



Universidade de Brasília

**FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE FARMÁCIA**

ANA CAROLINA LIMA

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE
DO EXTRATO DE FUNGO ENDOFÍTICO**

BRASÍLIA, DF

2017

ANA CAROLINA LIMA

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE
DO EXTRATO DE FUNGO ENDOFÍTICO**

**Trabalho apresentado ao curso de graduação
em Farmácia da Universidade de Brasília,
como requisito parcial para aprovação na
disciplina de Trabalho de Conclusão de
Curso.**

Docente Orientadora: Prof. Dra. Maria de Fátima Borin

Coorientadora: Laíza Magalhães de Araújo

BRASÍLIA, DF

2017

ANA CAROLINA LIMA

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE
DO EXTRATO DE FUNGO ENDOFÍTICO**

Brasília, 03 / 07 / 2017

Profa. Dra. Maria de Fátima Borin
Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade de Brasília-UnB
Orientadora

Prof. Dr. Luiz Alberto Simeoni
Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade de Brasília-UnB
Comissão examinadora

BRASÍLIA, DF

2017

“A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho original (*Albert Einstein*).”

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Dra. Maria de Fátima Borin, pela generosidade na transmissão do conhecimento, paciência e compreensão comigo.

À minha coorientadora MSc. Laíza Magalhães de Araújo por toda disponibilidade, paciência e contribuição na realização dos ensaios.

Aos meus pais, irmão, namorado e amigas, pelas palavras de incentivo, carinho e amor.

Aos meus familiares por todo o apoio.

Aos meus colegas de laboratório Karina Costa, Daniela Gurgel, Michelly Ribeiro, Palloma Soares e Hanna Santana pela ajuda durante a pesquisa.

A todos do Laboratórios de Farmacologia Molecular, Controle da Qualidade e de Produtos Naturais.

Ao Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e ao Fundo Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FNDCT), pelo auxílio financeiro a este projeto (Processo 407851/2013-5).

RESUMO

O estresse oxidativo está associado a diversas patologias e pode levar à formação de compostos potencialmente nocivos ao nosso organismo. Este processo resulta do desequilíbrio entre a produção de moléculas oxidantes e a ação do sistema antioxidante, e tem como consequência a indução de danos celulares causados principalmente pelas espécies reativas de oxigênio (EROs). A fim de evitar que ocorra o estresse oxidativo, é fundamental que exista um equilíbrio entre as ERO produzidas e a ação de moléculas antioxidantes no organismo. Moléculas antioxidantes são substâncias que possuem capacidade de retardar, prevenir ou reverter o dano oxidativo, e a terapia antioxidante pode ser usada para o tratamento ou prevenção de doenças. Devido a isto, a pesquisa de novas fontes de compostos com atividade antioxidante é importante para a descoberta de moléculas com potencial de aplicação terapêutica. Dentre as possíveis fontes para obtenção de produtos naturais encontram-se os fungos endofíticos, capazes de produzir uma ampla variedade de metabólitos bioativos, como os polifenóis e flavonoides.

Palavras-chave: Estresse oxidativo; peroxidação lipídica; antioxidantes; fungos endofíticos; polifenóis e flavonoides.

ABSTRACT

Oxidative stress is associated with several pathologies and can lead to the formation of potentially harmful compounds in our body. This process results from the imbalance between oxidant molecules and antioxidants, and has as consequence the induction of cellular damage caused mainly by reactive oxygen species (ROS). In order to prevent oxidative stress from occurring, it is essential that there is a balance between ROS produced and the action of antioxidant molecules in the body. Antioxidant molecules are substances that have the ability to delay, prevent or reverse oxidative damage, and antioxidant therapy can be used to treat or prevent disease. Thus, the research of new sources of compounds with antioxidant activity is important for the discovery of molecules with potential of therapeutic application. Among the possible sources for obtaining natural products are the endophytic fungi, capable of producing a wide variety of bioactive metabolites, such as polyphenols and flavonoids.

Keywords: Oxidative stress; lipid peroxidation; antioxidants; endophytic fungi; polyphenols and flavonoids.

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1. Formação de EROs no meio intracelular.

Figura 2. Principais causas para a produção de radicais livres (estresse oxidativo), potenciais alvos celulares e suas consequências.

Figura 3. Etapas do processo de peroxidação lipídica.

Figura 4. Estrutura química básica e sistema de numeração dos flavonoides.

Tabela 1. Antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ERO	Espécie Reativa de Oxigênio
MDA	Malondialdeído
4-HNE	4-hidroxinonenaldeído
UV	Ultravioleta
PUFAs	Ácidos graxos poli-insaturados
AIDS	Síndrome de imunodeficiência adquirida
LOOH	Hidroperóxido lipídico
ATP	Trifosfato de adenosina

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	iii
RESUMO	iv
ABSTRACT	v
LISTA DE FIGURAS E TABELAS	vi
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	vii
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Estresse oxidativo e doenças relacionadas	1
1.2. Peroxidação lipídica	5
1.3. Antioxidantes	8
1.4. Produtos naturais e fungos endofíticos	11
2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	16

1. INTRODUÇÃO

1.1. Estresse oxidativo e doenças relacionadas

As espécies reativas do oxigênio (EROs) compreendem moléculas de oxigênio com elétrons desemparelhados, ou moléculas não radicalares altamente reativas, e são geradas por vários fatores exógenos e endógenos, incluindo a exposição à radiação UV, estresse oxidativo, tabagismo, processos metabólicos normais (SCHARFFETTER-KOCHANNEK et al., 2000), dieta inadequada, consumo de álcool, exercício físico realizado de maneira extrema e condições ambientais consideradas inadequadas (temperatura elevada, poluição ambiental). Além disso, a produção de EROs pode ser desencadeada por condições psicológicas que provocam estresse emocional (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2010).

O oxigênio molecular apresenta a tendência de receber um elétron de cada vez, resultando na formação de compostos intermediários altamente reativos, como o ânion radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o radical hidroxila (OH^{\cdot}) (Figura 1) (KVIECINSKI, 2008).

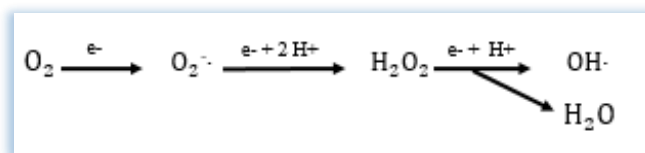


Figura 1. Formação de EROs no meio intracelular. Extraído de KVIECINSKI, 2008.

Nas moléculas, os elétrons geralmente se reúnem em pares, o que representa uma configuração mais estável do que aquela em que os elétrons estão desemparelhados. O desemparelhamento de elétrons da última camada proporciona uma alta reatividade às moléculas, favorecendo a ocorrência de reações em cadeia que desestabilizam o equilíbrio molecular (ISHIMOTO, 2008). No organismo, os intermediários reativos formados

provêm de condições fisiológicas do metabolismo celular aeróbio, em que o O_2 sofre redução tetravalente, com aceitação de quatro elétrons, resultando na formação de H_2O (BARBOSA, 2008).

O radical hidroxila ($OH\cdot$) possui meia-vida curta e é considerado uma das EROs mais reativas e que pode causar maior dano aos sistemas biológicos, reagindo por abstração do hidrogênio, adição ou transferência de elétrons. Pode ser gerado por meio da reação do H_2O_2 com metais de transição ou pela homólise da água por exposição à radiação ionizante. O ânion radical superóxido consegue mediar inúmeras reações oxidativas em cadeia e também é um precursor para muitas outras EROs. A ausência de elétrons desemparelhados na última camada faz com que o H_2O_2 seja um metabólito do oxigênio prejudicial por participar da reação que produz o $OH\cdot$ (NORDBERG, ARNÉR, 2001; CUI et al., 2004). Além disso, a partir do O_2 e do H_2O_2 outras EROs podem ser formadas, como o radical hidroperoxila ($HO_2\cdot$), radical alcoxila ($RO\cdot$), radical peroxila ($ROO\cdot$), entre outros (SOARES, 2013).

Em sistemas biológicos, a maioria dos radicais livres são derivados do oxigênio, o qual é fundamental para organismos aeróbios devido ao seu importante papel na obtenção de energia na forma de ATP, por meio da cadeia respiratória como acceptor final de elétrons (HALLIWELL, 2007).

As fontes primárias da produção endógena das espécies reativas compreendem as mitocôndrias, a membrana plasmática, o retículo endoplasmático e os peroxissomas (MOLDOVAN; MOLDOVAN, 2004), por meio de uma variedade de mecanismos, incluindo reações enzimáticas ou auto-oxidação de vários compostos (AYALA; MUÑOZ; ARGÜELLES, 2014), sendo que a mitocôndria corresponde a uma das principais fontes, através da sua cadeia transportadora de elétrons (BARRA et al., 2010).

Essas espécies reativas possuem funções fisiológicas, tais como fagocitose, sinalização intracelular, atuação na função imune, regulação do crescimento celular e participação na síntese de substâncias biológicas. Contudo, a alta reatividade e o excesso de EROs acabam provocando uma série de efeitos nocivos e pode levar a manifestação de diversas doenças (SÁ et al., 2012).

Além dos vários danos aos componentes celulares, há situações em que o aumento intracelular dos níveis oxidantes ocasiona ativação de vias específicas de sinalização, que acabam tendo influência sobre numerosos processos celulares (FINKEL e HOLBROOK, 2000). A reatividade das EROs pode ser influenciada por alguns fatores, como: 1) o local onde a espécie reativa é gerada; 2) a vulnerabilidade de uma biomolécula à oxidação; e 3) a disponibilidade de íons metálicos que se associam a uma biomolécula (EVANS et al., 2004).

O desequilíbrio dos sistemas pró-oxidantes e antioxidantes é conhecido como estresse oxidativo. Geralmente, ocorre quando a produção de substâncias pró-oxidantes consegue ultrapassar a capacidade de defesa dos antioxidantes, gerando danos oxidativos ao metabolismo, e em casos mais graves pode chegar a causar morte celular (SHILS et al., 2009).

Assim, o estresse oxidativo pode ser amplamente definido como um desequilíbrio entre a produção de moléculas oxidantes e a capacidade antioxidante da célula para prevenir o acontecimento de lesões. Este processo tem sido implicado num grande número de doenças crônicas e agudas, incluindo doenças como a aterosclerose, fibrose pulmonar, doenças neurodegenerativas, catarata, e também tem sido considerado importante na síndrome metabólica (THANNICKAL; FARNBURG, 2000).

O desenvolvimento do câncer também pode estar relacionado ao dano oxidativo, uma vez que as EROs podem promover danos celulares, como por exemplo, por reações

com o ácido desoxirribonucleico (DNA) que podem alterar as fitas de DNA, levando à desregulação do ciclo celular. Esses danos mediados pelas EROs podem dar início à proliferação de células cancerígenas, que são capazes de interromper ou modificar a função celular habitual (PIETTA, 2000; WOOTTON-BEARD; MORAN; RYAN, 2011).

No processo de envelhecimento, ocorre a instalação de um estado de estresse oxidativo, e há um aumento na quantidade de proteínas, carboidratos, lipídeos e ácidos nucleicos oxidados, especialmente quando há um declínio do metabolismo mitocondrial de ATP (trifosfato de adenosina) e aumento da produção de espécies reativas (STADTMAN, 2006; VIÑA et al., 2006; PEPPA; URIBARRI; VLASSARA, 2008; SPITELLER, 2010). As EROs podem também estar envolvidas na patogênese de processos inflamatórios e, por consequência, aumentam o dano tecidual (HENSLEY et al., 2000).

Alguns estudos demonstraram que o estresse oxidativo contribui para o desenvolvimento e progressão do diabetes, sendo o quadro hiperglicêmico o principal responsável pela formação de espécies reativas (JOHANSEN, 2005). No diabetes, a capacidade antioxidante endógena dos indivíduos é comprometida e provoca dificuldade na remoção das EROs (REIS et al., 2008).

Portanto, o estresse oxidativo está relacionado a inúmeras doenças com distintas consequências (FERREIRA et al., 2009), como apresentado na Figura 2.



Figura 2. Principais causas para a produção de espécies reativas de oxigênio (instalação do estresse oxidativo), potenciais alvos celulares e suas consequências. Adaptado de FERREIRA et. al., 2009.

1.2. Peroxidação lipídica

O estresse oxidativo é capaz de provocar uma alteração dos lipídeos que é conhecida como peroxidação lipídica (GUTTERIDGE, 2010). A peroxidação lipídica é um processo que modifica a fluidez das membranas de células e organelas, promovendo uma menor seletividade no transporte iônico, o que influencia a sinalização transmembrana e modifica o transporte celular (DELL'ANNA et al., 2007).

Esse processo é conhecido por provocar uma deterioração oxidativa dos ácidos graxos poli-insaturados, que são aqueles que possuem ligações duplas entre carbonos. Eles são encontrados nas membranas celulares e também em organelas (mitocôndrias, peroxissomas) e, por estarem presentes em grandes quantidades, podem ser transformados em peróxidos (BELLÓ, 2002). O excesso de espécies reativas pode desencadear uma reação em cascata nos lipídeos, que está envolvida no processo patológico de diversas doenças (FERRARI, FRANÇA, HONORIO, 2009; GUTTERIDGE, HALLIWELL, 2010).

A peroxidação lipídica ocorre em três estágios, iniciação, propagação e terminação. Na etapa de iniciação, ocorre o ataque de uma ERO ($\text{OH}\cdot$), que sequestra um átomo de hidrogênio ($\text{H}\cdot$) de um grupo metileno da cadeia de um ácido graxo poli-insaturado, deixando um elétron desemparelhado no carbono. Assim, ocorre a interação do ácido graxo insaturado com o oxigênio, dando início a formação de um radical lipídico e, através de uma estabilização por rearranjo molecular, é formado um dieno conjugado. O carbono radicalar do dieno conjugado é capaz de reagir com o oxigênio molecular, formando, então, o radical peroxila. A formação deste radical possibilita a reação com outra molécula de lipídeo, através da retirada do $\text{H}\cdot$, na qual o carbono radicalar sofre uma nova organização estrutural, reagindo com O_2 e formando novas espécies reativas, o que corresponde a etapa de propagação (Figura 3) (BARREIROS, DAVID, 2006; JAIRAM, UCHIDA, NARAYANASWAMI, 2012).

No estágio de terminação, o radical peroxila reage com o $\text{H}\cdot$ sequestrado, resultando na formação do hidroperóxido lipídico (LOOH) que pode sofrer quebra (Figura 3). Os lipídeos podem ser degradados em vários produtos, incluindo alcanos, alcenos, hidroxialcenos, cetonas, aldeídos, entre outros. Essa quebra culmina na produção de aldeídos como o malondialdeído (MDA) e 4-hidroxinonenalaldeído (4-HNE) (BARREIROS; DAVID; 2006).

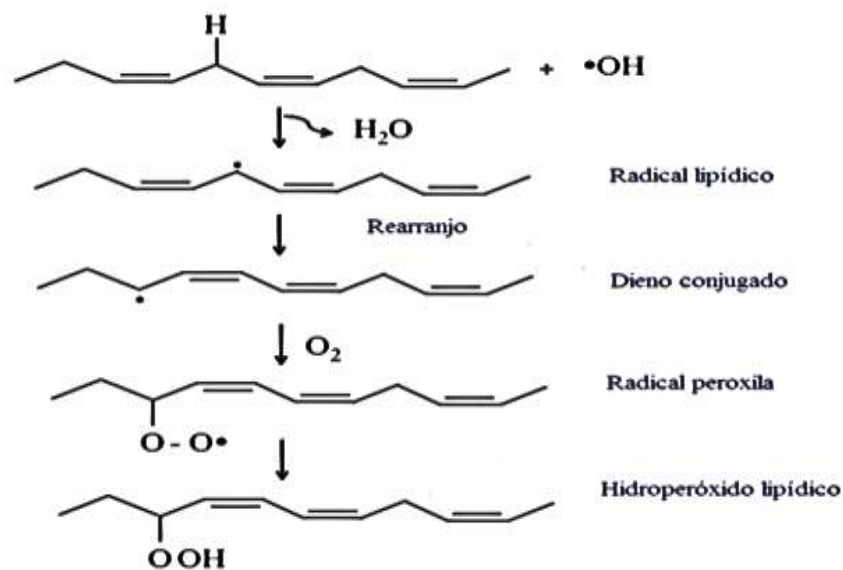


Figura 3. Etapas do processo de peroxidação lipídica. Adaptado de JAIRAM, UCHIDA, NARAYANASWAMI, 2012.

A partir de reações dos produtos da peroxidação lipídica com outras moléculas do organismo, os produtos secundários da peroxidação lipídica são formados. Um exemplo é o MDA que reage com o grupo amina de purinas, sendo considerado um marcador da lesão oxidativa do plasma (ROSA et al., 2013). Já o 4-HNE faz diversas reações, como com a guanosina (VASCONCELOS et al., 2007).

Os aldeídos resultantes da peroxidação lipídica são capazes de provocar modificações em várias moléculas, como proteínas e DNA, e podem desempenhar um papel fundamental em diversos processos celulares, além de participarem de reações secundárias prejudiciais, promovendo a ligação cruzada intramolecular ou intermolecular de proteínas/DNA, que conseguem induzir alterações nas propriedades bioquímicas de biomoléculas, e facilitam o desenvolvimento de várias manifestações patológicas (AYALA; MUÑOZ; ARGÜELLES, 2014).

Por esta razão, a peroxidação lipídica é a maior fonte de produtos citotóxicos, e os ácidos graxos poli-insaturados (PUFAs) sofrem com esse processo na célula,

principalmente o ácido linoleico, o ácido araquidônico e o ácido docosa-hexanoico (TONINI, 2008). Alguns PUFAs possuem um papel importante e o seu consumo pode trazer benefícios, como o efeito antiinflamatório (FRANCO, 2007). Devido aos danos causados pela peroxidação lipídica é interessante associar o consumo de PUFAs com compostos que possuam atividade antioxidante, por exemplo vitamina E, C ou polifenóis (SHILS et al., 2009).

É fundamental que ocorra a inibição do processo de oxidação de moléculas biológicas induzido pela ação de EROs , uma vez que a evolução de inúmeras doenças está associada com um aumento progressivo dos níveis de produtos da peroxidação lipídica e de proteínas que são modificadas ao longo do processo (NIKI, 2012). Os processos oxidativos podem ser evitados através da modificação das condições ambientais ou pela utilização de compostos com propriedades antioxidantes (ALVES et al., 2010).

1.3. Antioxidantes

Devido a uma produção contínua de EROs durante os processos metabólicos, os organismos possuem sistemas antioxidantes de defesa, visando à proteção, limitando os níveis intracelulares das espécies reativas, como também contam com sistemas de reparação, que previnem o acúmulo de moléculas alteradas por oxidação e tentam controlar os danos (BARRA et al., 2010).

O sistema antioxidante do organismo é composto por enzimas e antioxidantes não enzimáticos (Tabela 1), sendo que o sistema enzimático é o primeiro a atuar. A maioria dos antioxidantes não enzimáticos provém da alimentação, como vitaminas lipossolúveis, que atuam como cofatores de reações enzimáticas, produtos naturais (compostos fenólicos) e produtos sintéticos (GOMES et al., 2013).

Tabela 1. Antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos

Antioxidantes enzimáticos	Antioxidantes não enzimáticos
Glutationa peroxidase	Vitaminas A, C e E
Catalase	Ácido ascórbico
Metionina redutase	Flavonoides
Superóxido dismutase	Betacaroteno

A neutralização das espécies reativas pode ocorrer através dos antioxidantes naturais, que são produzidos em processos que ocorrem habitualmente no organismo. O controle do nível das enzimas antioxidantes é fundamental, pois essas atuam em conjunto para remover várias EROs produzidas, reagindo assim contra os compostos oxidantes e protegendo as células e os tecidos (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2007; COVARRUBIAS et al., 2008). Quando há uma produção exacerbada de EROs e o sistema antioxidante se sobrecarrega, ocorre a instalação do estresse oxidativo (VASCONCELOS et al., 2007; ALVES et al., 2010). Qualquer distúrbio que tem a capacidade de provocar um desequilíbrio no sistema pró-oxidante ou antioxidante pode ser promotor de um dano oxidativo (ANTOLOVICH et al., 2002; VASCONCELOS et al., 2007; HALLIWELL, 2007).

Para o reforço da proteção natural, faz-se uso de compostos exógenos, como antioxidantes (incluindo algumas vitaminas) e compostos fenólicos, limitando assim as reações oxidativas (HIRATA; SATO; SANTOS, 2004).

Logo, o consumo de substâncias antioxidantes obtidos na dieta diária pode produzir uma função protetiva contra os danos causados pelos processos oxidativos. Essas substâncias são capazes de atuar por alguns diferentes mecanismos com o intuito de proteger o nosso organismo (VASCONCELOS et al., 2014), tais como:

- Impedir a formação de espécies reativas pela inibição das reações em cadeia.
- Interceptar os radicais gerados pelo metabolismo celular ou por fontes exógenas.
- Reparar as lesões causadas pelos radicais.
- Adaptar o organismo à presença das EROs.

Os antioxidantes exógenos são considerados compostos essenciais para prevenir e combater patologias que têm o estresse oxidativo como condição associada (ZIMMERMANN, KIRSTEN, 2008).

Doenças relacionadas ao estresse oxidativo, como a artrite, malária, progressão de AIDS em pacientes soropositivos (HIV+), asma, intoxicação com xenobióticos, podem estar interligadas aos danos que as espécies reativas de oxigênio são passíveis de produzir (DEGÁSPARI; WASZCZYNSKYJ, 2004; VASCONCELOS et al., 2007) e o uso de compostos antioxidantes nestes casos pode se fazer pertinente.

No caso do câncer, a regulação do estresse oxidativo por antioxidantes pode suprimir os genes envolvidos na replicação de células cancerígenas e, assim, inibir sua proliferação. A diminuição do estresse oxidativo através do tratamento com antioxidantes também pode ser de grande importância para reduzir complicações decorrentes do diabetes (PIETTA, 2000; WOOTTON-BEARD; MORAN; RYAN, 2011), e antioxidantes são substâncias utilizadas também para prevenir os sinais típicos do envelhecimento (MUKHERJEE et al., 2011).

Estes compostos podem ainda retardar ou inibir a oxidação de lipídeos, além de outras moléculas, evitando o início ou propagação das reações de oxidação em cadeia. Dentre as substâncias com atividade antioxidante, os compostos fenólicos destacam-se por suas propriedades, sendo capazes de agir como inibidores em vários processos, por conseguirem sequestrar e neutralizar as espécies reativas de oxigênio (DEGÁSPARI e WASZCZYNSKYJ, 2004).

Na peroxidação lipídica, os antioxidantes podem agir pontualmente no estágio de terminação ou de iniciação, impedindo, por meio da inativação enzimática, ou acelerando o estágio de terminação, pois podem reagir com as EROs e contribuir para a formação de produtos considerados inativos (SILVA, 2002).

Assim, os antioxidantes atuam de diferentes formas para diminuir o estresse oxidativo, as quais incluem a supressão da formação de espécies reativas através da inibição de enzimas ou sequestro de íons metálicos envolvidos na produção de radicais livres, a redução de EROs e o aumento da atividade de outras defesas antioxidantes (NOGUSHI e NIKI, 2000; PIETTA, 2000).

1.4. Produtos naturais e fungos endofíticos

A utilização de fontes naturais é de extrema importância para a busca de novos fármacos. Segundo Newman e Cragg (2007), aproximadamente 63% e 75% dos novos fármacos aprovados entre 1981 e 2006 são oriundos de produtos naturais ou derivados de produtos naturais, e atualmente há vários novos compostos provenientes desses produtos em fase de desenvolvimento clínico (SPECIAN et al., 2014).

Os produtos naturais produzidos por microrganismos representam uma fonte ainda pouco explorada de estruturas químicas que podem apresentar atividade de interesse biológico (SUBRAMANIAN et al., 2006). Dentre esses microrganismos encontram-se os endófitos, que colonizam o interior das plantas sem causar efeitos negativos evidentes. A maior parte das espécies de plantas existentes na terra consegue hospedar um ou mais endófitos, que podem produzir uma rica variedade de metabólitos (STROBEL et.al.,2004).

Os microrganismos endofíticos vivem nos tecidos da planta hospedeira em relações que podem variar de simbiótica a patogênica. Em relação simbiótica, o microrganismo

pode ajudar a planta hospedeira, produzindo inúmeras substâncias que atuam na defesa da planta hospedeira contra possíveis patógenos (ZHANG; SONG; TAN, 2006; LIN et al., 2007; GUO et al., 2008) e que também podem ser de uso potencial para as áreas da agricultura e da indústria (LIN et al., 2007, GUO et al., 2008).

Estima-se que há cerca de 1 milhão de endófitos diferentes, mas poucos já foram estudados (QIN et al., 2011). Os fungos são os mais frequentemente isolados, sendo que no período de 2008 a 2009 as pesquisas com fungos endofíticos levaram à descoberta de mais de 100 novos produtos naturais, evidenciando a expansão dessa área (ALY; DEBBAB; PROKSCH, 2011).

Ainda tem sido salientado que novas moléculas produzidas por endófitos (51%) e seus extratos contendo atividades biológicas (80%) ocorrem em número consideravelmente mais elevado do que as produzidas por microrganismos do solo (38% das novas moléculas e 64% de extratos bioativos) (SCHULZ et al., 2002; YANG et al., 2012).

Os fungos são de grande interesse para a produção de novos fármacos, sendo responsáveis pela produção de substâncias com atividade antibacteriana, antifúngica e anticancerígena (GUNATILAKA, 2006), agentes redutores do colesterol, agentes imunossupressores (DEMAIN, 1999; NEWMAN; CRAGG; SNADER, 2000), ou ainda com atividades hormonais, citotóxicas (SILVA, 2014), antivirais, antiparasitárias, inibidores enzimáticos, agentes estimulantes da mobilidade gástrica, inseticidas, entre outras (DEMAIN, SANCHEZ, 2009).

Os fungos endofíticos também podem contribuir atuando como agentes de biotransformação, sendo importante em processos biotecnológicos, produzindo moléculas biotransformadas que normalmente não são obtidas a partir da síntese convencional realizada em laboratório (BORGES et al., 2009).

Os fungos endófitos são capazes de fornecer uma ampla variedade de metabólitos, que incluem alcaloides, terpenóides, esteróides, xantonas, quinonas, polifenóis, flavonoides, benzopironas, tetralonas, isocumarinas entre outros. (LIU et al., 2007).

Um dos gêneros de fungos endofíticos que é considerado uma fonte rica de metabólitos secundários bioativos é o gênero *Phomopsis*, que pode ser isolado da planta *Bauhinia variegata*, podendo produzir metabólitos com estruturas diferentes e diversas atividades biológicas, dentre elas antifúngicos, antimaláricos e herbicidas (CORRADO, RODRIGUES, 2004; NATH et al., 2012).

As plantas pertencentes ao gênero *Bauhinia* são capazes de produzir polifenóis e flavonoides, metabólitos que possuem atividade antioxidante e diversas outras ações biológicas (MESQUITA, 2012; BUER, DJORDJEVIC, 2010).

Os polifenóis são metabólitos secundários produzidos tanto em plantas quanto em fungos, podendo ser moléculas simples, como os ácidos fenólicos, ou complexas. Os compostos fenólicos podem ser divididos em não flavonoides e flavonoides (NACZK, SHAHIDI, 2004). Os polifenóis possuem uma estrutura química comum, que é derivada do benzeno, ligada a um grupo hidrofílico. Partindo dessa estrutura comum, podem apresentar variações na forma com que os anéis polifenólicos ligam-se uns aos outros, e assim adquirem diferentes classificações. Os polifenóis destacam-se por seus mais variados efeitos biológicos, como sequestro de EROs, modulação da atividade de algumas enzimas específicas, inibição da proliferação celular e ainda têm potencial como agente antibiótico, antialérgico e anti-inflamatório (MANACH et al., 2004).

Dentre os polifenóis, os flavonoides têm grande importância devido as suas atividades fisiológicas e farmacológicas diversificadas, como estrogênica, antitumoral, antimicrobiana (NAZARI et al., 2011) e hepatoprotetora (LEE et al., 2003). Possuem ainda

relevante atividade antioxidante e podem ser usados como tratamento auxiliar contra diversas patologias (LIU et al., 2007).

Há registro de que mais de 8.000 tipos de flavonoides já identificados; são produtos naturais que estão extensamente distribuídos no reino vegetal (PIETTA, 2000). Eles pertencem a um grupo diversificado, são considerados como de baixo peso molecular e podem ter efeitos biológicos (SOLANKI et al., 2015), trazendo grandes benefícios à saúde, uma vez que conseguem agir como sequestradores de espécies reativas e algumas vezes como quelantes de metais (SOARES, 2002).

A estrutura química dos flavonoides favorece a inibição das reações que envolvem as EROs. Essa estrutura consiste em um núcleo fundamental, o qual é constituído de quinze átomos de carbono arranjados em três anéis (C6-C3-C6), sendo dois anéis fenólicos substituídos (A e B) e um pirano (C) (Figura 4) (DI CARLO et al., 1999; DORNAS et al., 2007). Essa estrutura, apresenta dois anéis aromáticos, A e B, cuja junção ocorre por três átomos de carbono, o que resulta na formação de um anel heterocíclico, chamado de anel C, que pode sofrer modificações, originando as diferentes classes de flavonoides (flavonóis, flavonas, flavanonas, isoflavonas e antocianidina). As possíveis substituições nos anéis A e B podem formar diferentes compostos dentro de cada classe de flavonoides (ANGELO; JORGE, 2007).

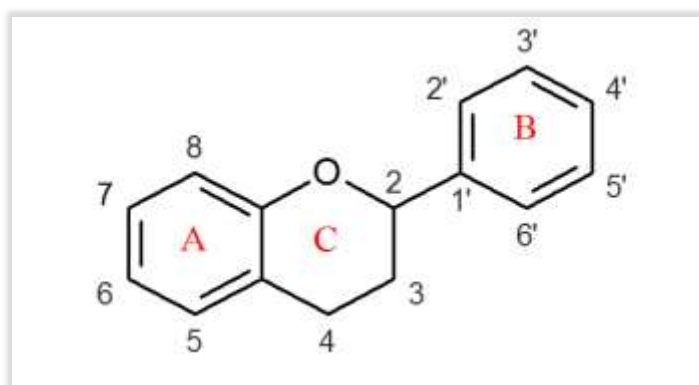


Figura 4. Estrutura química básica dos flavonoides. Adaptado de DORNAS et al., 2007.

As substituições, o número e as posições em que as substituições podem ocorrer influenciam no processo de eliminação de radicais e na quelatação de metais, pois a atividade desses compostos está relacionada justamente com a sua estrutura química, o que também influencia nos mecanismos de ação (HEIM et.al, 2002).

A ação antioxidante dos flavonoides é capaz de minimizar os efeitos ocasionados pela peroxidação lipídica, além de reduzir danos à agregação de plaquetas, agir na ativação dos sistemas de enzimáticos, incluindo ciclooxygenases e lipoxigenases. Os flavonoides conseguem atuar no estágio de iniciação da peroxidação lipídica, bem como interromper a reação em cadeia de radicais, terminando com a etapa de propagação (SILVA, 2013). Outros mecanismos de ação que resultam numa ação antioxidante desses compostos são a redução da formação de EROs, a eliminação dos precursores dos radicais, inibição da xantina oxidase e elevação dos níveis de antioxidantes endógenos (HARMAN, 2003).

Portanto, flavonoides compõem uma importante classe de compostos fenólicos com propriedades farmacológicas, e apresentam efeitos favoráveis sobre problemas cardiovasculares, processos inflamatórios (SILVA, 2014), tratamento de trombose (FREEDMAN et al., 1998), doenças renais (HAHN et al. 1999), doenças cerebrovasculares (GUPTA et al. 2003) e amenizam outros processos envolvendo EROs (SIMÕES, SCHENKEL, 2002).

Os antioxidantes são, portanto, substâncias que são capazes de retardar, prevenir ou reverter o dano oxidativo a uma molécula (KARAMAN et al., 2010), mostrando, assim, atividade promissora já conhecida para prevenir diversas doenças que podem trazer complicações severas à vida humana.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGARWAL, A.; GUPTA, S.; SHARMA, R.K. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol*. v. 3, p. 28, 2005.

ALVES, C.Q.; DAVID, J.M.; DAVID, J.P.; BAHIA, M.V.; AGUIAR, R.M. Métodos para determinação de atividade antioxidante *in vitro* em substratos orgânicos. *Quim Nova*, v. 33, n. 10, p. 2202-2210, 2010.

ALY, A.H.; DEBBAB, A.; PROKSCH, P. Fungal endophytes: Unique plant inhabitants with great promises. *Applied Microbiology and Biotechnology*, v. 90, n. 6, p. 1829–1845, 2011.

ANGELO, P.M.; JORGE, N. Compostos fenólicos em alimentos – Uma breve revisão. *Revista Instituto Adolfo Lutz*, v. 66, n. 1, p. 1-9, 2007.

ANTOLOVICH, M.; PRENZLER, P.D.; PATSALIDE, E. Methods for testing antioxidant activity. *Analyst*, v. 127, p. 183-198, 2002.

AYALA, A.; MUÑOZ, M.F.; ARGÜELLES, S. Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 201, p. 31, 2014.

BARBOSA, D.B. Avaliação das atividades antimicrobiana, antioxidante e análise preliminar da mutagenicidade do extrato aquoso das folhas de *Anacardiumhumile* St. Hill.

(Anacardiaceae) . Minas Gerais, 2008. Dissertação. Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Genética e Bioquímica.

BARRA, K. et al. Estresse oxidativo: conceito , implicações e fatores modulatórios
Oxidative stress : concept , implications. Rev. Nutr., Campinas, v. 23, n. 4, p. 629–643,
2010.

BARREIROS, A.L.B.S.; DAVID, J.M.; DAVID, J.P. Estresse oxidativo: Relação entre
geração de espécies reativas e defesa do organismo. Química Nova, v. 29, n. 1, p. 113–123,
2006.

BELLÓ, A. Dano Oxidativo e Regulação Biológica pelos Radicais Livres. In: MARRONI,
N. P. et al. Estresse Oxidativo e Antioxidantes. Porto Alegre: Editora Ulbra., p.15-19,
2002.

BORGES, W.S.; BORGES, K.B.; BONATO, P.S.; PUPO, M. T. Endophytic Fungi:
Natural Products, Enzymes and Biotransformation Reactions. Current Organic Chemistry,
v. 13, n. 12, p. 1137-1163, 2009.

BUER, C.S.; IMIN, N.; DJORDJEVIC, M.A. Flavonoids: New roles for old molecules.
Journal of Integrative Plant Biology, v. 52, n. 1, p. 98–111, 2010.

CORRADO, M.; RODRIGUES, K.F. Antimicrobial evaluation of fungal extracts produced
by endophytic strains of *Phomopsis sp.* Journal Basic Microbiol, v. 44, p. 157-160, 2004.

COVARRUBIAS, L.; et al. Function of reactive oxygen species during animal development: Passive or active? *Developmental Biology*, v. 320, p. 1-11, 2008.

CUI, K.; LUO, X.; XU, K.; MURTHY, M.R.V. Role of oxidative stress in neurodegeneration: recent developments in assay methods for oxidative stress and nutraceutical antioxidants. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, v. 28, p. 771-799, 2004.

DEGÁSPARI, C.H.; WASZCZYNSKYJ, N. Propriedades Antioxidantes De Compostos Fenólicos. *Visão Acadêmica, Curitiba*, v. 5, n. 1, p. 33–40, 2004.

DELL'ANNA, M.L. et al. Membrane lipid alterations as a possible basis for melanocyte degeneration in vitiligo. *The Journal of investigative dermatology*, v. 127, n. 5, p. 1226–33, 2007.

DEMAIN, A.L, SANCHEZ, S. Microbial drug discovery: 80 years of progress. *Journal Antibiotical*, v.62, p. 5-16, 2009.

DI CARLO G., MASCOLO N., IZZO A. A., CAPASSO F. Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. *Life Science*, v. 65, n. 4, p. 1999.

DORNAS, W.C; OLIVEIRA, T.T; RODRIGUES, D.T.T.; SANTOS, A.F.; NAGEM, T.J. Flavonóides: potencial terapêutico no estresse oxidativo. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl. Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences*, v. 28, n.3, p. 241- 249, 2007.

EVANS, M.D; DIZDAROGLU M.; COOKE, M.S. Oxidative DNA damage and disease: induction, repair and significance. *Mutat Res* v.567, n.1, p.1-61, 2004.

FERRARI, C.K.B.; FRANÇA, E.L.; HONORIO, A.C. Nitric oxide, health and disease. *Journal Appl Biomed*, v.7, p.163-173, 2009.

FERREIRA, I.C.F.R., BARROS L., & ABREU, R.M.V. Antioxidants in wild mushrooms. *Current Medicinal Chemistry*, v. 16, p. 1543-1560, 2009.

FINKEL T.; HOLBROOK, N.J. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Insight Review Articles*, p. 239-247, 2000.

FRANCO, L.D.P. Dieta hiperlipídica e exercício físico: consequências sobre o metabolismo e a peroxidação lipídica - estudo em modelo animal. *Dissertação Mestrado*, 2007. Universidade Estadual Paulista.

FREEDMAN J.E. et al. Impaired platelet production of nitric oxide predicts presence of acute coronary syndromes. *Circulation*; v. 98, n. 15, p. 1481-1486, 1998.

GOMES, G. et al. Método de Avaliação da Defesa Antioxidante: Uma Revisão de Literatura *Methods of the Antioxidant Defense: A Literature Review*. *Unopar Cient Ciênc Biol Saúde*, p. 231–238, 2013.

GUTTERIDGE, J.M; HALLIWELL B. Antioxidants:molecules, medicines, and myths. Biochem Biophys Res Commun, v.394, n.4, p.561-564, 2010.

SÁ, S.G.P. et al. Fenóis totais , flavonoides totais e atividade antioxidante de Selaginella convoluta (Arn.) Spring (Selaginellaceae). Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences, v. 33, n. 4, p. 561–566, 2012.

GUNATILAKA, A.A.L. Natural Products from Plant-Associated Microorganisms: Distribution. Structural Diversity, Bioactivity, and Implications of Their Occurrence. Journal Natural Products, v. 69, p. 509-526, 2006.

GUO, B.; WANG, Y.; SUN, X.; TANG, K. Bioactive natural products from endophytes: a review. Applied Biochemistry and Microbiology, v.44, p. 136-142, 2008.

GUPTA R.; SINGH M.; SHARMA, A. Neuroprotective effect of antioxidants on ischaemia and reperfusion-induced cerebral injury. Pharmacol Research; v.48, n. 2, p. 209-215, 2003.

GUTTERIDGE, J. M. C.; HALLIWELL, B. Antioxidants: Molecules, medicines, and myths. Biochemical and Biophysical Research Communications, v. 393, n. 4, p. 561–564, 2010.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. Free Radicals in Biology and Medicine; Oxford University Press: Oxford, v.4, 2007.

HALLIWELL, B. Free radicals and antioxidants - *quo vadis?* Trends in Pharmacological Sciences, v. 32, n. 3, 2011.

HARMAN D. The free radical theory of aging. Antioxid Redox Signal, v.5, n.5, p.557-561, 2003.

HEIM, K.; TAGLIAFERRO, A.; BOBILYA, D. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. The Journal of Nutritional Biochemistry, v.13, n.10, p. 572-584, 2002.

HENSLEY K., et al. Reactive oxygen species, cell signaling and cell injury. Free Rad. Biol. Med, v.28, p. 1456-1462, 2000.

HIRATA, L.L.; SATO, M.E.O.; SANTOS, C.A.D.M. Radicais livres e o envelhecimento cutâneo. Acta Farmaceutica Bonaerense, v. 23, n. 3, p. 418-424, 2004.

ISHIMOTO, E.Y. Efeito hipolipemiante e antioxidante de subprodutos da uva em hamsters. 2008. Tese (Doutorado) – Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

JAIRAM, V.; UCHIDA, K.; NARAYANASWAMI, V. Pathophysiology of Lipoprotein Oxidation, Lipoproteins - Role in Health and Diseases. Biochemistry, Genetics and Molecular Biology, 2012.

JOHANSEN, J.S. et al. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: linking

basic science to clinical practice. *Cardiovascular diabetology*, v. 4, n. 1, p. 5, 2005.

KARAMAN, M. et al. Medicinal and edible lignicolous fungi as natural sources of antioxidative and antibacterial agents. *Phytotherapy Research*, v. 24, n. 10, p. 1473–1481, 2010.

KVIECINSKI, M.R. Avaliação das atividades antioxidante, antiinflamatória e antitumoral do extrato bruto hidro-etanólico e frações de *Bidens pilosa* L. (Asteraceae). Florianópolis, 2007. Dissertação. Universidade Federal de Santa Catarina.

LEE, E.S. et al. The flavonoid quercetin inhibits dimethylnitrosamine-induced liver damage in rats. *J. Pharm. Pharmacol*, v. 55, p. 1169–1174, 2003.

LIN, X. et al. Endophytic fungi from a pharmaceutical plant, *Camptotheca acuminata*: isolation, identification and bioactivity. *World J Microbiol Biotechnol*, v.23, p. 1037-1040, 2007.

LIU, X. et al. Antioxidant activity and phenolics of an endophytic *Xylaria sp.* from Ginkgo biloba. *Food Chemistry*, v. 105, p. 548–554, 2007.

MANACH, C. et al. “Polyphenols: food sources and bioavailability”. *Am. Journal Clinical Nutr.*, v.79, p.727-47, 2004.

MESQUITA, P.G. Bioprospecção de fungos endofíticos de *Bauhinia variegata*: busca por substâncias agonistas da isoforma gama do receptor ativado por proliferadores

peroxissomais e por substâncias antioxidantes. Brasília, 2012. Dissertação. Faculdade de Saúde, Universidade de Brasília.

MOLDOVAN, L.; MOLDOVAN, N.I. Oxygen free radicals and redox biology of organelles. *Histochemistry and Cell Biology*, v. 122, n. 4, p. 395–412, 2004.

MUKHERJEE, P.K. et al. Bioactive compounds from natural resources against skin aging. *Phytomedicine*, v.19, p. 64– 73, 2011.

NACZK, M.; SHAHIDI, F. Extraction and analysis of phenolics in food. *Journal Chromatogr A*, v.1054, p.95-111,2004.

NATH, A.; RAGHUNATHA, P.; JOSHI, S. R. Diversity and biological activities of endophytic fungi of *Emblica officinalis*, an ethnomedicinal plant of India. *Mycobiology*, v. 40, n. 1, p. 8-13, 2012.

NAZARI, M. et al. Inactivation of Nuclear Factor- κ B by citrus flavanone hesperidin contributes to apoptosis and chemo-sensitizing effect in Ramos cells. *European Journal of Pharmacology*, v. 650, n. 2, p. 526–533, 2011.

NEWMAN, D.J.; CRAGG, G.M.; SNADER, K.M. The influence of natural products upon drug discovery. *Natural Product Reports*, v.17, p. 215-234, 2000.

NEWMAN, D.J.; CRAGG, G.M. Natural products as source of new drugs over the last 25 years. *Journal of Natural Products*,v.70, p. 461-477, 2007.

NIKI, E. Do antioxidants impair signaling by reactive oxygen species and lipid oxidation products? *FEBS Letters*, v. 586, n. 21, p. 3767–3770, 2012.

NOGUCHI, N.; NIKI, E. Phenolic Antioxidants: A rationale for design and evaluation of novel antioxidant drug for atherosclerosis. *Free Radical Biology & Medicine*, v. 28, n. 10, p. 1538–1546, 2000.

NORDBERG, J.; ARNÉR, E.S.J. Reactive oxygen species, antioxidants, and mammalian thioredoxin system. *Free Radical Biology & Medicine*. v.31, p. 1287-1312, 2001.

PEPPA, M.; URIBARRI, J.; VLASSARA, H. Aging and glycoxidant stress. *Hormones*, v. 7, n. 2, p. 123–132, 2008.

PIETTA, P.G. Flavonoids as Antioxidants. *Journal of Natural Products*, v. 63, n. 7, p. 1035–1042, 1 jul. 2000.

QIN, S. et al. Biodiversity, bioactive natural products and biotechnological potential of plant-associated endophytic actinobacteria. *Appl Microbiol Biotechnol*, v. 89, p. 457-473, 2011.

REIS, J.S. et al . Estresse oxidativo: revisão da sinalização metabólica no diabetes tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo , v. 52, n. 7, p. 1096-1105, oct. 2008 .

ROSA, M. et al. Peroxidação lipídica e obesidade : Métodos para aferição do estresse oxidativo em obesos. *Journal Port Gastreterol*. v. 20, n. 5, 2013.

SCHARFFETTER-KOCHANNEK, K. et al. Photoaging of the skin from phenotype to mechanisms. *Experimental Gerontology*, v. 35, n. 3, p. 307–316, 2000.

SCHULZ, B.; BOYLE, C. The endophytic continuum. *Mycological Research*, Cambridge, v. 109, n. 6, p. 661–686, 2005.

SHILS, M. E. et al. *Nutrição moderna na saúde e na doença*. 10.ed. Barueri: Manole, 2009.

SILVA R.R. et al. Efeito de flavonóides no metabolismo do ácido araquidônico, *Medicina Ribeirão Preto*, v.35, p.127-133, abr./jun. 2002.

SILVA, C. Peroxidação lipídica e agentes antioxidantes - Lipid peroxidation and antioxidants. *Revista electrónica de Veterinaria*, 2013.

SILVA, C.B. *Asemeia extraaxillaris* (Chodat) J.F.B. Pastore & J.R. Abbott (polygalaceae) e *Microlobius foetidus* (subsp. *paraguensis*(benth.) M. Sousa et G. Andrade (fabaceae-mimosoideae) : contribuição ao estudo fitoquímico e investigação das atividades biológicas (alelopática, antiploriferativa, antineoplásica, antimicrobiana, antioxidante, tóxica e larvicida). Curitiba, 2014. Dissertação. Universidade Federal do Paraná.

SILVA, D.C.F.; NASCIMENTO, M.A.; MOREIRA, A.V.B. Verification of the presence of phenolic compounds with antioxidant properties in coffee samples. *Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr. Journal Brazilian Soc. Food Nutr.*, São Paulo, v. 32, n. 1, p. 41-58, abr. 2007.

SIMÕES, C. M. O; SCHENKEL, E. P. A pesquisa e a produção brasileira de medicamentos a partir de plantas medicinais: a necessária interação da indústria com a academia. *Revista Brasileira de farmacognosia*, Curitiba-PR, v.12, n.1, p. 36-40, 2002.

SOARES, J.J. Avaliação da atividade antioxidante *in vitro* e *in vivo* de extratos preparados a partir das folhas de *Syzygiumcumini*(L.) Skeels. Uruguaiana, 2013. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Bioquímica. Universidade Federal do Pampa.

SOARES, S.E. Phenolicacids as antioxidants. *Rev. Nutrição de Campinas*, Marília, SP, Brasil, v. 15, n.1, p. 71-81, 2002.

SOLANKI, I. et al. Flavonoid-based therapies in the early management of neurodegenerative diseases. *Advances in nutrition* (Bethesda, Md.), v. 6, n. 1, p. 64–72, 2015.

SPECIAN, V. et al. Secondary Metabolites Produced by Endophytic Fungi of Pharmaceutical Interest. *UNOPAR Cient Ciênc Biol Saúde*, v. 16, n. 4, p. 341-351, 2014.

SPITELLER, G. Is lipid peroxidation of polyunsaturated acids the only source of free radicals that induce aging and age-related diseases? *Rejuvenation Research*; v.13, n.1, p. 91-103, 2010.

STADTMAN, E.R. Protein oxidation and aging. *Free Radical Research*, v. 40, n. 12, p. 1250–1258, jan. 2006.

STONE, J.R.; YANG, S. Hydrogen peroxide: a signaling messenger. *Antioxid Redox Signal*. v. 8, p. 243-270, 2006.

STROBEL G.; DAISY B. et al. Natural Products from Endophytic Microorganisms. *Journal of Natural Products*: v.67, n. 2, p. 257-268, 2004.

SUBRAMANIAN, B. et al. A new paradigm for the development of anticancer agents from natural products. *Journal of experimental therapeutics & oncology*, v. 5, n. 3, p. 195–204, 2006.

THANNICKAL, V.J.; FARNBURG, B.L. Reactive oxygen species in cell signaling. *Am Journal Physiol Lung Cell Mol Physiol*, v. 279, p. 1005–1028, 2000.

TONINI, C.L. Análise Temporal do Número e Genotoxicidade de Células-tronco de Medula Óssea de Camundongos Ateroscleróticos. MS Thesis. Universidade Federal do Espírito Santo, 2008.

VASCONCELOS, S.M.L. et al. Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: Principais métodos analíticos para sua determinação. *Quimica Nova*, v. 30, n. 5, p. 1323–1338, 2007.

VASCONCELOS, T. et al. Radicais Livres e Antioxidantes: Proteção ou Perigo? *Antioxidants and Free Radicals: Peril or Protection? UNOPAR Cient Ciênc Biol Saúde*. v. 16, n. 3, p. 213–220, 2014.

VIÑA, J. et al. Role of mitochondrial oxidative stress to explain the different longevity

between genders. Protective effect of estrogens. *Free Radical Research*, v. 40, n. 12, p. 1359–1365, jan. 2006.

WOOTTON-BEARD, P. C.; MORAN, A.; RYAN, L. Stability of the total antioxidant capacity and total polyphenol content of 23 commercially available vegetable juices before and after in vitro digestion measured by FRAP, DPPH, ABTS and Folin–Ciocalteu methods. *Food Research International*, v. 44, n. 1, p. 217–224, 2011.

YANG, X.; ZHANG, J.; LUO, D. The taxonomy, biology and chemistry of the fungal *Pestalotiopsis* genus. *Natural Products Reports*, v. 29, n. 6, p. 622-641, 2012

ZHANG, H.W.; SONG, Y.C.; TAN, R.X. Biology and chemistry of endophytes. *Natural product reports*, v. 23, n. 5, p. 753–771, 2006.

ZIMMERMANN, A.M.; KIRSTEN, V.R. Food with antioxidant function in chronic. *Disc. Scientia. Série: Ciências da Saúde, Santa Maria*, v. 9, n. 1, p. 51-68, 2008.