



Antimicrobial activity of the species *Azadirachta indica* A. Juss (indian Nim) – an integrative review.

Atividade antimicrobiana da espécie *Azadirachta indica* A. Juss (Nim indiano) – uma revisão integrativa.

MELO, Elon Guedes⁽¹⁾; MENDONÇA, Cândida Maria Soares de ⁽²⁾; NUNES, Luanne Eugênia⁽³⁾; ARAÚJO, Ítalo Diego Rebouças de⁽⁴⁾

⁽¹⁾ 0000-0002-9290-2102; Faculdade Nova Esperança, Mossoró, RN, Brasil. elonguedes@hotmail.com

⁽²⁾ 0000-0003-1439-2175; Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Mossoró, RN, Brasil. candidamendonca@facenemossoro.com.br

⁽³⁾ 0000-0001-6524-0994; Universidade Federal de Pernambuco. Mossoró, RN, Brasil. luanneeugenia@facenemossoro.com.br

⁽⁴⁾ 0000-0003-3990-9388; Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Mossoró, RN, Brasil. italo_diego21@hotmail.com.

O conteúdo expresso neste artigo é de inteira responsabilidade dos/as seus/as autores/as.

ABSTRACT

Azadirachta indica, A. Juss, generally known as Indian Neem is an exotic Asian plant that has great therapeutic potential. Neem has Azadirachtin as 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 as much 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 present data from the literature about the antimicrobial activity of this plant against bacteria, fungi and viruses. In this work, articles from databases such as SciELO, LILACS, MEDLINE, Virtual Health Library (VHL) and the academic search engine Google Scholar were used. The following descriptors were used in the search: “*Azadirachta indica*”, “antimicrobial activity”, “microbial resistance”, “phytotherapy”. The time frame will correspond to the years 2012 to 2022, in Portuguese and English. The inclusion criteria adopted were: works that presented all the descriptors referring to the research topic, written in Portuguese and English, works that could be analyzed in full, such as full articles of free access, research articles, review articles, theses, dissertations and course conclusion works. Exclusion criteria included books, articles that did not present the research descriptors, published before the year 2012, articles with paid access, duplicate works, which escaped the discussed topic, which presented incomplete texts and inconsistent methodologies. Of the 1034 papers analyzed, 24 papers were included in the study. The data were analyzed in a qualitative way, searching at an answer to the proposed question. The results obtained in this study show that Indian Neem has a relevant antimicrobial activity against fungi, viruses and mainly bacteria, showing itself as a therapeutic alternative in the treatment of resistant microorganisms. However, it is necessary that more studies against the pathogens that were less reported here be carried out, as well as chemical characterization and cytotoxicity tests of this plant, so that it can be used safely and have a greater theoretical basis regarding the antimicrobial activity of the plant.

RESUMO

Azadirachta indica A. Juss, conhecida comumente como Nim indiano é uma planta exótica asiática, que apresenta um grande potencial terapêutico. O Nim 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 apresentar dados da literatura acerca a atividade antimicrobiana desta planta, frente a bactérias, fungos e vírus. Neste trabalho utilizou-se artigos oriundos das bases de dados como SciELO, LILACS, MEDLINE, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e no buscador acadêmico Google Scholar. Foram utilizados na busca os seguintes descritores: “*Azadirachta indica*”, “atividade antimicrobiana”, “resistência microbiana”, “fitoterapia”. O recorte temporal correspondera aos anos de 2012 a 2022, nos idiomas português e inglês. Os critérios de inclusão adotados foram: trabalhos que apresentaram todos os descritores referentes ao tema da pesquisa, escritos em português e inglês, trabalhos que puderam ser analisados na íntegra, como artigos completos de acesso gratuito, artigos de pesquisa, artigos de revisão, teses, dissertações e trabalhos de conclusão de curso. Os critérios de exclusão englobaram livros, artigos que não apresentaram os descritores da pesquisa, publicados antes do ano de 2012, artigos de acesso pago, trabalhos duplicados, que fugiram do tema discutido, que apresentavam textos incompletos e metodologias inconsistentes. Dos 1034 trabalhos analisados, foram incluídos 24 trabalhos no estudo. 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 frente a fungos, vírus e principalmente bactérias, evidenciando-se como uma alternativa terapêutica no tratamento de microrganismos resistentes. Entretanto, é necessário que mais estudos frente aos patógenos que foram menos relatados

INFORMAÇÕES DO ARTIGO

Histórico do Artigo:

Submetido: 31/05/2022

Aprovado: 11/08/2022

Publicação: 01/10/2022



Keywords:

Azadirachta indica, antimicrobial activity, herbal medicines, medicinal plants.

Palavras-Chave:

Azadirachta indica, atividade antimicrobiana, fitoterapia, plantas medicinais.

aqui sejam realizados, bem como ensaios de caracterização química e citotoxicidade desse vegetal, para que este seja usado de forma segura e se tenha um maior embasamento teórico a respeito da atividade antimicrobiana da planta.

Introdução

Popularmente conhecida no Brasil como Nim indiano ou “Neem”, a espécie *Azadirachta indica* A. Juss é uma árvore que pertence à família Meliaceae (Candolle, 1824; Candolle, 1878). Trata-se de uma planta nativa da Índia, inserida no Brasil oficialmente em cerca de 1984 e atualmente pode ser encontrada em diferentes regiões do país. O Nim possui como substância majoritária em sua composição a Azadirachtina que 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, devido a alguns impactos ambientais observados, como a ação inseticida contra artrópodes de importância do ecossistema local (Nogueira et al., 2017).

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). No estudo desenvolvido por Menezes et al. (2018), do óleo essencial das folhas do Nim foram isolados hidrocarbonetos que conferiram ao óleo inibição bacteriana, como benzeno, 1,3-dimetil e etilbenzeno. A atividade antibacteriana da referida planta foi também observada a partir de um extrato bruto obtido das cascas do caule contra bactérias gram-positivas e gram-negativas (Singaravelu et al., 2019). Na etnomedicina indiana se faz constante o uso dos frutos, folhas e casca da árvore, sendo essas as principais fontes descritas (Subapriya; Nagini, 2005).

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 novas 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 uma das maiores causas de mortes no mundo (Silva et al., 2022). “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). De acordo com estimativas feitas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), as infecções resistentes aos tratamentos são um problema de saúde pública global, visto que já causa cerca de 700.000 mortes por ano e até 2050 esse número pode chegar a 10 milhões de mortes por ano (Silva et al., 2022). A resistência antimicrobiana além de dificultar a cura dos pacientes também eleva muitos os gastos com a assistência em saúde (Galeane, 2013).

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 (Durand et al., 2018; Menezes et al., 2018; Singaravelu et al., 2019). 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 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* A. Juss 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 *A. indica*. Os objetivos específicos deste trabalho foram: compilar trabalhos que avaliaram as atividades antibacteriana, antifúngica e antiviral do Nim; relatar os microrganismos nos quais a atividade inibitória do vegetal em questão foi testada; e, com base nos trabalhos discutidos,

apresentar quais desses microrganismos a planta teve maior potencial inibitório, tornando-a promissora.

Procedimento metodológico

Para compor o estudo foi realizada uma revisão integrativa sobre a atividade antimicrobiana da *Azadirachta indica* A. Juss, sendo analisada as 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).

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

A amostra 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.

Foram utilizados para a busca dos artigos os seguintes descritores: “*Azadirachta indica*”, “atividade antimicrobiana”, “resistência microbiana”, “fitoterapia”. O recorte temporal, para busca dos arquivos, correspondeu aos anos de 2012 a 2022.

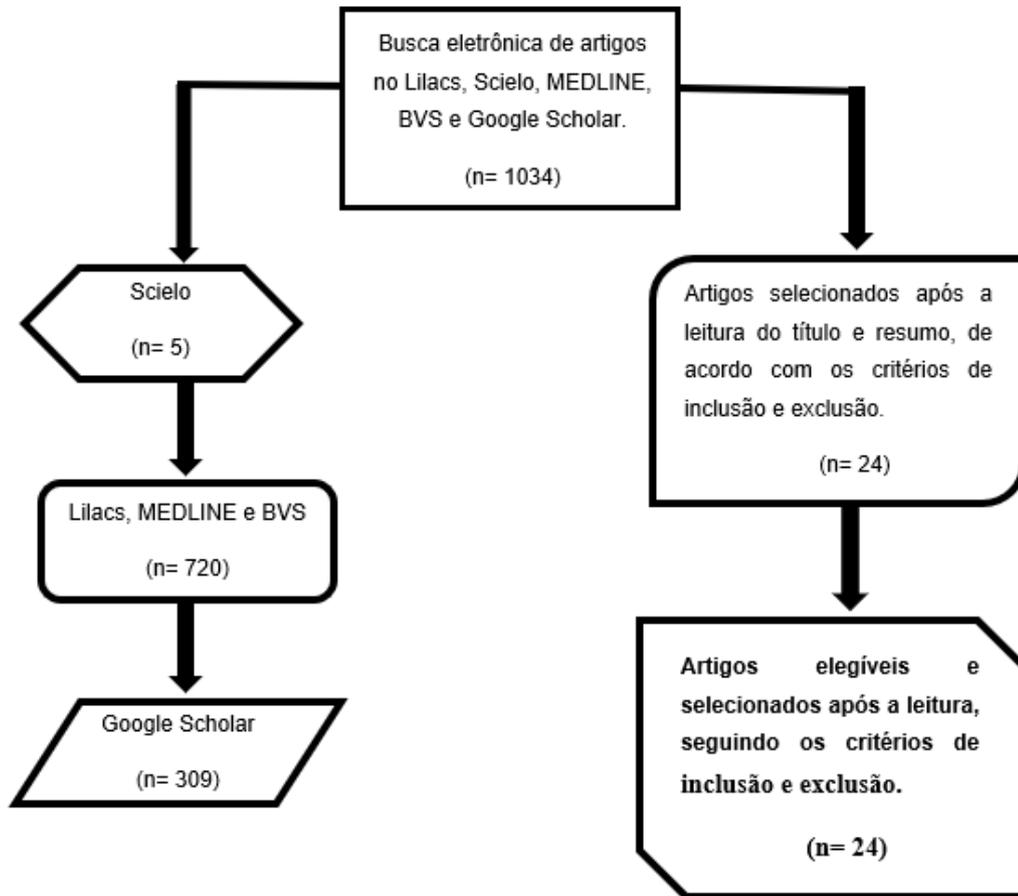
Como critério de inclusão, correspondera a trabalhos escritos em português e inglês, que apresentaram todos os descritores referentes ao tema da pesquisa, que puderam ser analisados na íntegra, como artigos completos de acesso gratuito, artigos de pesquisa, artigos de revisão, teses, dissertações e trabalhos de conclusão de curso. Já nos critérios de exclusão englobaram livros, 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, os que foram publicados na data inferior ao ano de 2012. Também foram excluídos resumos, artigos de acesso pago, que apresentavam textos incompletos e metodologias inconsistentes.

Os dados foram analisados de maneira qualitativa, visando uma resposta para os questionamentos antes propostos. Depois da triagem dos artigos que foram selecionados fora feita uma análise crítica, classificando e categorizando os artigos, se os títulos se enquadraram melhor no tema da revisão, se os resumos eram pertinentes ao assunto tratado no presente estudo e se os trabalhos estavam duplicados em mais de uma base de dados.

Após aplicado os critérios de inclusão e exclusão foram encontrados um total de 1034 trabalhos, sendo excluídos 1010. Dos 24, restantes todos passaram pelos critérios de elegibilidade e foram incluídos no presente estudo. As etapas de seleção dos trabalhos estão apresentadas no fluxograma dos resultados a seguir (Figura 1).

Figura 1.

Esquema ilustrativo mostrando o processo de seleção dos trabalhos. Dos 1034, 1010 foram excluídos e 24 foram incluídos na discussão.



Nota: Autoria própria, (2022).

Resultados e discussão

Atividade antibacteriana do *Nim indiano*

Os trabalhos que apontam a atividade antibacteriana *A. 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	Título	Tipo de Amostras	Espécie/gêneros de bactérias	Conclusões
Menezes et al. (2021)	Extraction, characterization, prospecting by GC-MS and bactericide effect of NEEM essential oil (<i>Azadirachta indica</i>).	Óleo da <i>A. indica</i> extraído com etanol.	<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus</i> spp.	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)	<i>In vitro</i> 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 padrão de <i>Streptococcus pyogenes</i> atcc 19615	Extratos do Nim	<i>Streptococcus pyogenes</i> ATCC 19615	Os extratos testados apresentam efeito antibacteriano, porém o melhor CIM confere ao extrato bruto produzido com acetato de etila. O mesmo revelou-se mais eficaz 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>A. 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>S. aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>E. coli</i> .	O extrato a base de taninos da casca da <i>A. indica</i> apresenta potencial antimicrobiano para o tratamento de doenças causadas pelas bactérias <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> e <i>P. aeruginosa</i> .
Saquib (2021)	Synergistic antibacterial activity of herbal extracts with antibiotics on bacteria responsible for periodontitis.	Extratos etanólicos	<i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Tannerella denticola</i> , <i>Tannerella forsythiar</i> , <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</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>A. indica</i>	<i>S. aureus</i> e <i>Vibrio 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.
Nigussie et al. (2021)	Antibacterial activity of methanol extracts of the leaves of three medicinal plants against selected bacteria isolated from wounds of lymphoedema patients.	Extratos de metanol das folhas.	<i>S. aureus</i> ATCC25923, MRSA <i>S. aureus</i> ATCC® 43300™, <i>P. aeruginosa</i> ATCC27853, <i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC700603, <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Shewanella algae</i> , <i>S. aureus</i> e <i>S. pyogenes</i> .	Os extratos metanólicos de folhas de <i>Lawsonia inermis</i> Lawson, <i>A. indica</i> e <i>Achyranthes aspera</i> Silva, M. 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.
Naeem et al. (2021)	<i>In vitro</i> efficacy of <i>Azadirachta indica</i> leaf extract against methicillin resistant <i>Staphylococci</i> isolated from skin infection.	Extrato de folha de <i>A. indica</i>	<i>S. aureus</i> resistentes à meticilina (MRSA) e <i>S. epidermidis</i> resistente à meticilina (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.
Quelemes 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>	O extrato etanólico das folhas de <i>A. indica</i> 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>S. aureus</i> , <i>Listeria ivanovii</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Mycobacterium smegmatis</i> , <i>Streptococcus uberis</i> , <i>Vibrio parahaemolyticus</i> , <i>E. coli</i> 180	Os cosméticos de Nim integrados ao óleo essencial da casca do caule e da folha possuem metabólitos secundários bioativos robustos. Portanto, esse óleo pode ser um novo candidato como novo agente antimicrobiano.
Medeiros et al., (2012)	Avaliação da atividade antimicrobiana das plantas <i>Spondias purpurea</i> L., <i>Spondias mombin</i> L., e <i>Azadirachta indica</i> A. sobre cepas isoladas de caprinos com aptidão leiteira.	Extratos das folhas	<i>Staphylococcus</i> coagulase negativa, <i>S. aureus</i> , <i>Bacillus</i> sp., <i>Cellulomonas</i> sp., <i>Enterobacter</i> sp., <i>Corynebacterium</i> sp., <i>Streptococcus</i> sp.	Não foi observada a ação inibitória nos extratos da ciriguela e do Nim contra as bactérias testada.

Nota: Autoria própria (2022).

De acordo com os estudos realizados por Menezes et al. (2021), o óleo da *Azadirachta indica* A. Juss 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. (2021), 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 tetraterpenóides azadiractina nas folhas de *A. indica*. Esses principais compostos antibióticos do Nim, são utilizados pela planta para defesa contra diversos patógenos.

Blum, Singh & 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 (CIM e CBM, respectivamente). Os testes realizados obtiveram um resultado bastante expressivo, onde todas as 9 cepas de *H. pylori* foram suscetíveis ao extrato, com as CIMs variaram de 25,5 a 51 µg/mL e CBMs 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 e 125µg/mL, tendo assim uma faixa de corte bastante responsiva, sabendo que avaliações internacionais recomendam MIC de no mínimo 250 µg/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 *A. indica*, sobre cepas isoladas de caprinos com aptidão leiteira, Medeiros et al. (2012), obtiveram 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 *S. 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 *A. 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 *S. 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 *E. 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 = $0,64 \pm 0,24$ 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 *P. gingivalis*, *Tannerella denticola* e *T. forsythiar* 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 *A. 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 (concentração inibitória mínima do biofilme) de extratos de sementes de Nim verde e maduro para *S. aureus* são 75 e 100 µg/mL e para *Vibrio cholerae* 100 e 300 µg/mL respectivamente. Os valores de MBEC (concentração mínima de erradicação do biofilme) de

extratos de sementes verdes e maduras são 500 e 300 µg/mL para *S. aureus* e para *V. cholerae* os valores são 700 e 500 µg/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* Lawson, *A. indica* e *Achyranthes aspera* Silva, M., 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, *K. pneumoniae* ATCC700603, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Shewanella algae*, *S. aureus* e *S. pyogenes*, sendo que a maior atividade foi registrada contra isolados de *S. pyogenes* em todas as concentrações.

Naeem et al. (2021), desenvolveu uma pesquisa para avaliar a eficácia *in vitro* do extrato de folha de *A. indica* contra *S. aureus* resistentes à meticilina (MRSA) e *S. 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 (Queleles 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 *S. aureus*, *Listeria ivanovii*, *Enterobacter cloacae*, *Mycobacterium smegmatis* e *S. uberis*, e resistência contra duas cepas bacterianas resistentes a múltiplas drogas confirmadas (*Vibrio parahaemolyticus*, *E. 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.

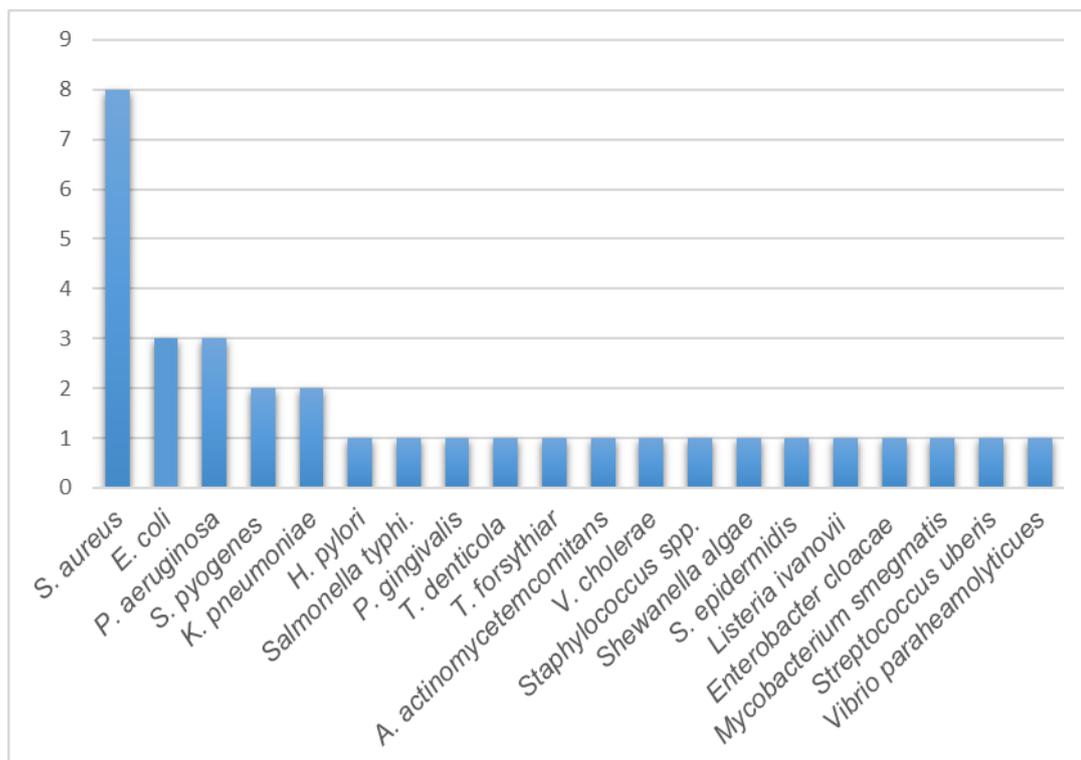
Semelhantemente ao estudo de Maia (2021), Okoh (2019) constatou uma melhor atividade antibacteriana dos metabólitos secundários do Nim contra bactérias Gram-positivas do que as cepas de bactérias Gram-negativas testadas. Este fato pode estar relacionado à rede de repulsão da membrana externa complexa 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.

Dentre os trabalhos incluídos no presente estudo, apenas artigo desenvolvido por Medeiros et al. (2012) mostrou que extratos das folhas de *A. indica* não foram capazes de inibir as bactérias testadas. Entretanto é importante destacar que as bactérias testadas não foram cepas padrão e foram isoladas de amostras biológicas, o que possivelmente encontravam-se em um perfil de maior resistência. Esse dado não anula o fato de que o Nim é um vegetal bastante eficaz na atividade antibacteriana, conforme corroborado pelos demais trabalhos aqui discutidos.

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

Gráfico 1.

Bactérias que apresentaram sensibilidade a A. indica na literatura pesquisada.



Nota: Autoria própria, (2022).

Atividade antifúngica do Nim indiano

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

Quadro 2.

Trabalhos que relatam a atividade antifúngica da A. indica.

Autor / ano	Títulos	Tipo de Amostras	Espécie/gêneros 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>S. 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>S. sclerotiorum</i> e <i>Sclerotium rolfsii</i> isolados de soja (<i>Glycine max</i> L.).	Óleo e extratos vegetais	<i>S. sclerotiorum</i> e <i>S. rolfsii</i>	Os óleos essenciais de cidreira, citronela e melissa inibiram completamente o crescimento micelial dos fungos <i>S. sclerotiorum</i> e <i>S. 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)	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.	Extratos da folha de <i>A. indica</i> e da flor de <i>C. roseus</i>	<i>C. albicans</i>	Os resultados indicaram que extratos das folhas de <i>A. indica</i> e da flor de <i>C. roseus</i> isoladamente ou em combinação com antifúngicos 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.
Beraldo et al. (2015)	Estudo da atividade antifúngica de extratos vegetais de <i>Azadirachta indica</i> frente a cepa padrão de <i>Candida albicans</i> ATCC 10231.	Extratos vegetais	<i>C. albicans</i> ATCC 1023	Conclui-se que apenas o extrato a base de acetato de etila apresenta discreto efeito antifúngico, apresentando CIM de 2000 µg/mL Para os extratos a base de hexano e álcool etílico 70%, os CIMs são menos expressivos, destacando que mesmo empregando a máxima concentração disponível, os efeitos não foram significativos.

Nota: Autoria própria, (2022).

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 *S. 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 *S. rolfsii*, e apresentou efeito contrário favorecendo o crescimento da *S. sclerotiorum*. Já em relação os extratos hidroalcoólicos e hidroacetônicos do Nim, os resultados mostram que houve uma inibição completa do crescimento micelial dos fungos.

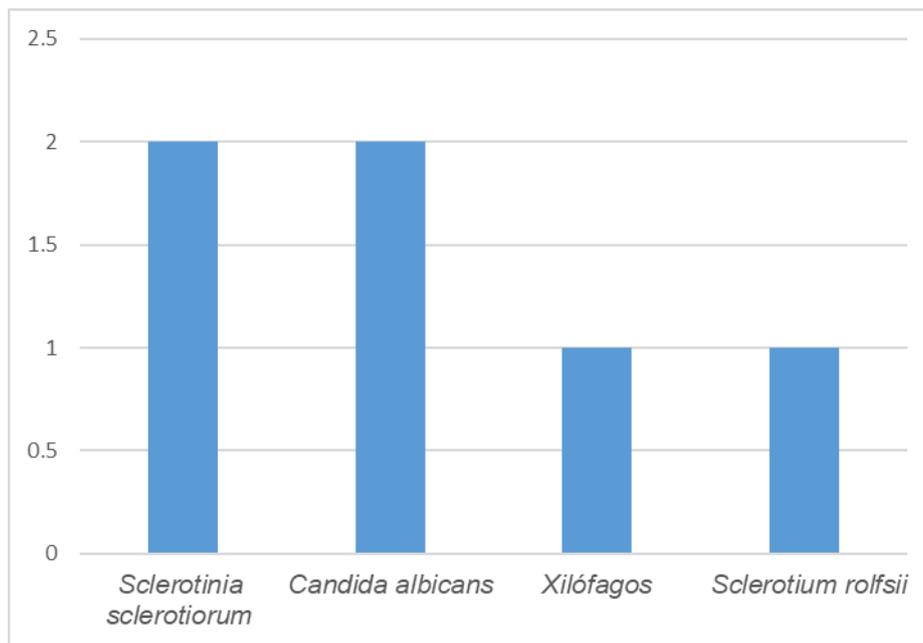
Neglo et al. (2022), através de um estudo avaliou a atividade antifúngica da *A. indica* e da *Catharanthus roseus* contra cepas de *Candida albicans* (CA). As cepas *C. albicans* foram isoladas de clínicas de gestantes, devido um estudo publicado, onde se constatou que mulheres grávidas são uma grande 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 *A. indica* frente a cepa padrão de *C. 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 CIM 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.

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

Gráfico 2.

Fungos que apresentaram sensibilidade a A. indica na literatura pesquisada.



Nota: Autoria própria, (2022).

Atividade antiviral do Nim indiano

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

Quadro 3.

Trabalhos que relatam a atividade antiviral da A. indica.

Autor/ ano	Título	Espécie/gêneros 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, Randomized Controlled Trial.	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.
Kushwaha 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>Xylopiya aethiopia</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, o estudo fornece uma visão sobre potenciais inibidores e novos candidatos a medicamentos para SARS-CoV-2.
Galhardi et al. (2012)	The <i>in vitro</i> antiviral property of <i>Azadirachta indica</i> polysaccharides for poliovirus.	Poliovirus	A avaliação da atividade antiviral de polissacarídeos isolados de folhas de <i>A. 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>A. indica</i> no desenvolvimento de drogas eficazes contra a infecção por dengue.

Nota: Autoria própria (2022).

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 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*, *A. indica* e *Xylopiya aethiopia*. 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 *A. 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.

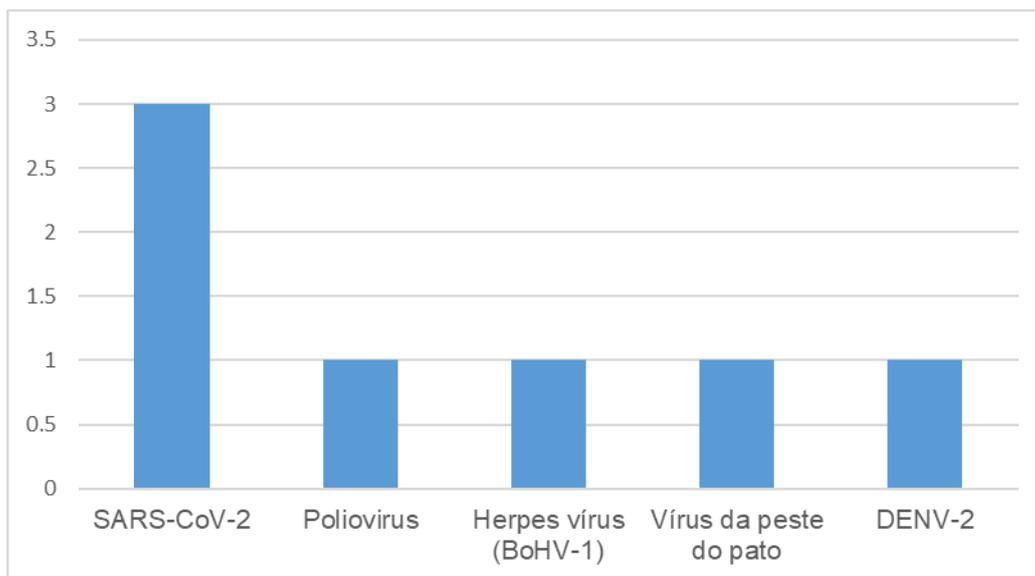
De acordo com Prakash et al. (2021), estudos realizados por Saha (2010) mostram que polissacarídeos derivados das folhas de *A. indica* têm atividade antiviral contra o Herpes vírus bovino tipo 1 (BoHV-1). Em trabalho feito por Xu (2012), sobre a atividade antiviral e modo de ação de extratos de semente 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 *A. 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. Esse fato sugere que os bioflavonóides de *A. indica* possuem potencial para o desenvolvimento de drogas eficazes contra a infecção por dengue.

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.

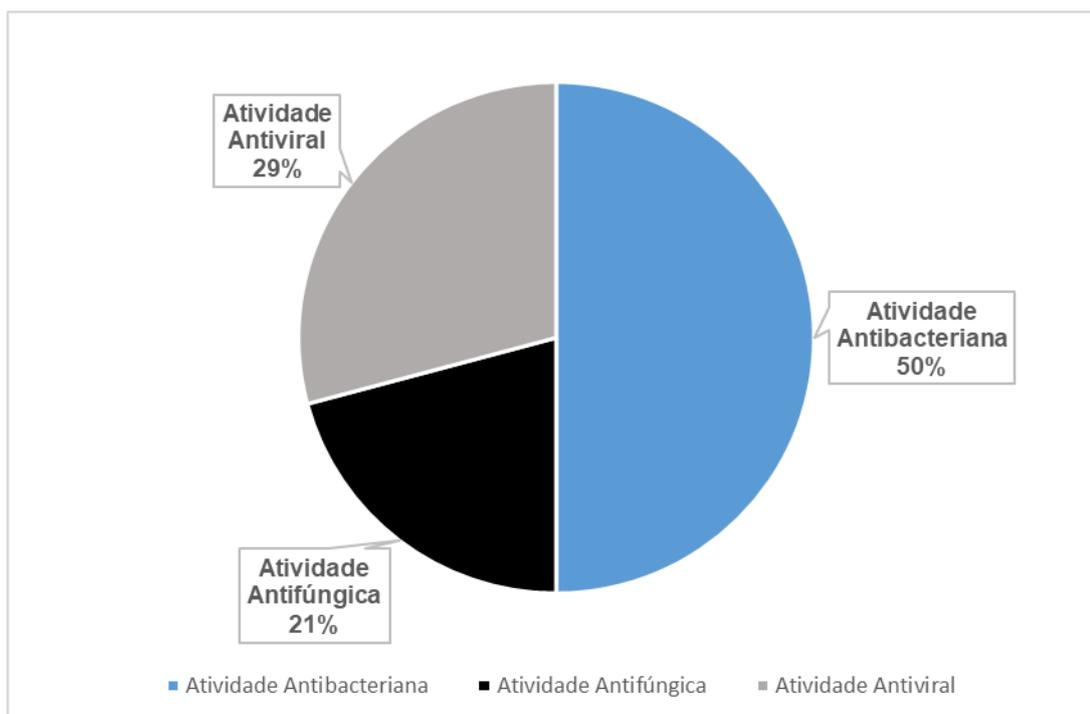


Nota: Autoria própria, (2022).

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.



Nota: Autoria própria, (2022).

Conclusão

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, que confere a planta um grande potencial terapêutico, principalmente frente a bactérias. Dentre estas destacaram-se *S. aureus*, *E. coli* e *P. aeruginosa*, que além de terem sido as mais relatadas, hoje apresentam maior enfoque clínico quanto a mecanismos de resistência. Se faz necessário que mais estudos sejam desenvolvidos testando a planta frente às demais espécies citadas.

Quanto aos fungos e vírus, embora tenham sido menos abordados comparados às bactérias, também apresentaram sensibilidade ao Nim, evidenciando ainda mais o potencial antimicrobiano dessa planta, estimulando o desenvolvimento de estudos acerca da atividade antifúngica e antiviral desse vegetal. É importante destacar, que o vírus SARS-Cov-2, de grande importância clínica na atualidade, dentre os estudos discutidos foi o vírus com mais relatos de sensibilidade à *A. indica*, tornando-a uma potencial candidata à elaboração de um fármaco antiviral contra esse patógeno.

Tendo em vista a crescente resistência dos microrganismos as drogas sintéticas produzidas pela indústria farmacêutica, é necessário que estudos de caracterização química e de citotoxicidade dos extratos dessa planta venham a ser feitos, buscando elucidar 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

- Adegbola, P. I., Semire, B., Fadahunsi, O. S., & Adegoke, A. E. (2021). Molecular docking and ADMET studies of *Allium cepa*, *Azadirachta indica* and *Xylopiya aethiopica* isolates as potential antiviral drugs for Covid-19. *VirusDisease*, 32(1), 85–97. <https://doi.org/10.1007/s13337-021-00682-7>.
- Amede, S. C., Ribeiro, A. G., Rezende, M. H., & Faria, M. T. (2015). Morfo-anatomia e histoquímica foliar de *Azadirachta indica* A. JUSS (Neem) (Meliaceae), cultivadas em goiás. *Revista Uniaraguaia*, 7(7), 65–89.

- <http://www.faculdearaguaia.edu.br/sipe/index.php/REVISTAUNIARAGUAIA/article/view/327>.
- Beraldo, J. I., de Oliveira Bernardi, N., Meurer, M., Costa, G. M., & Arantes, V. P. (2015). 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*, 19(1)
- Bernardi, N. de O., Meurer, M., & Arantes, V. P. (2012). Estudo da atividade antibacteriana de extratos vegetais de *Azadirachta indica* “Neem” frente a cepa padrão de *Streptococcus pyogenes* ATCC 19615. *Arq. Ciências Saúde UNIPAR*, 117–122. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-761416>
- Blum, F. C., Singh, J., & Merrell, D. S. (2019). *In vitro* activity of neem (*Azadirachta indica*) oil extract against *Helicobacter pylori*. *Journal of Ethnopharmacology*, 232, 236–243. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.12.025>
- Candolle, A. P. (1824) *Prodromus systematis naturalis Regni Vegetabilis*, 1: 619-626.
- Candolle, C. (1878a) Meliaceae. In: Martius CFP & Eichler AG (eds.) *Flora brasiliensis* Frid. Fleischer, Lipsiae. Vol. 11, pars 1, tab. 50-65, pp. 165-228.
- Candolle, C. (1878b) Meliaceae. In: Candolle A & Candolle C. *Monographiae Phanerogamarum* 1: 419-758.
- Dwivedi, V. D., Bharadwaj, S., Afroz, S., Khan, N., Ansari, M. A., Yadava, U., Tripathi, R. C., Tripathi, I. P., Mishra, S. K., & Kang, S. G. (2020). Anti-dengue infectivity evaluation of bioflavonoid from *Azadirachta indica* by dengue virus serine protease inhibition. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1–14. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1734485>.
- Durand, G. A., Raoult, D., & Dubourg, G. (2019). Antibiotic discovery: history, methods and perspectives. *International journal of antimicrobial agents*, 53(4), 371-382.
- Silva, R. S. (2019). A importância do profissional farmacêutico no controle à automedicação: uma revisão integrativa. Faculdade Nova Esperança de Mossoró (Facene/RN), curso de farmácia <http://www.sistemasfacenern.com.br/repositorio/admin/acervo/8b5c05cc7515b796360a6d9504afa978.pdf>
- Faccin-Galhardi, L. C., Aimi Yamamoto, K., Ray, S., Ray, B., Carvalho Linhares, R. E., & Nozawa, C. (2012). The *in vitro* antiviral property of *Azadirachta indica* polysaccharides for poliovirus. *Journal of Ethnopharmacology*, 142(1), 86–90. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.04.018>.
- Garcia, R. Á., Juliatti, F. C., Barbosa, K. A. G., & Cassemiro, T. A. (2012). Atividade antifúngica de óleo e extratos vegetais sobre *Sclerotinia sclerotiorum*. *Biosci. J. (Online)*, 48–57. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-912346>.
- Galeane, M. C. [UNESP. (2015). Prospecção fitoquímica de ativos em extratos e frações originados de folhas de *Azadirachta indica* A. JUSS. visando atividade antimicrobiana. *Aleph*, 66 f. : tabs, figs. <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/134011>.
- Guchhait, K. C., Manna, T., Barai, M., Karmakar, M., Nandi, S. K., Jana, D., Dey, A., Panda, S., Raul, P., Patra, A., Bhattacharya, R., Chatterjee, S., Panda, A. K., & Ghosh, C. (2022). Antibiofilm and anticancer activities of unripe and ripe *Azadirachta indica* (neem) seed extracts. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12906-022-03513-4>.
- Kushwaha, P. P., Singh, A. K., Bansal, T., Yadav, A., Prajapati, K. S., Shuaib, M., & Kumar, S. (2021). 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*, 11. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.730288>.
- Maia, D. R. (2021). Extrato a base de taninos da casca da *Azadirachta indica* A Juss. e seu potencial antioxidante e antibacteriano. *Repositorio.ufrn.br*. <https://repositorio.ufrn.br/handle/123456789/38286>.
- Medeiros, A. J. D. D., Feijó, F. M. C., Santos, C. S., Lucas, C. R., & Melo, D. D. D. M. B. D. (2012, August). 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.

- Menezes, R. M. de S., Lima, J. R. de, Santos, D. de S., Santos, J. C. dos, & Viana, A. C. (2021). Extração, caracterização, prospecção por CG-EM e efeito bactericida do óleo essencial de NIM (*Azadirachta indica*). *Research, Society and Development*, 10(15), e507101523154. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i15.23154>.
- Naeem, S., Siddique, A. B., Zahoor, M. K., Muzammil, S., Nawaz, Z., Waseem, M., Yasmin, A., & Asif Zahoor, M. (2021). *In vitro* efficacy of *Azadirachta indica* leaf extract against methicillin resistant *Staphylococci* isolated from skin infection. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 34(6(Supplementary)), 2303–2308. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35039267/>.
- Neglo, D., Adzaho, F., Agbo, I. A., Arthur, R., Sedohia, D., Tettey, C. O., & Waikhom, S. D. (2022). 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*, 2022, e9373524. <https://doi.org/10.1155/2022/9373524>
- Nesari, T. M., Bhardwaj, A., ShriKrishna, R., Ruknuddin, G., Ghildiyal, S., Das, A., ... & Barde, M. (2021). Neem (*Azadirachta indica* A. Juss) Capsules for Prophylaxis of COVID-19 Infection: A Pilot, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Altern. Ther. Health Med*, 23, 1-8.
- Neto, I. F. da S., Leite, I. B., Aguiar, A. M., & Silva, M. R. (2020). Bioprospecção farmacológica: avaliação fitoquímica do Nim indiano (*Azadirachta indica* A. Juss.). *Undefined*. <https://www.semanticscholar.org/paper/BIOPROSPEC%C3%87%C3%83O-FARMACOL%C3%93GICA%3A-AVALIA%C3%87%C3%83O-FITOQU%C3%8DMICA-Neto-Leite/5fd423de921936229236818a79bfb58f95c3915b>.
- Nigussie, D., Davey, G., Legesse, B. A., Fekadu, A., & Makonnen, E. (2021). 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*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12906-020-03183-0>.
- Nogueira, Pedro A. F. et al. Estudo dos impactos ambientais causados pelo plantio exacerbado da planta Nim (*Azadirachta indica*) na cidade de Encanto-RN. 69ª Reunião Anual da SBPC - 16 a 22 de julho de 2017 - UFMG - Belo Horizonte/MG.
- Okoh, S. O., Okoh, O. O., & Okoh, A. I. (2019). Inhibitory effects of *Azadirachta indica* secondary metabolites formulated cosmetics on some infectious pathogens and oxidative stress radicals. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2538-0>.
- Paes, J. B., Souza, A. D. D., Lima, C. R. D., & Souza, P. F. D. (2012). 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*, 22(3), 617-624.
- Prakash, D., Saini, M., Tyagi, N., Madan, A., & Dutta, R. (2021). A Mystical plant *Azadirachta indica* used as phytomedicine: state-of-the-art. *Plant cell biotechnology and molecular biology*, 575–583. <https://www.ikprress.org/index.php/PCBMB/article/view/7356>.
- Queiroz, T. N., Pascuali, L. C., do Prado Silva, A. C., Porto, A. G., & Carvalho, J. W. P. (2020). 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*, 13(2), 737-753.
- Quelemes, P. V., Perfeito, M. L., Guimarães, M. A., dos Santos, R. C., Lima, D. F., Nascimento, C., ... & Leite, J. R. S. (2015). Effect of neem (*Azadirachta indica* A. Juss) leaf extract on resistant *Staphylococcus aureus* biofilm formation and *Schistosoma mansoni* worms. *Journal of ethnopharmacology*, 175, 287-294.
- Santos, N. de Q. (2004). A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. *Texto & Contexto - Enfermagem*, 13(spe), 64–70. <https://doi.org/10.1590/s0104-07072004000500007>
- Saqui, S. A., AlQahtani, N. A., Ahmad, I., Arora, S., Asif, S. M., Javali, M. A., & Nisar, N. (2021). Synergistic antibacterial activity of herbal extracts with antibiotics on bacteria responsible for periodontitis. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 15(11), 1685–1693. <https://doi.org/10.3855/jidc.14904>.
- Silva, M. B., Feitosa, A. O., Lima, I. G., Bispo, J. R., Santos, A. C. M., Moreira, M. S., ... & Queiroz, A. C. (2022). Antarctic organisms as a source of antimicrobial compounds: a patent review. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 94.

- Singaravelu, S., Sankarapillai, J., Chandrakurumai, A. S. Pinha, P. (2019). Effect of *Azadirachta indica* crude bark extracts concentrations Against gram-positive and gram-negative bacterial pathogens. *Journal of Pharmacy & BioAllied Sciences*, 11(1), 33-37.
- Subapriya, R., & Nagini, S. (2005). Medicinal properties of neem leaves: a review. *Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents*, 5(2), 149-156.
- Ugboko, H. U., Nwinyi, O. C., Oranusi, S. U., Fatoki, T. H., & Omonhinmin, C. A. (2020). Antimicrobial Importance of Medicinal Plants in Nigeria. *The Scientific World Journal*, 2020, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2020/7059323>.
- Xu, J., Song, X., Yin, Z. Q., Cheng, A. C., Jia, R. Y., Deng, Y. X., Ye, K. C., Shi, C. F., Lv, C., & Zhang, W. (2012). Antiviral activity and mode of action of extracts from neem seed kernel against duck plague virus *in vitro*. *Poultry Science*, 91(11), 2802–2807. <https://doi.org/10.3382/ps.2012-02468>.