



INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DO PIAUÍ
CAMPUS PICOS
CURSO DE LICENCIATURA PLENA EM QUÍMICA

RAQUEL OLIVEIRA TEIXEIRA

**PROPRIEDADES E APLICAÇÕES DO COMPOSTO AZADIRACTINA EXTRAÍDA
DO NIM DA ÍNDIA (*Azadirachta indica* A. Juss)**

PICOS
2022

RAQUEL OLIVEIRA TEIXEIRA

**PROPRIEDADES E APLICAÇÕES DO COMPOSTO AZADIRACTINA EXTRAÍDA
DO NIM DA ÍNDIA (*Azadirachta indica A. Juss*)**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como exigência parcial para obtenção do diploma do Curso de licenciatura plena em química do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí, Campus Picos.

Orientador: Prof. Dra. Airis Maria Araújo Melo.

PICOS

2022

FICHA CATALOGRÁFICA
INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DO PIAUÍ
CAMPUS PICOS
COORDENAÇÃO DE BIBLIOTECA SERVIÇO
DE PROCESSOS TÉCNICOS

T266p Teixeira, Raquel Oliveira

Propriedades e aplicações do composto azadiractina extraída do nim da Índia (*Azadirachta indica* A. Juss) / Raquel Oliveira Teixeira. — 2022.

48 f.: il.

Monografia (Graduação em Licenciatura em Química) — Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí, Picos, 2022.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Airis Maria Araújo Melo.

1. Química farmacêutica. 2. Azadiractina. 3. Perfil biológico.
I. Título.

CDD: 615.19

RAQUEL OLIVEIRA TEIXEIRA

**PROPRIEDADES QUÍMICA DA MOLECULA DE AZADIRACTINA EXTRAÍDA DO
NIM DA INDIA (*Azadirachta indica A. Juss*)**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como
exigência parcial para obtenção do diploma do
Curso de Licenciatura em Química do Instituto
Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí,
Campus Picos.

Aprovada em: 17/06/2022.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Airis Maria Araújo Melo (Orientador)
Instituto Federal do Piauí (IFPI)

Profa. Dra. Isabella Cristhina Gonçalves Costa.
Instituto Federal do Piauí (IFPI)

Profa. Dra. Joelane Maria de Carvalho Teixeira.
Instituto Federal do Piauí (IFPI)

Trabalho de Conclusão de Curso (monografia)
apresentado como exigência parcial para obtenção
do diploma do Curso de Licenciatura em Química do
Instituto
Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do
Piauí, Campus Picos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela força imutável por todos esses anos, por sempre estar comigo em todos os momentos.

Aos meus pais, Joana e Carlos, pelo apoio e força quando precisei, por me manter de pé e sempre motivada pra correr atrás da vida. As minhas avós Luísa e Geralda por me apoiarem mesmo de longe. Em memória dos meus dois avôs Osmar e Cosme.

Aos meus irmãos Patricia e Pericles pelo amor e carinho, pela união que nos torna UM, sempre me dão apoio e estão comigo a todo momento, sem vocês eu não sei o que seria de mim.

Ao meu amor, Thailton, que me apoia e está comigo em várias caminhadas da vida, pelo ombro amigo nas noites mal dormida preocupada com o curso. Obrigada por estar comigo todos esses anos, toda minha caminhada acadêmica, desde o ensino fundamental.

A minha orientadora Airis Maria, pela força, preocupação e por me acolher tão bem. Aos professores que estiveram comigo nessa jornada, e ao Instituto Federal do Piauí – Campus Picos por esses anos de aprendizados.

Ao irmão e amigo que o IFPI me deu, Valdo, obrigada por sempre me apoiar e me ajudar.

Aos meus colegas de turma em especial Luana e Gonçalves pela ajuda e apoio, me deram força e coragem para resistir a luta de mais um semestre.

Dedico este trabalho a minha família,
amigos e professores, sem eles eu seria
apenas mais uma.

“Um pássaro que nasceu em gaiola
acredita que voar é uma doença.”

Alejandro Jodorowsky

RESUMO

Azadiractina considerada como uma mina de ouro que é extraída da planta de nim da Índia que é de fácil acesso, é relatada no presente estudo que é caracterizado como uma revisão bibliográfica exploratória-descritiva, é apresentado uma visão geral das propriedades químicas, métodos de extração, aplicação e uso da molécula de azadiractina. A molécula é extraída do fruto que se encontra em maior abundância, com destaque no uso alternativo de biopesticida na indústria pecuária, visando a qualidade de vida e por se manter pouco tempo no solo. O composto azadiractina apresenta propriedades químicas de grande relevância do ponto de vista nutricional e medicinal, além disso se dá a necessidade de incentivar o avanço das pesquisas científicas voltadas para caracterização das atividades da azadiractina com a perspectiva de alcançar o desenvolvimento de pesquisas e aplicações nas indústrias de cosméticos, farmacêuticas e na agropecuária. Objetiva-se também conscientizar da importância e os vastos benefícios que ela traz para humanidade. Os resultados obtidos demonstram a capacidade que a azadiractina possui contra diferentes tipos de doenças e atividade contra pragas agrícolas e ação repelente. Os trabalhos mapeados que correspondem a atividade farmacológica/medicinal são de 23% dos trabalhos selecionados, 77% dos trabalhos mapeados correspondem a maior parte na atividade repelente/inseticida aplicada na agropecuária e no combate a pragas e mosquitos. Conclui-se que azadiractina é um composto rico e eficaz para humanidade.

Palavras-chave: Azadiractina; *Azadirachta indica* A. Juss; perfil biológico; aplicações farmacológica e inseticida.

ABSTRACT

Azadirachtin considered as a gold mine that is extracted from the neem plant from India that is easily accessible, is reported in the present study which is characterized as an exploratory-descriptive literature review, an overview of the chemical properties, extraction methods are presented, application and use of the azadirachtin molecule. The molecule is extracted from the fruit that is found in greater abundance, with emphasis on the alternative use of biopesticide in the livestock industry, aiming at quality of life and for remaining in the soil for a short time. The compound azadirachtin has chemical properties of great relevance from a nutritional and medicinal point of view, in addition, there is a need to encourage the advancement of scientific research aimed at characterizing the activities of azadirachtin with the perspective of achieving the development of research and applications in industries cosmetics, pharmaceuticals and agriculture. It also aims to raise awareness of the importance and the vast benefits it brings to humanity. The results obtained demonstrate the ability that azadirachtin has against different types of diseases and activity against agricultural pests and repellent action. The mapped works that correspond to pharmacological/medicinal activity are 23% of the selected works, 77% of the mapped works correspond to most of the repellent/insecticide activity applied in agriculture and in the fight against pests and mosquitoes. It is concluded that azadirachtin is a rich and effective compound for humanity.

Keywords: Azadirachtin; *Azadirachta indica* A. Juss; biological profile; pharmacological and insecticidal applications.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estrutura química da azadiractina.....	19
Figura 2 - Classificação botânica do nim (<i>Azadirachta indica</i> A. juss.....	21
Figura 3 - Zonas agroecológicas	25
Figura 4 - Quantidade de trabalhos encontrados no período de 2000 a 2021.....	28
Figura 5 - Distribuição dos artigos por área de atividade da molécula.....	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Utilização e indicações do óleo essencial do nim com presença de azadiractina.....24

Tabela 2 - Atividade medicinal e inseticida, método de extração e composição química da azadiractina.....33

Tabela 3 – Atividade inseticida/repelente, método de extração e composição da azadiractina.....35

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	OBJETIVOS.....	17
2.1	Objetivo geral.....	17
2.2	Objetivos específicos.....	17
3	JUSTIFICATIVA.....	18
4	REFERENCIAL TEORICO.....	20
4.1	Azadiractina	20
4.2	O nim indiano.....	22
4.3	Óleo essencial.....	24
4.4	Métodos de obtenção e purificação da molécula de azadiractina	26
5.	METODOLOGIA	30
6.	RESULTADO E DISCUSSÃO.....	31
6.1	Mapeamento dos artigos.....	31
6.2	Propriedades farmacológicas/medicinal da azadiractina.....	32
6.3	Propriedades inseticida e repelente da azadiractina.....	34
6.4	Métodos de extração.....	40
7.	CONCLUSÃO.....	42

8.	REFERENCIAS.....	43
----	------------------	----

1. INTRODUÇÃO

Maneiras alternativas foram encontradas para prevenção de doenças e até mesmo no combate a pestes, encontramos essas qualidades na molécula de azadiractina que é um triterpenoide. Essa característica é encontrada em três espécies, nas arvores de *Azadirachta indica* da família *maliaceae*, e faz parte das espécies *excelsa* e *siamensis*. É quimicamente importante pela sua estrutura complexa e o desafio que sua síntese proporciona. A partir das suas propriedades químicas, cromatográficas e espectrais disponíveis, o autor concluiu que esse composto pertence ao tetranortriterpenóides e está relacionado aos compostos de nimbina e salanina (MORGAN, 2019).

A molécula de azadiractina pode ser encontrada em diferentes tipos de plantas, mas ela é encontrada principalmente na arvore de nim indiano (*Azadirachta indica* A. Juss) possui azadiractina em suas folhas, madeira, mas a maior concentração de azadiractina é encontrado nas sementes (MENDONÇA, 2021).

A forma de extração para se obter a azadiractina é através de hidrodestilação e por arraste a vapor, para se obter óleo essencial que é composto por substancias hidrofóbicas, através da parte que contém a molécula podendo ser folhas, cascas, madeira, sementes, raízes e entre outros. A obtenção desse óleo apresenta baixo custo, e livre de toxicidade. O mesmo proveniente de substâncias ricas em propriedades medicinais no qual auxilia para determinado tipo de doença e prevenção. Possui rica atividade contra insetos, antibacteriana e entre outros (SIMINIONATTO, 2004). Diante da importância, do quanto o óleo essencial que é extraído de determinada planta contém a azadiractina que possui benefícios para saúde e sua atividade inseticida, a preocupação dos efeitos letais que esse composto pode causar em insetos. O método de obtenção por hidrodestilação e arraste a vapor é indicado para o uso na medicina por ser livre de substâncias pesadas. O método de prensagem mecânica ou manual é muito utilizado na agropecuária por seu baixo custo e de fácil acesso.

No processo inflamatório a azadiractina se destaca, havendo pesquisas da sua capacidade e resposta imune, quando as células são ativadas em resposta a presença de organismo desconhecidos. Diferentes abordagens terapêuticas com meios naturais são diversificadas como opções provenientes e alternativas para saúde (COSTA, 2008).

Propriedades inseticidas presentes em espécies vegetais são exploradas atualmente pela necessidade de produtos com objetivo de controle de pragas, combate a insetos vetores e também no tratamento de doenças humanas. O nim da índia é uma espécie que produz azadiractina e é explorada biotecnologicamente para o combate dessas pragas e insetos (OLIVEIRA, 2013). A

arvore de nim é usada para fins medicinais, atualmente na índia esta sendo usada como uma forma alternativa de agrotóxico. Martinez (2002) cita que ela apresenta ação a mais de 410 espécies de pragas, na indústria de cosméticos está sendo usada em longa escala pelos seus efeitos nutritivos.

Tendo em vista a ampla quantidade de benefícios que a azadiractina proporciona, o objetivo desse trabalho é apresentar uma visão ampla acerca das suas propriedades e métodos de extração, objetivando contribuir com as pesquisas que serão desenvolvidas futuramente com a molécula de azadiractina.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Realizar revisão de literatura sobre as propriedades químicas da molécula de azadiractina (*A. indica*) com foco nas aplicações na área farmacológica e de controle a pragas.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Mapear os trabalhos mais relevantes sobre as propriedades da molécula de azadiractina registradas na literatura.
- Classificar trabalhos encontrados de acordo com suas áreas de aplicação.
- Avaliar criticamente as aplicações mais relatadas.
- Revisar os métodos de obtenção da molécula de azadiractina.

3. JUSTIFICATIVA

Desde os primeiros dos tempos é buscado na natureza recursos que possibilitem melhorar as condições de vida humana e um prolongamento do tempo de vida. Plantas que surgiram com potencial terapêutico, que antes a pratica não era dominada, uma dessas plantas mais comum é a *A. indica* denominada como arvore de nim, vem sendo usada desde muito cedo devido seu potencial inseticida e atualmente está sendo emergida com seu potencial terapêutico para várias doenças (FERNANDES et. al., 2019). O nim da índia de maneira geral com o grande crescimento no Brasil, tendo em vista que é uma arvore com vários benefícios e sua posição repelente que ajuda o meio ambiente, é uma ótima alternativa para agrotóxico natural. O nim da índia chegou ao Brasil através da fundação IAPAR (Instituto agrônomo do Paraná) nos anos de 1986, as primeiras sementes a serem introduzidas foi em Londrina, Paranaíba (PR), Jabotical (SP) e Brasília (DF). Foi realizado o plantio para experimentos na região de Goiás, sendo assim ganhou um grande crescimento comercial no país após o descobrimento de todos os seus benefícios (EMBRAPA, 2009).

A ação inseticida do nim é um costume e conhecimento na índia por 2 mil anos, eram utilizadas folhas secas e suas sementes nas roupas para repelir insetos, segundo Ketkar (1990). O principal constituinte dessa arvore que se dá a sua ação inseticida é a azadiractina, a origem vem dos frutos que é a principal fonte desse composto (MASSINI, 2005).

Desde os primórdios, diferentes partes da *A. indica* são usadas com múltiplas finalidades, com adição principalmente no tratamento de doenças humanas, como por exemplo, a malária, também adicionado no controle as pragas devido a sua ação inseticida, o nim pode ser considerado uma das plantas mais versáteis do mundo, pela sua variedade de constituintes que podem ser obtidos da planta, a principal composição sendo azadiractina (FERNANDES et. al., 2019).

Morgan (2008) afirma as primeiras pesquisas foram iniciadas na Universidade de Keele em 1966 logo após observarem que os gafanhotos do deserto (*Schistocerca gregária*) comem a maioria das plantas em crescimento, mas não comeram as folhas da *A. indica*, a partir desse ponto os estudos foram iniciados de forma mais amplas com gafanhotos e a arvore de nim, com isso relataram o composto puro mais potente foi isolado e chamado de azadiractina, as folhas tinha o composto de azadiractina no qual foi o responsável por afastar os gafanhotos e concluiu que na semente é encontrado em abundancia, o nome azadiractina denominado do nome botânico do nim da índia.

A azadiractina visto como uma mina de ouro por muitos, planta benéfica para o homem, mas não tem o alcance que merece no mercado, conforme o trabalho de Morgan (2008) que buscou entender o alcance da planta e suas propriedades biológicas. Com o fracasso em capturar um mercado maior, suas características vastas, nomeada com estruturas, propriedades, aplicações, síntese, extração e identificação, a montagem dessa revisão constitui em uma plataforma de dados para o desenvolvimento de novas estratégias baseadas em azadiractina obtida através do nim.

4. REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 Azadiractina

Foi comprovado o potencial de utilização da azadiractina como inseticida. Mais recente surgiram novas perspectiva para azadiractina, com aplicação em terapia, assim, tornou – se um composto versátil e com interesse para investigação. Se tornou objeto de intensa investigação ao longo dos últimos anos, com o principal objetivo de explorar todas as suas propriedades úteis, principalmente por beneficiar a saúde humana (FERNANDES et. al., 2019).

Pereira (2005) relata os efeitos que podem haver na indústria de cosméticos, fonte inseticida e repelente, no qual estuda os efeitos de fecundidade e a esterilização em insetos e utilizando no controle de pragas nas lavouras, a planta de nim se adapta em diferentes solos e climas com o uso de azadiractina.

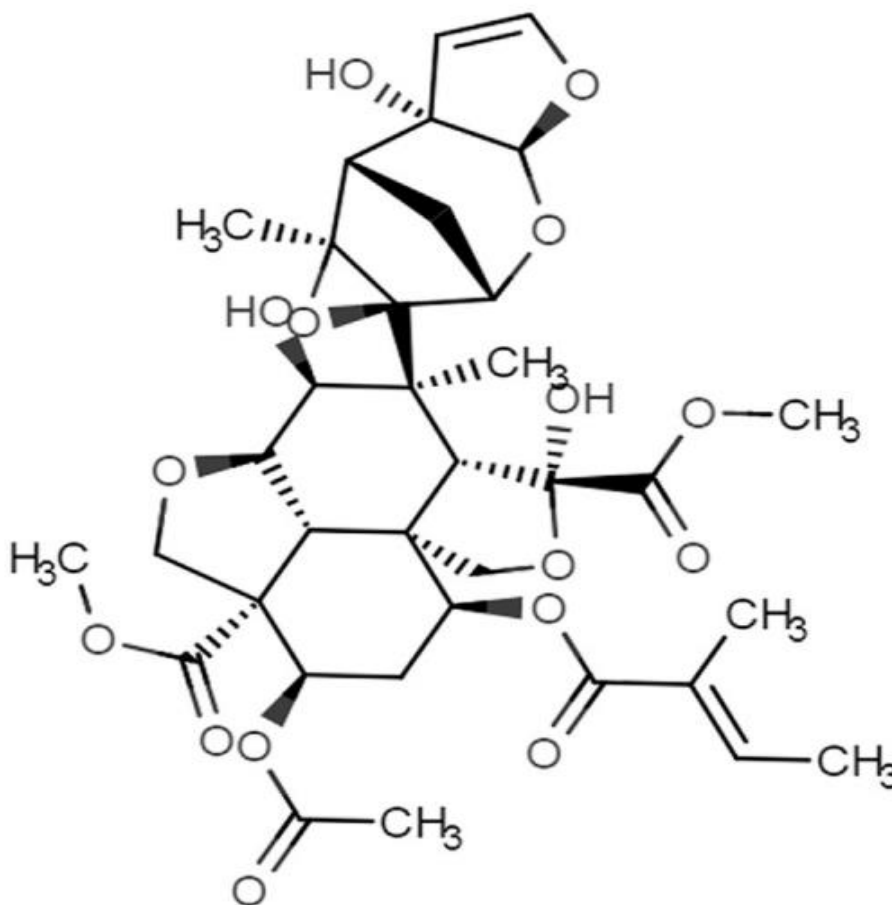
A azadiractina é o composto responsável por inibir insetos, está presente no óleo de compostos vegetais, no qual a semente no nim contém esse composto e é uma forma alternativa de inseticida natural ou biopesticida. O composto mais abundante e relevante presente no nim, esse composto pode ser encontrado em várias partes da árvore de nim (sementes, calos, frutos e folhas) a parte mais abundante da composição de azadiractina. As concentrações são variáveis apresentam valores que variam cerca de 0,25 gramas nos calos e 48,0 gramas nas sementes, teores de azadiractina é observado geralmente nas sementes, esses valores tem sido relatado em vários estudos e apresenta variação em diferentes partes (FERNANDES et. al., 2019).

A arvore de nim é nomeada por vários fatores, na sua posição geográfica, variação genética, condições climáticas e agronômicas, morfológica e fisiológicas, armazenamento vegetal. Tomar (2011) coletou em diferentes regiões da Gujarat – Índia verificar se havia alteração na concentração de azadiractina, ele observou condições climáticas, solo, áreas e distritos, foi relatado que com as condições climáticas influenciam muito nas concentrações de azadiractina, foi influenciado principalmente pela precipitação, houve baixo valor de frutos e de azadiractina nas estações chuvosas (FERNANDES et. al., 2019).

O conhecimento e interesse pela azadiractina deve-se a suas propriedades e aplicações, incluída a sua baixa toxicidade que torna sua síntese atrativa. As atividades incluem suas aplicações como biopesticida, dada a sua não toxicidade para o ser humano e o uso para a saúde humana. Quando pulverizada em plantações a durabilidade é consumida em poucos dias, deixando o plantio livre.

A azadiractina (figura 1) é um tetranortriterpenóide que faz parte da classe dos limonóides, a sua formula química é $C_{35}H_{44}O_{16}$, contém peso molecular de 720 g mol^{-1} . É relacionado também com outros compostos presente na arvore de nim, assim como a nimbina e salanina.

Figura 1: Estrutura química da azadiractina.



Fonte: Fernandes et. al., 2019.

Fernandes et. al, (2019) relata que é um composto altamente oxidado, podendo apresentar estrutura complexa devido a presença de ligações intramolecular e um grande número de funcionais reativos em posições bem próximas, a azadiractina possui um conjunto de funcionalidades oxigenadas, sendo dezesseis centros de estrogênicos, sete dos quais são átomos de carbono tetrassubstituído e nove são átomos de carbono dissustituídos.

No começo a azadiractina foi obtida por fracionamento repetido de um extrato solvente de sementes de nim em pó, solúvel em compostos orgânicos e totalmente solúvel em água. Sem possuir íons molecular, levou a uma formula incorreta, com a determinação precisa da massa em um éter trimetilsilílico deu a formula $C_{35}H_{44}O_{16}$ (MORGAN, 2008).

A azadiractina é obtida através da semente da *A. indica* por solventes, as sementes contem 40% de óleo, deve ser removido precocemente, com os métodos utilizados de extração por

solvente do óleo ou por metanol ou algum composto equivalente, para evitar a perda de parte de azadiractina, o metanol deve ser removido em baixa temperatura para obter o extrato bruto de 2 a 6% de triterpenóides, é separado por vários métodos cromatográficos, as amostras puras de azadiractina foram obtidas de um procedimento demorado (MORGAN, 2008).

Morgan (2008) ressalta a importância da azadiractina e cita o quanto é benéfico e possui várias propriedades, como dissuasor de alimentação para muitos insetos e desregulador de crescimento para a maioria dos insetos e vários artrópodes, o autor relata que em anos extensos de pesquisas como pesticida, repelente e na área medicinal, há muito o que descobrir sobre azadiractina.

4.2 – O nim indiano (*Azadirachta indica* A. juss)

O nim com sua característica arbórea, teve sua origem na Índia na qual a sua idade é incerta, existe relatos que uma folha de nim fossilizada foi encontrada em uma caverna no período Eoceno no estado de Rajasthan na Índia (SAXENA, 1999). De acordo com a classificação de Jussieu (1930), citou que o nim pertence à família *maliaceae*, pertencente ao gênero *Azadirachta* e de espécie indica.

O nim da Índia chegou ao Brasil através da fundação IAPAR - Instituto agrônomo do Paraná, nos anos de 1986. As primeiras sementes foram introduzidas em Londrina (PR), Paranavaí (PR), Jabotical (SP) e Brasília (DF). Foi realizado o plantio para experimentos na região de Goiás e teve um grande crescimento comercial no país, após o descobrimento de todos os seus benefícios (EMBRAPA, 2009).

É uma árvore resistente, de madeira firme com crescimento rápido, pode atingir até 25 metros de altura e 10 metros de diâmetro, sua folhagem possui odor de mel e coloração branca, na Índia as árvores florescem de janeiro a abril e seus frutos amadurecem de maio para agosto, a espécie possui as características botânicas conforme a figura 2. O nim é uma árvore perenifólia, ou seja, possui folhas por todo o ano, na seca acontece situações simultâneas que é quando cai suas folhas e brota novas folhas, fazendo assim com que ela nunca fique desnudada, (EMBRAPA, 2009).

Figura 2: Classificação botânica do nim (*Azadirachta indica* A. juss)

Ordem	Rutales
Subordem	Rutinae
Família	Meliaceae

Subfamília	Melioideae
Tribo	Melieae
Gênero	<i>Azadirachta</i> A. Juss
Espécie	<i>A. indica</i> A. Juss

Fonte: Ogbuewu et. al., 2011.

A semente consiste no fruto de formato oval, é moderadamente macia no seu interior onde armazena o seu óleo, esse fruto contém uma massa resinosa e enrugada quando seca. Os frutos são produzidos normalmente uma vez no ano, medem cerca de 1,4 a 2,4 cm de comprimento, após o amadurecimento apresenta uma poupa doce e amarelada, contendo um óleo marrom no interior da sua semente (SCHUMUTTERER, 1990).

A plantação de nim ajuda a combater erosão do solo e desmatamento, essa árvore tem alta taxa de fotossíntese e libera mais oxigênio do que outras espécies de árvore, purificando a atmosfera, durante os meses quente a temperatura sob o nim pode chegar até 10 graus a menos que a temperatura ambiente, o nim é bastante útil com a quebra dos ventos em áreas de baixa pluviosidade e alta velocidade do vento (BARROS, 2013).

Para o cultivo dessa árvore pode ser utilizado sacos plásticos dentro de viveiros, germinação das sementes, os viveiros devem ser feitos em pleno sol, sem nenhum tipo de cobertura, pois essa planta é favorecida pela luz e não toleram sombras intensas, quanto maior a quantidade de luz solar recebida, maior é o desenvolvimento vegetativo e a quantidade de sementes por ano, a qualidade da madeira é impecável.

Pode ser produzido também através da poupa do fruto do nim da Índia o álcool ou gás metano, é rica em carboidratos. Suas folhas possuem constituintes ativos, porém em menor concentração como da semente, as folhas incorporadas ao solo controlam fungos patógenos e nematoides. A torta da semente é utilizada como vermífugo na alimentação animal e como adubo orgânico ou em misturas como fertilizantes (OLIVEIRA, 2016).

O uso alternativo de biopesticidas vem crescendo ao longo dos anos, contudo possui suas vantagens e desvantagens. Sua baixa toxicidade nas plantas é uma das mais proveitosas. A azadiractina possui baixa toxicidade tendo em consideração que a degradabilidade desse composto é rápida, com as condições de alta luminosidade, umidade e chuva promovendo a quebra das substâncias enzimáticas, um fator importante para a condição humana, na qual significa menor persistência no ambiente e menores riscos para a saúde humana, podendo ser aplicada antes da

colheita, a capacidade de acúmulo residual baixo, não deixando excesso de produto nas lavouras. Devido à sua degradação rápida gera a necessidade de maior precisão do produto, sendo necessário a aplicação com frequência do biopesticida (OLIVEIRA, 2016).

Polanco et al. (2021) realiza uma comparação com dados bibliográficos de investigação anteriores em referência aos repelentes inseticidas e derivados utilizados no controle de pragas em lavouras, foi levantado vários estudos que comprovam a ação de inseticidas derivados de nim com o composto ativo de azadiractina.

O inseticida tem seu efeito conforme a planta, dosagem e o inseto. O nim da Índia é capaz de proteger contra um grande número de pragas por meio de uma quantidade de compostos bioativos. Seu óleo pode ser extraído através das sementes, folhas e casca. Sua forma mais pura é extraída das sementes, rica em azadiractina, que é o composto agente na ação biocida desses insetos.

Essa planta é eficaz com a sua atividade medicinal e farmacológica, eficaz contra malária que é uma doença infecciosa encontrada em regiões tropicais, causando um grande número de mortes, principalmente em países pobres da África, o nim com a sua composição de azadiractina demonstrou eficácia nesse processo. Demonstrou eficácia contra o mosquito *A. aegypti* que é o vetor da dengue e febre amarela (OLIVEIRA, 2013).

4.3 – Óleo essencial

O óleo de nim é composto por substâncias hidrofóbicas, que pode ser produzido por meio de hidrodestilação, pode ser obtido através das folhas, cascas, madeira, sementes e raízes. A obtenção desse óleo é de baixo custo e livre de toxidade. É rico em substâncias de propriedades medicinais indicado como auxiliador no combate e prevenção de determinados tipos de doença.

O inseticida tem seu efeito conforme a planta, dosagem e o inseto. O nim da Índia é capaz de proteger contra um grande número de pragas por meio de uma quantidade de compostos bioativos. Seu óleo pode ser extraído através das sementes, folhas e casca. Sua forma mais pura é extraída das sementes, rica em azadiractina, que é o composto agente na ação inseticida desses insetos.

Segundo Patrício (2018) apresentam as seguintes características no óleo de nim, sua temperatura de ebulição é de 124 °C (sendo estável em temperatura ambiente); sua densidade é de 0,8918; índice de refração 1,461; índice de saponificação (mg KOH/g óleo) 168,38, na qual caracteriza principalmente o ácido graxo de cadeia alifáticas longas.

O óleo do nim é aplicado na indústria farmacológica para uso medicinal. O óleo foi adicionado a uma pomada de uso vermífugo estes estudos foram realizados com a pomada em sarnas para camundongos, continha concentração com certa de 10% a 20% de óleo e demonstrou eficiência e boa atividade cicatrizante, não desenvolveu efeitos colaterais em camundongos (PATRÍCIO, 2018).

O uso do óleo de nim vem tendo crescimento também em uso na pecuária e na agricultura. Essa árvore possui várias fontes de extração do óleo, sendo assim, representa fonte de renda extra para produtores rurais, pois o nim tem crescimento acelerado e produz vários quilos de sementes por ano. O óleo do nim é de fácil extração, sendo solúvel em água e solventes, podendo ser borrifadas nas lavouras para proteger contra insetos (PATRICIO, 2018).

A extração do óleo é feita por prensagem mecânica contínua, hidráulica por batelada, ou por extração através de hidrodestilação com o uso de solventes específicos. A prensagem por batelada é um dos métodos mais antigos na extração de óleo, sendo possível encontrar em dias atuais. A prensa contínua vem substituindo a prensa em batelada pelo fato de possuir maiores vantagens, entre elas estão a eficiência na extração, menos custo agregado na aquisição do maquinário e maior simplicidade de operação, mas o uso mais recomendado e específico para uso na medicina é através da hidrodestilação por arraste a vapor ou aparelho de Clevenger, que é livre de substâncias pesadas e benéfico para a medicina (GOMES, 2019).

Barros (2013) relatou que a amêndoa do nim foi estudada e visualizada com elevados índices de lipídeos e proteínas, foram feitos estudos com o óleo de nim e com a conclusão dos da variedade que ele pode ser utilizado e com os seus benefícios, assim como mostra na tabela 1.

Tabela 1: Utilização e indicações do óleo essencial do nim com presença de azadiractina.

INDICAÇÕES	REFERÊNCIA
Uso medicinal: analgésico, antihelmintico, antihistaminico, antiprotozoal, anticolinérgico, antipirético, antiviral, bactericida, contraceptivo, fungicida, inseticida, repelente, medicinal, veterinária. Técnicos: cosméticos, óleos de cabelo, lubrificantes, xampu, sabão, creme dental, propusores.	FORIM, 2006. GIRISH et. al., 2008.

Fonte: Barros, 2013.

4.4 - Métodos de obtenção e purificação da molécula de azadiractina

Descobertas que foram feitas da planta de nim da Índia (*Azadirachta indica* A. Juss) da importante molécula que foi isolada e denominada de azadiractina, cujo derivou do nome botânico planta de nim, na qual é a principal composição da planta. As primeiras descobertas dessa molécula tiveram o enredo e intensificaram como pesticidas naturais, foi demonstrado que azadiractina agia e era absorvida pelo solo, teve o efeito de interrupção do crescimento em insetos (MORGAN, 2008).

Morgan (2008) relatou que os primeiros trabalhos com o nim da Índia foram no ano de 1962 por Rachel Carson trazendo o enredo de pesticidas naturais com a descoberta da azadiractina e as suas propriedades. Inicialmente a azadiractina foi obtida por fracionamento repetido de um extrato de solventes através das sementes de nim em pó, que é solúvel em solventes orgânicos polares, e muito solúvel em água. A princípio foi deduzido a fórmula molecular da azadiractina incorretamente devido a não identificação de íon molecular, logo após as suas propriedades químicas, cromatográficas e espectrais disponíveis concluiu-se que o composto fazia parte tetranortriptenóides, assim chegou a fórmula molecular correta (MORGAN, 2008).

Através do desenvolvimento de técnicas em espectrometria que houve melhor progresso uma estrutura para azadiractina foi proposta em 1976, que apesar de estar errado, não se pode comprovar ao certo, logo após uma estrutura cristalina para o produto, que permitiu a estrutura correta da azadiractina a ser colocada, a síntese de azadiractina foi concluída após 71 etapas por Ley (MORGAN, 2008).

Para obtenção de azadiractina é observado condições climáticas, idade da árvore, tamanho e comprimento, uma pesquisa feita por Tomar (2011) na qual teve duração de 5 anos para observar as árvores de nim, foi feito em 4 regiões diferentes com condições climáticas diferentes como mostra na tabela 2. Foram coletadas as sementes de nim já maduras e amareladas, despolpadas manualmente e lavadas abundantemente em água limpa e corrente para retirada da polpa que sobrou, a seleção e identificação das árvores candidatas foram através das suas características morfológicas.

Figura 3: Zonas agroecológicas, temperatura máxima e mínima de junho, características climáticas em diferentes regiões do estado de Gujarat-Índia.

Agro-eco region	Year	Rainfall (mm)	Air Temp. (°C)	Climatic & soil characteristics

			Max.	Min.	
AER - 2	1998	484	43.6	24.4	Hot arid ecoregion with desert and saline soils
	1999	326	38.3	25	
	2000	303	44.8	26.3	
	2001	451	34.7	26.5	
	2002	171	36.9	27.3	
AER – 4	1998	735	43.6	28	Hot semi-arid ecoregion with alluvium-derived soils
	1999	579	40.3	23	
	2000	560	42.6	23.9	
	2001	735	35.5	26.1	
	2002	322	38.8	27.8	
AER – 5A	1998	775	42.7	24	Hot semi-arid ecoregion with medium, deep black soils
	1999	428	39.9	24.6	
	2000	444	40.3	25.1	
	2001	750	34.1	26.7	
	2002	685	35.7	24.5	
AER – 5B	1998	1292	41.5	24	Hot semi-arid ecoregion with medium, deep black soils, deep black coastal alluvium, sub-humid
	1999	375	37.6	23.1	
	2000	520	38.4	21.3	
	2001	-	33.3	26.3	
	2002	854	35.1	26.8	

Fonte: Tomar, 2011.

Foi extraído o óleo das sementes e para obtenção de azadiractina foi utilizado um método cromatográfico líquido e Automatizado Quaternário Waters LC módulo I equipado com autoinjeter e detectores de matriz fotodiodos de alta sensibilidade e coluna Novapak, os dados foram adquiridos e processados através com o software Waters Millennium 2010 versão 2.1. O etanol foi obtido por destilação do álcool, as amostras foram preparadas em tubos e centrifugada com tampa, foi realizado um banho-maria sorológico termostático para o aquecimento das amostras. As amostras foram filtradas em porta-filtros de polipropileno de 25 mm, contendo filtro durapore de 0,22 µm, as amostras de azadiractina foram filtradas em frascos de amostrador automático Waters. Cinco anos e zonas climáticas diferentes foram fatores que contribuíram muito para variáveis dependente assim como mostra na figura 3 (TOMAR, 2011).

Figura 4: Circunferência da árvore e teor de azadiractina influenciada pelo ano e região.

Agro-eco region (AER)	Year	Girth at breast height (cm)	Azadiractina ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ seed kernel)
AER - 2	2000	111,69 $\pm$ 4,87	1752,43 $\pm$ 87,60
	2001	135,20 $\pm$ 6,81	2852,88 $\pm$ 248,83
	2002	130,55 $\pm$ 7,70	3634,18 $\pm$ 314,96
AER- 4	2000	118,85 $\pm$ 5,76	924,88 $\pm$ 68,12
	2001	139,45 $\pm$ 4,85	2011.14 $\pm$ 238.71
	2002	162,05 $\pm$ 10,15	3243,41 $\pm$ 354,10
AER – 5A	2000	136,14 $\pm$ 10,02	2169,25 $\pm$ 124,90
	2001	125,37 $\pm$ 7,05	2900,61 $\pm$ 260,89
	2002	121,72 $\pm$ 7,84	2515,25 $\pm$ 310,03
AER – 5B	2000	133,58 $\pm$ 15,03	2524,31 $\pm$ 255,72
	2001	-	-
	2002	145,00 $\pm$ 8,65	5541,00 $\pm$ 921,75

Fonte: Tomar, 2011.

O teor de azadiractina variou entre as árvores, no ano de 2002 demonstraram um teor maior que a média de azadiractina e as que se encontraram em um clima mais quente influenciou na quantidade encontrada, a altura e circunferência da árvore não influenciou no teor de azadiractina, relatos afirmam que a azadiractina não está restrita em um ecotipo específico, no

entanto as condições climáticas desempenham um papel importante na síntese de azadiractina (TOMAR, 2011).

5. METODOLOGIA

A revisão bibliográfica explorativa descritiva apresentada na presente estudo, desenvolvida com base em artigos científicos que inclui artigos de revisão, selecionados e analisados visando contextualizar as implicações do uso de cada área mencionada.

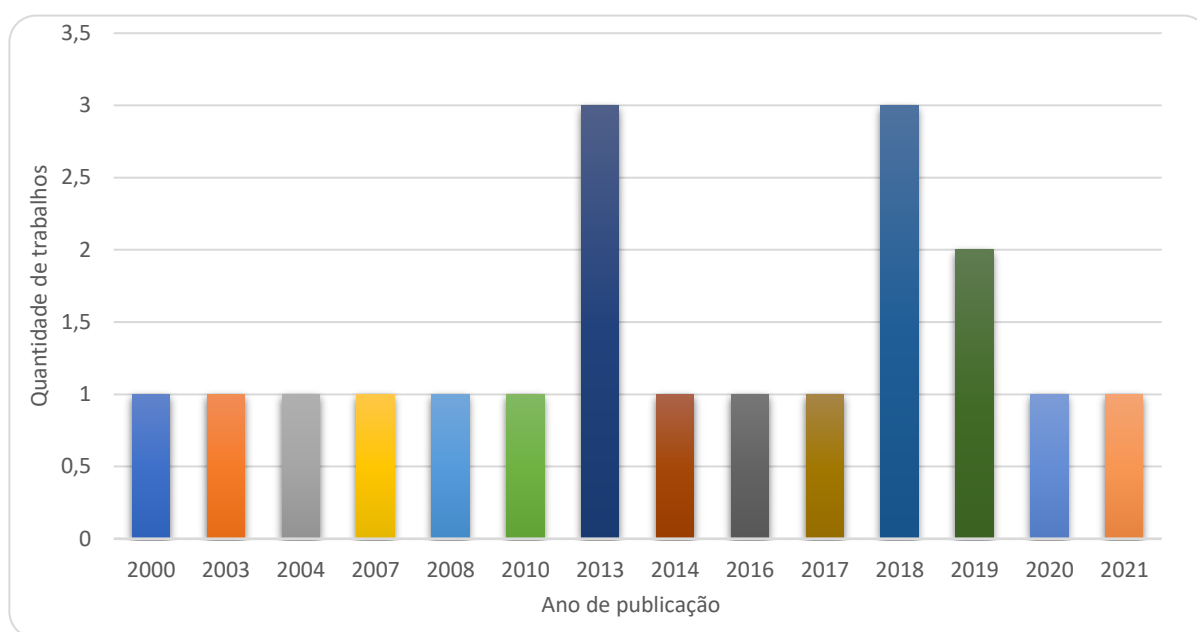
As pesquisas foram realizadas através das bases de dados, Pubmed, Google Acadêmico, Scielo, Portal de Periódicos da Capes e repositórios institucionais de diferentes universidades brasileiras. O material foi coletado dos anos entre 2000 e 2021, sendo selecionados artigos que abordam a evolução da pesquisa da molécula e as suas propriedades. Os seguintes termos de pesquisa foram utilizados em diferentes combinações (Azadiractina característica química; *Azadirachta indica* A. Juss; Compostos bioativos; Extração do óleo e da molécula de azadiractina; Importância econômica; Aplicação do óleo; Contexto histórico) tanto em português, como inglês e em espanhol.

6. RESULTADOS E DISCUSSÕES

6.1 - Mapeamento dos artigos

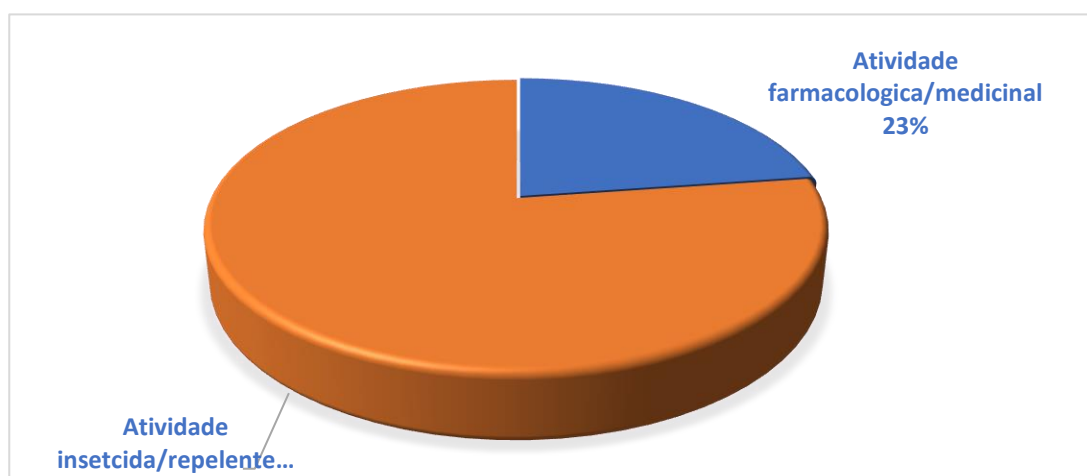
Os artigos foram mapeados com o período de tempo de 2000 a 2021, assim como mostra na figura 4, tendo sua distribuição que foi publicada com os estudos sobre nim e o composto principal azadiractina. Com 23% publicados se deu a atividade medicinal/farmacológica e com 77% dos artigos que foram publicados compôs a atividade inseticida/repelente, assim como mostra na figura 5.

Figura 4 – Quantidade de trabalhos encontrados no período de tempo de 2000 a 2021.



Fonte: Autoria própria

Figura 5 - Distribuição dos artigos por área de atividade da molécula.



Fonte: Autoria própria

6.2 - Propriedades farmacológicas/medicinal da azadiractina

Medicamentos de origem vegetal se tornaram uma forma alternativa e natural. Suas inovações tecnológicas incluem-se a árvore de *Azadirachtina indica* A. Juss com o composto ativo chamado de azadiractina, trazendo benefício para saúde humana com seus compostos naturais, fazendo parte contra vários tipos de doenças. A azadiractina tem demonstrado eficiência em estudos contra variados tipos de doenças, assim como mostra na tabela 2.

Tabela 2 – Atividade farmacológica/medicinal, método de extração e composição da azadiractina.

Atividade da azadiractina	Descrição	Referências
Atividade farmacológica	Avaliação e teste em ratos com edema de pata induzida por carragenina, com o extrato de azadiractina que produziu uma redução de tumores com 63,8% e 18,01% de inibição tumoral.	COSTA, 2008.
	Atividade com aspectos farmacológicos e químicos, correlacionados com os teores de minerais e suas importâncias nos metabolismos dos vegetais.	EMERECIANO et. al., 2013.
	Atividade da azadiractina sendo bacteriana e antifúngica utilizando o método de microdiluição e de bioautografia no qual se observou os óleos analisados ativos contra a maioria dos microrganismos utilizados.	SIMINIONATTO, 2004.
	O trabalho propôs a resposta imune no teleósteo de água doce, utilizados antígenos para evocar uma resposta imune, no geral a azadiractina aumentou a resposta de anticorpos e a contagem de leucócitos do sangue em animais.	LOGAMBAL, 2000.
	Atividade anti-inflamatória e antinociceptiva, nesse estudo foi verificado o modelo e investigado os efeitos induzidos pela	SOARES et. al., 2014.

	azadiractina em modelos experimentais de dor e inflamação em camundongos.	
	Avaliação do potencial fotoquímico e fitoterápicos para utilização de azadiractina objetivando-se o desenvolvimento de cosméticos, pastas dentais ou até mesmo em substancia isolada no combate à cáries.	GALENAE, 2013.

Fonte: Autoria própria

Costa (2008) investigou as propriedades farmacológicas da *Azadirachtina indica* A. Juss. Os resultados obtidos demonstram que o extrato hidroalcólico das folhas de *A. indica* possui baixa toxicidade quando é administrado via oral. Foi avaliado a concentração letal em 50% de azadiractina em larvas de *Artemia salina* demonstrando toxicidade moderada a mesma. Na avaliação da atividade anti-inflamatória foi utilizado carragenina aplicada na pata de ratos por administração via oral, o extrato produziu uma redução dos tumores com 63,8% e 18,01% de inibição tumoral para os animais que portavam o carcinoma de Ehrlich tratados com dose de 250 e 500 mg/kg e para doses de 1000 mg/kg. O presente estudo demonstra claramente que o extrato nas doses de 250, 500 e 1000 mg/kg apresentaram redução significativa dos tumores Carcinoma de Ehrlich e Sarcoma 180.

Emereciano et al. (2013) determinaram as propriedades antioxidantes e teores de minerais presentes nas folhas de nim. O resultado obtido (26,5%) relacionado com a propriedade antioxidante quando comparado com outras espécies, o extrato bruto apresentou 30% de ação antioxidante e os minerais que foram obtidos, sendo eles o cálcio que foi encontrado em abundancia com 73%, o potássio com 15%, magnésio em 11% e o sódio em 1%. O estudo demonstra o potencial antioxidante e os teores de minerais presente na folha e a sua abundancia com o composto ativo da azadiractina.

Longabal (2000) estudou sobre a molécula de azadiractina como na resposta imune no teleósteo de água doce. Foram utilizados antígenos para evocar uma resposta imune, o autor buscou a sua atividade medicinal na molécula de azadiractina que foi extraída da planta de nim, as aplicações foram feitas com 25 g, após dois dias o grupo demonstrou imunidade com 5 mg aplicadas. A eficácia foi comprovada, no geral a azadiractina aumentou a resposta de anticorpos e a contagem de leucócitos do sangue periférico em peixes.

Soares et al. (2014) estudaram as atividades anti-inflamatórias e antinociceptivas da azadiractina em camundongos. Foram investigados os efeitos induzidos da azadiractina em 120

mg/kg contra dor e inflamação que reduziu o edema agudo de pata induzido por carragenina. Houve aumento da concentração do fator necrose tumoral induzida por estímulos inflamatórios, azadiractina inibiu a fase porífera da resposta anti-inflamatória e reduziu a formação de tecido fibrovascular e inibiu a resposta nociceptiva. Este estudo demonstra a eficácia de azadiractina em diferentes pontos de dor e inflamação e podem mediar as atividades de azadiractina em modelos experimentais de dor, este estudo concluiu que a azadiractina é o principal composto bioativo no qual fornece suporte em diversos estudos.

Galeane (2013) realizou uma prospecção fitoquímica de ativos em extratos e frações originados de folhas do nim da Índia visando a atividade antimicrobiana. Foram feitas triagens fitoquímicas e análise por cromatografia em camada delgada. O resultado obtido demonstrou atividade antimicrobiana em acetato de etila e a fração do butanol apresentou maior atividade contra *Streptococcus mitis* e *Streptococcus mutans* foi apresentado 50 µg/mL para as duas cepas, o extrato demonstrou resultados com 50 µg/mL e 25 µg/mL. Esse trabalho incentiva a continuidade dos estudos e o desenvolvimento de cosméticos, pastas dentais e possivelmente uma substância isolada no combate às cáries.

6.3 - Propriedades inseticida/repelente da azadiractina

O uso alternativo de inseticidas e repelentes naturais vem crescendo ao longo dos anos, propriedades inseticidas presentes em espécies vegetais são exploradas atualmente pela necessidade de produtos com o objetivo no controle a pragas, a planta de nim da Índia possui esse efeito devido a molécula de azadiractina que é o seu principal constituinte para essa ação. A azadiractina é capaz de acabar com pragas agrícolas e repelir insetos, sendo eficiente e de fácil acesso, assim como mostra na tabela 3.

Tabela 3 – Atividade inseticida/repelente, método de extração e composição da azadiractina.

	Atividade contra o mosquito <i>Aedes aegypti</i> e o protozoário <i>Plasmodium falciparum</i> , que demonstrou atividade biológica contra o vetor do arbovírus da dengue e o protozoário causador da malária humana em ensaios <i>in vitro</i> .	OLIVEIRA, 2013.
--	--	-----------------

Atividade inseticida/repelente	Pesquisa de coleta de azadiractina em extratos de nim da Índia, o trabalho que foi motivado com sua característica alternativa no controle de insetos e pragas.	SCALIZE, 2003.
	No presente estudo busca alcançar a produção sustentável de azadiractina, calos desdiferenciados e rediferenciados derivados de vários explantes de nim.	SINGH, 2013
	Avaliação dos efeitos de azadiractina utilizado na cultura do algodoeiro sobre ovos de larvas de primeiro e quarto instares do predador.	COSME et. al., 2007.
	Avaliação de atividade formulado à base de azadiractina a 1% para o controle de praga em meloeiro sob condições de casa de vegetação e de campo.	SILVA et. al, 2003.
	Avaliação da eficiência do inseticida a base de azadiractina para o controle de mosca branca em feijoeiro.	SOUZA et. al., 2019.
	Atividade inseticida contra <i>Lutzomyia longipalpis</i> foram feitas análise fotoquímica que revelou a presença da ação contra esse vetor da Leishmaniose visceral.	MACIEL et. al., 2010.
	Atividade contra lagarta do outono <i>Spodoptera frugiperda</i> , que assola o milho, sorgo, algodão e arroz.	BENSHUI et. al., 2020.
	Atividade contra <i>Bactrocera dorsalis</i> no qual a azadiractina destruiu a estrutura celular do intestino médio e as paredes intestinais.	ZHAO et. al, 2019.
	Atividade contra pulgões do pêssego verde, as joaninhas arlequin, <i>Harmonia axyridis</i> , Pallas (Coleoptera: Coccinellidae), também são indiretamente afetadas pela azadiractina.	QIN et. al., 2021.

	Os mecanismos potenciais dos efeitos subletais da azadiractina contra <i>Drosophila melanogaster</i> .	ZHANG et. al., 2018.
	Atividade biológica contra <i>Spodoptera litura</i> , pode afetar a digestão e absorção de nutrientes e eventualmente levar à inibição do crescimento das larvas.	SHU et. al., 2018.
	Efeitos da azadiractina, em adultos tratados em um inseto modelo, <i>Drosophila melanogaster</i> (Meigen). As relações dose-mortalidade, bem como vários parâmetros de reprodução.	OULHACI et. al., 2017.
	Atividade inseticida contra <i>Partamona heller</i> , afetando e causando a mortalidade.	BERNADES et. al., 2018.
	Atividade antialimentar e agente de interrupção do crescimento para muitas espécies de insetos. Investigações anteriores relataram os efeitos apoptóticos da azadiractina em algumas células de insetos.	XU et. al., 2016.

Fonte: Autoria própria

Oliveira (2013) estudou a atividade antimalárica e inseticida de extratos de *Azadirachta indica* A. Juss. Os testes realizados contra larvas do mosquito *A. aegypti*. As concentrações foram maiores ou iguais a 5000 µg/mL das partes vegetal que foram adquiridas na extração. Apenas os extratos obtidos das folhas demonstram inibição ao desenvolvimento do protozoário *Plasmodium falciparum*. Os testes foram realizados *in vitro* com 100 e 80,79% de inibição do crescimento do parasita, com a concentração de 50 µg/mL. Os resultados que o autor obteve demonstra a inibição ao desenvolvimento protozoário *Plasmodium falciparum* e contra o mosquito *Aedes aegypti* que demonstraram que precisa de concentrações elevadas a mais de 5000 µg/mL para mostrar efeito de 100% de mortalidade das larvas.

Cosme et al. (2007) estudaram o efeito inseticida botânico e sintético sobre ovos e larvas de *cycloneda sanguinea* (joaninha vermelha) em condições de laboratório. Viabilizou o efeito da azadiractina na cultura do algodoeiro sobre ovos e larvas. As concentrações de azadiractina foram variadas entre 1%, 5% e 10%, que corresponde a 10 mg/L, 50 mg/L e 100 mg/L, sendo solúvel em água. As presas foram criadas em condições de laboratório e aplicadas nos pulgões, foram

utilizados 7 tratamentos com 6 repetições, cada parcela formada por três ovos ou larvas de *cycloneda sanguínea*, as aplicações foram feitas com um pulverizador manual, os bioensaios foram mantidos em fotófase de 12h. O estudo comprovou que a azadiractina de 50 e 100 mg/L foi tóxico para larvas de quarto instar, a azadiractina foi nociva aos embriões do predador, os efeitos dos produtos sobre larvas de primeiro estágio, quando aplicada causou diminuição na sobrevivência das larvas, sendo comprovada contra.

Silva et al. (2003) estudaram a eficiência da azadiractina no controle de mosca-branca em meloeiro sob condições de casa de vegetação e campo. O efeito da azadiractina em 1% contra a mosca branca, praga que assola o melão. O estudo foi realizado sob condições de casa de vegetação e de campo, os melhores resultados obtidos com o uso da azadiractina a 4 e 8 ml/L que obteve eficiência de 67,83 e 70,13% respectivamente para o controle de adultos, e 8,0 ml/L com eficiência de 88,10%, com a mistura de azadiractina com permethrin (composto sintético), cuja eficiência foi de 85,71% para o controle de ninfas. Foi obtido uma resposta eficaz e progressiva de controle de ninfas em casa de vegetação no campo, o resultado foi eficaz com o uso de azadiractina a 4 e 8 ml/L foi eficiente no controle de adultos e ninfas.

Souza et al. (2019) estudaram a influência da azadiractina na produtividade do feijoeiro. O caminho experimental foi em blocos casualizados e constituído em 5 tratamentos e 4 repetições, para os tratamentos foram usadas dosagens diferentes de azadiractina sendo de 0, 100, 200, 300, 400, cada tratamento foram utilizados em áreas diferentes que equivale a 0,09 hectares com 30 metros de comprimentos e 30 metros de largura, para aplicação do produto foram utilizados o pulverizador equipado com uma barra de 30m. Todas as aplicações foram aplicadas no período da manhã. O estudo demonstra que ao utilizar o inseticida a base de azadiractina torna as plantas do feijoeiro menos atrativa a mosca branca, proporcionando uma maior produtividade no feijoeiro.

Maciel et. al. (2010) estudaram a atividade inseticida *in vitro* do óleo de sementes de nim sobre *Lutzomyia longipalpis*. Os insetos foram capturados no campo e mantidos em laboratório com cerca de 27 °C e 80% de umidade relativa. Foram realizados 5 tratamentos com diferentes concentrações e usado 2 controles negativos com água destilada e outro com Polisorbato 80, os ovos foram borrifados com o óleo em diferentes concentrações e foi avaliado o número de larvas eclodidas por 10 dias seguidos. A mortalidade da larva foi observada até a pupa e a mortalidade dos adultos foram observadas após as 24, 48 e 72 horas, no teste com ovos com a maior concentração utilizada se obteve $65,16 \pm 3,24\%$ de eficácia contra, no teste com larvas apresentou $67,75 \pm 2,21\%$ de eficiência na concentração e 100 mg/mL, com adultos a eficiência na concentração de 100 mg/mL foi de $96,64 \pm 4,11\%$ após as 24 horas. O estudo confirma a

eficácia no controle da *Lutzomyia longipalpis* mosquito vetor da leishmaniose visceral em diferentes estágios de crescimento.

Benshui et. al. (2020) estudaram o efeito dos genes responsivos à azadiractina em *Spodoptera frugiperda* praga que assola o milho baseados em RNA-seq. Os resultados mostram que o efeito da azadiractina em *Spodoptera frugiperda* possui forte inibição no crescimento de larvas abaixo de 1,0 ou 5,0 µg/g, as larvas foram alimentadas com dieta e com exposição de 1,0 µg/g de azadiractina por 3 dias. Foram coletadas amostras de RNA sob diferentes tipos de tratamentos no qual foi identificado um total de 24.153 unigenes, incluindo 3.494 novos genes, entre eles 1.282 genes foram afetados pela ovoposição de 1,0 µg/g de azadiractina. Os resultados demonstram que a azadiractina pode regular o crescimento da larva via biossíntese hormonal.

Zhao et. al. (2019) estudaram o efeito da azadiractina que inibe o crescimento e o desenvolvimento de *Bactrocera dorsalis* larva que libera catepsina no intestino médio. *Bactrocera dorsalis* é a mosca de fruto, nos estudos foram feitas análises de RNA de células do intestino médio, a azadiractina com pureza de 95% foi dissolvida em dimetilsulfóxido e armazenado em -20 °C e adicionado a larva. O estudo demonstra claramente que azadiractina inibe o crescimento e desenvolvimento da *Bactrocera dorsalis*, a azadiractina destruiu o intestino médio o autor revelou que a azadiractina reduziu significativamente a digestão e absorção de carboidratos, proteínas, gorduras, vitaminas e minerais no intestino médio.

Qin et. al., (2021) estudaram o tratamento de pulgões de ervilha verde *Harmonia axyridis* Pallas, o efeito da azadiractina que afeta a capacidade predatória e atividade enzimática protetora de joaninhas. Cerca de 2 mg/mL de pulgão foram tratado com azadiractina, 12 h após a exposição da larva de joaninha que foram tratados com 10 mg/L de azadiractina. Houve efeito antialimentar que foi de 47,70%, 12 horas após a exposição de joaninhas adultas e pulgões que foram tratados com dose diferente de azadiractina com cerca de 2 mg/L de azadiractina, o efeito antialimentar foi de 67,49%. O estudo demonstrou a atividade da azadiractina contra os pulgões de ervilha verde e joaninhas arlequin, o tratamento com azadiractina afetou a taxa alimentar.

Zhang et. al. (2018) estudou o efeito da azadiractina que age como um composto perigoso para induzir múltiplos efeitos prejudiciais em mosca-dos-frutos *Drosophila melanogaster*. Foi induzido 4 mg/L e 20 mg/L de azadiractina que encurtou a vida útil. Houve importância para redução no crescimento e anomalias ovarianas e fecundidade baixa. O estudo demonstra eficácia da azadiractina contra *Drosophila melanogaster*.

Shu et. al. (2018) estudaram os efeitos da azadiractina que afeta o crescimento de Curuquerê Oriental (*Spodoptera litura*) induzindo a apoptose no intestino médio larval. Foi adicionado azadiractina com pureza de 95% e dissolvida em dimetilsulfóxido e misturado na dieta

artificial. A *Spodoptera litura* foram mantidas em condições de laboratório e em condições estáveis após ser alimentadas com a dieta artificial, com 60-70% de umidade relativa. Parte das larvas alimentadas com 1µg/g de azadiractina por 7 dias foram usados para os seguintes experimentos e definidos como larvas de tratamento com azadiractina, e a outra parte das larvas alimentadas com a dieta artificial com azadiractina dissolvida em dimetilsulfóxido contendo 200µL/kg foi usada como grupo de controle. A atividade da azadiractina diminuiu imediatamente e severamente a conversão de nutrientes ingeridos, a azadiractina também interrompeu a estrutura do epitélio do intestino médio larval.

Oulhaci et. al. (2017) estudaram os efeitos da azadiractina no sucesso de acasalamento, anormalidades gaméticas e progênie da *Drosophila melanogaster*. A azadiractina foi aplicada em recém-nascidos, a mortalidade aumentou conforme a dose dependente, com 0,63 µg e determinada após 24 horas de tratamento. Uma regressão não linear foi usada e os adultos não sobreviveram a esta dose. Os machos tratados com azadiractina teve uma redução de progênie e de acasalamento, com a indução de azadiractina que reduziu 98% nas taxas reprodutivas, o número de cistos também foram reduzidos com a aplicação em 20% e 29,7%. Os autores concluíram que a azadiractina causa efeitos tóxicos significativos em ambos os sexos e diminuiu a fertilidade e as fêmeas foram mais sensíveis a azadiractina.

Bernades et. al. (2018) estudaram a toxicologia da azadiractina contra abelha sem ferrão *Partamona heller*. As abelhas foram colocadas em câmaras de vidro e a umidade foi ajustada para 3% durante a alimentação larval e 3% até a emergência das rainhas que foram adicionadas a solução. As rainhas adultas foram alimentadas com 80% mel e 20% de azadiractina mantendo a dieta por três dias. Os resultados do estudo mostra que a azadiractina representa risco toxicológico para rainha *Partamona heller*.

Xu et. al. (2016) estudaram a atividade apoptótica e respostas gênicas em células de *Drosophila melanogaster* induzida por azadiractina. Células de S2 de *Drosophila melanogaster* foram adquiridas e suplementadas com 10% inativo por calor a 0,1 g, a azadiractina foi adicionada com pureza de 99% e dissolvida em 75% de etanol, a concentração de azadiractina foi de 0,2 g L⁻¹. Os resultados mostram que o cálcio intermolecular mediado pela azadiractina, foi o principal fator que desencadeou a apoptose em *Drosophila melanogaster*, sendo eficaz contra.

6.4 - Métodos de extração

A extração do óleo através da semente de nim é fundamental para obtenção de azadiractina, já que é a principal fonte para se obter esse composto, métodos diferentes foram aplicados, condições climáticas e diferentes lugares.

Fernandes (2019) realizou o estudo de como a árvore de nim é eficaz como pesticida e pesquisou sobre a extração do óleo e do composto ativo da azadiractina e as suas diferentes concentrações e forma molecular, o autor relata de como as condições climáticas influenciam nas concentrações de azadiractina. Isolou o composto ativo da planta para aumentar a pureza e identificar a azadiractina, utilizaram o método colorimétrico baseado na adição de solução acidificada de vanilina em metanol que permitiu achar a presença de azadiractina e outros limonóides em extratos da semente de nim, esse método é nomeado de cromatografia gasosa e cromatografia em camada fina.

Tomar (2011) realizou a obtenção da azadiractina pura através da extração do óleo das sementes de nim, em tamanho da árvore, tempo e condições climáticas diferentes. Relatou que o nível da concentração de azadiractina é influenciada com as condições climáticas. O óleo extraído de locais que são mais quentes teve aumento em azadiractina, o tamanho e a idade da árvore não influenciou nessa questão. Para separação da azadiractina que esta presente no óleo do nim o autor, utilizou um cromatográfico líquido automatizado no modelo Quaternário Waters LC Módulo I, equipamento que possui autoinjeter, as amostras foram preparadas em tubos e centrifugados com tampa de rosca (15 mL). Foi feito um banho-maria sorológico termostático e foi usado para o aquecimento das amostras. Logo após foram filtradas em porta-filtros de polipropileno Swinnex de 25 mm e obtido a azadiractina, houve uma variação de azadiractina de 124 a 9.527 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ com uma média de 2 426 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$.

Elteraifi (2011) realizou a obtenção de azadiractina através das sementes de nim em dez diferentes habitats do Sudão, pesquisou a quantidade e a diferença do teor de azadiractina em cada região. Foi encontrada o maior resultado nas áreas que segue a tendencia de chuvas, o presente estudo fornece informações para tais seleções para novas plantações de nim. A extração foi feita a partir de duas réplicas 12g de cada amostra que foram extraídas em 25 mL de metanol em um frasco cônico de 250 mL e agitados magneticamente por 2 horas, foram realizadas duas repetições para o processo de extração. O extrato de metanol reunido foi agitado com 30 mL de hexano e repetido duas vezes, duas camadas foram obtidas em cada caso, a camada de hexano foi separada da camada aquosa inferior de metanol que se concentrou no vácuo para 10 mL.

Scalizer (2013) realizou o estudo de detecção de azadiractina em sementes de *Azadiractina indica* A. Juss. Para quantificação de azadiractina foram feitas análises de padrão comercial puro e de mais 5 diluições, seguindo os resultados para construção de uma curva analítica, as análises foram realizadas em cromatografia líquida de alta eficiência, no qual foi utilizado coluna cromatográfica SUPELCOSIL C- 18, 15cm x 4,6cm, com 5mm de diâmetro, bomba SHIMADZU LC 10AD, com arranjos de diodos SPD-M10A, os solventes utilizados foram de grau HPLC. Os calos formados tiveram um tempo mínimo de 12 meses de cultivo *in vitro* que produzem e acumulam azadiractina.

7. CONCLUSÕES

Os trabalhos mapeados no presente estudo relatam diferentes partes em que a azadiractina pode ser utilizada e inserida em diferentes locais, sendo eles utilizados para medicação, tratamento a doenças com aplicação na área da medicina e na agricultura como forma alternativa de biopesticida de uma maneira mais econômica e saudável para o homem e o uso como repelente.

Os trabalhos encontrados aplicados na área medicinal/farmacológicas correspondem a 23% dos trabalhos selecionados com diferentes áreas, doenças e aplicações, 77% corresponde a atividade inseticida/repelente aplicada a agropecuária e no combate a mosquitos e pragas, concluindo a eficácia desse composto para as classificações e a importância da aplicação.

A extração do óleo através da semente de nim é fundamental para obtenção de azadiractina, já que é a principal fonte para se obter esse composto, métodos diferentes foram aplicados, condições climáticas e diferentes lugares. É realizado o estudo de como a árvore de nim é eficaz como pesticida e relata sobre a extração do óleo e do composto ativo da azadiractina e as suas diferentes concentrações e forma molecular, os autores relatados cita como as condições climáticas influenciam nas concentrações de azadiractina.

8. REFERÊNCIAS

- ABROL, D. P.; ANDOTRA, R. S. **Relative Toxicity of Some Insecticides to *Apis mellifera* L.** Journal Asia-Pacific Entomology. v. 6 n. 2, p. 235 -237, 2003.
- ALVES, J. E. **Toxicidade do nim (*Azadirachta indica* A. Juss.: Meliaceae) para *Apis mellifera* e sua importância apícola na Caatinga e mata litorânea cearense.** Tese (Doutorado em Zootecnia) Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2010.
- AMARAL, K. D. **Azadiractina: implantações na imunidade, na mortalidade de ovoposição das formigas – cortadeiras.** Dissertação (Pós-graduação em entomologia) Universidade Federal de Viçosa, 2016.
- BARROS, G.S.A.C. **Economia da Comercialização Agrícola.** Centro de Pesquisa Econômica Aplicada – CEPEA. 2004. Disponível em:
https://cepea.esalq.usp.br/pdf/l_economia_comercializacao_agricola.pdf.
 Acesso em: 24 nov. 2021.
- BERNADES, R. C. et. al. **The reduced-risk insecticide azadirachtin poses a toxicological hazard to stingless bee *Partamona helleri* (Friese, 1900) queens.** Chemosphere, v. 201, n. 1, p. 550-556, 2018. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2018.03.030.
- BENSHUI, S. et. al. **Identification of azadirachtin responsive genes in *Spodoptera frugiperda* larvae based on RNA-seq.** Journal Pre-proof. v. 172, n. 21, p. 1-20, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2020.104745>.
- BITTENCOURT, A. M. **O cultivo do nim indiano (*azadirachta indica* a. juss): uma visão econômica.** Dissertação (Mestrado em Ciências Florestais) Setor de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2006.
- BRASIL, R. B. **Aspectos botânicos, usos tradicionais e potencialidades de *azadirachta indica* (NEEM).** Enciclopédia biosfera, Goiânia, v 9, n. 17, p. 32-52, 2013.
- BRIGHENTI, D. M.; BRIGHENTI, C. R. G.; CARVALHO, C. F. **Life spans of Africanized honey bees fed sucrose diets enhanced with citric acid or lemon juice.** Journal of Apicultural Research, v. 56, n. 2, p. 91-99, 2017.
- CARVALHO, A. C. P. **Pólen de *Stryphnodendron polyphyllum* como agente causador da cria ensacada brasileira em *Apis mellifera* L.** Dissertação (Mestrado em Entomologia) Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 1998.
- CASTILHOS, D.; BERGAMO, G. C.; GRAMACHO, K. P.; GONÇALVES, L. S. **Colonylosses in Brazil: a 5-year online survey.** Apidologie, v. 50, n. 263, p. 263– 272, 2019.
- COSME, L. V. et. al. **Efeitos de inseticidas botânico e sintéticos sobre ovos e larvas de *cycloneda sanguinea* (linnaeus) (coleoptera: coccinellidae) em condições de laboratório.** Instituto Biológico. v. 74, n. 3, p. 251-258, 2007. DOI: 10.1590/1808-1657v74p2512007.

COSTA, M. R. K. F. **Investigação das propriedades farmacológicas de *Azadiractina indica* A. Juss.** Dissertação (mestrado em ciências farmacêuticas) Universidade Federal de Pernambuco, 2008.

DE JUSSIEU, A., 1830. Mem. Mus.Hist.Nat., Paris, 19:220.

ELTERAIFI, E. I. et. al. **Oil and azadirachtin content of neem (*Azadirachta indica* A. Juss) seed heights of trees growing in different habitats in Sudan.** International Journal of Biological and Chemical Sciences, v. 5, n. 7, p. 1063-1072, 2011.

EMERECIANO, D. P. et. al. **Determinação da Propriedade Antioxidante e Teores de Minerais Presentes nas Folhas de *Azadirachta indica* A. Juss.** Revista Fitos, v. 8, n. 2, p. 73-160, 213. DOI: 10.5935/1808-9569.20130001.

FERNANDES, S. R. et. al. **Chemistry, bioactivities, extraction and analysis of azadirachtin: state of the art.** Elsevier, v. 134, n. 4, p. 141-150, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2019.02.006>

FERREIRA, M. V.; GUIMARÃES, R. S.; VERUSKA, A. C. S. **Caracterização morfológica e molecular de acessos de nim indiano.** RGV Nordeste, Bahia, v 25, p. 228-229, 2013.

FORMIGA, T. C. S. **Plantas medicinais como alternativa no tratamento de pediculose: uma revisão da literatura.** Monografia (Bacharelado em farmácia) Universidade Federal de Campina Grande, Pernambuco, 2019.

GALEANE, M. C. **Prospecção fitoquímica de ativos em extratos e frações originados de folhas de *azadirachta indica* a. juss. visando atividade antimicrobiana.** Dissertação (Pós-graduação em ciências farmacêuticas) Universidade Estadual Paulista, São Paulo, 2013.

GARCIA, A. S. G. **Análise comparativa dos efeitos do biopesticida azadiractina e do inseticida sintético piriproxifem nos testículos de *Ceraeochrysa claveri* (Navás, 1911) (Neuroptera: Chrysopidae). Uma abordagem morfológica, ultraestrutural e molecular.** Tese (Doutorado em biologia celular estrutural e funcional) Universidade Estadual Paulista, São Paulo 2021.

GHAZI, V. M. **Influência de algumas ervas locais de crescimento natural na região de Duhok-Curdistão- Iraque na mortalidade da cera mariposa *galleriea mellonellal*.** Jornal da Universidade de Duhok, Curdistão, v. 23, n. 2, p. 55-61, 2020.

GHONEIM, K. et. al. **Desempenho adulto deteriorado e reprodução da traça de cera maior, (*Galeria mellonela*) (*Lepidoptera: Pyralidae*) pela apistoxina das abelhas.** Revista Acadêmica Egípcia de Ciências Biológicas, Cairo, v. 12, n 4, p. 95-108, 2019.

HEYDE, J. v.d, SAXENA R.C., SCHUMUTTERER, H. **Neem oil and neem extracts as potential insecticides for control of hemipterous rice pests.** Proceedings of the Second International Neem Conference, Rauischholzhausen, p.377-390, 1983.

IZHAR-UL-HAQ, M.; SALEEM, M.; AHMED, S. **Effect of neem (*Azadirachta indica* A.Juss) seed extracts against greater wax moth (*Galleria mellonella* L.) larvae.** Pakistan Entomologist Journal, Faisalabad, v. 30, n. 2, p. 137-140, 2008.

LOMGABAL, S. M. **Immunostimulatory effect of azadiractina in oreochromis mossambicus (Peters)**. Indian Journal of Experimental Biology, v. 38, n. 2, p. 1092-1096, 2000.

LUNTZ, A. J. M. **Azadirachtin from the Neem Tree *Azadirachta indica*: its Action Against Insects**. An. Soc. Entomol. Brasil, v. 29, n. 4, p. 615-632, 2000.

MACIEL, E. J. N.; APARECIDO, A. C. **O Cultivo do Nim para Produção de Frutos no Brasil**. Circular técnica – Embrapa, Paraná, v 162, p. 1-8, 2008.

MACIEL, M. V. et. al. **Atividade inseticida in vitro do óleo de sementes de nim sobre *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: Psychodidae)**. Rev. Bras. Parasitol. Vet., Jaboticabal, v. 19, n. 1, p. 7-11, 2010.

MARIANO, C. A. S. et. al. **Intervalo de aplicação do Azamax® sobre pragas sugadoras do algodoeiro e seus inimigos naturais**. Revista verde, Paraíba, v. 14, n. 3; p. 389-396, 2019. DOI: 10.18378/rvads.v14i3.6383. Disponível em: file:///C:/Users/peric/Downloads/Dialnet-IntervaloDeAplicacaoDoAzamaxSobrePragasSugadorasDo-7155659%20(1).pdf. Acesso em: 03 dez. 2021.

MARTINEZ, S. S. **O nim: *Azadirachta indica*: natureza, usos múltiplos, produção**. Londrina: IAPAR, 142 p. 2002. Disponível em: <https://www.infoescola.com/plantas/couve/>. Acesso em: 20 dez, 2022.

MANDAL, S. **Repellent activity of *Eucalyptus* and *azadiracta indica* seed oil Against the filarial mosquito *Culex quinquefasciatus* Say (Diptera: Culicidae) in India**. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine, p. 109-112, 2011.

MORGAN, D. E. **Azadirachtin, a scientific gold mine**. Journal Servier, v. 17, n. 9, p. 4096-4105, 2008.

OULHACI, C. M. et. al. **Azadirachtin effects on mating success, gametic abnormalities and progeny survival in *Drosophila melanogaster* (Diptera)**. Laboratoire de Biologie Animale, v. 74, n. 1, p. 174-180, 2017. DOI: 10.1002/ps.4678.

OLIVEIRA, L. O. **Atividade antimalárica e inseticida de extratos de *azadirachta indica* a. juss. introduzida no município de boa vista, Roraima**. Dissertação (mestrado em recursos naturais) Universidade Federal de Roraima, Roraima, 2013.

OLIVEIRA, J. C. **Ação do extrato de folhas do nim sobre o pulgão da couve**. Monografia (Bacharel em engenharia agrônoma) Departamento de Fitotecnia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2016.

PATRICIO, S. M. S. **Incorporação do óleo de nim em pomada hidrofóbica**. Monografia (Bacharel em Farmácia) Curso de Farmácia, Universidade Federal de Campina Grande, 2018.

PEREIRA, B. N. et. al. **Utilização medicinal do nim**. Revista Eletrônica Faculdade Monte Belos, v. 1, n. 1, p. 107-118, 2005.

PEREIRA, B. N.; PEREIRA, I. O.; MOHN, J. C. N. **Cultivo e Utilização do Nim Indiano**. Circular técnica - Embrapa, Goiás, v 62, p. 1-12, 2003.

POLANCO, K. D. S. et al. **Estudio comparativo de toxicidad, actividad bactericida e insecticida de repelente natural a base de aceite de neem (*azadirachta indica*) com repelentes para uso comercial.** Mestrado (tercer nivel - químico y farmacêutico) Univerdidad Guayaquil, Equador, 2021.

PRAÇA, F. S. G. **Metodologia da pesquisa científica: organização estrutural e os desafios para redigir o trabalho de conclusão.** Revista Eletrônica “Diálogos Acadêmicos”, Ribeirão Preto, v. 08, n. 01, p. 72-87, 2005.

QIN, D. et. al. **Treatment of green pea aphids, *Myzus persicae*, with azadirachtin affects the predatory capacity and protective enzymatic activity of harlequin ladybirds, *Harmonia axyridis*.** Ecotoxicology and Environmental Safety, v. 214, n. 1, p. 1-9, 2021.

SALEEM, S. et al. **A comprehensive review of phytochemical profile, bioactives for pharmaceuticals, and pharmacological attributes of *Azadirachta indica*.** Magazine Wiley, v. 36, n. 1, p. 1-32.

SANTOS T M, Costa N P, TorresAL, Boiça JrAL(2004) **Effect of nim extract on the cotton aphid.** Pesq Agropec Bras 39: 1071-1076

SAXENA, R. C. **The neem tree: its geographical distribution, plantation characteristics, growth and yeld and associated pests and diseases.** ICIPE, Mbita, Kenya, 14-23 nov, 1999.

SILVA, L. F. R. et. al. **Modelos de sobrevivência para avaliação de intoxicação por repelentes a base de neem em *trigona spinipes*.** Ciencia Agrícola, Rio Lago, v. 17, n. 1, p. 37-48, 2019.

SILVA, L. D. et. al. **Eficiência de azadiractina no controle de mosca-branca em meloeiro sob condições de casa de vegetação e de campo.** Horticultura Brasileira, v. 21, n. 2, p. 198-201, 2003.

SIMIONATTO, E. **Estudo dos constituintes químicos de óleos voláteis de plantas medicinais do Rio Grande do Sul: isolamento, determinação e modificação estrutural e atividade biológica.** Tese (Doutorado em química orgânica) Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, 2004.

SING, M. et. al. **Sustainable production of azadirachtin from in vitro Neem (*Azadirachta indica*) cell lines.** Journal for plant sciences, v. 13, n. 2, p. 1-14, 2013. DOI: 10.1093/aobpla/plt034.

SOARES, D. G. et. al. **Anti-inflammatory and antinociceptive activities of azadirachtin in mice.** Magazine Plant Med, v. 80, n. 8, p. 630-636, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1368507>.

SOUSA, B. C. et. al. **Efeito dos óleos essenciais de nim (*azadirachta indica a. juss.*) e citronela (*cymbopogon nardus*) na germinação de sementes de feijão-caupi.** Departamento de Engenharia Agrícola e Solos, Vitoria da Conquista, v. 19, n. 4, p. 115-125, 2020.

SOUSA, A. R. et. al. **Influência do uso de azadiractina na produtividade do feijoeiro.** Revista Multidisciplinar, v. 17, n. 1, p. 39-44, 2019.

SODEPAZ – **Solidaridad para el desarrollo y la paz.** 2006. Disponível em: <http://www.sodepaz.org/nim/>. Acesso em: 01 dez. 2021.

SCALIZE, F. D. **Indução e detecção de azadiractina em calos de *azadirachta indica* adr. juss. (nim)**. Dissertação (Mestrado em agronomia) Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinária, São Paulo, 2003.

SHU, B. et. al. **Azadirachtin Affects the Growth of *Spodoptera litura* Fabricius by Inducing Apoptosis in Larval Midgut**. *Frontiers in physiology*, v. 9, n. 2, p. 1-12, 2018. DOI: 10.3389/fphys.2018.00137.

TAVECHIO, W. L. G. et. al. **Alternativas para a prevenção e o controle de patógenos em piscicultura**. *Instituto Pesca*, v. 35, n. 2, p. 335-341, 2009.

TEODORO, A. V. et. al. **Toxicidade letal e subletal do óleo de nim ao ácaro verde da mandioca *Mononychellus tanajoa* (Acari: Tetranychidae)**. Departamento de Entomologia, Minas Gerais, 2012.

TOLEDO, V. A. A.; HALAK, A. L.; CHAMBÓ, E. D.; BAITALA, T. V.; COSTAMAIA, F. M.; MALERBO-SOUZA, D. T. **Polinização por abelhas em laranjeira (*Citrus sinensis* L. Osbeck)**. *Scientia Agraria Paranaensis – SAP. Mal. Cdo. Rondon*, v.12, n.4, p.236-246, 2013.

TORRES, A. J. M. **Toxicidade oral de inseticidas derivados do nim sobre a abelha africanizada *apis mellifera* (hymenoptera: apidae)**. Monografia (Bacharel em engenharia agrônoma) Curso de Agronomia, Universidade Federal de Campina Grande, 2021.

TOMAR, U. K. et. al. **Screening *Azadirachta indica* tree for enhancing azadirachtin and oil contents in dry areas of Gujarat, India**. *Journal of Forestry Research*, v. 22, n. 2, p. 217-224, 2011. DOI: 10.1007/s11676-011-0153-0

THAKORE, D. et al. **Production of Azadirachtin Biopesticide using plant cell cultures and hair roots**. *Journal Els*, v. 17, n. 12, p. 997-1005, 2017. DOI: 10.1002/elsc.201700012.

TREVIJANO, N. C.; ZARAGOZA, O. Immune Response of *Galleria mellonella* against Human Fungal Pathogens. *Albert Einstein College of Medicine, Madrid*, v. 5, n. 3; p 2-13, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3390/jof5010003>. Disponível em: file:///C:/Users/peric/Downloads/jof-05-00003.en.pt.pdf. Acesso em: 02 jan. 2022.

UCHOA, R. G. **Produção do óleo da semente do Nim (*Azadirachta indica*) na mesorregião do sertão alagoano: efeito de secagem e do método de extração**. Dissertação (mestrado em engenharia química) Faculdade de Química, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2019.

VANDENBERG, J. D.; SHIMANUKI, H. **Viability of *Bacillus thuringiensis* and its efficacy for larvae of the greater wax moth (*Lepidoptera:Pyralidae*) following storage of treated combs**. *Journal of Economic Entomology, Beltsville*, v. 83, n.3, p.760-765, 1990.

VENKATESWARLU, B. et. al. **Mycorrhizal inoculation in neem (*Azadirachta indica*) enhances azadirachtin content in seed kernels**. *World J Microbiol Biotechnol*, v. 24, n. 2, p. 1243-1247, 2008. DOI: 10.1007/s11274-007-9593-2

VIANA, P.A.; PRATES, H.T.; RIBEIRO, P.E.A. **Uso do extrato aquoso de folhas de NIM para controle de *Spodoptera frugiperda* na cultura do milho**. Circular Técnica nº88, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Sete Lagoas, 2006.

XU, L. et. al. **Apoptotic activity and gene responses in *Drosophila melanogaster* S2 cells, induced by azadirachtin A.** Management Science, v. 72, n. 9, p. 1710-1717, 2016. DOI: 10.1002/ps.4198.

ZANG, J. et. al. **Azadirachtin acting as a hazardous compound to induce multiple detrimental effects in *Drosophila melanogaster*.** Journal of Hazardous Materials v. 5, n. 2, p. 338-347, 2018. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2018.07.057.

ZHAO, T. et. al. **Mycorrhizal inoculation in neem (*Azadirachta indica*) enhances azadirachtin content in seed kernels.** Ecotoxicology and Environmental Safety, v. 183, n. 2, p. 1-9, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.109512>.