmail.com](mailto:josecelrjr@gmail.com)

#### Vanessa Pinto Oleques Pradebon

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4820-3881>  
Universidade Católica Dom Bosco, Brasil  
E-mail: [vanessapradebon@hotmail.com](mailto:vanessapradebon@hotmail.com)

#### Laís Rezende Maia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3612-8722>  
Universidade Católica Dom Bosco, Brasil  
E-mail: [ra166522@ucdb.br](mailto:ra166522@ucdb.br)

#### Alfred Werner Medina Loosli

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7288-9484>  
Universidade Católica Dom Bosco, Brasil  
E-mail: [amedinaloosli@gmail.com](mailto:amedinaloosli@gmail.com)

#### Antonia Rilda Roel

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6403-0554>  
Universidade Católica Dom Bosco, Brasil  
E-mail: [roel@ucdb.br](mailto:roel@ucdb.br)

#### Tiago Tognolli de Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5038-1823>  
Universidade Católica Dom Bosco, Brasil  
E-mail: [tiagotognolli@hotmail.com](mailto:tiagotognolli@hotmail.com)

#### Resumo

A *Azadirachta indica* A. Juss (Neem) tem grande importância etnomedicinal, sendo conhecida por seu poder inseticida e para diversos fins terapêuticos como medicamento popular. Estudos demonstram que endófitos isolados de plantas medicinais têm potencial como fonte alternativa de metabólitos secundários. Mais de 400 compostos foram isolados de diferentes partes do Neem, incluindo metabólitos secundários bioativos importantes, como azadiractina, nimbidin, nimbin, nimbolide, gedunin, contudo, os metabólitos de fungos já isolados e caracterizados mostraram que mais da metade das moléculas apresentam atividade antibacteriana, antifúngica e antitumoral. Penicilina, cefalosporina, ergotrato e as estatinas são metabólitos secundários fúngicos. No presente trabalho objetivou - se realizar uma revisão da literatura sobre os produtos bioativos provenientes de fungos endofíticos da *Azadirachta indica* e a suas aplicações. Atividades provenientes de extratos de partes da planta (folhas, caules, raízes) ou do cultivo e seleção de outros endófitos, que não do reino Fungi, foram excluídos. Foram encontrados nas bases de dados 11 artigos que apresentam 12 diferentes fungos endofíticos, isolados da *Azadirachta indica*, com a produção de diferentes metabólitos secundários e aplicações variadas. Ações antimicrobianas, antifúngicas, atividades inseticidas, nematocidas e melhoria nos mecanismos de adaptação da planta. Trinta e quatro metabólitos foram identificados e testados em diferentes técnicas e aplicações.

**Palavras-chave:** Bioprospecção; Metabólitos secundários; Microrganismos endofíticos; Plantas medicinais.

#### Abstract

*Azadirachta indica* A. Juss (Neem) has great ethnomedicinal importance, being known for its insecticidal power and for various therapeutic purposes as a folk medicine. Studies show that endophytes isolated from medicinal plants have potential as an alternative source of secondary metabolites. More than 400 compounds have been isolated from different

parts of Neen, including important bioactive secondary metabolites such as azadirachtin, nimbidin, nimbin, nimbolide, gedunin, however, the metabolites of fungi already isolated and characterized showed that more than half of the molecules have antibacterial activity, antifungal and antitumor. Penicillin, cephalosporin, ergotrate and statins are fungal secondary metabolites. The present work aimed to carry out a review of the literature on bioactive products from endophytic fungi of *Azadirachta indica* and their applications. Activities from extracts of plant parts (leaves, stems, roots) or from cultivation and selection of endophytes other than the kingdom Fungi were excluded. 11 articles were found in the databases that present 12 different endophytic fungi, isolated from *Azadirachta indica*, with the production of different secondary metabolites and varied applications. Antimicrobial, antifungal, insecticidal and nematocidal activities and improvement in plant adaptation mechanisms. Thirty-four metabolites were identified and tested in different techniques and applications.

**Keywords:** Bioprospecting; Secondary metabolites; Micro-organisms; Medicinal plants.

### Resumen

*Azadirachta indica* A. Juss (Neen) tiene gran importancia etnomedicinal, siendo conocida por su poder insecticida y por diversos fines terapéuticos como medicina popular. Los estudios muestran que los endófitos aislados de plantas medicinales tienen potencial como fuente alternativa de metabolitos secundarios. Se han aislado más de 400 compuestos de diferentes partes de Neen, incluidos importantes metabolitos secundarios bioactivos como azadirachtin, nimbidin, nimbin, nimbolide, gedunin, sin embargo, los metabolitos de hongos ya aislados y caracterizados mostraron que más de la mitad de las moléculas tienen propiedades antibacterianas, actividad antifúngica y antitumoral. La penicilina, la cefalosporina, el ergotrato y las estatinas son metabolitos secundarios fúngicos. El presente trabajo tuvo como objetivo realizar una revisión de la literatura sobre productos bioactivos a partir de hongos endófitos de *Azadirachta indica* y sus aplicaciones. Se excluyeron las actividades de extractos de partes de plantas (hojas, tallos, raíces) o del cultivo y selección de endófitos distintos del reino Fungi. Se encontraron 11 artículos en las bases de datos que presentan 12 hongos endófitos diferentes, aislados de *Azadirachta indica*, con producción de diferentes metabolitos secundarios y variadas aplicaciones. Actividades antimicrobianas, antifúngicas, insecticidas y nematocidas y mejora en los mecanismos de adaptación de las plantas. Treinta y cuatro metabolitos fueron identificados y probados en diferentes técnicas y aplicaciones.

**Palabras clave:** Bioprospección; Metabolitos secundarios; Microorganismos, Plantas medicinales.

## 1. Introdução

O Neem (*Azadirachta indica*) A. Juss é uma árvore perene dos trópicos e subtropicais, com importância etnomedicinal, utilizada na agricultura e na indústria farmacêutica experimental. Amplamente utilizada como medicamento popular para diversos fins terapêuticos bem como uma fonte de agroquímicos por muitos séculos na agricultura (Kharwar et al., 2020; Benelli et al., 2016).

Até agora, mais de 400 compostos foram isolados de diferentes partes do Neen, incluindo metabólitos secundários bioativos importantes, como azadiractina, nimbidin, nimbin, nimbolide, gedunin, entre outros. Além de sua propriedade inseticida, a planta também é conhecida por antimicrobiana, antimalárica, antiviral, anti-inflamatória, analgésica, antipirética, hipoglicemiante, antiúlcera, antifertilidade, anticancerígena, hepatoprotetora, antioxidante, ansiolítica, propriedades moluscidas, acaricidas e antifilárias (Kharwar et al., 2020; Benelli et al., 2016).

Esta planta hospeda diferentes tipos de microrganismos endofíticos que produzem fitoprodutos químicos diversos e estruturalmente complexos, responsáveis pela biossíntese parcial ou completa de metabólitos secundários. São diversas comunidades microbianas que incluem bactérias, archaea, fungos e protistas. Essas comunidades endofíticas são responsáveis pela biossíntese parcial ou completa de metabólitos secundários da planta (Rajagopal et al., 2011; Haroim et al., 2015).

Os endófitos isolados de plantas medicinais têm potencial como fonte alternativa de metabólitos secundários bioativos. A associação entre fungos endofíticos e a planta hospedeira deve-se à resultado de adaptações únicas que permitem aos endófitos harmonizar seu crescimento com o de seus hospedeiros. A maioria dos fungos endofíticos relatados entre os microrganismos pertencem aos filos Ascomycota, Basidiomycota e Mucoromycota (Ruma et al., 2011; Verna et al., 2012; Nisa et al., 2015).

Os fungos endofíticos trazem benefícios à planta hospedeira, no controle biológico de doenças, estímulo para crescimento, mas também para sociedade, com o aproveitamento biotecnológico (Strobel; Daisy, 2003). Obter novos compostos bioativos de endófitos depende de vários fatores, como condição da cultura, tipo de tecido e idade do hospedeiro, o grau de

interação de endófitos com seus fotobiontes na natureza, a base genética de micobiontes e fotobiontes, assim novos compostos bioativos são frequentemente isolados em estudos recentes, necessitando a exploração dos endófitos, mesmo de hospedeiros amplamente explorados (Jam Ashkezari; Fotouhifar, 2017).

A biotecnologia endofítica pode ser usada para a produção eficiente de plantas e produtos vegetais de importância agrícola, industrial, econômica e farmacêutica. Avanços recentes em biologia molecular, bioinformática e genômica comparativa revelaram que os genes que codificam metabólitos secundários específicos de fungos estão agrupados e frequentemente localizados perto dos telômeros (Wani et al., 2015; Keller et al., 2005).

Os principais fitoquímicos já identificados de endofíticos foram: glicoproteínas, triterpenos, limonóides, flavonóides, fenóis, taninos, nimbinas, saponinas, catequias, azadiractina e ácido gálico (Gupta et al., 2017), contudo, os metabólitos de fungos já isolados e caracterizados mostraram que mais da metade das moléculas apresentam atividade antibacteriana, antifúngica e antitumoral. Penicilina, cefalosporina, ergotrato e as estatinas são metabólitos secundários fúngicos. Apresenta também atividade larvicida, com potente ação no controle de mosquitos da família *Culicidae* (Pelaez, 2005; Keller et al., 2005, Pinheiro et al., 2020).

A alta disponibilidade e baixa manutenção de endófitos, juntamente com seu potencial antimicrobiano, os tornam candidatos farmacêuticos altamente aplicáveis às preocupações da “era pós-antibiótica” que os humanos se aproximaram (Pasrija et al., 2022). Várias investigações e diferentes pesquisas examinam os potenciais metabólitos secundários bioativos da *Azadirachta indica*, porém não há revisões que determinem os compostos isolados dos metabólitos secundários de fungos endofíticos e suas ações.

No presente trabalho objetivou - se realizar uma revisão integrativa da literatura sobre os produtos bioativos provenientes de fungos endofíticos isolados e identificados da planta *Azadirachta indica* e suas aplicações.

## 2. Metodologia

Como orienta Pereira et al, (2018) a revisão de literatura deve buscar um período, definir a forma e o local de pesquisa, bem como os critérios. Este foi elaborado em abril de 2022. As bases de dados utilizadas foram Science Direct; PubMed; Google Scholar; Scielo e Portal BVS, nos idiomas português, inglês ou espanhol. Foram incluídos artigos, capítulos de livros e demais produções que abordassem o propósito do trabalho: bioativos de fungos endofíticos da *Azadirachta indica* e suas aplicações. As palavras - chave utilizadas foram “secondary metabolites; fungi”; “endophytic fungal; metabolites”, “*Azadirachta indica*” e “Neen”. O recorte temporal para a inclusão dos estudos foi de 2002 a 2022. Trabalhos que não apresentaram metodologia detalhada ou atividades provenientes de extratos de partes da planta (folhas, caules, raízes) ou do cultivo e seleção de outros endófitos, que não do reino Fungi, foram excluídos. Primeiramente, foram selecionados de acordo com os títulos dos trabalhos e posteriormente analisados os resumos. Todos os artigos foram fichados e resumidos e constam na revisão de literatura com a finalidade de se alcançar os objetivos pretendidos. Trabalhos que não apresentaram metodologia detalhada ou correspondem ao tema da presente revisão, também foram excluídos. Desta forma foram selecionados 11 artigos que atendiam aos critérios estabelecidos. No Quadro 1 apresentamos resultados dos 11 artigos selecionados, onde são listados os fungos endofíticos encontrados na *Azadirachta indica*, bioativos isolados, as possíveis aplicações e a referência bibliográfica.

**Quadro 1** - Fungos endofíticos encontrados na *Azadirachta indica*, bioativos isolados; possíveis aplicações; referência bibliográfica.

Fungo endofítico	Metabólito Secundário	Aplicações	Referência Bibliográfica
<i>Penicillium citrinum</i> AIB5	Milbemicina	Antimicrobiana	Kumari et al., (2021)
		Antifúngica	Kumari et al., (2021)
<i>Trichoderma sp</i>	Ergosterol	Atividade antifúngica e antibacteriana moderada ( <i>Escherichia coli</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Pyricularia Oryzae</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Aspergillus niger</i> , and <i>Alternaria alternata</i> )	Xuan et al., (2014)
	5[alfa],6[alfa]-Epoxyergogosta-8(14),22-diene-3[beta],7[alfa]-diol	Atividade antifúngica e antibacteriana moderada ( <i>Escherichia coli</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Pyricularia oryzae</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Aspergillus niger</i> , and <i>Alternaria alternata</i> )	Xuan et al., (2014)
	3[beta],5[alfa],9[alfa]-Trihidroxi ergosta-7,22-dien-6-one	Atividade antifúngica potente contra as cepas testadas ( <i>P. oryzae</i> <i>C. albicans</i> <i>A. niger</i> <i>A. alternata</i> )	Xuan et al., (2014)
	Campesterol	Atividade antifúngica e antibacteriana moderada ( <i>Escherichia coli</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Pyricularia oryzae</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Aspergillus niger</i> , and <i>Alternaria alternata</i> )	Xuan et al., (2014)
	7-Metoxi-4,6-Dimetil Phtalide	Atividade antifúngica: ( <i>P. oryzae</i> , <i>A. niger</i> , <i>A. alternata</i> , exceto <i>C.albicans</i> )	Xuan et al., (2014)
	7-Hidroxi-4,6-dimetil Phtalide	Atividade antibacteriana contra <i>E. coli</i>	Xuan et al., (2014)
	Daidzeín	Atividade antibacteriana contra <i>E. coli</i>	Xuan et al., (2014)
	Ácido cinâmico	Atividade antifúngica e antibacteriana moderada ( <i>Escherichia coli</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Pyricularia oryzae</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Aspergillus niger</i> , and <i>Alternaria alternata</i> )	Xuan et al., (2014)
	Tricodimerol	Atividade antifúngica <i>P. oryzae</i> , <i>C. albicans</i> , <i>A. niger</i> .	Xuan et al., 2014
<i>Geotrichum sp. AL4</i>	oxazinano clorado derivado (1-[(2R*,4S*,5S*)-2-cloro-4-metil-1,3-oxazinan-5-il] etenona)	Atividades nematocidas contra onematóides <i>Bursaphelenchus xylophilus</i> , <i>Panagrellus redivivus</i>	Li et al., (2007)
	epímero do primeiro (1-[(2R*,4S*,5R*)-2-cloro-4-metil-1,3-oxazinan-5-il]etanona)	Atividades nematocidas contra o nematóides <i>Bursaphelenchus xylophilus</i> e <i>Panagrellus redivivus</i>	Li et al., (2007)
<i>Chloridium sp</i>	Javanicina	Potencial antimicrobiano contra patógenos humanos e vegetais. <i>P. aeruginosa</i> e <i>P. fluorescens</i>	Kharwar et al., (2009)
<i>Eupenicillium parvum</i>	azadiractina A	Propriedades inseticidas	Kusari et al., (2012)

	azadiractina B	Propriedades inseticidas	Kusari et al., (2012)
<i>Diaporthe</i>	melanina do tipo DOPA (3,4-diidroxifenilalanina)	Adaptações, que incluem mecanismos para superar as barreiras do hospedeiro, competição bem-sucedida com outros fungos do filoplano e sobreviver a condições ambientais adversas	Rajagopal et al., (2011)
<i>Phomopsis sp. YM 311483</i>	8R-acetoxi-5R-hidroxi-7-oxodecan-9-olide	Atividade antifúngica contra patógenos de plantas: <i>Aspergillusniger</i> , <i>Botrytis cinerea</i> , <i>Fusariumavenaceum</i> , <i>Fusarium moniliforme</i> , <i>Helminthosporiummaydis</i> , <i>Penicilliumislandicum</i> e <i>Ophiostomaminus</i> .	Chutulo; Chalannavar, (2018)
	7R-acetoximultiplolide A	Atividade antifúngica contra sete patógenos de plantas. <i>Aspergillusniger</i> , <i>Botrytis cinerea</i> , <i>Fusariumavenaceum</i> , <i>Fusarium moniliforme</i> , <i>Helminthosporiummaydis</i> , <i>Penicilliumislandicum</i> e <i>Ophiostomaminus</i> .	Chutulo; Chalannavar, (2018)
<i>Nigrospora sp YB-141</i>	Solanapyrone N (Methyl 4-Amino-6-[(1R,2S,4aR,8aR)-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-2-methylnaphthalen-1-yl]-2-oxo-2H-pyran-3-carboxylate)	Atividade fungicida contra <i>B. cinerea</i> e <i>P. islandicum</i> .	Shao-Hua et al., (2009)
	Solanapyrone O	Atividade fungicida contra <i>B. cinerea</i> .	Shao-Hua et al., (2009)
	Solanapyrone C	Atividade fungicida contra <i>B. cinerea</i> .	Shao-Hua et al., (2009)
	Nigrosporalactone	Atividade fungicida contra <i>B. cinerea</i> .	Shao-Hua et al., (2009)
	Phomalactone	Atividade fungicida contra <i>B. cinerea</i> .	Shao-Hua et al., (2009)
<i>Aspergillus aculeatus and Xylaria sp. YC-10</i>	Succinic acid	Fraca atividade inseticida contra <i>Plutella xylostella</i> .	Shao-Hua et al., (2009)
<i>Chloridium sp</i>	Javanicina	Ativo contra <i>C. albicans</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Bacillus sp.</i> , <i>Fusarium oxysporum</i> <i>P. aeruginosa</i> e <i>P. fluorescentes</i> .	Chutulo; Chalannavar, (2018)
<i>Xylaria sp. YC-10</i>	5-Metilmeleína	Atividade inseticida fraca contra <i>Plutella xylostella</i> .	Wu et al., (2011)
	5-Carboxilmeleína	Atividade inseticida fraca contra <i>Plutella xylostella</i> .	Wu et al., (2011)
	Himatoxina C	Atividade inseticida fraca contra <i>Plutella xylostella</i> .	Wu et al., (2011)
	Himatoxina D	Atividade inseticida fraca contra <i>Plutella xylostella</i> .	Wu et al., (2011)
	Ácido Haloroselinínico	Atividade inseticida fraca contra <i>Plutella xylostella</i> .	Wu et al., (2011)
	Cerebrosídeo C	Atividade inseticida fraca contra <i>Plutella xylostella</i> .	Wu et al., (2011)

	Cerevisterol	Atividade inseticida fraca contra <i>Plutella xylostella</i> .	Wu et al., (2011)
	(2S,3S,4R,2'R)-2-(2'-Hidroxi Tetracosano Ilamino) - octadecano-1,3,4-triol)	Atividade inseticida fraca contra <i>Plutella xylostella</i> .	Wu et al., (2011)

Fonte: Autores.

### 3. Resultados e Discussão

#### 3.1 Microrganismos endofíticos e a planta hospedeira

Plantas e endófitos estão em contínua interação na natureza em sua existência simbiótica. Os endófitos podem influenciar o metabolismo de sua planta hospedeira, mas pode-se refletir que a gama de hospedeiros também pode alterar ou influenciar o padrão de metabólitos secundários em fungos endofíticos Seu metabolismo pode interagir em muitos níveis: o endófito induz o metabolismo do hospedeiro, o hospedeiro induz o metabolismo do endófito, hospedeiro e endófito compartilham partes de uma via específica e contribuem parcialmente, o hospedeiro pode metabolizar produtos do endófito e vice-versa, o endófito pode metabolizar compostos secundários do hospedeiro (Ludwig-Müller, 2015).

As bactérias rizosféricas e os microrganismos endofíticos são capazes de fornecer efeitos promotores de crescimento às plantas hospedeiras por meio de mecanismos semelhantes, mas não idênticos. Ao contrário dos rizosféricos, uma vez colonizados nos tecidos do hospedeiro, os microrganismos endofíticos não são expostos a mudanças nas condições ambientais externas, como pH do solo, temperatura, água e bactérias do solo concorrentes, permitindo desempenho mais consistente do que os rizosféricos. Os endófitos produzem ou modificam tardiamente os níveis de fito hormônios como auxinas, giberelinas, citocininas e etileno para promover o crescimento das plantas sob estresse (Rashid et al., 2012; Trivedi et al., 2020).

#### 3.2 Fungos endofíticos isolados de *Azadirachta indica* com atividade bactericida, fungicida e nematicida.

Os metabólitos secundários originários de fungos endofíticos são compostos que comumente apresentam estrutura complexa, baixo peso molecular e atividades biológicas marcantes, por isso tem chamado a atenção na área da saúde (Calderani et al., 2016).

Neste sentido Kumari et al., (2021) obtiveram metabólitos dos tipos milbemicina, os quais formaram os componentes majoritários do extrato obtido do fungo endofítico *Penicillium citrinum* AIB5 recuperado de tecidos saudáveis da *Azadirachta indica*, com ação antibacteriana e antifúngica patogênica para patógenos humanos.

Chutulo & Chalannavar, (2018) utilizaram os metabólitos obtidos do isolado *Chloridium* sp, caracterizado quimicamente como Javanicina, contra *C.albicans*, *Escherichia coli*, *Bacillus* sp. e *Fusarium oxysporum*, *P. aeruginosa* e *P. fluorescentes* o qual, apresentou atividade bactericida para todos os microrganismos.

Os fungos do gênero *Trichoderma* sp, comumente isolados de amostras de solo, também têm sido encontrados como endofíticos.

Xuan et al., (2014) isolaram o endófito *Trichoderma* sp e testaram a atividade bactericida e fungicida de seus metabólitos frente a *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Pyricularia oryzae*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, e *Alternaria alternata*. Os compostos Ergosterol,5[alfa],6[alfa]-epoxyergosta-8(14),22-dieno-3[beta],7[alfa]-dio, campesterol, e o ácido cinâmico com ação moderada antimicrobiana para todos os testados (*Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Pyricularia oryzae*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, e *Alternaria alternata*). O 7-Metoxi-4,6-Dimetil Phtalide apresentou atividade antifúngica contra as cepas *P. oryzae*, *A. niger* e *A. alternata*. O metabólito 3[beta],5[alfa],9[alfa]-trihidroxi ergosta-7,22-dien-6-ona apresentou atividade potente contra as cepas de *P. oryzae*, *A. niger*, *A. alternata* e também *C. albicans*. O metabólito Tricomiderol apresentou atividade

contra *P. oryzae*, *C. albicans*, *A. niger*. Os metabólitos 7-Hidroxi-4,6-dimetil Phtalide e o Daidzein apresentaram atividade contra *E. coli*.

Dettrakul et al., (2003); Bungihan et al., (2011) estudaram Diaporthein A e o Diaporthein B, diterpenos produzidos por fungos do gênero *Diaphorte*, apresentaram atividade antibacteriana contra *Mycobacterium Tuberculosis*.

Para a atividade fungicida Shao - Hua et al, (2009), isolaram o fungo *Nigrospora sp.* YB-141 e purificaram os bioativos Solanapyrone N, Solanapyrone O, Solanapyrone C, Nigrospora lactone, Phomalactone. Todos apresentaram atividade fungicida contra o fungo *Botrytis cinerea* e contra *Penicillium islandicum*, o bioativo Solanapyrone N também apresentou atividade.

Li et al., (2007) isolaram o fungo *Geotrichum sp.* AL4 com atividades nematocidas contra *Bursaphelenchus xylophilus* e *Panagrellus redivivus*. Os metabólitos secundários isolados foram o oxazinano clorado derivado (1-[(2R\*,4S\*,5S\*)-2-cloro-4-metil-1,3-oxazinan-5-il] etanona) e epímero do primeiro (1-[(2R\*,4S\*,5R\*)-2-cloro-4-metil-1,3-oxazinan-5-il] etanona).

### 3.3 Fungos endofíticos isolados de *Azadirachta indica* com atividades no controle de pragas, ação larvicida e ação inseticida

Com foco em atividades controladoras de vetores, um dos fungos endofíticos mais estudados com ação larvicida positiva é o *Penicillium*, produtor das substâncias Hamisonina, Dehidroaustina e Acetoxidehidroaustina (Pinheiro et al., 2020).

O fungo isolado endofítico *Eupenicillium parvum* produziu azadiractina A e azadiractina B e foram eficazes em atividades inseticidas naturais, com propriedades anti alimentares e reguladoras do crescimento de insetos. Esses compostos são exclusivos da árvore de Neem (Kusari et al., 2012).

Do fungo endofítico *Diaporthe*, foi isolado o metabólito secundário melanina, do tipo DOPA (3,4-diidroxifenilalanina), que mostrou ações de competições com outros fungos do filoplano, incluindo mecanismos de adaptação para superar barreiras e sobreviver às condições adversas na *Azadirachta indica* (Rajagopal et al., 2011).

*Xylaria sp.* YC-10 foi isolada por Wu et al., (2011). Os seguintes metabólitos foram isolados: 5-Metilmeleína, 5-Carboxilmeleína, Himatoxina C, Himatoxina D, Ácido Haloroselinínico, Cerebrosídeo C, Cerevisterol e (2S,3S,4R,2'R)-2-(2'-Hidroxi Tetracosano Ilamino)-octadecano-1,3,4-triol). Todos os metabólitos apresentaram atividade inseticida fraca para *Plutella Xylostella*, praga encontrada em cultivos de crucíferas.

Shao-Hua et al., (2009) também isolaram *Xylaria sp.* YC-10 e testaram o metabólito Ácido succínico em *Plutella xylostella*, apresentando atividade fraca. Os pesquisadores também isolaram *Aspergillus aculeatus* que produziu Ácido succínico, com atividade fraca para *Plutella Xylostella*.

### 3.4 Fungos endofíticos isolados de *Azadirachta indica* com atividade no metabolismo da planta.

Santos et al. (2020) isolaram fungos endofíticos da espécie frutífera umbuzeiro (*Spondias tuberosa* Arruda Câmara). Obtiveram 60 isolados fúngicos diferentes, sendo 23,33% com potencial para a produção de amilase, 16,67% para a produção de lipase e 36,67% para pigmentos, que podem ser utilizados nas indústrias farmacêutica e alimentícia.

Alves et al., (2020) obtiveram extratos orgânicos de fungos endofíticos *Aspergillus nidulan* (CMIAT 232), obtidos da planta *Jatropha curcas* L. e avaliaram ótima atividade antioxidante contra o radical DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazil) quando comparados ao padrão quercetina.

Grande parte dos endofíticos é capaz de sintetizar compostos bioativos que podem fornecer defesa e proteção à planta contra patógenos. Alguns desses compostos possivelmente são úteis para novas descobertas de drogas. Alguns endófitos demonstraram ser benéficos para as plantas, promovendo o crescimento, fixando nitrogênio (Yan et al., 2011; Bertalan et al., 2009) e suprimindo doenças. São predominantemente bactérias e fungos, embora arqueobactérias, algas, protozoários e

nematóides raramente sejam encontrados vivendo como endófitos; no entanto, eles exercem efeitos significativos sobre a planta (Berendsen et al., 2012). Auxiliam na aquisição de nutrientes como fósforo, ferro e nitrogênio do meio ambiente ou produzindo fitohormônios como auxinas, IAA, ácido giberélico e etileno, também podem beneficiar o crescimento das plantas indiretamente pela supressão de fitopatógenos causadores de doenças (Santoyo et al., 2016).

#### 4. Considerações Finais

A utilização de fungos endofíticos para a biotecnologia é uma animadora realidade, pois esses microrganismos demonstram serem fontes de novos produtos naturais. Os resultados de pesquisas até agora realizadas são satisfatórios, considerando que esses microrganismos são biofábricas para produção de metabólitos secundários, quase sempre com atividade biológica relacionada, e que um novo microorganismo, sob o olhar biotecnológico, é sinônimo de uma nova molécula bioativa, tem se tornado indispensável para explorar a capacidade biossintética de endófitos na busca por moléculas que possam ser usadas para resolução de problemas de saúde.

A *Azadirachta indica*, em estudos relevantes, que têm demonstrado ações inseticida, antimicrobiana, antifúngica e nematocida através de seus compostos secundários. Apesar de manter-se como uma planta com grande potencial inseticida, confirmado através dos estudos através da bioprospecção de endofíticos e o isolamento de compostos ativos, revela-se uma grande alternativa de possíveis tratamentos contra microrganismos, haja visto que temos no meio farmacêutico uma grande resistência de antimicrobianos sintéticos.

Dentre as atividades que foram apresentadas nos estudos, a ação antifúngica foi a mais representativa, com o maior número de compostos secundários. Seguindo a lógica de ação, a antibactericida também se destaca nos estudos contra bactérias nosocomiais. Evidencia-se que estamos dando um grande passo rumo aos produtos biotecnológicos que poderão ser uma verdadeira revolução em termos de medicamentos.

A busca por metabólitos secundários advindos de microrganismos endofíticos e de plantas de conhecida ação medicinal é uma fonte promissora de para resolução de problemas na área de saúde. Há muito ainda a ser desvendado pela bioprospecção de endofíticos, principalmente no Brasil, fonte inestimável de plantas com poderes medicinais.

#### Referências

- Alves, D. R. Silva, W. M. B. da, Santos, D. L. dos, Freire, F. das C. de O., Vasconcelos, F. R., & Morais, S. M. de. (2020). Atividades Antioxidante, Anticolinesterásica e Citotóxica de Metabólitos de Fungos Endofíticos / Antioxidant, Anticolinesterasic And Cytotoxic Activities of Endophytic Fungus Metabolites. *Brazilian Journal Development*, 6(9), 73684–73691. <https://doi.org/10.34117/bjdv6n9-721>
- Benelli, G., Canale, A., Toniolo, C., Higuchi, A., Murugan, K Pavela, R., & Nicoletti, M. (2016). Neem (*Azadirachta indica*): towards the ideal insecticide? *Natural Product Research*, 31(4), 369–386. <https://doi.org/10.1080/14786419.2016.1214834>
- Berendsen, R. L., Pieterse, C. M. J., & Bakker, P. A. H. M. (2012). O microbioma da rizosfera e a saúde das plantas. *Trends in Plant Science*, 17 (8), 478–486. <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2012.04.001>
- Bertalan, M., Albano, R., de Pádua, V., Rouws, L., Rojas, C., Hemerly, A., Teixeira, K., Schwab, S., Araujo, J., Oliveira, A., França, L., Magalhães, V., Alquéres, S., Cardoso, A., Almeida, W., Loureiro, M., Nogueira, E., Cidade, D., Oliveira, D., & Simão, T. (2009). Complete genome sequence of the sugar cane nitrogen-fixing endophytic *Gluconacetobacter diazotrophicus* Pa5. *BMC Genomics*, 10(1), 450. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-10-450>
- Bungihan, M. E., Tan, M. A., Kitajima, M., Kogure, N., Franzblau, S. G., Dela Cruz, T. E. E., Takayama, H., & Nonato, M. G (2011). Metabólitos bioativos de *Diaporthe* sp. P133, um fungo endofítico isolado de *Pandanus amaryllifolius*. *Journal Of atural Medicines*, 65 (3-4), 606-609. <https://doi.org/10.1007/s11418-011-0518-x>
- Calderani, F. A. Orlandelli, R. C. Pamphile, J. A. (2016). Compostos Bioativos com Propriedades Antitumorais Produzidos por Fungos Endofíticos. *Uninga Review*, 25(2). <https://revista.uninga.br/uningareviews/article/view/1756>
- Chutulo, E. C., & Chalannavar, R. K. (2018). Endophytic Mycoflora and Their BioActive Compounds from *Azadirachta Indica*: A Comprehensive Review. *Journal of Fungi*, 4(2), 42. <https://doi.org/10.3390/jof4020042>
- Dettrakul, S., Kittakoop, P., Isaka, M., Nopichai, S., Suyarnsestakorn, C., Tanticharoen, M., & Thebtaranonth, Y. (2003). Antimycobacterial pimarane diterpenes from the Fungus *Diaporthe* sp. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 13(7), 1253–1255. [https://doi.org/10.1016/s0960-894x\(03\)00111-2](https://doi.org/10.1016/s0960-894x(03)00111-2)

- Gupta, S. C., Prasad, S., Tyagi, A. K., Kunnumakkara, A. B., & Aggarwal, B. B. (2017). Neem (*Azadirachta indica*): Uma panaceia tradicional indiana com base molecular moderna. *Fitomedicina*, 34, 14-20.
- Hardoim, P. R., Van Overbeek, L. S., Berg, G., Pirttilä, A. M., Compant, S., Campisano, A., ... & Sessitsch, A. (2015). The hidden world within plants: ecological and evolutionary considerations for defining functioning of microbial endophytes. *Microbiology And molecular biology reviews*, 79(3), 293-320.
- Jam Ashkenazi, S., & Fotouhi Far, K.-B. (2017). Diversity Of Endophytic Fungi Of Common yew (*Taxus Baccata L.*) in Iran. *Mycological Progress*, 16(3), 247-256. <https://doi.org/10.1007/s11557-017-1274-4>
- Keller, N. P., Turner, G., & Bennett, J. W. (2005). Fungal Secondary Metabolism from biochemistry to genomics. *Nature Reviews Microbiology*, 3(12), 937-947. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1286>
- Kharwar, R. N., Verma, V. C., Kumar, A., Gond, S. K., Harper, J. K., Hess, W. M. & Strobel, G. A. (2009). Javanicin, antibacterial naphthoquinone from an endophytic fungus of neem, *Cloridium* sp. *Current Microbiology*, 58(3), 233-238.
- Kharwar, R. N., Sharma, V. K., Mishra, A., Kumar, J., Singh, D. K., Verma, S. K., Gond, S. K., Kumar, A., Kaushik, N., Revuru, B., & Kusari, S. (2020). Harnessing the Phytotherapeutic Treasure Troves of the Ancient Medicinal Plant *Azadirachta indica* (Neem) and Associated Endophytic Microorganisms. *Planta Medica*, 86(13/14), 906-940. <https://doi.org/10.1055/a-1107-9370>
- Kumari, P., Singh, A., Singh, D. K., Sharma, V. K., Kumar, J., Gupta, V. K., Bhattacharya, S., & Kharwar, R. N. (2021). Isolation and purification of bioactive metabolites from an endophytic fungus *Penicillium citrinum* of *Azadirachta indica*. *South African Journal of Botany*, 139, 449-457. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2021.02.020>
- Kusari, S., Verma, VC, Lamshoef, M., & Spitteller, M. (2012). Um fungo endofítico de *Azadirachta indica* A. Juss. que produz azadiractina. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 28 (3), 1287-1294.
- Li, G. H., Yu, Z. F., Li, X., Wang, X. B., Zheng, L. J., & Zhang, K. Q. (2007). Nematicidal metabolites produced by the endophytic fungus *Geotrichum* sp. AL4. *Chemistry & Biodiversity*, 4(7), 1520-1524. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200790131>
- Ludwig-Müller, J. (2015). Plants And Endophytes: equal partners in secondary metabolite production? *Biotechnology Letters*, 37(7), 1325-1334. <https://doi.org/10.1007/s10529-015-1814-4>
- Nisa, H., Kamili, A. N., Nawchoo, I. A., Shafi, S., Shameem, N., & Bandh, S. A. (2015). Fungal Endophytes as prolific source phytochemicals and other bioactive natural products: A review. *Microbial Pathogenesis*, 82, 50-59. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2015.04.001>
- Oliveira, J. A. S., & Gonçalves Nogueira, D. (2022). Fungos endofíticos Diaporthe: uma fonte promissora de metabólitos para a área da saúde. *Arquivos Do Mudi*, 26(1), 39-50. <https://doi.org/10.4025/arqmudi.v26i1.61089>
- Pasrija, P., Girdhar, M., Kumar, M., Arora, S., & Katyal, A. (2022). "Endophytes: and unexplored treasure to combat Multidrug resistance." *Phytomedicine Plus*, 2(2), 100249. <https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2022.100249>
- Pelaéz, F. (2005) Biological activities of fungal metabolites. In: An Z (ed), *Handbook of Industrial Mycology*. Marcel Dekker, New York, p. 49-92.
- Pereira, A.S et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [e-book]. Santa Maria. Ed. UAB/NTE/UFSM. Acesso em: 11 junho de 2022. Disponível em: [https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic\\_Computacao\\_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1](https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1).
- Pinheiro, J. B. Polonio, J. C. Orlandelli, R. C., Pamphile, J. A., & Golias, H. C. (2020). Atividade larvicida de fungos endofíticos: uma revisão. *Brazilian Journal of Development*, 6(6), 35761-35774. <https://doi.org/10.34117/bjdv6n6-205>
- Rajagopal, K., Kathiravan, G., & Karthikeyan, S. (2011). Extração e caracterização de melanina de *Phomopsis*: Um fungo felofítico isolado de *Azadirachta indica* A. Juss. *Jornal Africano de Pesquisa em Microbiologia*, 5 (7), 762-766
- Rashid, S., Charles, TC, & Glick, BR (2012). Isolamento e caracterização de novos endófitos bacterianos promotores de crescimento de plantas. *Ecologia Aplicada do Solo*, 61, 217-224. <https://doi.org/10.1016/j.apsoil.2011.09.011>
- Ruma, K., Shailasree, S., Sampath, K. K. Niranjana, S. R., & Prakash, H. S. (2011). Diversion of fungal endophytes from two endemic tree species *artocarpus hirsutus* lam. and *bateria indica* linn. of Western Ghats, India. *World Journal of Agricultural Sciences*, 7(5), 577-582.
- Santos, K. S., & de Faria Silva, L. A. (2020). Fungos endofíticos isolados do umbuzeiro (*spondias tuberosa* arruda câmara): fontes alternativas potenciais para a produção de enzimas e pigmentos naturais. *Brazilian Journal of Development*, 6(12), 103761-103774.
- Santoyo, G., Moreno-Hagelsieb, G., Del Carmen Orozco-Mosqueda, Ma., & Glick, B. R. (2016). Plant Growth-promoting bacterial endophytes. *Microbiological Research*, 183, 92-99. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2015.11.008>
- Shao-hua, W. U. You-wei, C. H. E. N., Shi-cheng, S. H. A. O. Zhi-yin, L. I., Li-yuan, Y. A. N. G., & Shao-lan, L. I. (2009). Studies on the Metabolites of *Aspergillus aculeatus* YM 311498, an Endophytic Fungus from *Azadirachta indica* A. Juss. *Natural Product Research Development*, 21(5).
- Strobel, G., & Daisy, B. (2003). Bioprospecting for Microbial Endophytes and Their Natural Products. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 67(4), 491-502. <https://doi.org/10.1128/mmbr.67.4.491-502.2003>
- Trivedi, P., Leach, J. E., Tringe, S. G., Sa, T., & Singh, B. K. (2020). Plant-microbiome interactions: from Community assembly to plant health. *Nature Reviews. Microbiology*, 18(11), 607-621. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0412-1>

Verma, V. C., Singh, S. K., & Kharwar, R. N. (2012). Histological Investigation Fungal Endophytes in Healthy Tissues of *Azadirachta indica* A. Juss. *Agriculture And Natural Resources*, 46(2), 229-237.

Wani, Z. A., Ashraf, N., Mohiuddin, T., & Riyaz-Ul-Hassan, S. (2015). Plant-endophyte symbiosis, an ecological perspective. *Applied Microbiology Biotechnology*, 99(7), 2955–2965. <https://doi.org/10.1007/s00253-015-6487-3>

Wu, S.-H., Chen, Y.-W., & Miao, C.-P. (2011). Secondary metabolites of endophytic fungus *Xylaria* sp. YC-10 of *Azadirachta indica*. *Chemistry Of Natural Compounds*, 47(5), 858–861. <https://doi.org/10.1007/s10600-011-0086-z>

Xuan, Q.-C., Huang, R., Miao, C.-P., Chen, Y.-W., Zhai, Y.-Z., Song, F., Wang, T., & Wu, S.-H. (2014). Secondary Metabolites of Endophytic Fungus *Trichoderma* sp. YM 311505 of *Azadirachta indica*. *Chemistry Of Natural Compounds*, 50(1), 139–141. <https://doi.org/10.1007/s10600-014-0891-2>

Yan, X., Sikora, R.A., & Zheng, J. (2011). Potencial uso de fungos endofíticos de pepino (*Cucumis Sativus* L.) como agentes de tratamento de sementes contra o nematoide das galhas *Meloidogyne Incognita*. *Jornal da Universidade de Zhejiang CIÊNCIA B*, 12 (3), 219–225. <https://doi.org/10.1631/jzus.b1000165>