

**FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA DE MOSSORÓ
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

ELON GUEDES DE MELO

**ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DA PLANTA *Azadirachta indica* (NIM INDIANO) –
UMA REVISÃO INTEGRATIVA.**

Mossoró/RN

2022

ELON GUEDES DE MELO

**ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DA PLANTA *Azadirachta indica* (NIM INDIANO) –
UMA REVISÃO INTEGRATIVA.**

Monografia apresentada à Faculdade Nova
Esperança de Mossoró – FACENE/RN –
como requisito obrigatório para obtenção do
título/do grau de bacharel em Farmácia.

ORIENTADOR: Ítalo Diego Rebouças de
Araújo.

MOSSORÓ/RN

2022

Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró/RN – FACENE/RN.
Catalogação da Publicação na Fonte. FACENE/RN – Biblioteca Sant'Ana.

M528a Melo, Elon Guedes de.

Atividade antimicrobiana da planta *Azadirachta indica*
(nim indiano): uma revisão integrativa / Elon Guedes de
Melo. – Mossoró, 2022.

72 f. : il.

Orientador: Prof. Me. Ítalo Diego Rebouças de Araújo.
Monografia (Graduação em Farmácia) – Faculdade de
Enfermagem Nova Esperança de Mossoró.

1. *Azadirachta indica*. 2. Nim Indiano. 3. Metabólitos
secundários. 4. Atividade antimicrobiana. I. Araújo, Ítalo
Diego Rebouças de. II. Título.

CDU 615.33:633.88

ELON GUEDES DE MELO

**ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DA PLANTA *Azadirachta indica* (NIM INDIANO) –
UMA REVISÃO INTEGRATIVA.**

Monografia apresentada à Faculdade Nova
Esperança de Mossoró – FACENE/RN –
como requisito obrigatório para obtenção do
título/do grau de bacharel em Farmácia.

Aprovado em 31/05/2022.

Banca Examinadora

Me. Ítalo Diego Rebouças de Araújo
FACENE/RN

Me. Cândida Maria Soares de Mendonça
FACENE/RN

Dra. Luanne Eugênia Nunes
FACENE/RN

Dedico esse trabalho ao meu Deus, aquele que abriu a porta para que eu realizasse esse sonho. Ele é a Rocha, as suas obras são perfeitas, e todos os seus caminhos são justos. É Deus fiel, que não comete erros; justo e reto ele é. Deuteronômio 32:4. Porque Deus amou o mundo de tal maneira que deu o seu Filho unigênito, para que todo aquele que nele crê não pereça, mas tenha a vida eterna. João 3:16. Respondeu Jesus: "Eu sou o caminho, a verdade e a vida. Ninguém vem ao Pai, a não ser por mim. João 14:6.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por me permitir chegar até aqui, me dando saúde pra poder alcançar mais um sonho, Louvado seja o teu nome Deus.

Agradeço aos meus pais por me ajudarem a realizar esse sonho, por nunca me deixar faltar nada, por todo carinho e incentivo, amo vocês meus velhinhos.

Agradeço a minha madrinha/segunda mãe, que em todo momento se fez presente, me ajudando em todos os afazeres de casa e sendo minha companhia.

Agradeço aos meus avós, por sempre me dar conselhos valiosos que vou levar pro resto da vida, pelo incentivo e por todo carinho.

Agradeço ao meu orientador, Ítalo Diego, que me orientou durante todo esse trabalho, sempre atencioso pra tirar todas as minhas dúvidas, obrigado professor você é nota 10.

Agradeço a minha namorada que sempre acreditou no meu potencial, me ajudando de todas as formas, seja estudando prova comigo, escutando meus ensaios do TCC, ou até mesmo ouvindo meus desabafos.

Agradeço aos meus dois irmãos, grandes exemplos e inspiração pra chegar aqui, agradeço a Deus pela vida de vocês.

Agradeço a toda a minha família e amigos, por estarem sempre comigo me ajudando no que for preciso.

Agradeço a minha igreja, Avivamento Bíblico, por cada oração feita através cada membro dessa igreja, onde conheci Jesus verdadeiramente, amo vocês em Cristo Jesus.

Agradeço a todos vocês, obrigado por tudo que fizeram para que eu pudesse chegar até aqui, amo cada um de vocês e saibam que moram no meu coração e estão sempre nas minhas orações.

RESUMO

A *Azadirachta indica* mais conhecida popularmente como Nim indiano é uma planta exótica proveniente do continente asiático, que apresenta um grande potencial terapêutico. O Nim Indiano possui como principal metabólito secundário a Azadirachtina, sendo esse um dos principais responsáveis pela sua ação terapêutica. Atualmente o Nim vem sendo alvo de diversas pesquisas pela indústria farmacêutica tanto no âmbito de cosméticos, usos medicinais e também no controle de pragas. Diante disso, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão integrativa, a fim de identificar a atividade antimicrobiana desta planta. Para tanto, buscou-se analisar quais os metabólitos presentes na planta que contribuíssem para a ação pesquisada neste trabalho, assim como para quais patologias ela é utilizada segundo estudos etnobotânicos. Neste trabalho utilizou-se artigos oriundos de fontes de pesquisa como Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), e no buscador acadêmico Google Scholar. Foram utilizados para a busca dos artigos os seguintes descritores: “*Azadirachta indica*”, ação “antibacteriana”, “antimicrobianos”. O recorte temporal, para busca dos arquivos, correspondera aos últimos dez anos. Como critério de inclusão, corresponderam aos artigos que tiveram todos os descritores referentes ao tema da pesquisa e que tivessem sido publicados nas plataformas de base de dados que foram mencionadas, escritos em português e inglês, nos últimos dez anos. Como critério de exclusão, englobaram os artigos que não apresentaram os descritores da pesquisa, bem como aqueles que não estiveram nas plataformas de dados citados e que não estivesse escrito em português e inglês e, ainda, os que foram publicados em um tempo superior a dez anos. Os dados foram analisados de maneira qualitativa, visando uma resposta para o questionamento proposto. Os resultados obtidos nesse estudo mostram que o Nim indiano apresenta uma atividade antimicrobiana relevante e que possui potencial para se tornar uma alternativa terapêutica no tratamento de microrganismos resistentes como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* e o SARS-CoV-2. Entretanto, mais estudos devem ser feitos para que se tenha um maior embasamento teórico a respeito da atividade antimicrobiana da planta.

Palavras-chaves: *Azadirachta indica*, Nim Indiano, Metabólitos secundários, Atividade antimicrobiana.

ABSTRACT

Azadirachta indica, popularly known as Indian neem, is an exotic plant from the Asian continent, which has great therapeutic potential. Indian neem has Azadirachtin as its main secondary metabolite, which is one of the main responsible for its therapeutic action. Currently, neem has been the subject of several researches by the pharmaceutical industry both in the field of cosmetics, medicinal uses and also in pest control. Therefore, the objective of this work was to carry out an integrative review in order to identify the antimicrobial activity of this plant. Therefore, we sought to analyze which metabolites present in the plant would contribute to the action researched in this work, as well as for which pathologies it is used according to ethnobotanical studies. In this work, articles from research sources such as Scientific Electronic Library Online (SciELO), Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences (LILACS), Virtual Health Library (BVS), and the academic search engine Google Scholar were used. The following descriptors were used to search for articles: “*Azadirachta indica*”, “antibacterial” action, “antimicrobial”. The time frame for searching the files corresponded to the last ten years. As inclusion criteria, they corresponded to articles that had all the descriptors referring to the research topic and that had been published in the database platforms that were mentioned, written in Portuguese and English, in the last ten years. As exclusion criteria, they encompassed articles that did not present the research descriptors, as well as those that were not on the cited data platforms and that were not written in Portuguese and English, and also those that were published in more than ten years. years old. The data were analyzed in a qualitative way, aiming at an answer to the proposed question. The results obtained in this study show that Indian neem has a relevant antimicrobial activity and that it has the potential to become a therapeutic alternative in the treatment of resistant microorganisms such as *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* and SARS-CoV-2. However, more studies should be done in order to have a better theoretical basis regarding the antimicrobial activity of the plant.

KEYWORDS: *Azadirachta indica*, Indian Neem, Secondary Metabolites, Antimicrobial activity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: A Árvore do Nim Indiano.....	14
Figura 2: Tronco do Nim.....	15
Figura 3: Frutos e folhas do Nim.....	15
Figura 4: Flores do Nim.....	16
Figura 5: Sementes do Nim.....	16
Figura 6: Alcaloides.....	17
Figura 7: Sesquiterpenos.....	18
Figura 8: Flavonóides.....	18
Figura 9: Estrutura química de ácidos fenólicos derivados do ácido benzoico e ácido gálico	18
Figura 10: Taninos.....	19
Figura 11: Glicosídeos.....	19
Figura 12: Estrutura química da limonina, o protótipo dos limonóides.....	20
Figura 13: Estruturas da Azadiractina Isolada da <i>Azadirachta indica</i>	20
Figura 14: Classes Fitoquímicas.....	21
Figura 15: Mecanismos de ação dos antibióticos.....	23
Figura 16: Mecanismos de resistência bacteriana.....	23
Figura 17: Esquema ilustrativo mostrando o processo de seleção de artigos.....	36

LISTA DE QUADROS E GRÁFICOS

Quadro 1: Trabalhos que relatam a atividade antibacteriana da <i>A. indica</i>	42
Gráfico 1: Bactérias que apresentaram sensibilidade a <i>A. indica</i> na literatura pesquisada.....	48
Quadro 2: Trabalhos que relatam a atividade antifúngica da <i>A. indica</i>	50
Gráfico 2: Fungos que apresentaram sensibilidade a <i>A. indica</i> na literatura pesquisada.....	53
Quadro 3: Trabalhos que relatam a atividade antiviral da <i>A. indica</i>	55
Gráfico 3: Vírus que apresentaram sensibilidade a <i>A. indica</i> na literatura pesquisada.....	58
Gráfico 4: Trabalhos referentes às atividades antimicrobianas da <i>A. indica</i>	58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CMI - Concentração Mínima Inibitória
DMSO – Dimetilsulfóxido
FACENE - Faculdade Nova Esperança de Mossoró
FDA - Food and Drug Administration
NCCLS - National Committee for Clinical Laboratory Standards
OMS - Organização Mundial da Saúde
UFC - Unidade Formadora de colônia
MIC - Concentrações inibitórias mínimas
MBC - Concentração bactericida mínima
MABA - Microplate Alamar Blue Assay
MBIC - Minimum biofilm inhibitory concentration
MBEC - Minimum biofilm eradication concentration
MRSA - *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina
MRSE - *Staphylococcus epidermidis* resistente à meticilina
MSSA - *S. aureus* sensível à meticilina
CLSI - Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais
CA - *Candida albicans*
ADMET - Absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade
BoHV-1 – Herpes vírus bovino tipo 1
DPV - Vírus da peste do pato
DENV - Vírus da dengue

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1 USO DE PLANTAS MEDICINAIS	17
2.2 <i>Azadirachta indica</i>	18
2.3 METABÓLITOS SECUNDÁRIOS OBTIDOS DA <i>A. indica</i>	22
2.4 RESISTÊNCIA BACTERIANA	24
2.5 USO INDISCRIMINADO DE ANTIBIÓTICOS E ANTIFÚNGICOS.....	27
2.6 UTILIZAÇÃO DE PLANTAS COMO ALTERNATIVA NO COMBATE A INFECÇÕES.....	29
2.7 ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DO NIM INDIANO.....	30
2.8 MÉTODOS PARA AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA	30
2.8.1 Difusão em disco.....	31
2.8.2 Método de diluição em caldo (Macro e Microdiluição).....	32
3 METODOLOGIA	35
3.1 TIPO DE PESQUISA	35
3.2 LOCAL DE PESQUISA	35
3.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	35
3.4 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DA AMOSTRA	35
3.5 INCLUSÃO.....	36
3.6 EXCLUSÃO.....	36
3.7 ANÁLISE DE DADOS	36
3.8 PROCEDIMENTO DE COLETA DE DADOS	36
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	37
4.1 ATIVIDADE ANTIBACTERIANA	38
4.2 ATIVIDADE ANTIFUNGICA	50
4.3 ATIVIDADE ANTIVIRAL.....	55

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	60
REFERÊNCIAS.....	62

1 INTRODUÇÃO

Popularmente conhecida no Brasil como Nim Indiano ou “Neem”, a espécie *Azadirachta indica* A. Juss é uma árvore que pertence à família Meliaceae, sendo uma planta nativa da Índia. Foi inserida no Brasil oficialmente em cerca de 1984, e atualmente pode ser encontrada em diferentes regiões do país. Possui um grande potencial farmacológico, tendo os seus fitoquímicos presente em diversas partes da planta, possuindo como substância majoritária em sua composição a Azadirachtina. Atualmente é um alvo de diversas pesquisas no âmbito de cosméticos, usos medicinais e controle de pragas (NETO *et al.*, 2020).

O Nim, por ser uma planta exótica proveniente do continente asiático, tem a propriedade de inibir as plantas nativas da região em que são inseridas, podendo assim comprometer a biodiversidade, e devido essa característica é considerada uma espécie exótica invasora. Essa planta através de um sistema de competição, consegue se disseminar e eliminar as outras espécies nativas, deste modo prejudicando a fauna e a flora local (NETO *et al.*, 2020). Em algumas cidades da região nordeste do Brasil, foi decretado a proibição do cultivo dessa árvore.

Historicamente, diversas plantas têm sido usadas como prevenção ou tratamento de várias condições de saúde, como hipertensão, diabetes, depressão, doenças de pele, infecções, dentre outras enfermidades (GALEANE, 2013). O Nim vem atraindo interesse de pesquisas de forma global por possuir mais de 140 componentes que foram isolados de diferentes partes (SUBAPRIYA; NAGINI, 2005). Na etnomedicina indiana se faz constante o uso dos frutos, folhas e casca da árvore, sendo essas as principais fontes descritas.

Sabe-se que, o uso das plantas medicinais constitui um recurso importante para o tratamento de enfermidades associados a medicina popular ou “caseira” (BERNARDI; MEURER; ARANTES, 2012). Segundo Calixto (1997), é reconhecida a importância das plantas para o desenvolvimento de novos drogas terapêuticas. Estima-se atualmente que cerca de 25% dos fármacos utilizados são de origem vegetal, enquanto 50% são de origem sintética (BERNARDI; MEURER; ARANTES, 2012). Assim como todas as plantas estudadas para fins científicos o Nim também possui condições adequadas para o seu plantio, cultivo, preparo e tratamento, a fim de manter o controle de qualidade dos princípios ativos e propiciar uma melhor otimização de sua composição (NETO *et al.*, 2020).

Em sua região de origem, nos países asiáticos o Nim Indiano é conhecido como “árvore-milagrosa” e ou “farmácia-viva”, devido seus múltiplos usos e suas atividades terapêuticas (BERNARDI; MEURER; ARANTES, 2012). Diversas propriedades dos compostos presentes no Nim têm sido relatadas na literatura como antiviral, anti-inflamatória, antibacteriana e antifúngica (AMEDE *et al.*, 2015), antipirético, antimalárico, antidiabético, contraceptivo, antiulceroso, atividade depressora sobre o sistema nervoso central, efeito hipotensor, atividade antioxidante e efeito antitumoral (BERNARDI; MEURER; ARANTES, 2012).

As doenças infecciosas são consideradas umas das maiores causas de mortes no mundo. “A resistência antimicrobiana tornou-se o principal problema de saúde pública no mundo, afetando todos os países, desenvolvidos ou não. Ela é uma inevitável consequência do uso indiscriminado de antibióticos em humanos e animais” (SANTOS, 2004, p. 65). A resistência antimicrobiana além de dificultar a cura dos pacientes também eleva muitos os gastos com a assistência em saúde (GALEANE, 2013).

Nesse sentido, este trabalho busca através de pesquisas bibliográficas, analisar a possível atividade antimicrobiana da *A. indica*, popularmente conhecida como Nim, frente a diversos tipos de microrganismos. Diversas publicações científicas mostram inúmeros metabolitos responsáveis por propriedades terapêuticas relacionadas ao Nim, sendo as propriedades antimicrobianas o principal foco desta pesquisa.

A crescente resistência aos antimicrobianos disponíveis no mercado e a dificuldade de se produzir novos antimicrobianos pela indústria farmacêutica devido seu alto custo de pesquisa, faz com que diversos estudos sobre plantas medicinais com atividade antimicrobiana sejam desenvolvidos, buscando descobrir novas alternativas terapêuticas. Sendo assim, este trabalho parte da perspectiva onde se pode constatar, a partir de um levantamento bibliográfico, a atividade antimicrobiana do Nim indiano, uma vez que se trata de uma planta pouco conhecida pela nossa cultura, e que atualmente vem se tornando alvo de inúmeras pesquisas. Com isso, busca-se contribuir através desse trabalho com um maior conhecimento acerca desta planta e conseqüentemente mostrar a atividade antimicrobiana do Nim Indiano através dos estudos de seus metabólitos secundários, tornando-o mais uma alternativa terapêutica frente as infecções.

Com base no que foi discutido, surge as seguintes problemáticas: A planta *Azadirachta indica* possui propriedades antimicrobianas? Quais os principais microrganismos que podem ser combatidas por ela?

Quanto aos objetivos do presente trabalho, o objetivo geral busca destacar com base na literatura existente a atividade antimicrobiana da planta *Azadirachta indica*. Os objetivos específicos deste trabalho foram: Caracterizar e descrever a planta *A. indica* e sua importância na fitoterapia; apresentar os metabólitos secundários obtidos da planta; discutir sobre as infecções microbianas e como elas podem ser combatidas pelo Nim Indiano; além de compilar trabalhos acerca da atividade antimicrobiana da planta.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 USO DE PLANTAS MEDICINAIS

A etnobotânica é a ciência que analisa e estuda o conhecimento popular que o homem tem sobre o uso das plantas, a partir de influências históricas, culturais, filosóficas e sociais, levando em consideração a sua utilização, manejo, classificação e percepção que o homem tem a respeito das plantas, buscando resgatar o uso de plantas medicinais, principalmente na medicina alternativa (RESENDE *et al.*, 2021).

O uso de plantas medicinais para tratamento de doenças se data desde os primórdios das civilizações, cerca de pelo menos 10.000 anos a.C., e são utilizadas até os dias atuais, sendo normalmente vendidos em mercados, feiras livres e também encontradas nos quintais residenciais. Com isso, o estudo de plantas medicinais para fins terapêuticos é de grande importância para sociedade, visto que, são uma alternativa aos tratamentos com medicamentos sintéticos, seja por eficácia, apresentar uma menor toxicidade, e por apresentar um custo mais acessível à população, sobretudo em comunidades mais carentes (RESENDE *et al.*, 2021). As pesquisas podem contribuir para a implementação de drogas seguras e eficazes para o tratamento de diversas doenças (CARVALHO, 2019).

As espécies com propriedades terapêuticas podem pertencerem a dois grandes grupos distintos: o das plantas exóticas e o das plantas nativas. As plantas exóticas em sua maioria, foram trazidas por imigrantes e plantadas em diferentes regiões onde se foi colonizado. As plantas nativas ocorrem naturalmente em determinada região, sendo elas de extrema importância para o ecossistema local (BENINI *et al.*, 2010). O Brasil possui um grande número de plantas medicinais nativas, entretanto, são pouco conhecidas e utilizadas (CARVALHO, 2019).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2008), plantas medicinais são todas aquelas que apresentam em um ou mais de seus órgãos substâncias que podem ser aplicadas com finalidades terapêuticas ou que se tornem precursoras de semissíntese químico-farmacêutica. Cerca de 80% da população mundial utilizam essas plantas ou preparações das mesmas no que diz respeito e à atenção primária de saúde, tendo como destaque a participação de países em desenvolvimento, como por exemplo o Brasil, detentores de 67% das espécies vegetais do mundo (LIMA, NASCIMENTO, SILVA, 2016).

2.2 *Azadirachta indica*.

A *Azadirachta indica* A. Juss (Nim) é uma espécie de árvore pertencente à família Meliaceae. Esta família atinge 50 gêneros e cerca de 600 espécies, possuindo uma distribuição tropical. O Nim Indiano é uma planta originária da Índia, sendo nativa da região de Burna e das zonas áridas do subcontinente indiano e sudoeste asiático. O Nim nessas regiões, é considerada uma planta medicinal de extrema importância pelas suas propriedades, possuindo efeitos positivos sobre a saúde dos animais, plantações e do próprio homem (AMEDE *et al.*, 2015).

O Nim foi introduzido no Brasil em cerca de 1984, e encontra-se hoje facilmente em quase todas as regiões do país, sendo encontrado em áreas com condições adequadas para o seu plantio sobretudo nas regiões norte, nordeste e centro-oeste. Na região nordeste o Nim além de fornecer frutos numa escala industrial, também é uma ótima opção para produção de madeira, principalmente na produção de lenha. Entretanto, nas outras regiões do país como norte e centro-oeste o cultivo do Nim se dá majoritariamente para à produção de sementes do fruto, utilizadas para a extração do óleo. As plantas do Nim quando adultas fornecem sombra e madeira resistente, podendo ser utilizada para fabricação de carretas, estacas, mourões, ferramentas e móveis. Por ser robusta é uma excelente opção para programas de reflorestamento recuperação de áreas degradadas, áridas e costeiras (BRASIL, 2013).

O Nim suporta estiagem pronunciada, temperaturas altas, porém é muito sensível ao frio. No Brasil, independente de qual seja o objetivo do cultivo, são inaptas para serem cultivadas em áreas onde a temperatura média anual é inferior a 20 °C (NEVEZ, CARPANEZZI, 2008). A floração do Nim se dá entre fevereiro e maio e os seus frutos amadurecem entre os meses de junho a agosto na área de ocorrência natural. Na região nordeste do Brasil, começam a produzir sementes em quantidade a partir de um ano de idade (AMEDE *et al.*, 2015).

O Nim Indiano apresenta um bom crescimento em áreas subtropicais e tropicais. O porte da árvore (Figura 1) varia entre 13 a 20 m de altura, possui tronco semirreto (Figura 2) de 30 a 80 cm de diâmetro, sendo relativamente duro e curto, com coloração marrom avermelhada. O diâmetro da copa varia de 8 a 12 m podendo atingir 15 m em árvores isoladas. São árvores atraentes, com uma grande quantidade de folhas que se apresentam sempre verdes. Suas raízes penetram profundamente o solo. Os frutos do Nim (Figura 3) se apresentam com coloração amarelada, sendo

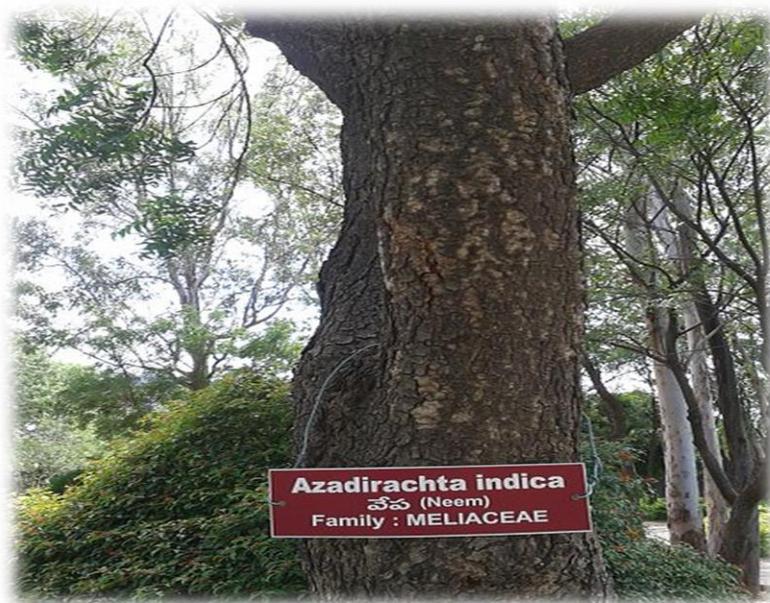
eles lisos e com forma geométrica elipsóide, com 1,5 por 2 cm de comprimento. Apresenta uma poupa com sabor doce envolvendo a semente. As sementes e as folhas são comumente empregadas no controle de pragas. O Nim possui uma fácil propagação, tanto vegetativamente quanto sexualmente, sendo capaz de ser plantado por meio de mudas, árvores novas, sementes, brotos de raiz ou tecido de cultura. As flores (Figura 4) são brancas, pequenas, bissexuadas brotam em feixes, detêm um perfume muito semelhante ao mel e atraem muitas abelhas. As sementes (Figura 5) consiste em um policarpo carnudo com uma concha moderadamente macia no seu interior, que armazena no seu interior o tão desejado óleo. (BRASIL, 2013).

Figura 1 – A Árvore do Nim Indiano.



Fonte: <https://www.cpt.com.br/cursos-agricultura/artigos/nim-beneficios-exigencias-climaticas-tipo-de-solo-toxidade-e-temperatura-ideal-de-cultivo>

Figura 2 – Tronco do Nim.



Fonte: <https://paisagismodigital.com/noticias/?id=%C3%A1rvore-nim:-um-dom-da-natureza&in=243>

Figura 3 – Frutos e folhas do Nim.



Fonte: <https://ruralpecuaria.com.br/tecnologia-e-manejo/agricultura/onde-encontrar-mudas-de-neem.html>

Figura 4 – Flores do Nim.



Fonte: <https://olhares.com/flor-do-neem-indiano-foto5386809.html>

Figura 5 – Sementes do Nim.

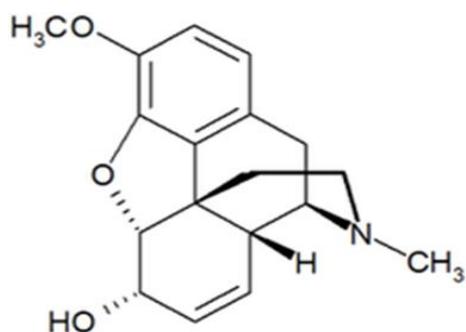


Fonte: <https://shopee.com.br/300-Sementes-Neem-Indiano-Para-Plantio-Brinde-Gr%C3%A1tis-i.302762791.5679372243>

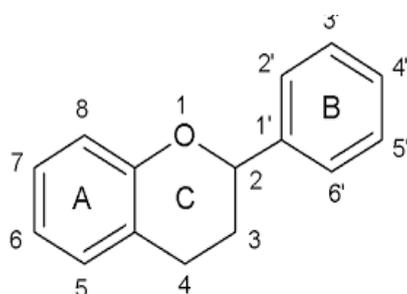
2.3 METABÓLITOS SECUNDÁRIOS OBTIDOS DA *A. indica*.

Na indústria farmacêutica, os extratos vegetais e as plantas foram e ainda são de grande importância, visto que as substâncias ativas das plantas são utilizadas como protótipos para o desenvolvimento de fármacos e como fonte de matérias-primas farmacêuticas, assim como também são utilizados para a produção de medicamentos fitoterápicos (BENINI *et al.*, 2010).

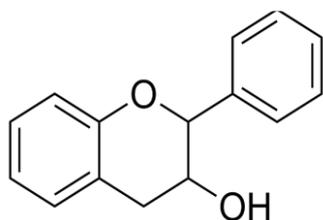
As plantas possuem intrinsecamente a capacidade de produzir substâncias químicas que contribuem para a sua sobrevivência e para o desenvolvimento de mecanismos de defesa. De acordo com Neto (2013), esses metabólitos são substâncias bioativas advindas do metabolismo secundário e pertencem a vários tipos de classes químicas (alcalóides, sesquiterpenos, flavonóides, ácidos fenólicos, taninos, glicosídeos cianogênicos) demonstradas figuras abaixo (Figuras 6 a 11), apresentam atividade alelopática.

Figura 6 – Alcaloides.

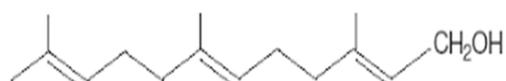
Fonte: Wikimedia (2020).

Figura 8 – Flavonóides.

Fonte: Silva (2021).

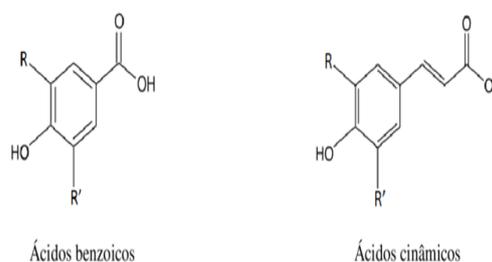
Figura 10 – Taninos.

Fonte: Enocultura (2021).

Figura 7 – Sesquiterpenos.

Sesquiterpeno

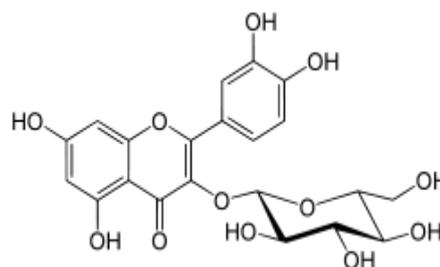
Fonte: Melo (2005).

Figura 9 – Estrutura química de ácidos fenólicos derivados do ácido benzoico e ácido gálico.

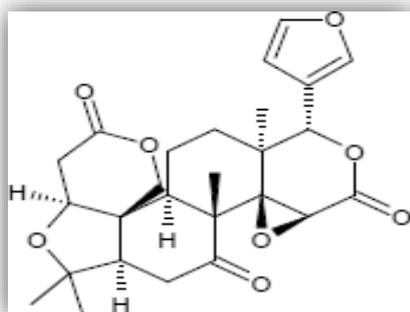
Ácidos benzoicos

Ácidos cinâmicos

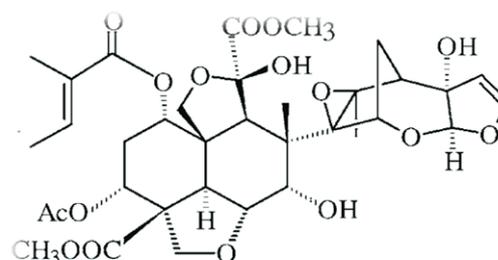
Fonte: José Pinela (2021).

Figura 11 – Glicosídeos.

Fonte: Yikrazuul (2009).

Figura 12 – Estrutura química da limonina, o protótipo dos limonóides.

Fonte: Internetchemie.info
(2022).

Figura 13 – Estruturas da Azadiractina Isolada da *Azadirachta indica*.

Azadiractina

Fonte: López (2012).

Dentre os metabólitos secundários das plantas destacam-se os flavonoides, alcaloides, cumarinas, terpenos, taninos, quinonas e óleos essenciais. Contudo, a produção destes metabólitos se dá em diferentes partes da planta, como folhas, raízes, frutos, flores, sendo que a concentração dos compostos é dependente de diversos fatores como temperatura, pluviosidade, luminosidade entre outros (ZANELLA, 2017).

Os limonóides (Figura 12) são triterpenos presentes na família das Meliaceae e estão presentes na *Azadirachta indica*, apresentam como característica marcante o sabor amargo nas frutas cítricas (BORGES, AMORIM, 2020). O principal limonóide presente no Nim Indiano é a azadirachtina (Figura 13).

Inúmeros compostos biologicamente ativos têm sido isolados de todas as partes do Nim Indiano, sendo bastante explorado comercialmente. Já foram isolados mais de 135 compostos, divididos em duas classes principais, os isoprenóides e outros. Os isoprenóides incluem diterpenóides e triterpenóides, como nimbin, salanin e azadiractina, que é o principal limonóide isolado no Nim Indiano e tem apresentado diversas atividades biológicas altamente eficiente no controle de pragas (BRASIL, 2013).

Segundo Neto *et al.* (2020), a *Azadirachta indica* apresentou de acordo com testes realizados as seguintes classes fitoquímicas: Flavonoides, Taninos, Alcaloides e Cumarinas presentes, e Saponinas e Quinonas ausentes.

2.4 RESISTÊNCIA BACTERIANA

O termo resistência se refere aqueles microrganismos no qual seu crescimento e multiplicação não são inibidos nas concentrações habituais no sangue ou tecidos do correspondente antimicrobiano, ou aqueles que possuem mecanismos de resistência específicos a determinados medicamentos, ao qual não apresentam uma resposta clínica adequada quando usados como tratamento (VIEIRA, VIEIRA, 2017).

Os antibióticos são fármacos de origem sintética, semissintética ou natural, que possuem a capacidade de inibir o crescimento e a reprodução bacteriana ou de destruí-las, apresentando assim uma ação bacteriostática ou bactericida. Sua utilização na prática clínica modificou o curso natural, melhorando de maneira significativa o prognóstico de doenças infecciosas, que são combatidas com o uso desses medicamentos. O uso indiscriminado dos antibióticos vem se tornando uma

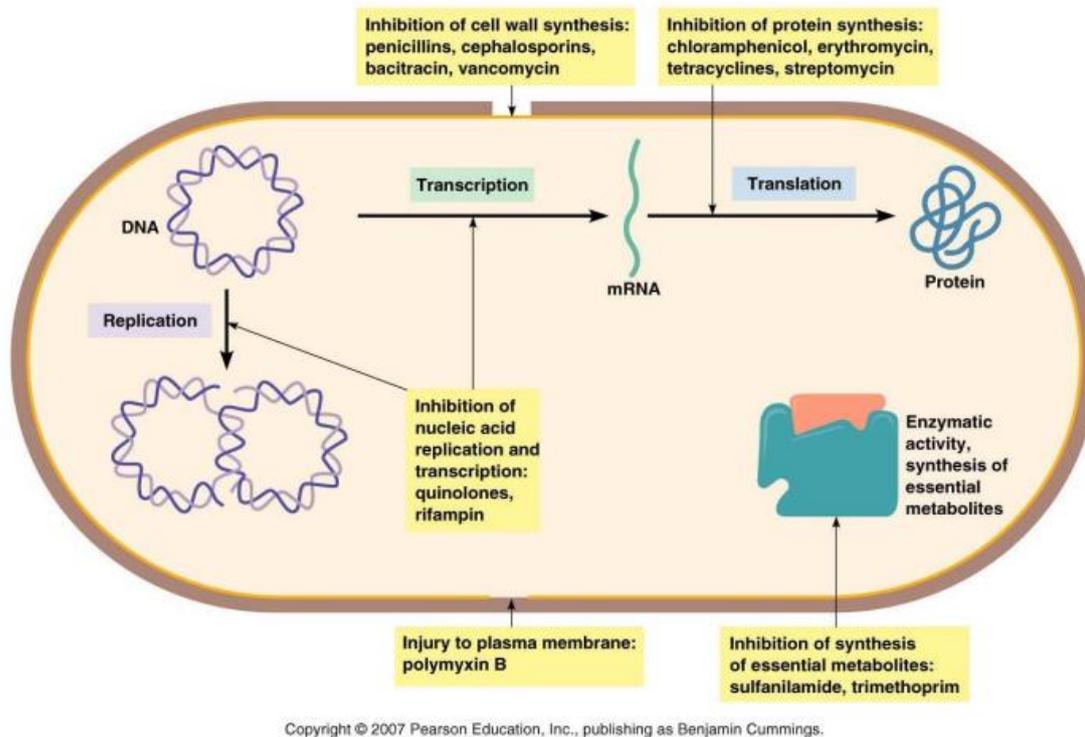
das maiores preocupações mundiais, devido a constatação recente do aumento à resistência bacteriana aos medicamentos existentes no mercado e que são utilizados clinicamente, tornando-se desse modo uma grande preocupação para a saúde pública (VIEIRA, VIEIRA, 2017).

A resistência bacteriana aos antibióticos vem sendo apontado como um problema de saúde pública com maior relevância clínica, afetando todos os países sendo estes desenvolvidos ou não, visto que dificulta o combate à doença infecciosas, contribuindo com a diminuição da eficácia terapêutica, aumento da morbimortalidade, transmissão de infecções a outros indivíduos, além de trazer risco a segurança do paciente e elevar exponencialmente os custos nos cuidados em saúde (RODRIGUES *et al.*, 2018).

Embora mundialmente exista um esforço para se desenvolver novos antibióticos, dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) ratificam que a resistência bacteriana pode ser considerada uma epidemia com relevantes consequências. Projeções demonstram que a partir do ano de 2050, a resistência bacteriana será responsável pela morte de cerca de 10 milhões de paciente por ano, ultrapassando o número atual de mortes causadas pelo câncer e outras doenças (MELLO, 2019).

Devido aos antibióticos apresentarem diferentes mecanismos de ação (Figura 15), sendo estes inibição da síntese da parede celular, inibição da síntese proteica, inibição da síntese de ácidos nucleicos, destruição da membrana plasmática e inibição da síntese de metabólitos essenciais, as bactérias por sua vez também desenvolveram diferentes mecanismos de resistência a antimicrobianos. A resistência bacteriana (Figura 16), normalmente está relacionada aos seguintes mecanismos: 1) aquisição da capacidade de degradar ou inativar o antibiótico; 2) mudança na permeabilidade da membrana celular que, ou faz com que o antibiótico seja bombeado para fora da célula (Efluxo Ativo), ou impede a entrada do antibiótico na célula; 3) Aparecimento de uma mutação que altera o alvo de um antibiótico de forma que o novo alvo não seja afetado (LIMA, BENJAMIM, SANTOS, 2017).

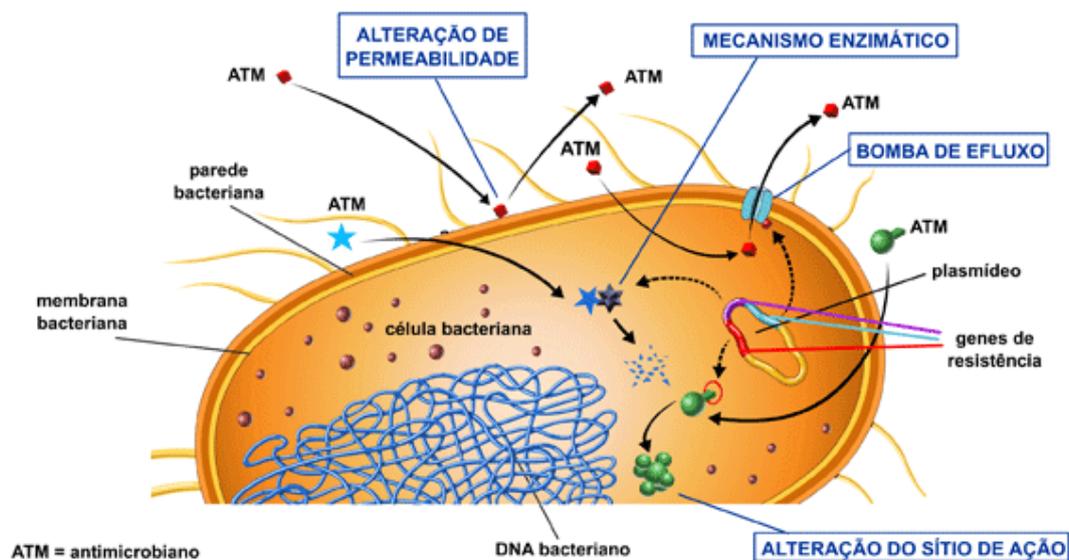
Figura 15 – Mecanismos de ação dos antibióticos.



Fonte: Benjamin Cummings (2007).

Figura 16 – Mecanismos de resistência bacteriana.

Mecanismos de resistência bacteriana



Fonte: Brasil (2007).

2.5 USO INDISCRIMINADO DE ANTIBIÓTICOS E ANTIFÚNGICOS.

No ano de 1928, o médico escocês Alexander Fleming descobriu a penicilina. A descoberta da penicilina se tornou um marco histórico que contribuiu de forma relevante para o controle de infecções bacterianas, como nas infecções hospitalares, evitando inúmeras mortes. Entretanto, os efeitos e mecanismo de ação da penicilina e de outros antimicrobianos só foram esclarecidos posteriormente (GARCIA, COMARELLA, 2021).

Os antibióticos representam uma grande parte das classes de medicamentos mais constantemente distribuídos e utilizados nos serviços de saúde, correspondendo em relação a quantidade acerca de quase a um terço de todas as prescrições médicas (PECORARO *et al.*, 2021). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o uso inadequado de medicamentos pode ser caracterizado pela falha na prescrição, erros na dosagem ministrada, tempo de uso, assim como a questão da automedicação. Isto certamente contribui na potencialização da resistência bacteriana, desencadeando um problema de saúde pública, visto que dificulta o tratamento de doenças infecciosas (GARCIA, COMARELLA, 2021).

O uso indiscriminado de antimicrobianos vem se tornando algo cada vez mais frequente, sendo um hábito bastante comum das pessoas que procuram por rapidez e praticidade na resolução de problemas de saúde. Contudo, é importante destacar que a utilização desses fármacos, por conseguinte, torna maior a taxa de algumas doenças e infecções por conta de complicações proveniente da toxicidade desses medicamentos (GARCIA, COMARELLA, 2021).

A prescrição apropriada dos antimicrobianos deve ser de forma racional, com base em resultados laboratoriais, e não apenas em dados epidemiológicos de determinados agentes etiológicos causadores de certas infecções, como ocorre normalmente, levando a um consumo desnecessário e excessivo, tornando-se ideal para o desenvolvimento de resistência e conseqüentemente, levando a problemas no tratamento de doenças infecciosas. A OMS preconiza como uso apropriado de antimicrobianos, o uso eficiente em relação ao custo com o qual se obtém o máximo de efeito terapêutico e que apresente o mínimo de toxicidade possível e potencial de desenvolvimento de resistência microbiana (VIEIRA, VIEIRA, 2017).

Visando o controle do uso indiscriminado de antibióticos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), publicou a resolução – RDC Nº 20, de 5 de maio de

2011, que dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição, isoladas ou em associação. Essa foi primeira lei brasileira a tratar do controle da dispensação de antibióticos. Assim, determinou também os cuidados com embalagem e rotulagem dessas substâncias.

Conforme a Resolução da Diretoria Colegiada — RDC n.º 20/2011, a prescrição de antimicrobianos necessariamente deve ser feita em receituário privativo do prescritor ou do estabelecimento de saúde, assim como deve ficar retida na unidade de prestação de serviço farmacêutico.

DA DISPENSAÇÃO E DA RETENÇÃO DE RECEITA

Art. 9º A dispensação em farmácias e drogarias públicas e privadas dar-se-á mediante a retenção da 2ª (segunda) via da receita, devendo a 1ª (primeira) via ser devolvida ao paciente.

§ 1º O farmacêutico não poderá aceitar receitas posteriores ao prazo de validade estabelecido nos termos desta Resolução.

§ 2º As receitas somente poderão ser dispensadas pelo farmacêutico quando apresentadas de forma legível e sem rasuras.

§ 3º No ato da dispensação devem ser registrados nas duas vias da receita os seguintes dados:

I - a data da dispensação;

II - a quantidade aviada do antimicrobiano;

III - o número do lote do medicamento dispensado; e

IV - a rubrica do farmacêutico, atestando o atendimento, no verso da receita.

Segundo Pecoraro *et al.* (2021), o mais importante e imprescindível é a redução do uso indiscriminado de antibióticos, visando que esses medicamento só sejam usados quando necessários, o que nesse caso, representa um componente importante, sendo uma estratégia de controle de doenças infecciosas.

Os fungos apresentam uma grande importância tecnológica, pois apresentam potencial para desenvolvimento de fármacos e também no desenvolvimento de alimentos, e para a saúde pública, uma vez que, são capazes de causar o desenvolvimento de inúmeras doenças (ABREU, ROVIDA, PAMPHILE, 2015).

Os fungos patogênicos podem causar micotoxicoses, micoses e alergias, sendo as últimas classificadas em superficiais, subcutânea ou sistêmicas. Além disso, nos últimos anos esses microrganismos vêm se tornando importantes causadores de infecções hospitalares, devido à presença de diversos gêneros anemófilos e também pela capacidade que tem de se fixar-se em superfícies de equipamentos e objetos.

Algumas micoses podem apresentar uma mortalidade superior a 50%, sendo essenciais o diagnóstico precoce e o tratamento correto (SOARES *et al.*, 2021).

O tratamento antifúngico possui com característica ser oneroso e de longa duração, dificultando a adesão farmacológica, facilitando assim o desenvolvimento de fenômenos de resistência. Segundo estudos, o uso irracional de antifúngicos tem ocasionado fenômenos de resistência, devido os seguintes mecanismos: bombas de efluxo, superexpressão enzimática e modificações de alvos (SOARES *et al.*, 2021). Em virtude da alta resistência microbiana, os antibióticos e antifúngicos naturais de origem vegetal surgem como alternativa para driblar essa resistência.

2.6 UTILIZAÇÃO DE PLANTAS COMO ALTERNATIVA NO COMBATE A INFECÇÕES.

A utilização da fitoterapia no tratamento de infecções vem apresentando resultados significativos para o sucesso dos tratamentos terapêuticos. O potencial antimicrobiano advindos das plantas medicinais é de grande interesse da indústria farmacêutica, tendo em vista as inúmeras doenças de procedências bacterianas e fúngicas e a resistência dos microrganismos frente aos medicamentos já disponíveis no mercado (ALMEIDA, 2017).

Os extratos vegetais se apresentam como alternativa terapêutica para o tratamento de microrganismos multirresistentes, apresentando diversas vantagens como: menos efeitos colaterais, baixo custo, melhor tolerância do paciente e boa aceitação por parte da população (ALMEIDA, 2017). Buscando-se estratégias para o desenvolvimento de novos medicamentos, a bioprospecção de antimicrobianos naturais produzidos por plantas medicinais se mostra uma promissora estratégia (FREITAS, 2020).

A atividade antimicrobiana das plantas medicinais foi comprovada em diversos estudos realizados em países que apresentam uma flora diversificada. A inibição de cepas bacterianas está relacionada aos mecanismos de proteção contra agentes externos, como as pragas, radiação solar, insetos, predação por microrganismos, herbívoros entre outros causadores de estresse. Para os estudos esses mecanismos são de fundamental importância, pois apresentam vários compostos com propriedades: calmante, antiviral, contraceptivo, antifúngica, anti-inflamatória,

antibacteriana e inseticida que são utilizadas pelas indústrias farmacêuticas, químicas, alimentos e de cosméticos (FREITAS, 2020).

Segundo Saraiva (2012), os antibióticos vegetais apresentam uma estrutura química diferente dos antibióticos derivados de microrganismos, sendo capaz de regular o metabolismo intermediário de patógenos, ativando ou bloqueando reações e síntese enzimáticas ou mesmo modificando a conformação das membranas das bactérias. Levando em consideração a crescente resistência bacteriana a múltiplos fármacos antimicrobianos, torna-se um desafio o tratamento dessas bactérias, sendo evidente a necessidade de se descobrir novas moléculas ou substâncias com propriedades antimicrobianas para serem utilizadas no combate desses microrganismos (FIRMO *et al.*, 2014).

2.7 ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DO NIM INDIANO.

O Nim Indiano pertencente à família Meliaceae, é uma planta perene, originária das regiões semiáridas do subcontinente indiano. Além da sua capacidade natural de resistir a pragas e patógenos, e pela produção de madeira de ótima qualidade, é apreciada, principalmente, por apresentar cerca de 300 compostos, muitos deles com forte atividade antimicrobiana (FREIRE, ARAGÃO, CANTILLO, 2011).

De acordo com Bernadi *et al* (2012), o Nim Indiano sintetiza compostos que são divididos em dois grupos: isoprenoides e não-isoprenoides. O primeiro inclui diterpenoides, triterpenoides e terpenoides e o segundo estão inclusos os compostos sulfurosos, os polifenólicos (como os flavonoides e seus glicosídeos), as proteínas, compostos alifáticos e os taninos. Os triterpenoides e limonoides incluem a Azadiractina que é o principal composto responsável pela ação antibacteriana atribuída ao Nim.

2.8 MÉTODOS PARA AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA

Inúmeros estudos vêm sendo desenvolvidos e direcionados à descoberta de novos agentes antimicrobianos oriundos de extratos vegetais e outros produtos naturais, a fim de se descobrir compostos com atividade comparada à dos tradicionalmente já utilizados, mas, que apresente uma menor toxicidade, sendo mais

eficazes contra resistência de microrganismos patogênicos e que tenham um menor impacto ambiental (BONA *et al.*, 2014).

A atividade antimicrobiana de extratos vegetais é avaliada através da determinação de uma pequena quantidade da substância necessária para inibir o crescimento do microrganismo em teste. O valor obtido é conhecido como Concentração Mínima Inibitória (CMI) (OSTROSKY *et al.*, 2008). Desse modo, é importante que sejam feitas metodologias onde se possa avaliar qual é a CMI desses compostos de origem vegetal contra os microrganismos. Dentre esses métodos estão os que serão discutidos a seguir:

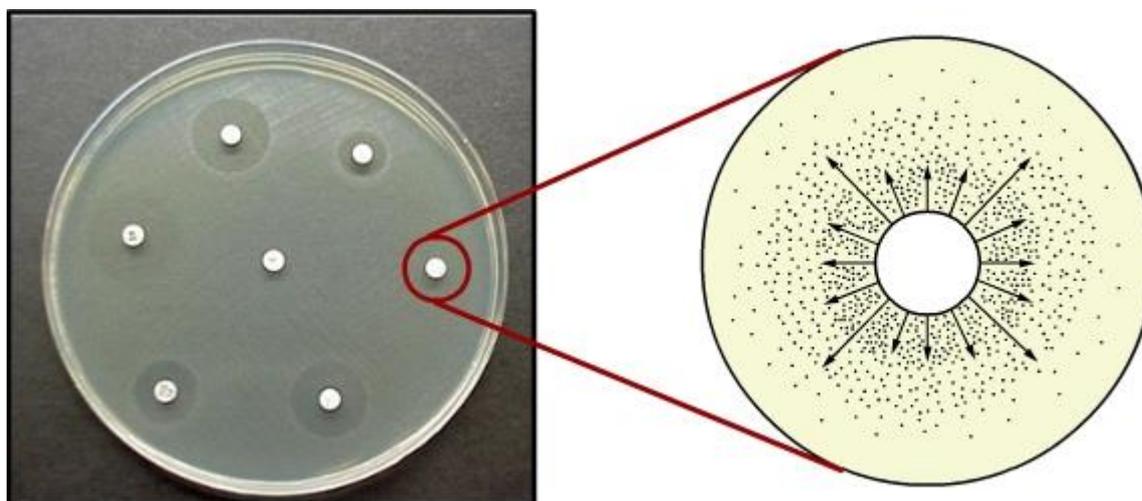
2.8.1 Difusão em disco

O teste de difusão em disco é aceito pela FDA (Food and Drug Administration) e escolhido como padrão pelo o NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) (BARRY & THORNSBERRY, 1991).

O teste de difusão em disco sugerido por Rabanal *et al.* (2002) e por Karaman *et al.* (2003) consiste na aplicação de 10 µL da solução do agente antimicrobiano em discos de papel de filtro de 6 mm de diâmetro, nas diferentes concentrações a serem testadas variando de 31,25 a 500µg/mL.

Rabanal *et al.* (2002) utilizaram disco impregnado com DMSO (dimetilsulfóxido) para o controle negativo, e para o controle positivo foi utilizado cloranfenicol (30 µg) para bactérias e anfotericina B (100 µg) para fungos. Springfield *et al.* (2003) utilizaram ciprofloxacino (40 µL) para controle positivo de bactérias e anfotericina B (25 µL) para fungos.

A metodologia consiste em colocar os discos sobre o meio de cultura sólido previamente inoculado em placas de Petri com diferentes cargas microbianas, 10^8 UFC (Unidade Formadora de colônia) /mL para bactérias, 10^6 UFC/mL para leveduras e 10^4 para esporos/ mL (CHATTOPADHYAY *et al.*, 2002; KARAMAN *et al.*, 2003). A disposição dos discos deve ser de maneira que sua distância até a lateral da placa seja maior que 15 mm e de modo que não venha a sobrepor as zonas de inibição. O pH do meio de cultura deve estar entre 7,2 e 7,4, e a profundidade recomendada de aproximadamente 4mm (BARRY & THORNSBERRY, 1991).

Figura 14 - Difusão em disco

Fonte: Anvisa (2008).

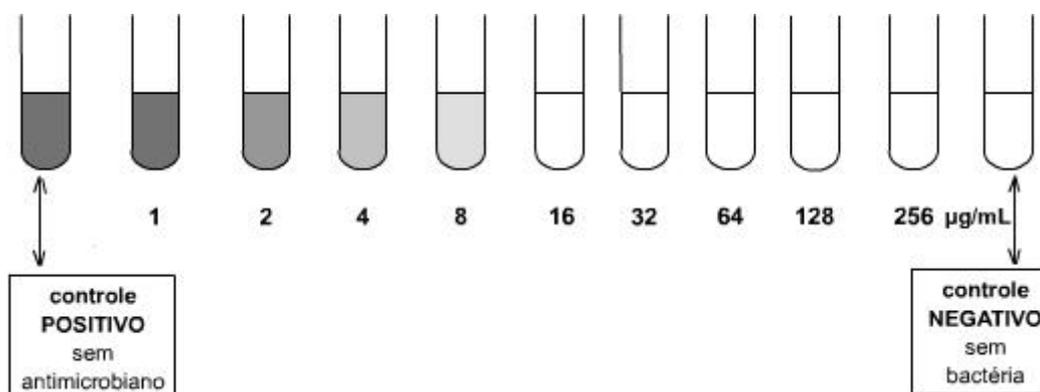
2.8.2 Método de diluição em caldo (Macro e Microdiluição)

O método de diluição em caldo considera a relação entre a proporção de crescimento do microrganismo desafiado no meio líquido e a concentração da substância ensaiada. Essa avaliação é comparada frente a um padrão biológico de referência. Interpreta-se por proporção a densidade da turbidez provocada pelo crescimento microbiano (PINTO et al., 2003).

A diluição em caldo fornece resultados quantitativos e não é influenciado pela velocidade de crescimento dos microrganismos. Apresenta como desvantagem a dificuldade na detecção de contaminação no caso de teste de materiais clínicos. Para o controle positivo, utiliza-se o caldo com o quimioterápico padrão com a suspensão padronizada de microrganismo em teste, já no controle negativo usa-se o meio de cultura com o solvente usado para dissolução da amostra e a suspensão microbiana (SAHM, WASHINGTON II, 1991).

A macrodiluição envolve testes em tubos de ensaio, com uma variação do volume do meio de cultura entre 1 e 10 mL. Por ser laborioso, consumir muito tempo, demandar muito espaço no laboratório e gerar grande quantidade de resíduos, são usados um pequeno número de réplicas (SAHM, WASHINGTON II, 1991; ZGODA, PORTER, 2001).

Figura 15 - Representação esquemática do teste de Macrodiluição em tubo, após a inoculação e incubação.



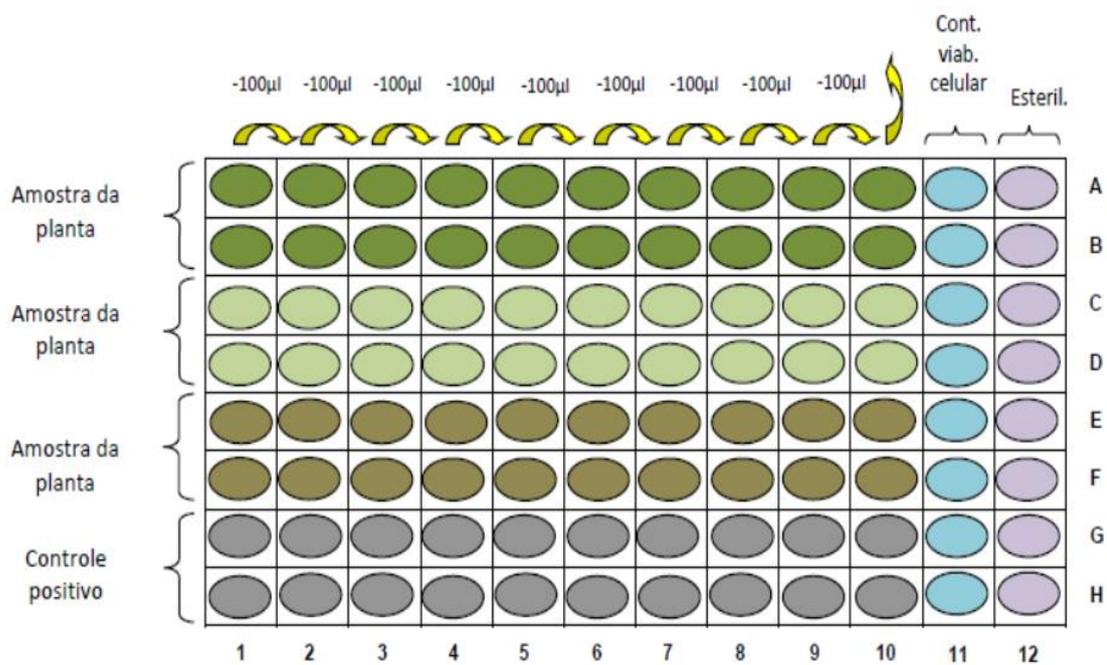
Fonte: Anvisa (2008).

Na microdiluição utiliza-se microplacas com 96 poços, com volume do meio de cultura entre 0,1 e 0,2 mL. Eloff (1998) utilizou a técnica de diluição em microplacas para analisar a atividade antimicrobiana em extratos vegetais e observou inconvenientes na técnica, como por exemplo as células de alguns microrganismos que se aderiam à base do poço, enquanto as de outros permaneciam em suspensão. Além disso, compostos presentes em alguns extratos precipitavam, e a coloração verde da clorofila em concentrações muito elevadas interferiam na análise. Contudo, concluiu-se que o método de microplacas é barato, possui reprodutibilidade, além de ser 30 vezes mais sensível que outros métodos usados na literatura, requerem pequena quantidade de amostra, podendo ser empregado para um grande número de amostras e com isso deixa um registro permanente.

Zgoda & Porter (2001) utilizaram extratos orgânicos das plantas *Lemna minor* e *Ilex cornuta* a fim de desenvolver uma técnica de microdiluição para a pesquisa de novos compostos com atividade antimicrobiana contra bactérias e fungos. Para cada microplaca foi utilizado um controle negativo contendo (água, meio de cultura e 2,5% DMSO), controle de crescimento (água, meio de cultura, 2,5% DMSO e inóculo), e para o controle positivo (água, meio de cultura, inóculo, 2,5% DMSO e antibiótico). As leituras são feitas no espectrofotômetro com o comprimento de onda (nm) de 750,

com leitor de microplacas, após a agitação dos poços para ressuspender as células aderidas no fundo com uma pipeta multicanal.

Figura 16 – Microdiluição em Caldo



Fonte: UFAC (2019).

3 METODOLOGIA

3.1 TIPO DE PESQUISA

O trabalho trata-se de uma revisão de literatura, sendo essa, uma revisão integrativa por meio da análise de produções científicas que tiveram abordagem qualitativa em estudos semelhantes a este. A revisão integrativa é um método que proporciona a construção de conhecimento e também a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos relevantes na prática (SILVA, 2019).

3.2 LOCAL DE PESQUISA

O levantamento de dados fora realizado utilizando as principais plataformas de bases de dados como SciELO, LILACS, MEDLINE, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e no buscador acadêmico Google Scholar.

3.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população deste trabalho corresponde a todos os artigos contidos nos bancos de dados já citados. A amostra é referente aos artigos que foram selecionados para análise, de acordo com filtros feitos através das palavras-chave e, mediante resultados descritos por seus respectivos autores.

3.4 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DA AMOSTRA

Foram utilizados para a busca dos artigos os seguintes descritores: “*Azadirachta indica*”, “atividade antimicrobiana”, “antimicrobianos”, “resistência microbiana”. O recorte temporal, para busca dos arquivos, correspondera aos últimos dez anos.

3.5 INCLUSÃO

Corresponderam aos artigos que tiveram todos os descritores referentes ao tema da pesquisa e que tivessem sido publicados nas plataformas de base de dados que foram mencionadas, escritos em português e inglês, nos últimos dez anos.

3.6 EXCLUSÃO

Englobaram os artigos que não apresentaram os descritores da pesquisa, bem como aqueles que não estiveram nas plataformas de dados citados e que não estivesse escrito em português e inglês e, ainda, os que foram publicados em um tempo superior a dez anos.

3.7 ANÁLISE DE DADOS

Os dados foram analisados de maneira qualitativa, visando uma resposta para o questionamento antes proposto.

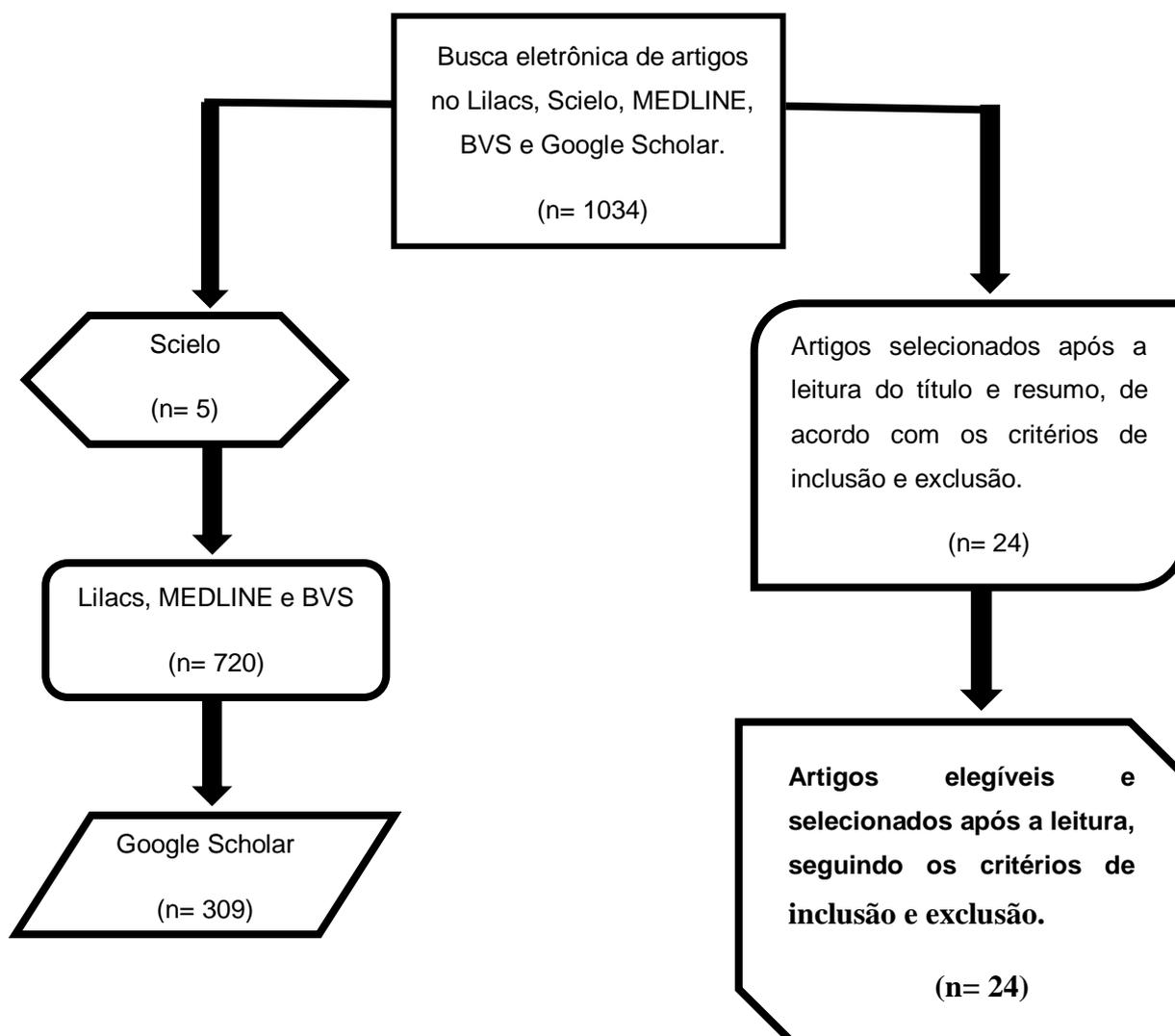
3.8 PROCEDIMENTO DE COLETA DE DADOS

Depois da triagem dos artigos que foram selecionados e que se enquadrassem melhor no tema da revisão, fora feita uma análise crítica, classificando e categorizando os artigos de acordo com a caracterização, bem como o valor da evidência, nível de estudo conjuntamente com seus graus de recomendação.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados pré-estabelecidas SciELO, LILACS, MEDLINE, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e no buscador acadêmico Google Scholar, utilizando os seguintes descritores: “*Azadirachta indica*”, “atividade antibacteriana”, “antimicrobianos”. Após aplicado os critérios de inclusão e exclusão foram encontrados um total de 1034 artigos científicos, como está apresentado no fluxograma abaixo (Figura 17).

Figura 17 – Esquema ilustrativo mostrando o processo de seleção de artigos.



Fonte: Autoria própria, (2022).

4.1 ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DO NIM INDIANO

De acordo com os estudos realizados por Menezes et al. (2018), o óleo da *Azadirachta indica* extraído com etanol no ultrassom inibiu o crescimento das bactérias *Escherichia coli*, sendo essa a mais sensível ao óleo do Nim, seguida da *Staphylococcus spp.* Os autores sugerem que a hidrofobicidade dos compostos fenólicos, permite que eles se conectem a membrana externa das bactérias e alterem dessa forma a fluidez da parede da membrana plasmática. Os compostos fenólicos menores que penetram a parede da membrana, entram na membrana celular e interrompem o metabolismo bacteriano.

Conforme Menezes et al. (2018), a atividade antibacteriana do óleo da folha do Nim está relacionada a presença de diversos componentes bioativos, como carotenóides, compostos fenólicos, flavonóides, triterpenóides, cetonas, glicosídeos, esteróides e tetra-triterpenóides azadiractina nas folhas de *Azadirachta indica*. Esses principais compostos antibióticos do Nim, são utilizados pela planta para defesa contra diversos patógenos.

Blum; Singh e Merrell (2019), tendo em vista o crescente aumento da resistência bacteriana aos antibióticos, desenvolveram um estudo para encontrar uma alternativa terapêutica contra infecções causadas pela bactéria *Helicobacter pylori*. Como alternativa aos tratamentos com antibióticos sintéticos foi pesquisado a atividade antibacteriana do extrato do óleo de Nim. O extrato do Nim foi testado contra nove cepas de *H. pylori* para se determinar as concentrações inibitórias mínimas e bactericidas mínimas (MIC e MBC, respectivamente). Os testes realizados obtiveram um resultado bastante expressivo, onde todas as 9 cepas de *H. pylori* foram suscetíveis ao extrato, com as MICs variaram de 25,5 a 51 µg/mL e MBCs variando de acordo com cada cepa.

Segundo Galeane (2013), a concentração inibitória mínima (CIM) indica uma forte atividade quando apresenta a valores entre 50 - 500µg/ml, atividade moderada para valores entre 600 - 1500µg/ml e uma atividade fraca acima 1500µg/ml. Em pesquisa feita por Bernadi; Meurer e Arantes (2012), foram feitos testes em triplicata, para que fosse obtido um resultado com maior confiabilidade. Os extratos do Nim indiano foram testados contra a cepa padrão de *Streptococcus pyogenes* ATCC 19615, usando as técnicas de macrodiluição e Microplate Alamar Blue Assay (MABA). O estudo destacou a atividade antibacteriana apresentado pelo extrato proveniente

do acetato de etila frente a cepa de *S. pyogenes* ATCC 19615, apresentando um resultado expressivo de $125\mu\text{g/mL}$, tendo assim uma faixa de corte bastante responsiva, sabendo que avaliações internacionais recomendam MIC de no mínimo $250\mu\text{g/mL}$ para extratos brutos.

Em uma pesquisa realizada no Rio Grande do Norte que tem como título a avaliação da atividade antimicrobiana das plantas *Spondias purpurea L.*, *Spondias mombin L.*, e *Azadirachta indica A.*, sobre cepas isoladas de caprinos com aptidão leiteira, Medeiros et al (2012), obteve um resultado negativo a respeito da inibição do crescimento das bactérias em que foram testadas (*Staphylococcus coagulase negativa*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus sp*, *Cellulomonas sp.*, *Enterobacter sp*, *Corynebacterium sp*, *Streptococcus sp*, divergindo dos resultados obtidos por Alves et al. (2009), no qual os extratos hidroalcoólicos das folhas do Nim a 70% e 80% (v/v) de etanol 96%, obtiveram um resultado positivo, tendo atividade contra o crescimento de *Staphylococcus aureus*.

Na Nigéria em um estudo realizado por Ugboko et al. (2020), a respeito da importância antimicrobiana de plantas medicinais, os extratos de acetona e etanólico da casca do caule de *Azadirachta indica*, na concentração de 25-400 mg/ml, revelaram atividade em todas as 14 cepas de *Salmonella typhi* multirresistentes com diâmetro de zona de 18–31 mm.

De acordo com estudo realizado por Maia (2021), o extrato a base de taninos da casca do Nim indiano apresentou uma inibição do crescimento da bactéria *Staphylococcus aureus*, com halo de inibição médio de 12,4 mm, sendo assim a bactéria mais sensível das que foram testadas. As outras bactérias que foram testadas no estudo foram a *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*, ambas mostraram ser mais resistentes ao extrato com zona inibitória de 10,45 e 9,9 mm respectivamente.

A ação antibacteriana dos taninos deve-se ao fato dessas substâncias se ligarem irreversivelmente as proteínas, afetando assim, o crescimento desses microrganismos (PIZZI, 2019). Além disso, as bactérias gram-positivas, como exemplo a *S. aureus*, são mais sensíveis a ação antimicrobiana dos taninos, visto que possuem a parede celular ser mais fina quando comparado com as bactérias gram-negativas, a qual pertence a *E. coli* e *P. aeruginosa*, fato este que colabora com os resultados encontrados na pesquisa (MAIA, 2021).

Em um estudo feito por Saquib (2021), o extrato de *A. indica* mostrou maior atividade antibacteriana contra *Porphyromonas gingivalis* (CIM = $0,64 \pm 0,24\text{ mg/mL}$,

CBM = $10,42 \pm 3,61$ mg/mL) ($p < 0,05$). Além da atividade antibacteriana contra essa bactéria o extrato do Nim também apresentou atividade antibacteriana contra *Tannerella forsythia* (MIC = $5,35 \pm 1,55$ mg/mL, MBC = $83,33 \pm 28,87$ mg/mL). A bactéria *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* foi a menos suscetível ao extrato de *A. indica* (CIM = $10,42 \pm 3,61$ mg/mL, MBC = $166,67 \pm 57,74$ mg/mL). Estudos mostram que o enxaguante bucal e a pasta de dente à base de *A. indica* são altamente eficazes como agentes antiplaca e antigengivite. Além disso, nesse mesmo estudo foram comparado o sinergismo de extratos vegetais com alguns antibióticos, onde o Nim apresentou duplo sinergismo com azitromicina e tetraciclina contra *A. actinomycetemcomitans* ($P < 0,05$). Mostrou atividade sinérgica em combinação com amoxicilina, tetraciclina e metronidazol contra *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Tannerella forsythia* respectivamente, aumentando assim a atividade dos antibióticos frente a cepas resistentes de bactérias periodontais.

Guchhait et al. (2022), realizou um estudo com extratos de sementes da *Azadirachta indica* verdes e maduras, para avaliar a atividade antibiofilme e anticancerígena. Os extratos do Nim foram explorados como potenciais agentes antibiofilme no combate a bactérias infecciosas multirresistentes, assim como agentes anticancerígenos contra as linhagens celulares de câncer de mama MDR (resistência à múltiplas drogas). Foram obtidos os seguintes valores de MBIC (minimum biofilm inhibitory concentration) de extratos de sementes de Nim verde e maduro para *S. aureus* são 75 e 100 $\mu\text{g/mL}$ e para *Vibrio cholerae* 100 e 300 $\mu\text{g/mL}$ respectivamente. Os valores de MBEC (minimum biofilm eradication concentration) de extratos de sementes verdes e maduras são 500 e 300 $\mu\text{g/mL}$ para *S. aureus* e para *V. cholerae* os valores são 700 e 500 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. Foi visto também que o extrato das sementes maduras apresentou um resultado superior na atividade antibiofilme, quando comparado com o extrato das sementes verdes, em ambas as bactérias.

Nigussie et al. (2021), realizou um estudo com extratos de metanol das folhas de três plantas medicinais, sendo elas a *Lawsonia inermis*, *Azadirachta indica* e *Achyranthes áspera*, buscando avaliar a atividade antibacteriana destas plantas contra bactérias selecionadas isoladas de feridas de pacientes com linfedema. O estudo avaliou também quais os metabolitos secundários presentes em cada uma das plantas, sendo que a *A. indica* apresentou os seguintes: alcalóides, terpenóides, saponinas, flavonóides, fenóis, taninos e esteróides, estando de acordo com relatórios anteriores. Segundo Nigussie et al. (2021), fitoquímicos constituintes como

flavonóides e saponinas podem ser responsáveis pelos efeitos anti-inflamatórios, antimicrobianos, antioxidante e atividade antimicrobiana da planta.

Ainda no estudo de Nigussie et al. (2021), foi comprovado a atividade antibacteriana moderada em todas as bactérias testadas, com exceção da *E.coli*, sendo sensíveis ao extrato metanólico das folhas do Nim as bactérias *S. aureus* ATCC25923, MRSA *S. aureus* ATCC® 43300™, *P. aeruginosa* ATCC27853, *Klebsiella pneumoniae* ATCC700603, *K. pneumoniae* isolada, *P. aeruginosa* isolada, *Shewanella algae* isolada, *S. aureus* isolada e *S. pyogenes* isolada, sendo que a maior atividade foi registrada contra isolados de *Streptococcus pyogenes* em todas as concentrações.

Naeem et al. (2021), desenvolveu uma pesquisa para avaliar a eficácia *in vitro* do extrato de folha de *Azadirachta indica* contra *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) e *Staphylococcus epidermidis* resistente à meticilina (MRSE) isolados de infecções de pele. FTIR-Espectroscopia de *A. indica* indicou a presença de azadiractina e nimbolina, Tetranortriterpenóides potentes. Todos MRSA e MRSE isolados foram observados como sensíveis contra extrato de *A. indica* e apresentaram zona de inibição (>12mm). No presente estudo, foram obtidos os seguintes resultados referentes a atividade antibacteriana da *A. indica* 14,23±1,37 e 13,66±0,70 contra MRSA e MRSE isolados, respectivamente.

Em estudo realizado para avaliar o efeito da *A. indica* na formação de biofilme resistente de *S. aureus*, o extrato etanólico de folhas do Nim apresentou no teste antibacteriano uma CIM de 1000 µg/mL para a cepa de *S. aureus* sensível à meticilina (MSSA). Para todas as cepas de MRSA, observou-se uma CIM de 2.000 µg/mL. Todas as cepas que foram testadas apresentaram uma suscetibilidade prevista aos antibióticos padrão recomendados pelo Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais (CLSI) (Oxacilina, MIC<0,5 µg/mL para MSSA e Vancomicina, MIC=1 µg/mL para cepas de MRSA). Apesar do Nim apresentar atividade antibacteriana contra cepas comuns de *S. aureus*, as concentrações necessárias para a inibição são inúmeras vezes maior que as concentrações eficazes de antibióticos padrão. Em compensação, o ensaio de aderência de inibição usando concentrações sub-MIC de Nim mostrou que o extrato foi capaz de inibir a formação de biofilme em todas as cepas testadas (QUELEMES *et al.*, 2015).

Em estudo realizado por Okoh (2019), buscava-se saber os efeitos inibitórios dos metabólitos secundários do Nim indiano em formulações de cosméticos frente

alguns patógenos infecciosos. As formulações referentes aos sabões de Nim exibiram efeitos bacteriostáticos contra cinco cepas bacterianas de referência *Staphylococcus aureus*, *Listeria ivanovii*, *Enterobacter cloacae*, *Mycobacterium smegmatis* e *Streptococcus uberis*, e resistência contra duas cepas bacterianas resistentes a múltiplas drogas confirmadas (*Vibrio parahaemolyticus*, *Escherichia coli* 180) a 0,80 mg/mL. Além da atividade antibacteriana comprovada no estudo, os cosméticos mostram serem seguros para o uso, não apresentando riscos de intoxicação para os glóbulos vermelhos humano nas concentrações abaixo de 0,70 mg/mL.

Semelhantemente ao estudo de Maia (2021), Okoh (2019) constatou uma melhor atividade antibacteriana dos metabólitos secundários do Nim contra bactérias Gram-positivas do que as cepas de bactérias Gram-negativas testadas. Este fato pode estar relacionado à rede de repulsão da membrana externa complexa das bactérias Gram-negativas, relatada em estudos anteriores por conter lipopolissacarídeo hidrofílico que exhibe maior tolerância a terpenos hidrofóbicos e terpenos oxigenados. Outra provável causa da resistência está relacionada a presença de sítios multirresistentes que promovem a síntese e secreção de toxinas anfipáticas. Nesse estudo o Nim mostrou possuir potentes substâncias bioativas, e que além de ser viável como agente antimicrobiano, pode ser também uma alternativa ao antioxidante sintético, podendo ser utilizado pela indústria farmacêutica como conservante para cosmética e como conservante de alimentos.

A atividade antibacteriana *Azadirachta indica* de acordo com os resultados obtidos na literatura estão representados abaixo no Quadro 1.

Quadro 1: Trabalhos que relatam a atividade antibacteriana da *A. indica*.

Autor / ano	Tema	Tipo de Amostras	Tipos de Bactérias	Conclusões
Menezes et al. (2018)	Extraction, characterization, prospecting by GC-MS and bactericide effect of NEEM essential oil (<i>Azadirachta indica</i>).	Óleo da <i>Azadirachta indica</i> extraído com etanol.	<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus spp.</i>	O óleo de folhas de Nim extraído através de etanol e hexano e pelas técnicas de ultrassom e extração por infusão apresentou um potencial inibitório eficiente perante bactérias patogênicas.
Blum; Singh e Merrell (2019)	In vitro activity of neem (<i>Azadirachta indica</i>) oil extract against <i>Helicobacter pylori</i>.	Extrato do óleo de Nim	<i>Helicobacter pylori</i>	O extrato de óleo de Neem tem atividade bactericida significativa contra <i>H. pylori</i> . O(s) composto(s) presente(s) no extrato pode(m) ser usado(s) como um tratamento futuro para a infecção por <i>H. pylori</i> .
Bernadi; Meurer e Arantes (2012)	Estudo da atividade antibacteriana de extratos vegetais de <i>Azadirachta indica</i> “neem” frente a cepa	Extratos do Nim	<i>S.pyogenes</i> ATCC 19615	Os extratos testados apresentam efeito antibacteriano, porém o melhor MIC confere ao extrato bruto produzido com acetato de etila, o mesmo revelou-se mais eficaz

	padrão de <i>streptococcus pyogenes</i> atcc 19615			frente a cepa padrão de <i>S. pyogenes</i> ATCC 19615 na concentração de 500µg/mL.
Ugboko et al. (2020)	Antimicrobial importance of medicinal plants in Nigeria	Extratos de acetona e etanólico da casca de <i>Azadirachta indica</i>	<i>Salmonella typhi</i> .	Este relatório de revisão revelou a eficácia das plantas medicinais como terapia alternativa no combate ao desenvolvimento e disseminação de patógenos multirresistentes, juntamente com os efeitos tóxicos de alguns antibióticos.
Maia (2021)	Extrato a base de taninos da casca da <i>Azadirachta indica</i> a juss. e seu potencial antioxidante e antibacteriano.	Extrato a base de taninos da casca no Nim indiano.	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Escherichia coli</i> .	O extrato a base de taninos da casca da <i>Azadirachta indica</i> apresenta potencial antimicrobiano para o tratamento de doenças causadas pelas bactérias <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .

Saquib (2021)	Synergistic antibacterial activity of herbal extracts with antibiotics on bacteria responsible for periodontitis.	Extratos etanólicos	<i>P. gingivalis</i> , <i>T. denticola</i> , <i>T. forsythiar</i> , <i>A. actinomycet emcomitans</i>	O teste sinérgico mostrou atividade antibacteriana significativa quando extratos vegetais foram combinados com antibióticos contra todas as bactérias experimentadas.
Guchhait et al. (2022)	Antibiofilm and anticancer activities of unripe and ripe <i>Azadirachta indica</i> (neem) seed extracts.	Extratos de sementes da <i>Azadirachta indica</i>	<i>S. aureus</i> e <i>V. cholerae</i>	Estudos de antibiofilme de extratos de sementes de nim contra <i>S. aureus</i> e <i>V. cholerae</i> mostram que os extratos metanólicos de sementes de nim são potencialmente eficazes contra a formação e erradicação de biofilme bacteriano.

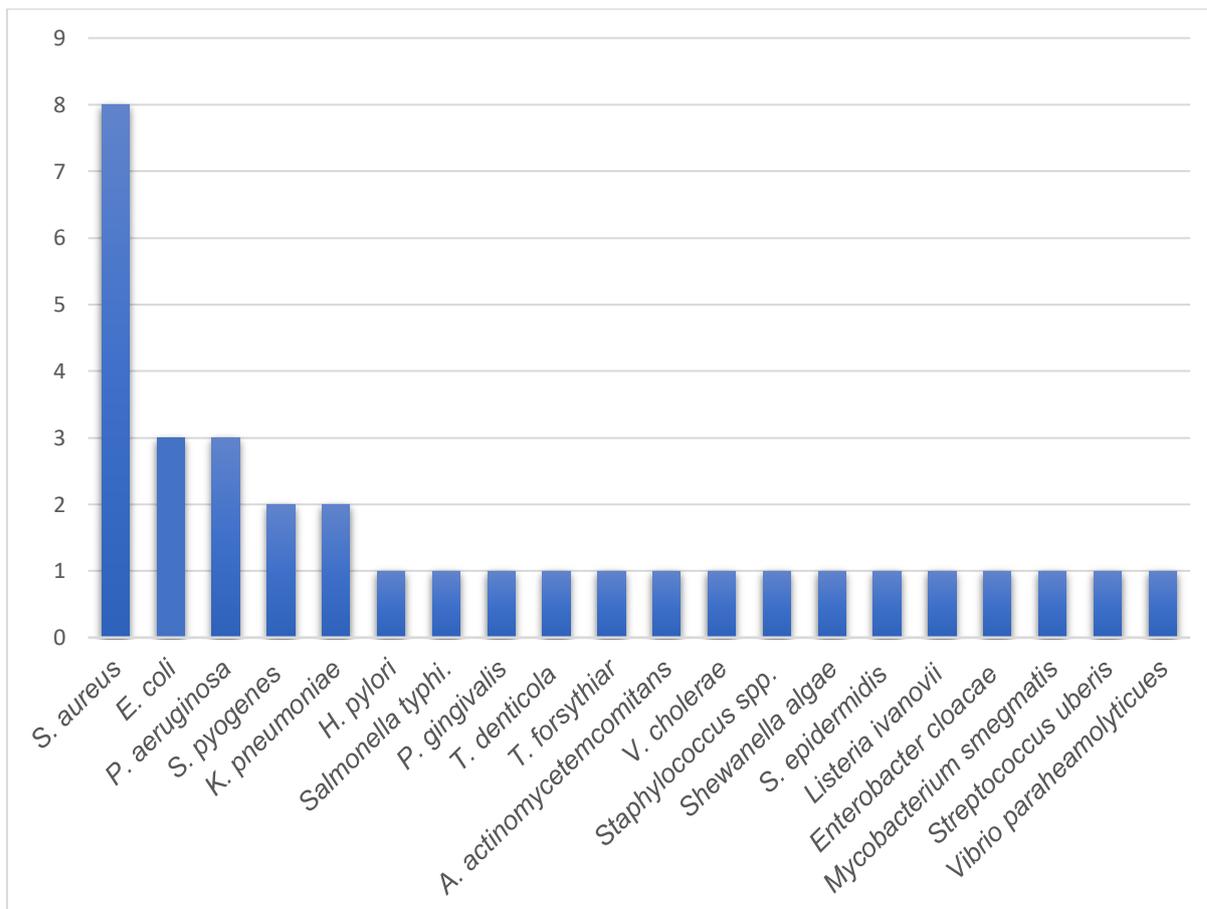
<p>Nigussie et al. (2021)</p>	<p>Antibacterial activity of methanol extracts of the leaves of three medicinal plants against selected bacteria isolated from wounds of lymphoedema patients.</p>	<p>Extratos de metanol das folhas.</p>	<p><i>S. aureus</i> ATCC25923, MRSA <i>S. aureus</i> ATCC® 43300™, <i>P. aeruginosa</i> ATCC27853, <i>K. pneumoniae</i> ATCC700603, <i>K. pneumoniae</i> isolada, <i>P. aeruginosa</i> isolada, <i>Shewanella algae</i> isolada, <i>S. aureus</i> isolada e <i>S. pyogenes</i> isolada.</p>	<p>Os extratos metanólicos de folhas de <i>L. inermis</i>, <i>A. indica</i> e <i>A. aspera</i> exibiram atividade antimicrobiana contra isolados bacterianos selecionados envolvidos em infecções de feridas associadas a linfedema e ATCCs padrão, incluindo <i>S. Aureus</i> resistente à meticilina</p>
-------------------------------	---	--	---	--

Naeem et al. (2021)	In vitro efficacy of <i>Azadirachta indica</i> leaf extract against methicillin resistant <i>Staphylococci</i> isolated from skin infection.	Extrato de folha de <i>Azadirachta indica</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à metilina (MRSA) e <i>S. epidermidis</i> resistente à metilina (MRSE)	A vancomicina só deve ser sugerida em caso de incidência de MRSA ou MRSE. Além disso, o uso de sabonete ou sabonete lavagem contendo extrato de Nim pode ser usado como alternativa de remédio caseiro.
QUELEM ES et al., 2015	Effect of neem (<i>Azadirachta indica</i> A. Juss) leaf extract on resistant <i>Staphylococcus aureus</i> biofilm formation and <i>Schistosoma mansoni</i> worms	Extrato etanólico de folhas do Nim	<i>S. aureus</i>	A planta <i>A. indica</i> e seu extrato etanólico de folhas teve a capacidade de inibir o biofilme de MRSA e a formação de agregações planctônicas que constituem importantes fatores de virulência desse microrganismo.

Okoh (2019)	Inhibitory effects of <i>Azadirachta indica</i> secondary metabolites formulated cosmetics on some infectious pathogens and oxidative stress radicals.	Óleo essencial da casca do caule e da folha	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Listeria ivanovii</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Mycobacterium smegmatis</i> , <i>Streptococcus uberis</i> , <i>Vibrio paraheamolyticus</i> , <i>Escherichia coli</i> 180	O presente estudo indica que além dos usos conhecidos da árvore de Nim, os cosméticos de Nim integrados ao óleo essencial da casca do caule e da folha possuem metabólitos secundários bioativos robustos; portanto, o OE pode ser um novo candidato como novo agente antimicrobiano.
Medeiros <i>et al.</i> , (2012)	Avaliação da atividade antimicrobiana das plantas <i>Spondias purpurea L.</i>, <i>Spondias mombin L.</i>, e <i>Azadirachta indica A.</i> sobre cepas isoladas de caprinos com aptidão leiteira.	Extratos das folhas	<i>Staphylococcus</i> coagulase negativa, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Bacillus sp.</i> , <i>Cellulomonas sp.</i> , <i>Enterobacter sp.</i> , <i>Corynebacterium sp.</i> , <i>Streptococcus sp.</i>	Não foi observada a ação inibitória nos extratos da ciriguela e do Nim contra as bactérias testada.

De acordo com a literatura pesquisada no presente estudo, a *A. indica* apresenta atividade antibacteriana predominante contra *Staphylococcus aureus*, seguido das bactérias *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* (Gráfico 1).

Gráfico 1: Bactérias que apresentaram sensibilidade a *A. indica* na literatura pesquisada.



Fonte: Autoria própria, (2022).

4.2 ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DO NIM INDIANO

Em um estudo realizado por Paes et al. (2012), que tinha como objetivo descobrir a eficiência do óleo do Nim na proteção na resistência da madeira de sumaúma (*Ceiba pentandra* (L.) Gaertn.) a fungos xilófagos, pode-se perceber que a madeira que não foi tratada com o óleo do Nim sofreu uma maior deterioração pelos fungos em comparação com a madeira tratada com o óleo do Nim. Dentre as soluções que foram testadas no estudo o óleo do Nim puro apresentou a maior proteção à madeira no ataque de fungos xilófilos existentes no solo.

Garcia (2012), em sua pesquisa buscando saber atividade antifúngica de óleo e extratos vegetais sobre *Sclerotinia sclerotiorum*, obteve resultados consideráveis na concentração de 100 µg ml⁻¹ de azadiractina com 1/3 do óleo de Karanja, inibindo até 63% do crescimento micelial, apresentando um efeito sinérgico quando associado os dois óleos. Quando testado somente a concentração de 100 µg ml⁻¹ de nim indiano, o crescimento micelial foi reduzido em 53,6%. A maior eficácia do óleo em relação ao extrato da folha, dar-se provavelmente a presença da azadiractina nas sementes.

O uso de agrotóxicos agrícolas vem causando danos ao meio ambiente, à saúde humana e contribuído fortemente para o desenvolvimento da resistência dos patógenos. Visando a diminuição desses danos Queiroz et al. (2020), desenvolveu um estudo sobre extratos e óleos essenciais como alternativa no controle de *Sclerotinia sclerotiorum* e *Sclerotium rolfsii* isolados de soja (*Glycine max* L.). No entanto, o óleo essencial do Nim não apresentou um bom resultado, inibindo apenas 10% sobre crescimento de *Sclerotium rolfsii*, e apresentou efeito contrário favorecendo o crescimento da *Sclerotinia sclerotiorum*. Já em relação os extratos hidroalcoólicos e hidroacetônicos do Nim, os resultados mostram que houve uma inibição completa do crescimento micelial dos fungos.

Neglo et al. (2022), através de um estudo avaliou a atividade antifúngica da *Azadirachta indica* e da *Catharanthus roseus* contra cepas de *Candida albicans* (CA). As cepas *C. albicans* foram isoladas de clínicas de gestantes, devido um estudo publicado, onde se constatou que mulheres grávidas são uma grande fonte de CA. Todos os extratos testados tanto os do Nim como os da *C. roseus* inibiram o crescimento de todas as cepas de CA utilizadas no experimento, indicando assim a atividade antifúngica dessas plantas.

Beraldo et al. (2015), em estudo que avaliava a atividade antifúngica de extratos vegetais da *Azadirachta indica* frente a cepa padrão de *Candida albicans* ATCC 1023, obteve um resultado pouco significativo em relação a inibição da cepa. Para as determinações antifúngicas em que o extrato foi acetato de etila, apresentou um MIC discreto de 2000µg/mL, evidenciando um mínimo de atividade antifúngica entre o extrato em teste e *C. albicans* ATCC 10231, entretanto a concentração de 2000µg/mL é muito elevada para as faixas de corte entre as substâncias que possuem alguma atividade antibacteriana ou antifúngica.

Os dados encontrados na literatura, acerca da atividade antifúngica da *Azadirachta indica*, estão demonstrados no Quadro 2.

Quadro 2: Trabalhos que relatam a atividade antifúngica da *A. indica*.

Autor / ano	Tema	Tipo de Amostras	Tipos de Fungos	Conclusões
Paes et al. (2012)	Eficiência dos óleos de nim (<i>Azadirachta indica</i> A. Juss.) e mamona (<i>Ricinus communis</i> L.) na resistência da madeira de sumaúma (<i>Ceiba pentandra</i> (L.) Gaerth.) a fungos xilófagos em simuladores de campo.	Óleo do Nim	Xilófagos	Dentre as soluções testadas, o óleo de Nim puro proporcionou maior proteção à madeira contra os fungos xilófagos existentes nos solos testados.

Garcia (2012)	Atividade antifúngica de óleo e extratos vegetais sobre <i>Sclerotinia sclerotiorum</i>.	Óleo e extratos vegetais	<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>	A eficiência na redução do crescimento micelial de <i>S. sclerotiorum</i> foi diretamente proporcional ao aumento das concentrações de Nim indiano e Karanja, sendo a concentração de 100 µg mL ⁻¹ de Nim indiano com 1/3 de Karanja a mais eficiente.
Queiroz et al. (2020)	Extratos e óleos essenciais como alternativa no controle de <i>Sclerotinia sclerotiorum</i> e <i>Sclerotium rolfsii</i> isolados de soja (<i>Glycine max</i> L.).	Óleo e extratos vegetais	<i>Sclerotinia sclerotiorum</i> e <i>Sclerotium rolfsii</i>	Os óleos essenciais de cidreira, citronela e melissa inibiram completamente o crescimento micelial dos fungos <i>Sclerotinia sclerotiorum</i> e <i>Sclerotium rolfsii</i> , exceto o óleo essencial de neem. Já em relação os extratos hidroalcoólicos e hidroacetônicos do Nim, os resultados mostram que houve uma inibição completa do crescimento micelial dos fungos.

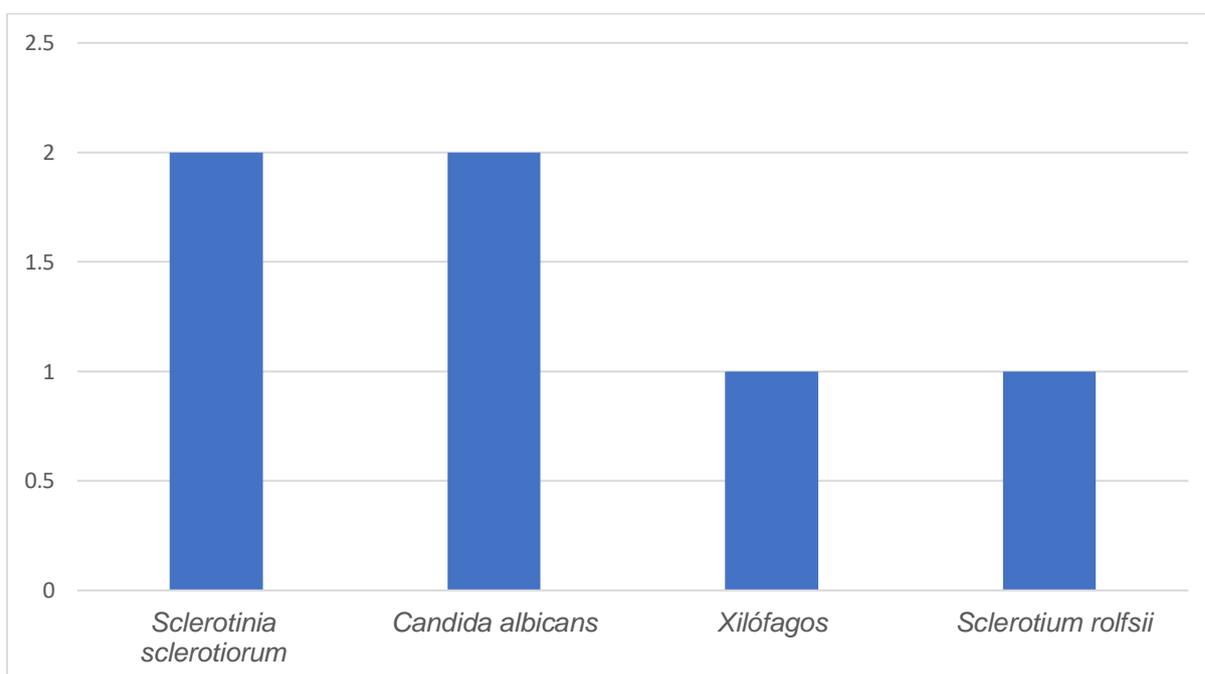
Neglo et al. (2022)	<p>Antibiofilm Activity of <i>Azadirachta indica</i> and <i>Catharanthus roseus</i> and Their Synergistic Effects in Combination with Antimicrobial Agents against Fluconazole-Resistant <i>Candida albicans</i> Strains and MRSA.</p>	<p>Extratos da folha de <i>Azadirachta indica</i> e da flor de <i>Catharanthus roseus</i></p>	<p><i>Candida albicans</i></p>	<p>Os resultados indicaram que os extratos da folha de <i>A. indica</i> e da flor de <i>C. roseus</i> isoladamente ou em combinação com os antifúngicos de teste podem fornecer um meio promissor de manejo da candidíase vulvovaginal causada por cepas resistentes a drogas, bem como quando em combinação com os agentes antibacterianos selecionados contra infecções recorrentes causadas pelo MRSA.</p>
Beraldo et al. (2015)	<p>Estudo da atividade antifúngica de extratos vegetais de <i>Azadirachta indica</i> frente a cepa padrão de <i>Candida</i></p>	<p>Extratos vegetais</p>	<p><i>Candida albicans</i> ATCC 1023</p>	<p>Conclui-se que apenas o extrato a base de acetato de etila apresenta discreto efeito antifúngico, apresentando MIC de 2000 µg/mL Para os extratos a base de hexano e álcool etílico 70%, os MICs são</p>

	<i>albicans</i> ATCC 10231.			menos expressivos, destacando que mesmo empregando a máxima concentração disponível, os efeitos não foram significativos.
--	------------------------------------	--	--	---

Fonte: Autoria própria, (2022).

Conforme os estudos encontrados, a *A. indica* apresenta atividade antifúngica predominante contra *Sclerotinia sclerotiorum* e *Candida albicans*, seguido dos fungos Xilófagos e *Sclerotium rolfsii* (Gráfico 2).

Gráfico 2: Fungos que apresentaram sensibilidade a *A. indica* na literatura pesquisada.



Fonte: Autoria própria, (2022).

4.3 ATIVIDADE ANTIVIRAL DO NIM INDIANO

Nesari et al. (2021), em estudo realizado sobre o uso de cápsulas de Nim para profilaxia da infecção por COVID-19, obteve um resultado positivo, onde os pacientes que receberam as cápsulas de Nim apresentaram um risco reduzido de se infectarem com o vírus, demonstrando assim, o seu potencial como tratamento profilático para a prevenção da infecção por Coronavírus.

Em concordância com o estudo de Nesari et al. (2021), Kushwaha et al. (2021) em pesquisa para identificação de inibidores naturais contra alvos farmacológicos SARS-CoV-2 usando docking molecular, constatou que os fitoquímicos presentes nas plantas medicinais *A. vera* e *A. indica* apresentam potencial de ligação significativo nos locais de interação sítio ativo/proteína-proteína dos alvos farmacológicos SARS-CoV-2 (Spike-proteína, RdRp e ^{Mpro}proteínas). Dessa forma, as plantas *A. vera* e *A. indica* poderiam ser utilizadas para a descoberta de drogas anti-SARS-CoV-2.

Em estudo realizado por Adegbola et al. (2021), foi feito um Docking molecular e um estudo sobre a absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET), de plantas com potencial de se tornarem futuros medicamentos antivirais contra a Covid-19. Entre essas plantas estavam a *Allium cepa*, *Azadirachta indica* e *Xylopi aethiopica*. Dentre todos os compostos encontrados que possuem uma boa afinidade de ligação entre as proteínas virais e as proteínas do hospedeiro, o estudo indicou que apenas o ácido azadirônico, Nimbionona, Nimbionol e Nimocinol, todos da *A. indica*, poderiam servir como potenciais candidatos a medicamentos, apresentando uma boa farmacotécnica e um perfil de toxicidade comparável à dexametasona.

Experimentos *in vitro* conduzidos por Galhardi et al. (2012) examinou o papel antiviral de polissacarídeos de *Azadirachta indica* contra poliovírus, e obteve um resultado positivo para a atividade antiviral, onde sugere-se que os polissacarídeos obtidos da *A. indica* atuam contra o PV-1 inibindo o estágio inicial de replicação viral. Os compostos demonstraram melhor efeito inibitório quando adicionados simultaneamente com a infecção pelo vírus com uma curva de inibição dose-dependente. Por outro lado, pode-se observar um menor efeito quando os compostos foram adicionados após infecção viral e o menor efeito no pré-tratamento.

De acordo com Prakash et al (2021), estudos realizados por Saha em (2010) mostram que polissacarídeos derivados das folhas de *A. Indica* têm atividade antiviral

contra o Herpes vírus bovino tipo 1 (BoHV-1). Em trabalho feito por Xu (2012), sobre a atividade antiviral e modo de ação de extratos de semente de Nim contra o vírus da peste do pato *in vitro*, mostrou como resultado final a eficácia antiviral dos extratos advindos das sementes do Nim, podendo assim, ser uma fonte de substâncias para o controle do vírus da peste do pato (DPV) *in vitro*.

Dwivedi (2021), desenvolveu uma pesquisa buscando descobrir a possível atividade antidengue dos bioflavonóides da *Azadirachta indica*. Inicialmente, cerca de 49 bioflavonóides relatados na planta foram coletados e rastreados virtualmente na tríade catalítica da protease vírus da dengue (DENV), resultando na identificação de kaempferol-3-O-rutinosídeo, rutina, hiperosídeo e epicatequina, sendo estes potentes inibidores de protease viral contra o composto de referência quercetina. O ensaio antiviral mostrou que a inibição dependente da dose da infectividade do DENV-2 pelos compostos selecionados, enquanto a inibição viral máxima de 77,7% e 66,2% foi registrada para 100 µM de kaempferol 3-O-β-rutinosídeo e 1000 µM de epicatequina respectivamente, sem apresentar toxicidade celular significativa. Sugerindo assim, que os bioflavonóides de *Azadirachta indica* possuem potencial para o desenvolvimento de drogas eficazes contra a infecção por dengue.

Os dados encontrados na literatura, acerca da atividade antiviral da *Azadirachta indica*, estão demonstrados no Quadro 3.

Quadro 3: Trabalhos que relatam a atividade antiviral da *A. indica*.

Autor/ ano	Tema	Tipos de Vírus	Conclusões
Nesari et al. (2021)	Neem (<i>Azadirachta Indica</i> A. Juss) Capsules for Prophylaxis of COVID-19 Infection: A Pilot, Double- Blind,	SARS-CoV- 2	O estudo encontrou um risco reduzido de infecção pelo COVID-19 em participantes que receberam cápsulas de Nim, que demonstra seu potencial como tratamento profilático para a prevenção da infecção por COVID-19.

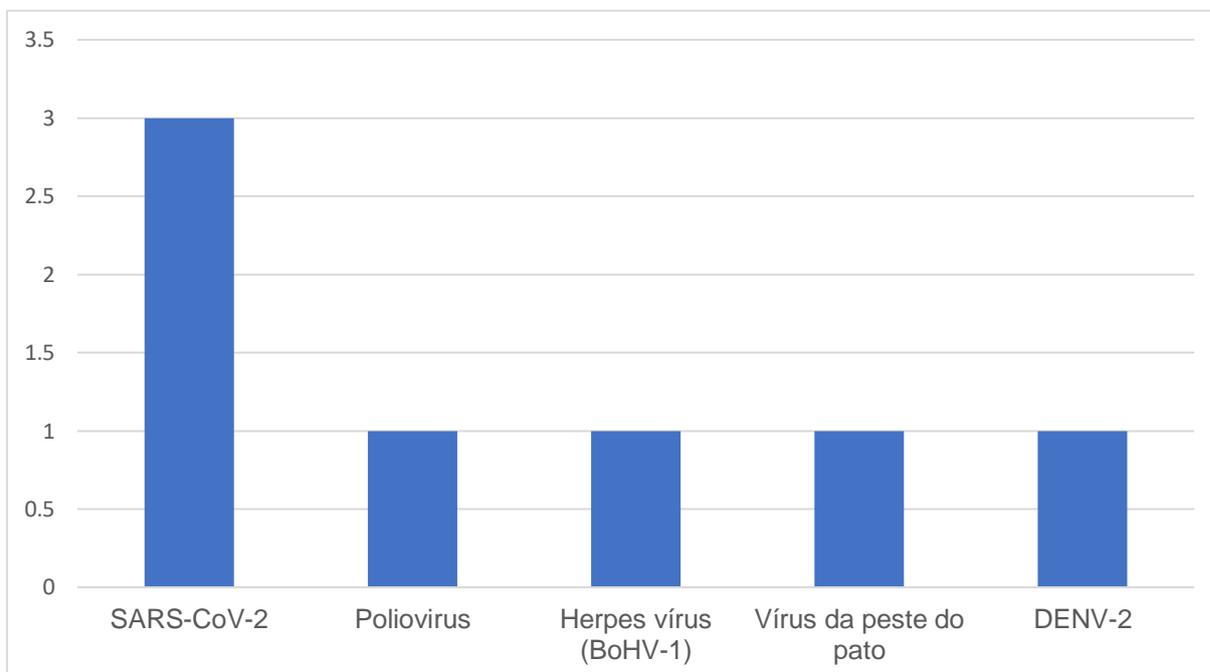
	Randomized Controlled Trial.		
Kushwah a et al. (2021)	Identification of natural inhibitors against SARS- CoV-2 drugable targets using molecular docking, molecular dynamics simulation, and MM-PBSA approach.	SARS-CoV- 2	Conclui-se que, <i>A. vera</i> e <i>A. indica</i> plantas medicinais indianas podem ser tomadas como fonte de agentes anti-SARS-CoV-2 para futuras descobertas de medicamentos.
Adegbola et al. (2021)	Molecular docking and ADMET studies of <i>Allium cepa</i>, <i>Azadirachta indica</i> and <i>Xylopi aethiopica</i> isolates as potential anti- viral drugs for Covid-19.	SARS-CoV- 2	Compostos presentes na <i>A. indica</i> podem servir como potencial candidato a medicamento com boa farmacocinética e perfil de toxicidade comparável à dexametasona. Portanto, nosso estudo fornece uma visão sobre potenciais inibidores e novos candidatos a medicamentos para SARS-CoV-2.

Galhardi et al. (2012)	The in vitro antiviral property of <i>Azadirachta indica</i> polysaccharides for poliovirus.	Poliovirus	A avaliação da atividade antiviral de polissacarídeos isolados de folhas de <i>Azadirachta indica</i> e seus derivados quimicamente sulfatados demonstrou que os compostos foram eficazes para inibir a replicação de PV-1 e a sulfatação, onde melhorou essas atividades.
Prakash et al (2021), Xu et al (2012)	A MYSTICAL PLANT <i>Azadirachta indica</i> USED AS PHYTOMEDICINE: STATE-OF-THE-ART	Herpes vírus (BoHV-1), Vírus da peste do pato	Os extratos do Nim indiano apresentaram uma boa atividade contra os vírus testados, sendo eficazes contra o Herpes Vírus e o vírus da peste do pato.
Dwivedi et al (2021)	Anti-dengue infectivity evaluation of bioflavonoid from <i>Azadirachta indica</i> by dengue virus serine protease inhibition.	DENV-2	O ensaio antiviral mostrou inibição dependente da dose da infectividade do DENV-2 pelos compostos selecionados. Esses resultados sugerem o potencial dos bioflavonóides de <i>Azadirachta indica</i> no desenvolvimento de drogas eficazes contra a infecção por dengue.

Fonte: Autoria própria, (2022).

De acordo com os estudos encontrados acerca da atividade antiviral da *A. indica*, foi observado uma predominância contra o vírus SARS-CoV-2, seguido de outros vírus como podemos ver no (Gráfico 3).

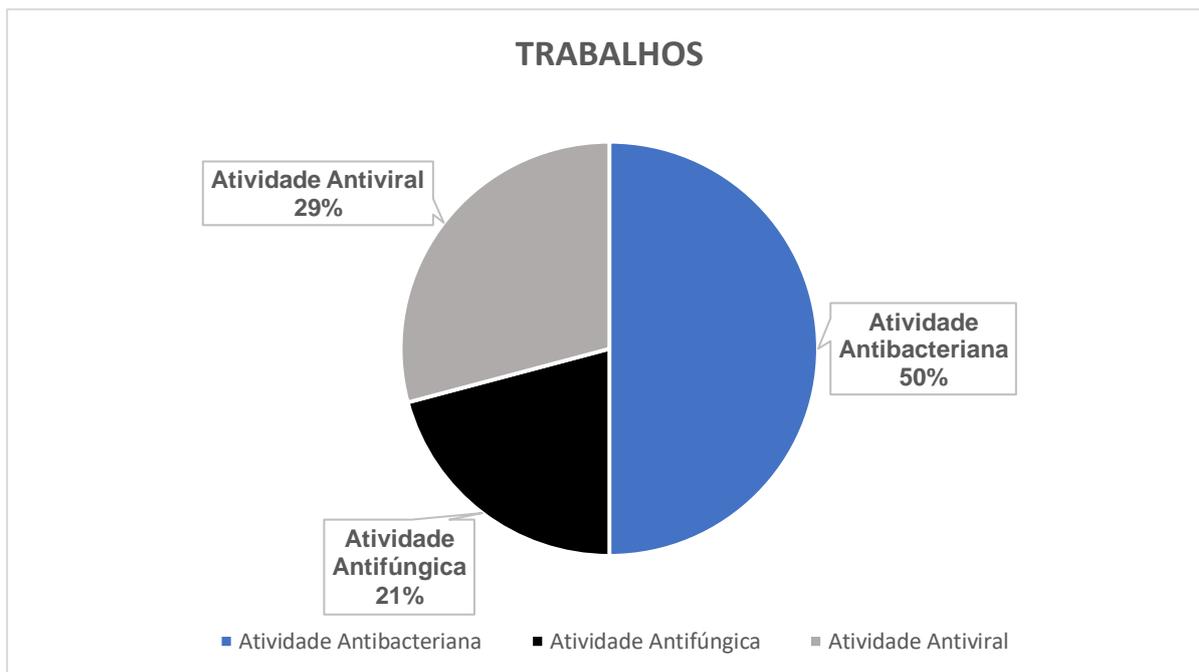
Gráfico 3: Vírus que apresentaram sensibilidade a *A. indica* na literatura pesquisada.



Fonte: Autoria própria, (2022).

Com base na literatura apresentada acerca da atividade antimicrobiana da *A. indica*, observou-se que a referida planta apresenta atividade mais relatada frente a bactérias, conforme mostra o Gráfico 4.

Gráfico 4: Trabalhos referentes às atividades antimicrobianas da *A. indica*.



Fonte: Autoria própria, (2022).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente, microrganismos vem sofrendo mutações e transformações até se tornarem resistentes aos antimicrobianos existentes no mercado. O mal uso desses medicamentos, a prescrição desnecessária ou até mesmo a suspensão precipitada do tratamento sem a recomendação médica, são fatores predisponentes para o aumento da resistência microbiana. Sendo assim, faz-se necessário a busca por novas alternativas de tratamentos para combater esses microrganismos.

Os estudos analisados mostram que a *Azadirachta indica* (Nim indiano) apresenta uma atividade antimicrobiana significativa, possuindo diversos metabólitos secundários, que conferem a planta um grande potencial terapêutico. Tendo em vista a crescente resistência dos microrganismos as drogas sintéticas produzidas pela indústria farmacêutica, é necessário que estudos como este venham a ser feitos, buscando achar nas plantas medicinais compostos com potencial de se tornarem novos medicamentos fitoterápicos, possuindo alta eficácia e segurança para os pacientes.

Por fim, dado o desdobramento da pesquisa, espera-se que possa estimular estudos futuros sobre a planta, abordando as funções biológicas a ela atribuídas, em destaque a ação antimicrobiana da *A. indica* contra microrganismos que causem

danos aos seres humanos, tornando-se assim, uma alternativa de escolha para o tratamento de infecções causadas por estes.

REFERÊNCIAS

ABREU, Jéssica Aline Soares de.; ROVIDA, Amanda Flávia da Silva.; PAMPHILE, João Alencar. **Fungos de interesse: aplicações biotecnológicas**. Revista Uningá Review, v. 1, n.1, p.55-59, 2015. Disponível em:

file:///C:/Users/ADM/Downloads/FUNGOS%20DE%20INTERESSE_%20APLICA%C3%87%C3%95ES%20BIOTECNOL%C3%93GICAS.pdf. Acesso em: 09 out. 2021.

ADEGBOLA, Peter Ifeoluwa et al. Molecular docking and ADMET studies of *Allium cepa*, *Azadirachta indica* and *Xylopiya aethiopic*a isolates as potential anti-viral drugs for Covid-19. **VirusDisease**, v. 32, n. 1, p. 85-97, 2021. Disponível em:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s13337-021-00682-7>. Acesso em: 05 abr. 2022.

ALMEIDA, Luana de Assis Macêdo. **UTILIZAÇÃO DA FITOTERAPIA COMO ALTERNATIVA PARA O TRATAMENTO DE INFECÇÕES BACTERIANAS**. 2017.

47 f. Monografia (Especialização) - Curso de Farmácia, Faculdade Maria Milza, Governador Mangabeira, 2017. Disponível em:

<http://famamportal.com.br:8082/jspui/bitstream/123456789/589/1/LUANA%20DE%20ASSIS%20MACEDO%20ALMEIDA%20.pdf>. Acesso em: 09 out. 2021.

ALVES, P.D et al. Chromatographic evaluation and antimicrobial activity of Neem (*Azadirachta indica* A. Juss., Meliaceae) leaves hydroalcoholic extracts. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, v. 19, p. 510-515, 2009. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/rbfar/a/jM8QpMH4dY47hX4d4mNMkPB/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 21 fev. 2022.

AMEDE, Soraia Carvalho *et al.* MORFO-ANATOMIA E HISTOQUÍMICA FOLIAR DE *Azadirachta indica* A. JUSS (*Neem*) (MELIACEAE), CULTIVADAS EM GOIÁS. **Revista Eletrônica de Educação da Faculdade Araguaia**, Goiânia, v. 7, n. 7, p. 65-89, 2015. Disponível em: file:///C:/Users/ADM/Downloads/327-666-1-SM.pdf. Acesso em: 22 set. 2021.

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada- RDC Nº 20, de 5 de maio de 2011. Disponível em:

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/rdc0020_05_05_2011.html. Acesso em: 27 set. 2021.

Barry AL, Thornsberry C 1991. Susceptibility tests: Diffusion Test Procedures. In: Balows A, Hausler WJ, Hermann KL, Isenberg HD, Tenover FC 1991. Manual of clinical microbiology. 5.ed. Washington, DC: American Society for Microbiology, p. 1117-1125. Acesso em: 29 nov. 2021.

BENINI, Emanoelli Bassani *et al.* VALORIZAÇÃO DA FLORA NATIVA QUANTO AO POTENCIAL FITOTERÁPICO. **Revista Destaques Acadêmicos**, Lajeado, v. 3, p. 11-17, 2010. Disponível em: <file:///C:/Users/ADM/Downloads/28ArtigoDestaquesAcademicosEmanoeli2010.pdf>. Acesso em: 21 set. 2021.

BERALDO, Juliana Isa *et al.* Estudo da atividade antifúngica de extratos vegetais de *Azadirachta indica* frente a cepa padrão de *Candida albicans* ATCC 10231. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 19, n. 1, 2015. Disponível em: [ESTUDO DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DE EXTRATOS VEGETAIS DE.pdf](#). Acesso em: 21 fev. 2022.

BERNARDI, Natália de Oliveira; MEURE, Marisa; ARANTE, Vinícius Pereira. ESTUDO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DE EXTRATOS VEGETAIS DE *Azadirachta indica* “Neem” FRENTE A CEPA PADRÃO DE *Streptococcus pyogenes* ATCC 19615. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, Umuarama, v. 16, n. 3, p. 117-122, set. 2012. Disponível em: <file:///C:/Users/ADM/Downloads/4966-15432-1-PB.pdf>. Acesso em: 14 set. 2021.

BLUM, Faith C.; SINGH, Jatinder; MERRELL, D. Scott. In vitro activity of neem (*Azadirachta indica*) oil extract against *Helicobacter pylori*. **Journal of ethnopharmacology**, v. 232, p. 236-243, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874118333312?via%3Dihub>. Acesso em: 04 abr. 2022.

BONA, Eliana Almeida Mira de; PINTO, Fabiana Gisele da Silva; FRUET, Thomas Kehrwald; JORGE, Tereza Cristina Marinho; MOURA, Alexandre Carvalho de. Comparação de métodos para avaliação da atividade antimicrobiana e determinação da concentração inibitória mínima (cim) de extratos vegetais aquosos e etanólicos. **Arquivos do Instituto Biológico**, [S.L.], v. 81, n. 3, p. 218-225, set. 2014. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1808-1657001192012>. Acesso em: 29 nov. 2021.

BORGES, Larissa Pacheco; AMORIM, Víctor Alves. **METABÓLITOS SECUNDÁRIOS DE PLANTAS**. *Revista Agrotecnologia*, Ipameri, v. 11, n. 1, p. 54-67, 2020. Disponível em: file:///C:/Users/ADM/Downloads/9705-Texto%20do%20artigo-36865-1-10-20200309.pdf. Acesso em: 22 set. 2021.

BRASIL, Roseane Barros. **ASPECTOS BOTÂNICOS, USOS TRADICIONAIS E POTENCIALIDADES DE Azadirachta indica (NEEM)**. *Enciclopédia Biosfera: Centro Científico Conhecer*, Goiânia, v. 9, n. 17, p. 3252-3268, 2013. Trimestral. Disponível em: <http://www.conhecer.org.br/enciclop/2013b/MULTIDISCIPLINAR/Aspectos.pdf>. Acesso em: 22 set. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **POLÍTICA NACIONAL DE PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS**. Brasília, 2006. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_fitoterapicos.pdf

CARVALHO, Dayanne de Souza. **PRESERVAÇÃO DOS SABERES TRADICIONAIS DE PLANTAS MEDICINAIS NO ASSENTAMENTO SÃO FRANCISCO, CANUTAMA, AMAZONAS**. 2019. 146 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Ambientais, Universidade Federal do Amazona, Humaitá, 2019. Disponível em: https://tede.ufam.edu.br/bitstream/tede/7350/2/Disserta%C3%A7%C3%A3o_DayanneCarvalho_PPGCA.pdf. Acesso em: 21 set. 2021.

CHATTOPADHYAY, Debprasad et al. Antimicrobial and anti-inflammatory activity of folklore: Mallotus peltatus leaf extract. *Journal of ethnopharmacology*, v. 82, n. 2-3, p. 229-237, 2002. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874102001654>. Acesso em: 29 nov. 2021.

DWIVEDI, Vivek Dhar et al. Anti-dengue infectivity evaluation of bioflavonoid from Azadirachta indica by dengue virus serine protease inhibition. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, v. 39, n. 4, p. 1417-1430, 2021. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07391102.2020.1734485?scroll=top&nedAccess=true>. Acesso em: 30 mar. 2022.

Eloff JN 1998. **A sensitive and quick microplate method to determine the minimal inhibitory concentration of plant extracts for bacteria**. *Planta Med* 64: 711-713. Acesso em: 29 nov. 2021.

FACCIN-GALHARDI, Ligia Carla et al. The in vitro antiviral property of *Azadirachta indica* polysaccharides for poliovirus. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 142, n. 1, p. 86-90, 2012. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874112002450>. Acesso em: 28 mar. 2022.

FIRMO, W. C. A.; COSTA, H. D.; MENDES, H. B. R.; GOSTINSKI, L. F.; DIAS, I. C. L.; SABBADINI, P. S.; NUNES, G. S.. ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF MEDICINAL PLANTS: an exploration technology. **Revista Gestão, Inovação e Tecnologias**, [S.L.], v. 4, n. 5, p. 1564-1573, 22 dez. 2014. Centivens Institute of Innovative Research. <http://dx.doi.org/10.7198/s2237-0722201400050021>. Disponível em: <file:///C:/Users/ADM/Downloads/administrador,+21+-+475-2526-1-ED.pdf>. Acesso em: 22 set. 2021.

FREIRE, Francisco das Chagas Oliveira; ARAGÃO, Fernando Antônio Souza; CANTILLO, Júlio. Patógenos Associados ao Neem (*Azadirachta Indica* A. Juss.) no Estado do Ceará. Embrapa. Fortaleza, CE. Outubro, 2011. Disponível em: <https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/bitstream/doc/907515/1/COT11011.pdf>

FREITAS, Francisco Leonardo de Andrade. **POTENCIAL ANTIMICROBIANO DA *Amburana cearensis* A.C. SMITH: Uma revisão narrativa**. 2020. 52 f. TCC (Monografia) - Curso de Farmácia, Faculdade Nova Esperança de Mossoró, Mossoró, 2020. Disponível em: [file:///C:/Users/ADM/AppData/Local/Packages/microsoft.windowscommunicationsapps_8wekyb3d8bbwe/LocalState/Files/S0/3/Attachments/TCCII_Francisco%20Leonardo%20de%20A%20Freitas\[303\].pdf](file:///C:/Users/ADM/AppData/Local/Packages/microsoft.windowscommunicationsapps_8wekyb3d8bbwe/LocalState/Files/S0/3/Attachments/TCCII_Francisco%20Leonardo%20de%20A%20Freitas[303].pdf). Acesso em: 09 out. 2021.

GALEANE, Mariana Cristina. **PROSPECÇÃO FITOQUÍMICA DE ATIVOS EM EXTRATOS E FRAÇÕES ORIGINADOS DE FOLHAS DE *Azadirachta indica* A. JUSS. VISANDO ATIVIDADE ANTIMICROBIANA**. 2013. 65 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas., Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Araraquara, 2013. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/134011/000856397.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 14 set. 2021.

GARCIA, Josefa Vanicleide Alves dos Santos; COMARELLA, Larissa. O USO INDISCRIMINADO DE ANTIBIÓTICOS E AS RESISTÊNCIAS BACTERIANAS. **Caderno Saúde e Desenvolvimento**, [s. l.], v. 10, n. 18, p. 78-87, 15 abr. 2021. Disponível em: <file:///C:/Users/ADM/Downloads/866-Texto%20do%20artigo-4688-1-10-20210415.pdf>. Acesso em: 27 set. 2021.

GARCIA NETO, Sebastião. **EFEITO DO EXTRATO AQUOSO DAS FOLHAS DE NIM INDIANO (*Azadirachta indica*) SOBRE O CRESCIMENTO INICIAL DE PLANTAS DANINHAS**. 2013. 36 f. TCC (Graduação) - Curso de Engenheiro Agrônomo., Depto. de Fitotecnia e Ciências Ambientais, Universidade Federal da Paraíba, Areia, 2013. Disponível em: <https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/123456789/210/1/SGN22052013.pdf>. Acesso em: 22 set. 2021.

GARCIA, Riccely Ávila et al. Atividade antifúngica de óleo e extratos vegetais sobre *Sclerotinia sclerotiorum*. **Biosci. j.(Online)**, p. 48-57, 2012. Disponível em: <https://seer.ufu.br/index.php/biosciencejournal/article/view/8174/8232>. Acesso em: 21 fev. 2022.

GUCHHAIT, Kartik Chandra et al. Antibiofilm and anticancer activities of unripe and ripe *Azadirachta indica* (neem) seed extracts. **BMC complementary medicine and therapies**, v. 22, n. 1, p. 1-18, 2022. Disponível em: <https://bmccomplementmedtherapies.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12906-022-03513-4.pdf>. Acesso em: 29 mar. 2022.

Karaman İ, Şahin F, Güllüce M, Öğütçü H, Şengül M, Adigüzel A 2003. **Antimicrobial activity of aqueous and methanol extracts of *Juniperus oxycedrus* L.** *J Ethnopharmacol* 85: 231-235. Acesso em: 29 nov. 2021.

KUSHWAHA, Prem Prakash et al. Identification of natural inhibitors against SARS-CoV-2 drugable targets using molecular docking, molecular dynamics simulation, and MM-PBSA approach. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 11, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8387699/pdf/fcimb-11-730288.pdf>. Acesso em: 29 mar. 2022.

LIMA, Camila Correa; BENJAMIM, Sandra Cristina Calixto; SANTOS, Rosana Francisco Siqueira dos. MECANISMO DE RESISTÊNCIA BACTERIANA FRENTE AOS FÁRMACOS: UMA REVISÃO. **Cuidarte. Enfermagem**, Campinas, p. 105-113, jun. 2017. Disponível em: http://www.webfipa.net/facfipa/ner/sumarios/cuidarte/2017v1/15%20Artigo_Mecanismo%20resist%C3%Aancia%20bacteriana%20a%20antibi%C3%B3ticos_27-07-17.pdf. Acesso em: 27 set. 2021.

LIMA; NASCIMENTO; SILVA. Comercialização de Plantas Medicinais no Município de Arapiraca-AL. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, [s. l], v. 18, n. 2, p. 462-472, 14 abr. 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbpm/a/jLvwwHKsZGGPKbcFKkXnJBr/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 22 set. 2021.

MAIA, Dara Rodrigues. **EXTRATO A BASE DE TANINOS DA CASCA DA Azadirachta indica A Juss. E SEU POTENCIAL ANTIOXIDANTE E ANTIBACTERIANO**. 2021. 43 f. TCC (Graduação) - Curso de Engenharia Florestal, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Macaíba - Rn, 2021. Disponível em: https://repositorio.ufrn.br/bitstream/123456789/38286/4/ExtratoBaseTaninos_Maia_2021.pdf. Acesso em: 21 fev. 2022.

MEDEIROS, Anna Jacinta Dantas de et al. Avaliação da atividade antimicrobiana das plantas *Spondias purpurea* L., *Spondias mombin* L., e *Azadirachta indica* A. sobre cepas isoladas de caprinos com aptidão leiteira. In: **VII CONNEPI-Congresso Norte Nordeste de Pesquisa e Inovação**. 2012. Disponível em: <https://propi.ifto.edu.br/ocs/index.php/connepi/vii/paper/viewFile/3233/1947>. Acesso em: 21 fev. 2022.

MELLO, Mariana Sanches de. **Ações para a prevenção e controle da resistência bacteriana em hospitais de grande porte de Minas Gerais**. 2019. 158 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2019. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/31014/1/Mariana%20Sanches%20Mello.pdf>. Acesso em: 27 set. 2021.

MENEZES, R. M. de S.; LIMA, J. R. de; SANTOS, D. de S.; SANTOS, J. C. dos; VIANA, A. C. Extraction, characterization, prospecting by GC-MS and bactericide effect of NEEM essential oil (*Azadirachta indica*). **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 10, n. 15, p. e507101523154, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i15.23154. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/23154/20546>. Acesso em: 21 fev. 2022.

NAEEM, Saba et al. In vitro efficacy of *Azadirachta indica* leaf extract against methicillin resistant *Staphylococci* isolated from skin infection. **Pakistan journal of pharmaceutical sciences**, v. 34, n. 6, p. 2303-2308, 2021. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Abu-Siddique/publication/356603157_In_vitro_efficacy_of_Azadirachta_indica_leaf_extract_against_methicillin_resistant_Staphylococci_isolated_from_skin_infection/links/61a474c1f1d6244571721e37/In-vitro-efficacy-of-Azadirachta-indica-leaf-extract-against-methicillin-resistant-Staphylococci-isolated-from-skin-infection.pdf. Acesso em: 30 mar. 2022.

NEGLO, David et al. Antibiofilm Activity of *Azadirachta indica* and *Catharanthus roseus* and Their Synergistic Effects in Combination with Antimicrobial Agents against Fluconazole-Resistant *Candida albicans* Strains and MRSA. **Evidence-**

Based Complementary and Alternative Medicine, v. 2022, 2022. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2022/9373524/>. Acesso em: 05 abr. 2022.

NESARI, Tanuja Manoj et al. Neem (Azadirachta Indica A. Juss) Capsules for Prophylaxis of COVID-19 Infection: A Pilot, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. **Altern. Ther. Health Med**, v. 23, p. 1-8, 2021. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Anil-Pandey-11/publication/351085520_Neem_Azadirachta_Indica_A_Juss_Capsules_for_Prophylaxis_of_COVID-19_Infection_A_Pilot_Double-Blind_Randomized_Controlled_Trial/links/6088581f8ea909241e2c5a7d/Neem-Azadirachta-Indica-A-Juss-Capsules-for-Prophylaxis-of-COVID-19-Infection-A-Pilot-Double-Blind-Randomized-Controlled-Trial.pdf. Acesso em: 28 mar. 2022.

NETO, Irineu Ferreira da Silva *et al.* BIOPROSPECÇÃO FARMACOLÓGICA: AVALIAÇÃO FITOQUÍMICA DO NIM INDIANO (Azadirachta indica A. Juss.). **Journal Of Biology & Pharmacy**. Juazeiro do Norte, p. 215-226. 2 jun. 2020. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/288292508.pdf>. Acesso em: 14 set. 2021.

NEVES, Edinelson José Maciel; CARPANEZZI. O Cultivo do Nim para Produção de Frutos no Brasil. Embrapa. Colombo, PR, Dezembro, 2008. Disponível em: <https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/bitstream/doc/315642/1/circtec162.pdf>. Acesso em: 14 set. 2021.

NIGUSSIE, Dereje et al. Antibacterial activity of methanol extracts of the leaves of three medicinal plants against selected bacteria isolated from wounds of lymphoedema patients. **BMC Complementary Medicine and Therapies**, v. 21, n. 1, p. 1-10, 2021. Disponível em: <https://bmccomplementmedtherapies.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12906-020-03183-0.pdf>. Acesso em: 30 mar. 2022.

OKOH, Sunday O.; OKOH, Omobola O.; OKOH, Anthony I. Inhibitory effects of Azadirachta indica secondary metabolites formulated cosmetics on some infectious pathogens and oxidative stress radicals. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 19, n. 1, p. 1-13, 2019. <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2538-0>. Disponível em: <https://bmccomplementmedtherapies.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12906-019-2538-0.pdf>. Acesso em: 22 fev. 2022.

OSTROSKY, Elissa A. *et al.* Métodos para avaliação da atividade antimicrobiana e determinação da concentração mínima inibitória (CMI) de plantas medicinais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, São Paulo, v. 18, p. 301-307, mar. 2008. Disponível em:

file:///C:/Users/ADM/AppData/Local/Packages/microsoft.windowscommunicationsapps_8wekyb3d8bbwe/LocalState/Files/S0/3/Attachments/M%C3%A9todos%20de%20atividade%20antimicrobiana[338].pdf. Acesso em: 29 nov. 2021.

PAES, Juarez Benigno et al. Eficiência dos óleos de nim (*Azadirachta indica* A. Juss.) e mamona (*Ricinus communis* L.) na resistência da madeira de sumaúma (*Ceiba pentandra* (L.) Gaerth.) a fungos xilófagos em simuladores de campo. **Ciência Florestal**, v. 22, n. 3, p. 617-624, 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cflo/a/wVSxcPg9JgLxpH3nrt439CK/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 21 fev. 2022.

PECORARO, Luana Meireles et al. Uso indiscriminado de antimicrobianos na atenção primária à saúde: uma revisão bibliométrica. **Brazilian Journal Of Health Review**. Curitiba, p. 7749-7761. abr. 2021. Disponível em: file:///C:/Users/ADM/Downloads/27851-71501-1-PB.pdf. Acesso em: 27 set. 2021.

Pinto TJA, Kaneko TM, Ohara MT 2003. **Controle Biológico de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, Correlatos e Cosméticos**. 2.ed. São Paulo: Atheneu Editora, 325 p. Acesso em: 29 nov. 2021.

PIZZI, Antonio. Tannins: Prospectives and actual industrial applications. **Biomolecules**, v. 9, n. 8, p. 344, 2019. Disponível em: <https://downloads.hindawi.com/journals/tswj/2020/7059323.pdf>. Acesso em: 21 fev. 2022.

PRAKASH, DIVYA et al. UMA PLANTA MÍSTICA *Azadirachta indica* USADA COMO FITOMEDICINA: ESTADO DA ARTE. **BIOTECNOLOGIA DE CÉLULAS VEGETAIS E BIOLOGIA MOLECULAR**, p. 575-583, 2021. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Ayush-Madan-2/publication/358275349_A_MYSTICAL_PLANT_Azadirachta_indica_USED_AS_PHYTOMEDICINE_STATE-OF-THE-ART/links/61fa063caad5781d41c6592c/A-MYSTICAL-PLANT-Azadirachta-indica-USED-AS-PHYTOMEDICINE-STATE-OF-THE-ART.pdf. Acesso em: 28 mar. 2022.

QUEIROZ, Talita Neres et al. Extratos e óleos essenciais como alternativa no controle de *Sclerotinia sclerotiorum* e *Sclerotium rolfsii* isolados de soja (*Glycine max* L.). **Revista em Agronegócio e Meio Ambiente**, v. 13, n. 2, p. 737-753, 2020. Disponível em: <https://media.proquest.com/media/hms/PFT/1/1Qj3H?s=xAkhkTHNGNK7KHJUzV84quLroBA%3D>. Acesso em: 21 fev. 2022.

QUELEMES, Patrick V. et al. Effect of neem (*Azadirachta indica* A. Juss) leaf extract on resistant *Staphylococcus aureus* biofilm formation and *Schistosoma mansoni* worms. **Journal of ethnopharmacology**, v. 175, p. 287-294, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874115301513>. Acesso em: 04 abr. 2022.

Rabanal RM, Arias A, Prado B, Hernández-Pérez M, SánchezMateo CC 2002. Antimicrobial studies on three species of *Hypericum* from the Canary Islands. *J Ethnopharmacol* 81: 287-292. Acesso em: 29 nov. 2021.

RESENDE, Michellen Maria Gomes *et al.* ETNOBOTÂNICA NO BIOMA CERRADO: USO TRADICIONAL DE PLANTAS MEDICINAIS NATIVAS. In: CLÉCIODANILODIASDASILVA (org.). **E A IMP S AC P TO E SA C MB T IE O NTA S IS: Ano2021 Oquegeram asatividadesdohomem?** 12. ed. Ponta Grossa: Atena Editora, 2021. Cap. 8, p. 86. Disponível em: <https://sistema.atenaeditora.com.br/index.php/admin/api/artigoPDF/54746>. Acesso em: 21 set. 2021.

Rodrigues TS, Santos AMR, Lima PC, Moura MEB, Goiano PDOL, Fontinele DRS. Resistência Bacteriana á Antibióticos na Unidade de Terapia Intensiva: Revisão Integrativa. **Rev Pre Infec e Saúde** [Internet]. 2018;4:7350. Available from: <http://www.ojs.ufpi.br/index.php/nupcis/article/view/6892> DOI: <https://doi.org/10.26694/repis.v4i0.7350>. Acesso em: 27 set. 2021.

SAHA, Sudipta et al. Water-extracted polysaccharides from *Azadirachta indica* leaves: Structural features, chemical modification and anti-bovine herpesvirus type 1 (BoHV-1) activity. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 47, n. 5, p. 640-645, 2010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S014181301000259X?via%3DiHub>. Acesso em: 28 mar. 2022.

Sahm DF, Washington II JA 1991. Antibacterial susceptibility tests: Dilution methods. In: Balows, A.; Hauser, W.J.; Hermann, K.L.; Isenberg, H.D.; Shamody, H.J. *Manual of clinical microbiology*. 5.ed. Washington, DC: American Society for Microbiology, p. 1105-1116. Acesso em: 29 nov. 2021.

SANTOS, Neusa de Queiroz. A RESISTÊNCIA BACTERIANA NO CONTEXTO DA INFECÇÃO HOSPITALAR. **Texto Contexto Enfermagem**, Minas Gerais, v. 01, n. 13, p.64-70, jan. 2004.

SAQUIB, Shahabe Abullais et al. Synergistic antibacterial activity of herbal extracts with antibiotics on bacteria responsible for periodontitis. **The Journal of Infection in Developing Countries**, v. 15, n. 11, p. 1685-1693, 2021. Disponível em: <https://www.ijdc.org/index.php/journal/article/view/34898497/2676> Acesso em: 28 mar. 2022.

SILVA, Renata de Sousa. **A IMPORTÂNCIA DO PROFISSIONAL FARMACÊUTICO NO CONTROLE À AUTOMEDICAÇÃO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**. 2019. 24 f. Tese (Doutorado) - Curso de Farmácia, Facene, Mossoró, 2019. Disponível em: <http://www.sistemasfacenern.com.br/repositorio/admin/acervo/8b5c05cc7515b796360a6d9504afa978.pdf>. Acesso em: 12 out. 2021.

SARAIVA, Rosa Márcia Corrêa. **ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DE PLANTAS MEDICINAIS À BACTÉRIAS MULTIRESISTENTES E A SUA INTERAÇÃO COM DROGAS ANTIMICROBIANAS**. 2012. 96 f. Dissertação (Doutorado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Pará, Belém, 2012. Disponível em: http://repositorio.ufpa.br/jspui/bitstream/2011/5619/1/Dissertacao_AtividadeAntibacterianaPlantas.pdf. Acesso em: 21 set. 2021.

SOARES, Caio Vítor Dantas *et al.* USO IRRACIONAL DE ANTIFÚNGICOS: RESISTÊNCIA E TOXICIDADE. **Journal Of Biology & Pharmacy And Agricultural Management**, João Pessoa, v. 17, n. 2, p. 292-513, abr. 2021. Disponível em: [file:///C:/Users/ADM/Downloads/5959-17822-1-PB%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/ADM/Downloads/5959-17822-1-PB%20(1).pdf). Acesso em: 09 out. 2021.

Springfield EP, Amabeoku G, Weitz F, Mabusela W, Johnson Q 2003. **An assessment of two Carpobrotus species extracts as potential antimicrobial agents**. **Phytomedicine** 10: 434-439. Acesso em: nov. 2021.

SUBAPRIYA, R.; NAGINI, S. Medicinal properties of neem leaves: a review. **Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents**, v. 5, n. 2, p. 149-156, 2005.

UGBOKO, Harriet U. *et al.* Antimicrobial importance of medicinal plants in Nigeria. **The Scientific World Journal**, v. 2020, 2020. Disponível em: <https://downloads.hindawi.com/journals/tswj/2020/7059323.pdf>. Acesso em: 21 fev. 2022.

VIEIRA, Priscila Noemi; VIEIRA, Suellen Lais Vicentino. USO IRRACIONAL E RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS EM HOSPITAIS. **Arq. Cienc. Saúde Unipar**, Umuarama, v. 21, n. 3, p. 209-213, dez. 2017. Disponível em: <file:///C:/Users/ADM/Downloads/6130-21074-1-PB.pdf>. Acesso em: 27 set. 2021.

XU, J. *et al.* Antiviral activity and mode of action of extracts from neem seed kernel against duck plague virus in vitro. **Poultry Science**, v. 91, n. 11, p. 2802-2807, 2012. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0032579119397937>. Acesso em: 28 mar. 2022.

ZANELLA, Deizeluci de Fátima Pereira. **Potencial inseticida de *Azadirachta indica* e *Trichilia pallida* (Meliaceae) sobre *Aedes aegypti* (L.) (Dip.: Culicidae): Quantificação e perfil químico de metabólitos secundários**. 2017. 102 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências Ambientais e Sustentabilidade Agropecuária, Universidade Católica Dom Bosco, Campo Grande, 2017. Disponível em: <https://site.ucdb.br/public/md-dissertacoes/1035012-deizeluci.pdf>. Acesso em: 22 set. 2021.

Zgoda JR, Porter JR 2001. **A convenient microdilution method for screening natural products against bacteria and fungi**. *Pharm Biol* 39: 221-225. Acesso em: 29 nov. 2021.