

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 16/09/2021.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
UNESP**

PAMELA CRISTINA E SANTOS

**ATIVIDADE INSETICIDA, PRÓ-OXIDATIVA, CITOTÓXICA E
MICROENCAPSULAÇÃO DE EXTRATOS E FRAÇÕES DE *Tagetes erecta* L. E
Tagetes patula L.**

**ARARAQUARA
2019**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
UNESP**

PAMELA CRISTINA E SANTOS

**ATIVIDADE INSETICIDA, PRÓ-OXIDATIVA, CITOTÓXICA E
MICROENCAPSULAÇÃO DE EXTRATOS E FRAÇÕES DE *Tagetes erecta* L. E
Tagetes patula L.**

Tese apresentada como requisito à obtenção do grau de Doutora em Biotecnologia, Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia no Instituto de Química da Universidade Estadual Paulista – UNESP – câmpus Araraquara.

Orientador: Prof^o. Dr^o. Regildo M.G. da Silva

**ARARAQUARA
2019**

FICHA CATALOGRÁFICA

S237a Santos, Pamela Cristina e
Atividade inseticida, pró-oxidativa, citotóxica e
microencapsulação de extratos e frações de *Tagetes erecta* L.
e *Tagetes patula* L. / Pamela Cristina e Santos. –
Araraquara : [s.n.], 2019
123 f. : il.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual Paulista,
Instituto de Química
Orientador: Regildo Márcio Gonçalves da Silva

1. Células cancerosas. 2. Inseticidas botânicos.
3. *Sitophilus zeamais*. 4. Pragas agrícolas. 5. Lipossomas.
I. Título.

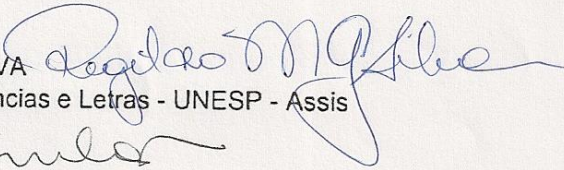
CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

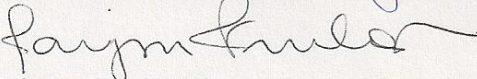
TÍTULO DA TESE: "Atividade inseticida, pró-oxidativa, citotóxica e microencapsulação de extratos e frações de *Tagetes erecta* L. e *Tagetes patula* L."


AUTORA: PAMELA CRISTINA E SANTOS


ORIENTADOR: REGILDO MÁRCIO GONÇALVES DA SILVA

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em BIOTECNOLOGIA, pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. REGILDO MÁRCIO GONÇALVES DA SILVA 
Departamento de Biotecnologia / Faculdade de Ciências e Letras - UNESP - Assis

Prof.^a Dr.^a MAYSA FURLAN 
Departamento de Química Orgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara

Prof. Dr. RONALDO PAVARINI 
Campus Experimental de Registro / Engenharia Agrônômica e Engenharia de Pesca - UNESP - Registro

Prof.^a Dr.^a ERIKA COSENDEY TOLEDO DE MELLO PEIXOTO 
Centro de Ciências Agrárias / Universidade Estadual do Norte do Paraná - UENP - Bandeirantes

Prof. Dr. MATHIAS AHII CHIA  16/09/2019
Department of Botany / Ahmadu Bello University - U.AHMADU BELLO - Zária

Araraquara, 16 de setembro de 2019

Dedico este trabalho, bem como todas as minhas demais conquistas, a Deus, aos meus amados pais Marinete dos Santos e Erasmo Aparecido Oliveira e Santos, aos meus irmãos, namorado, amigos, colegas de trabalho e orientador pelo apoio, força, incentivo, companheirismo e amizade. Sem eles nada disso seria possível. Pessoas especiais que estão sempre ao meu lado, vibrando com as minhas conquistas.

AGRADECIMENTOS

Agradeço,

A Deus por me dar força interior para superar as dificuldades, mostrar o caminho nas horas incertas e me suprir em todas as minhas necessidades.

A minha família, pais, irmãos, sobrinhos e namorado, aos quais amo muito, pelo carinho, paciência e incentivo, por todos os momentos em que eu precisei e eles estavam ao meu lado, pessoas muito especiais pra mim, que entenderam os momentos de minha ausência dedicados a este trabalho.

Ao meu orientador e amigo Prof. Dr. Regildo Márcio Gonçalves da Silva por me ensinar como ser uma pesquisadora e fazer meu trabalho da melhor forma possível.

Aos colegas e amigos do Fitolab que me ajudaram a realizar este trabalho, pela troca de experiências e conhecimentos.

A minha amiga Kamille Daleck Spera que está ao meu lado desde o mestrado, que teve papel fundamental no desenvolvimento do meu trabalho e aos amigos que eu ganhei durante o doutorado Filipe, Lucas e Pedro, pelas conversas e risadas, pessoas especiais que levarei sempre comigo.

A toda equipe da Secretaria de pós-graduação em Biotecnologia por sempre estarem à disposição, me auxiliando no que fosse necessário.

Aos Professores Ronaldo Pavarini e Gláucia Maria Pereira Pavarini da UNESP/Registro, pela parceria e análises realizadas.

Ao João Luiz Bronzel Jr. e ao Nubbe do Instituto de Química da UNESP/Araraquara pelas análises realizadas por ele e por estar sempre disponível para ajudar.

A Carolina Reis Zambom do Laboratório de Síntese, Estrutura e Aplicação de Peptídeos e Proteínas pela ajuda na realização de análises, bem como ao seu orientador Prof. Dr. Saulo Santesso Garrido e ao Prof. Dr. Reinaldo Marchetto responsável pelo laboratório, também ao Prof. Dr. Marlus Chirilli do Laboratório de Farmacotécnica e Tecnologia Farmacêutica, onde foram realizadas as análises.

Ao Rafael Rosolen que intermediou com Dr^a Ana Lucia Tasca Gois Ruiz da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Unicamp pelas análises de citotoxicidade realizadas.

Aos meus colegas de trabalho e amigos Márcia M. de Freitas Cação Rodrigues, Regina Maura de Oliveira Turini, Sérgio Doná e Silvio Roberto Nascimento que sempre me apoiaram e me ajudaram quando necessário, e aos demais colegas também.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa concedida e financiamento da pesquisa.

*“Sábio é aquele que conhece os limites da
própria ignorância”.*
“Uma vida sem desafios não vale a pena ser vivida”.
(Sócrates)

*“Não se deve ir atrás de objetivos fáceis, é
preciso buscar o que só pode ser alcançado por meio
dos maiores esforços”*
(Albert Einstein)

*“Não posso voltar para ontem porque lá eu era uma
outra pessoa”*
(Lewis Carroll)

SANTOS, P.C. Atividade inseticida, pró-oxidativa, citotóxica e microencapsulação de extratos e frações de *Tagetes erecta* L. e *Tagetes patula* L. 2019. Tese (Doutorado em Biotecnologia) – Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, Universidade Estadual Paulista – UNESP – Instituto de Química, Araraquara/SP.

RESUMO GERAL

O Brasil é considerado um dos maiores consumidores de agrotóxicos do mundo, pesquisas científicas básicas e aplicadas indicam a utilização de produtos de origem vegetal associados a correta utilização dos agrotóxicos como alternativa aos danos causados por estes produtos. Importante ressaltar que a descoberta de novos compostos bioativos possibilitaria a síntese de produtos para o controle de insetos-praga. Espécies vegetais vêm sendo estudadas para este fim, e dentre estas, destaca-se algumas do gênero *Tagetes*. Pertencentes à família Asteraceae, as espécies deste gênero são utilizadas como alternativa para o controle de pragas e doenças devido à composição química dos seus metabolitos secundários como compostos fenólicos, tiofenos e alcalóides. Além da busca por novos compostos, faz-se necessários estudos relativos quanto a melhor forma de liberação deles e outras medidas que favoreçam a aplicabilidade desses produtos de modo a atender as necessidades econômicas e ambientais da atualidade. Diante disso, a partir do presente estudo, objetiva-se avaliar a atividade inseticida dos extratos, frações e óleos essenciais de *Tagetes* spp. sobre *Sitophilus zeamais* Motschulsky e *Spodoptera frugiperda* Smith; atividade pró-oxidativa por meio da mobilidade relativa em eletroforese; determinar a atividade antioxidante e antiproliferativa em linhagens celulares tumorais, também analisar qualitativamente fenóis e flavonoides totais dos extratos e frações de *T. erecta* e *T. patula*; desenvolver e caracterizar lipossomas contendo extratos e frações de *T. erecta* e *T. patula*, e por fim realizar a caracterização fitoquímica dos extratos por CLAE e dos óleos essenciais por CG-EM. Mediante os resultados obtidos foi possível concluir que as espécies *T. erecta* e *T. patula* apresentaram atividade antioxidante, como também foi evidenciado a presença de fenóis e flavonoides nas amostras avaliadas; os extratos e frações das duas espécies estudadas apresentaram potencial citotóxico e antiproliferativo nas linhagens de células avaliadas; os extratos e óleos essenciais das espécies testadas apresentaram potencial efeito inseticida sobre o inseto *Sitophilus zeamais*, como também afetou significativamente a viabilidade larval de *Spodoptera frugiperda*; quanto ao potencial oxidativo os extratos brutos apresentaram degradação da proteína utilizada; já para a caracterização dos lipossomas foi possível concluir que houve a formação das vesículas lipossomais contendo extratos ou frações de *T. erecta* e *T. patula*, e que os lipossomas não interferiram significativamente na atividade inseticida sobre *Sitophilus zeamais* em comparação a atividade inseticida apresentada pelos extratos e frações não microencapsulados; os resultados obtidos na caracterização fitoquímica dos extratos de *Tagetes* spp. por CLAE/EM demonstraram que os mesmos são ricos em compostos flavonoídicos e quanto aos óleos essenciais, foi demonstrado que os mesmos são ricos em compostos monoterpênicos.

SANTOS, P.C. Insecticidal, pro-oxidative, cytotoxic activity and microencapsulation of extracts and fractions of *Tagetes erecta* L. and *Tagetes patula* L. 2019. Tese (Doutorado em Biotecnologia) – Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, Universidade Estadual Paulista – UNESP – Instituto de Química, Araraquara/SP.

ABSTRACT

Brazil is considered one of the largest consumers of pesticides in the world, basic scientific research and applied to products of plant origin associated with the correct use of pesticides as an alternative to the damage caused by these products. Importantly, the discovery of new bioactive compounds enables the exposure of pest insect control products. Plant species that have been studied for this purpose, and among these, reducing some genera of *Tagetes*. Belonging to the Asteraceae family, as species of this genus they are used as an alternative for disease and pest control due to the chemical composition of their secondary metabolites as phenolic compounds, thiophenes and alkaloids. In addition to researching new compounds, it studies how much better release and other measures that favor the application of these products to meet current economic and environmental needs. Therefore, from this study, the objective is to evaluate the insecticidal activity of extracts, fractions and essential oils of *Tagetes* spp. *Sitophilus zeamais* Motschulsky and *Spodoptera frugiperda* Smith; prooxidative activity through relative mobility in electrophoresis; to determine antioxidant and antiproliferative activity in tumor cell lines, also to qualitatively analyze phenols and total flavonoids of extracts and fractions of *T. erecta* and *T. patula*; develop and characterize liposomes containing extracts and fractions of *T. erecta* and *T. patula*, and finally perform the phytochemical characterization of extracts by HPLC and essential oils by GC-MS. From the obtained results, it was possible to conclude that the *T. erecta* and *T. patula* species presented antioxidant activity, as it was also evidenced in the presence of phenols and flavonoids in the available samples; the extracts and fractions of the two studied species presented cytotoxic and antiproliferative potential in the evaluated cell lines; The extracts and essential oils of the tested species showed potential insecticidal effect on the insect *Sitophilus zeamais*, as well as affecting the larval viability of *Spodoptera frugiperda*; how much oxidative potential of crude extracts detected the degradation of the protein used; For the characterization of liposomes it was possible to conclude that there was formation of fat soluble vesicles, including extractions or fractions of *T. erecta* and *T. patula*, and that liposomes did not interfere with insecticidal activity on *Sitophilus zeamais* compared to insecticidal activity and non-microencapsulated fractions; the results obtained in the phytochemical characterization of *Tagetes* spp. by HPLC / MS showed that they are rich in flavonoid compounds and as for the essential oils, it was shown that they are rich in monoterpenic compounds.

LISTA DE FIGURAS

INTRODUÇÃO GERAL

FIGURA 1 Estágios de vida de *S. frugiperda*, (A) inseto adulto; (B) ovos; (C) larva; (D) pupa.....20

FIGURA 2 *S. zeamais*, (A) inseto adulto, com destaque para as manchas avermelhadas nos élitros (1); (B) inseto adulto com destaque para o rostro (2); (C) inseto adulto explorando grão de milho (D) fêmea ovipositando dentro do grão de milho (3), larva em desenvolvimento (4), pupa (5).....22

FIGURA 3 Vias que liberam os aleloquímicos.....24

FIGURA 4 *T. erecta*, (A) planta adulta; (B) folhas; (C) etapas de floração; (D) corte longitudinal da flor com aquênios; (E) inflorescência.....27

FIGURA 5 *T. patula*, (A) e (B) flores; (C) folhas e (D) sementes formadas após a floração.....29

FIGURA 6 Comparação entre os perfis de liberação de pesticidas de acordo com o método de aplicação.....32

FIGURA 7 Representação esquemática de um lipossoma unilamelar.....33

FIGURA 8 Representação esquemática da estrutura de lipossomas, (A) vesículas unilamelares pequenas (SUV, *small unilamellar vesicles*, <100 nm), grandes (LUV, *large unilamellar vesicles*, 100 – 1000 nm) e gigantes (GUV, *giant unilamellar vesicles*, >1000 nm), (B) vesículas multilamelares (MLV, *multilamellar large vesicles*) e (C) vesículas multivesiculares (MVV, *multivesicular liposomes*).....34

FIGURA 9 Formação de vesículas multilamelares pelo método de hidratação de filme lipídico.....35

CAPÍTULO 1

FIGURA 1 Fluxograma demonstrando fracionamento do extrato bruto etanólico de espécies de *Tagetes*.....41

FIGURA 2 Resultado da avaliação qualitativa da presença de fenóis totais pelo método de Follin ciocateau das diferentes frações.....47

FIGURA 3 Resultado da avaliação qualitativa da presença de flavonoides totais pelo método de complexação com $AlCl_3$ das diferentes frações.....48

FIGURA 4 Cromatografia por camada delgada das frações (2^a = Hexano 75%/Acetato de etila 25%; 3^a = Hexano 50%/Acetato de etila 50%; 4^a = Hexano 25%/Acetato de etila 75%; 5^a = Acetato de etila 100%; 6^a = Acetato de etila 50%/Etanol 50% e 7^a = Etanol 100% para as duas espécies avaliadas) obtidas dos extratos etanólico bruto de *Tagetes erecta* e *Tagetes patula* para determinação de Terpenos. E padrões os óleos essenciais, A= alecrim; C= citronellal e E= eucalipto, com seus respectivos Rfs.....49

FIGURA 5 Cromatografia por camada delgada das frações (2^a = Hexano 75%/Acetato de etila 25%; 3^a = Hexano 50%/Acetato de etila 50%; 4^a = Hexano 25%/Acetato de etila 75%; 5^a =

Acetato de etila 100%; 6^a = Acetato de etila 50%/Etanol 50% e 7^a = Etanol 100%) obtida do extrato etanólico bruto de *Tagetes erecta* e *Tagetes patula* para determinação de terpenos. E padrões os óleos essenciais comerciais Tm= *Tagetes minuta* e Tp= *Tagetes patula*, com seus respectivos Rfs.....50

FIGURA 6 Cromatografia por camada delgada das frações (2^a = Hexano 75%/Acetato de etila 25%; 3^a = Hexano 50%/Acetato de etila 50%; 4^a = Hexano 25%/Acetato de etila 75%; 5^a = Acetato de etila 100%; 6^a = Acetato de etila 50%/Etanol 50% e 7^a = Etanol 100%) obtida do extrato etanólico bruto de *Tagetes erecta* e *T. patula* para determinação de Flavonoides. E padrões os compostos flavonoídicos, R= rutina; Q= quercetina e AcG= ácido gálico, com seus respectivos Rfs.....51

FIGURA 7 Taxa de crescimento celular com doxorubicina em linhagens celulares tumorais e em queratinócitos. Linhagens tumorais humanas: U251 (glioblastoma); MCF-7 (mama); NCI-ADR/RES (ovário com fenótipo de resistência a múltiplos fármacos); 786-O (rim); NCI-H460 (pulmão, tipo não pequenas células); PC-3 (próstata); OVCAR-03 (ovário); HT-29 (cólon). Linhagem não tumoral humana: HaCaT (queratinócito).....52

FIGURA 8 Taxa de crescimento celular com o extrato bruto de *T. erecta* e suas frações em linhagens celulares tumorais e em queratinócitos. Linhagens tumorais humanas: U251 (glioma); MCF-7 (mama); NCI-ADR/RES (ovário com fenótipo de resistência a múltiplos fármacos); 786-O (rim); NCI-H460 (pulmão, tipo não pequenas células); PC-3 (próstata); OVCAR-03 (ovário); HT-29 (cólon). Linhagem não tumoral humana: HaCaT (queratinócito).....53

FIGURA 9 Taxa de crescimento celular com o extrato bruto de *T. patula* e suas frações em linhagens celulares tumorais e em queratinócitos. Linhagens tumorais humanas: U251 (glioma); MCF-7 (mama); NCI-ADR/RES (ovário com fenótipo de resistência a múltiplos fármacos); 786-O (rim); NCI-H460 (pulmão, tipo não pequenas células); PC-3 (próstata); OVCAR-03 (ovário); HT-29 (cólon). Linhagem não tumoral humana: HaCaT (queratinócito).....54

CAPÍTULO 2

FIGURA 1 Fluxograma demonstrando fracionamento do extrato bruto etanólico de espécies de *Tagetes*.....66

FIGURA 2 Porcentagem média de insetos mortos pelo tempo em horas, após a pulverização das frações de *T. erecta*, nas concentrações 50, 100 e 200 mg/mL para as frações 2 (Hex/AcOEt 75:25) e 6 (AcOEt/Et 50:50) e 50 e 100 mg/mL para a fração 3 (Hex/AcOEt 50:50), (Te = *Tagetes erecta*).....72

FIGURA 3 Porcentagem média de insetos mortos pelo tempo em horas, após a pulverização das frações de *T. patula*, nas concentrações 50, 100 e 200 mg/mL para as frações 2 (Hex/AcOEt 75:25) e 6 (AcOEt/Et 50:50) e 50 e 100 mg/mL para a fração 3 (Hex/AcOEt 50:50), (Tp = *Tagetes patula*).....73

FIGURA 4 Porcentagem média de insetos mortos após a pulverização dos óleos essenciais de *T. minuta* e *T. patula* nas concentrações 0,25, 0,50, 0,75 e 1,00 µL/cm², (Tm = *Tagetes minuta*; Tp = *Tagetes patula*), mais o controle. Contagem realizada 24 horas após a pulverização.....74

FIGURA 5 Porcentagem média de insetos mortos pelo tempo em horas, após a pulverização dos óleos essenciais de *T. minuta* e *T. patula* nas concentrações 0,25, 0,50, 0,75 e 1,00 $\mu\text{L}/\text{cm}^2$, ($T_m = \textit{Tagetes minuta}$; $T_p = \textit{Tagetes patula}$), mais o controle.....75

FIGURA 6 Peso larval médio de *Spodoptera frugiperda* exposta a diferentes tratamentos com extratos etanólico de *T. patula* e *T. erecta*.....76

FIGURA 7 Análise dos componentes principais (PCA) dos óleos essenciais de *T. minuta* e *T. patula*.....80

FIGURA 8 Análise dos componentes principais (PCA) dos óleos essenciais de *Tagetes* spp. de acordo com as classes químicas dos compostos.....80

FIGURA 9 Análise da degradação oxidativa do BSA em gel de poliacrilamida, pelos extratos de *T. erecta* (A) e *T. patula* (B) em diferentes concentrações, onde: (1) controle negativo (BSA + tampão fosfato); (2) controle 1 (BSA/tampão fosfato+ CuSO_4 /tampão fosfato); (3) controle positivo (BSA+ CuSO_4 + H_2O_2 +tampão fosfato); (4) tratamento à 1 mg/mL; (5) tratamento à 5 mg/mL; (6) tratamento à 10 mg/mL.....82

CAPÍTULO 3

FIGURA 1 Fluxograma demonstrando fracionamento do extrato bruto etanólico de espécies de *Tagetes*.....93

FIGURA 2 Comparação do tamanho médio dos lipossomas formados, pela incorporação com os extratos e frações de *T. erecta* e *T. patula*.....96

FIGURA 3 Porcentagem média de insetos mortos pelo tempo em horas, após a pulverização dos extratos e frações de *T. erecta* e *T. patula* incorporado ao lipossoma, na concentração de 25 mg/mL.....99

FIGURA 4 Espectro de massas em modo de ionização negativa do extrato etanólico de *T. erecta*.....100

FIGURA 5 Espectro de massas em modo de ionização negativa do extrato etanólico de *T. patula*.....100

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 1

TABELA 1 Atividade antioxidante pelo método DPPH e FRAP (μM sulfato ferroso/g) das frações de *Tagetes erecta*.....46

TABELA 2 Atividade antioxidante pelo método DPPH e FRAP (μM sulfato ferroso/g) das frações de *Tagetes patula*.....46

TABELA 3 Atividade antiproliferativa dos extratos e frações de *T. erecta* e *T. patula* e do fármaco antineoplásico Doxorubicina frente a linhagens tumorais.....55

CAPÍTULO 2

TABELA 1 Tratamentos testados no experimento envolvendo extratos etanólico de *Tagetes patula* e *Tagetes erecta* sobre *Spodoptera frugiperda*.....68

TABELA 2 Peso médio (mg) (\pm erro padrão) de lagartas de *Spodoptera frugiperda* submetidas a diferentes tratamentos.....76

TABELA 3 Média de parâmetros biológicos (\pm erro padrão) de *Spodoptera frugiperda* submetidas a diferentes tratamentos.....77

TABELA 4 Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas dos óleos essenciais de *Tagetes* spp.....78

CAPÍTULO 3

TABELA 1 Média e desvio padrão para os valores de tamanho médio, IPD e potencial zeta dos extratos e frações de *T. erecta* e *T. patula* incorporados aos lipossomas.....97

TABELA 2 Lista de compostos identificados nos extratos de *T. erecta* e *T. patula* por LC/MS.....102

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO GERAL	14
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	18
3 OBJETIVOS	
3.1 OBJETIVO GERAL.....	37
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	37
 <i>CAPÍTULO 1</i>	
ATIVIDADE ANTIOXIDANTE, CITOTÓXICA E ANTIPROLIFERATIVA EM CULTURA DE CÉLULAS TUMORAIS DE EXTRATOS E FRAÇÕES DE <i>Tagetes erecta</i> L. E <i>Tagetes patula</i> L.	
1 INTRODUÇÃO.....	39
2 MATERIAL E MÉTODOS.....	40
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	45
4 CONCLUSÃO.....	56
5 REFERÊNCIAS.....	56
 <i>CAPÍTULO 2</i>	
CAPACIDADE INSETICIDA E PRÓ-OXIDATIVA DE EXTRATOS, FRAÇÕES E ÓLEO ESSENCIAL DE <i>Tagetes erecta</i> E <i>Tagetes patula</i>	
1 INTRODUÇÃO.....	62
2 MATERIAL E MÉTODOS.....	65
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	71
4 CONCLUSÃO.....	82
5 REFERÊNCIAS.....	83
 <i>CAPÍTULO 3</i>	
POTENCIAL INSETICIDA DE EXTRATOS MICROEMCAPSULADOS DE <i>Tagetes erecta</i> E <i>Tagetes patula</i> SOBRE <i>Sitophilus zeamais</i>	
1 INTRODUÇÃO.....	89
2 MATERIAL E MÉTODOS.....	92
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	96
4 CONCLUSÃO.....	103
5 REFERÊNCIAS.....	104
CONCLUSÃO GERAL.....	109
REFERÊNCIA GERAL.....	110

1 INTRODUÇÃO GERAL

De acordo com estimativas realizadas pela Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO) a população mundial deve alcançar em 2050 a marca de 9,8 bilhões de indivíduos, compreendendo um aumento de 29% no número atual (Bojanic, 2017). Para acompanhar o aumento populacional a produção mundial de alimentos deverá aumentar em 70% do que atualmente é produzido. Uma conclusão de grande importância para que isto ocorra, é a necessidade do aumento da produtividade agrícola como principal responsável pelo aumento da produção de alimentos (Camargo, 2002). Este aumento será obtido principalmente pelo desenvolvimento de novas tecnologias. No entanto, o desmatamento de ambientes naturais continuará preocupante, assim como seus efeitos sobre os ecossistemas naturais e agrícolas, podendo impactar no custo e na produção global de alimentos (Ribeiro, 2019).

A produção atual de alimentos foi beneficiada pela revolução verde que aconteceu na década de 1960, houve aumento da produtividade e modernização da agricultura, passando a ser caracterizada como monoculturas extensivas, de grande utilização de fertilizantes sintéticos e agrotóxicos (Côrrea e Salgado, 2011). Conseqüentemente, tal revolução resultou também na alteração do equilíbrio em diferentes ecossistemas, afetando a biodiversidade, e favorecendo assim o surgimento de pragas e doenças na produção agrícola (Vasconcelos, 2018). Entre os defensivos agrícolas desenvolvidos e utilizados na revolução verde estão os herbicidas, inseticidas e fungicidas, os quais promoveram um avanço significativo no aumento da produção de alimentos. No entanto estes, apresentaram também impacto sobre o aparecimento de pragas e doenças mais resistentes e tolerantes ao manejo agrícola, principalmente devido à utilização incorreta e abusiva de tais produtos (Menezes, 2005).

Entre os agrotóxicos os inseticidas ocupam a terceira posição no mercado de comercialização de agrotóxicos no Brasil, com 29%, ficando atrás dos fungicidas com 33% e herbicidas com 32% (Tavella et al., 2011; Sampaio, 2018). Os insetos podem ser considerados benéficos ou prejudiciais de acordo com o papel desempenhado por eles nos ciclos ecológicos (Medeiros et al., 2011). Os considerados prejudiciais são causadores de importantes perdas nas lavouras, principalmente de grãos e sementes (Preto, 2018), pois reduzem seus valores nutricionais e comerciais; considerando que os ataques podem ocorrer antes, durante e depois da colheita (Sousa Júnior et al., 2009).

O Brasil apresenta sua economia pautada no setor primário de produção, ocupando a terceira posição como maior exportador de produtos agrícolas do mundo, atrás apenas da União

Introdução geral

Europeia, Estados Unidos e China (Silva, 2018). Entretanto, vem apresentando destaque no abastecimento mundial de cereais, frutas e outros produtos de origem vegetal (MAPA, 2018).

No que diz respeito aos insetos considerados pragas para a indústria agrícola, o gorgulho *Sitophilus zeamais* Motschulsky (Coleoptera: Curculionidae), é um inseto cosmopolita (Antunes e Dionello, 2010; Borsonaro, 2013), de infestação cruzada, ou seja, ataca sementes no campo e também o grão armazenado. Apresentando elevado potencial de reprodução, é considerado uma praga primária interna (Lorini et al., 2010; Antunes et al., 2011), que causa sérios prejuízos econômicos ao país (Dionisio et al., 2016), pois possui muitos hospedeiros, como milho, trigo, arroz, cevada, triticale e aveia.

Além do gorgulho, as lagartas do gênero *Spodoptera* pertencente à família Noctuidae, também atacam diversas culturas, como milho, feijão, soja, algodão e hortaliças, entre outras mais de 100 culturas (Valicente, 2015). A espécie *Spodoptera frugiperda* Smith, popularmente conhecida como a lagarta-do-cartucho, tem preocupado os produtores da cultura do milho pois seus danos podem se estender por todo o desenvolvimento do milho tanto na fase vegetativa, quanto reprodutiva (Rosa et al., 2012). *S. frugiperda* com sua incidência anual apresenta ampla distribuição geográfica pelo mundo, sendo mais nociva nas regiões tropicais das Américas devido suas condições climáticas favoráveis (Boregas et al., 2013). Diante dos ataques e danos causados por estas pragas surge a necessidade de suprimi-las utilizando-se de inseticidas sintéticos, que infelizmente são utilizados em sua maioria de forma generalizada e indiscriminada (Martins, 2018), causando muitas vezes a presença de altos níveis de resíduos tóxicos nos alimentos, desequilíbrio biológico, contaminações ambientais, intoxicações de seres humanos e animais (Lima et al., 2008; Queiroga et al., 2012), ressurgência de pragas, surtos de pragas secundárias e linhagens de insetos resistentes (Almeida et al., 2012), entre outros efeitos diretos e indiretos que causam enormes perturbações aos agrossistemas.

Diante deste quadro, pesquisa científicas básicas e aplicadas indicam uma possível utilização de produtos naturais de origem vegetal como complementação a utilização de agrotóxicos, (Dequech et al., 2008). Tais pesquisas fundamentam-se na alelopatia e na produção de aleloquímicos por diferentes espécies vegetais, capazes de serem empregadas como protótipos moleculares de novos defensivos, podendo reduzir assim a utilização de produtos sintéticos (Cheng e Cheng, 2015). Assim, algumas espécies vegetais vêm sendo estudadas com o propósito de serem fornecedoras de compostos bioativos (Martinelli e Silva, 2018), entre estas plantas estão algumas espécies do gênero *Tagetes* (Santos et al., 2016).

O gênero *Tagetes* (Asteraceae), vem se destacando cientificamente devido sua ação sobre pragas e doenças de diferentes culturas (Salinas-Sánchez et al., 2012). Isto se deve principalmente à sua composição química (metabólitos secundários) e suas diferentes atividades biológicas, que tem proporcionado o desenvolvimento de novos fármacos e inseticidas (Verdi et al., 2005; Duque, 2006). Entre as plantas deste gênero destacam-se as espécies *Tagetes erecta* Linnaeus e *Tagetes patula* Linnaeus.

Tagetes erecta Linneu é cultivada principalmente como planta ornamental na China; possui atividade nematicida, fungicida e inseticida (Xu et al., 2011; Santos et al., 2016). Quando consorciada com outras espécies favorece o cultivo da mesma (Gómez-Rodríguez et al., 2003). A espécie *Tagetes patula* L. possui propriedades antioxidantes, larvicida, fungicida (Melo et al., 2011; Tonuci et al., 2012) antimicrobiana, nematicida, inseticida (Barboza et al., 2010; Santos et al., 2016).

Um desafio importante na busca de novas moléculas ativas, principalmente de origem vegetal, é manter e assegurar a estabilidade, a liberação dos compostos e garantir o sítio de atuação das mesmas, e uma das formas para alcançar tais objetivos é a imobilização da molécula de interesse por um agente encapsulante (Etchepare et al., 2015). Assim, cada vez mais, os estudos da tecnologia de micro e nanoencapsulação de compostos vem se destacando, pois, esta preserva as características de determinadas substâncias para adequá-las às aplicações desejadas, favorecendo os resultados específicos e buscando minimizar os efeitos prejudiciais ao meio ambiente (Bezerra et al., 2017).

Neste contexto, compostos ativos presentes em extratos vegetais podem ser de grande interesse para utilização em sistemas de liberação controlada (Jaim, 2008). Esses sistemas desde seu desenvolvimento, têm demonstrado grande importância em diferentes áreas de aplicação, devido às vantagens que eles apresentam, uma vez que essa técnica baseia-se na regulação do fornecimento de um princípio ativo por um dispositivo capaz de transportá-lo e promover sua liberação, com uma taxa específica por um período definido de tempo (Bruneau et al., 2019). Com o objetivo de proteger, estabilizar ou controlar a liberação do conteúdo de sua matriz (Suave et al., 2006; Yow et al., 2009), essas formulações apresentam também potencial para reduzir problemas ambientais, uma vez que quando associados à utilização de inseticidas por exemplo, proporcionam segurança ao manipulador e aos organismos não alvos, por aumentar sua persistência no local de ação desejado, e conseqüentemente permitir redução na quantidade de princípio ativo necessária à aplicação (Devi, et al., 2011).

Uma das formas de encapsular compostos ativos vegetais é a formação de lipossomas, pois estes são considerados um dos melhores sistemas de liberação controlada, mostrando-se eficientes como transportadores e liberadores de moléculas ativas. São estáveis, favorecem o aumento da permeabilidade em aplicações tópicas, diminuem toxicidade e aumentam a eficiência (Gallo, 2016). Trabalhos científicos têm demonstrado o aumento da eficácia de diferentes compostos inseticidas liberados com auxílio de técnicas de liberação controlada. A incorporação de clorpirifós em microesferas biopoliméricas de alginato de cálcio e amido por exemplo, favorecem a aplicação destes em campos agrícolas (Roy et al., 2009). Óleo de Nim (*Azadirachta indica*) na forma de nanoformulação resultou no aumento da eficácia inseticida no controle de *Plutella xylostella* (Mondego, 2011). Dessa forma, esses resultados indicam importante perspectiva da utilização de nanotecnologia no aumento da eficácia de inseticidas botânicos para o controle pragas agrícolas (Oliveira et al., 2014).

Diante do exposto, e considerando a variedade de compostos bioativos encontrados nas espécies *T. erecta* e *T. patula*, somado à crescente utilização dos lipossomas na obtenção de produtos nanoencapsulados para utilização nas indústrias farmacêutica, alimentícia e agrícola, e a possibilidade da diminuição do emprego dos agroquímicos, faz do estudo e do desenvolvimento de novas tecnologias, uma ferramenta fundamental para a produção e manejo no setor agrícola, principalmente para a produção de grãos no país.

CONCLUSÃO GERAL

Diante dos resultados obtidos neste estudo é possível concluir que as espécies *T. erecta* e *T. patula* apresentaram atividade antioxidante. Quanto ao potencial citotóxico e antiproliferativo em células tumorais e não tumoral, algumas frações apresentaram potencial em todas as linhagens avaliadas.

Os extratos e óleos essenciais das espécies testadas apresentaram potencial efeito inseticida sobre o inseto *Sitophilus zeamais*, como também afetou significativamente a viabilidade larval de *Spodoptera frugiperda*. Quanto aos óleos essenciais, foi demonstrado que os mesmos são ricos em compostos monoterpênicos.

Os extratos brutos apresentaram potencial oxidativo sobre a proteína BSA.

Já para a caracterização dos lipossomas foi possível concluir que houve a formação das vesículas lipossomais contendo extratos ou frações de *T. erecta* e *T. patula*, e que os lipossomas não interferiram significativamente na atividade inseticida sobre *Sitophilus zeamais* em comparação a atividade inseticida dos extratos e frações não microencapsulados.

Os resultados obtidos na caracterização fitoquímica dos extratos de *Tagetes* spp. por CLAE/EM demonstraram que os mesmos são ricos em compostos flavonoídicos, sendo necessária a elucidação das estruturas químicas para confirmação dos compostos.

REFERÊNCIA GERAL

Almeida, F.A.C.; Silva Júnior, P.J.; Silva, J.F.; Lino, T.F.L.; Silva, R.G. Infestação e germinação em sementes de milho tratadas com extratos de *Piper nigrum* e *Annona squamosa*. Revista Brasileira de Produtos Agroindustriais, Campina Grande/PB, v.14, n. especial, p.457-471, 2012.

Almeida, R.E.M. Fertilizantes de eficiência aumentada: uso de ureia de liberação controlada ou com inibidores em sistemas agrícolas sustentáveis. Embrapa Pesca e Aquicultura, Documentos 28, 2016.

Amb, M.K.; Ahluwalia, A.S. Allelopathy: Potential role to achieve new milestones in rice cultivation. Rice Science, v.23, n.4, p.165-183, 2016.

Antunes, L.E.G.; Dionello, R.G. Bioecologia de *Sitophilus zeamais* Motschulsky 1885 (Coleoptera: Curculionidae). 2010. Disponível em: <http://www.infobibos.com/Artigos/2010_2/Sitophilus/index.htm>. Acesso em: abril, 2019.

Antunes, L.E.G.; Viebrantz, P.C.; Gottardi, R.; Dionello, R.G. Características físico-químicas de grãos de milho atacados por *Sitophilus zeamais* durante o armazenamento. Revista Brasileira de Engenharia Agrícola e Ambiental, v.15, n.6, p.615-620, 2011.

Barboza, V.C.; Vieira, M.C.; Heredia Zárata, N.A.; Padovezzi, V.H.; Santos, M.J.G. Cama-de-frango em mono e policultivo de fáfia com cravo-de-defunto e manjeriço. Revista Horticultura Brasileira, n.28, p.348-354, 2010.

Bastos, J.; Rafael, P.; Pasini, A. Side-effects of pesticides used in irrigated rice areas on *Telenomus podisi* Ashmead (Hymenoptera: Platygastriidae). Ecotoxicology, v.26, n.6, p.782-791, 2017.

Bezerra, P.Q.M.; Souza, C.O.; Duarte, C.; Sasaki, B.S.; Silva, Í.R.C.; Nunes, I.L. Estudo prospectivo de nanopartículas de compostos bioativos com ênfase em nanoencapsulamento: uma contribuição sobre a potencialidade desta tecnologia. 8th International Symposium on Technological Innovation, v.8, n.1, p.530-541, 2017.

Bojanic, A. Representante da FAO Brasil apresenta cenário da demanda por alimentos. *Food and Agriculture Organization of the United Nations*. Disponível em: <<http://www.fao.org/brasil/noticias/detail-events/en/c/901168/>>. Acesso em: março, 2019.

Bombardi, L.M. Agrotóxicos na berlinda. Revista Pesquisa Fapesp, ed.271, 2018. Disponível em: <<https://revistapesquisa.fapesp.br/2018/09/18/agrotoxicos-na-berlinda/>>. Acesso em: junho/2019.

Bontempo, A.F.; Carneiro, G.D.; Guimarães, F.A.; Reis, M.R.; Silva, D.V.; Rocha, B.H.; Souza, M.F.; Sedyama, T. Residual tembotrione and atrazine in carrot. Journal of Environmental Science and Health, Part B, v.51, n.7, p.465-8, 2013.

Boregas, K.G.B.; Mendes, S.M.; Waquil, J.M.; Fernandes, G.W. Estádio de adaptação de *Spodoptera frugiperda* (J. E. Smith) (Lepidoptera: Noctuidae) em hospedeiros alternativos. Bragantia, Campinas/SP, v.72, n.1, p.61-70, 2013.

Referência geral

- Borsonaro, M.T.; Senô, K.C.A.; Iamaguti, P.S.; Neves, M.C.T.; Silva, P.T. Extrato aquoso de folhas de *Azadirachta Indica* A. Juss no controle de *Sitophilus Zeamais* Mots. (Coleoptera: curculionidae) em milho armazenado. *Revista Nucleus*, v.10, n.1, 2013.
- Botton, M.; Lorini, I.; Loech, A.E.; Afonso, A.P.S. O gorgulho do milho *Sitophilus zeamais* (Coleoptera: Curculionidae) como praga em frutíferas de clima temperado. *Embrapa, Circular Técnica* n° 58, Bento Gonçalves/RS, 2005.
- Brochado, P.M.D.S.C. Nanotecnologia e a sua aplicação à terapêutica oncológica. Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Escola da Ciências e Tecnologias da saúde. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Lisboa, 2013.
- Bruneau, M.; Bennici, S.; Brendle, J.; Dutournie, P.; Pluchon, L.L.S. Systems for stimuli-controlled release: Materials and applications. *Journal of Controlled Release*, v.294, p.355-371, 2019.
- Buccolini, P.M.; Buccolini, C.S.; Chrisman, J.R.; Markowitz, S.B.; Koifman, S.; Koifman, R.J.; Meyer, A. Pesticide use and non-Hodgkin's lymphoma mortality in Brazil. *International Journal Hygiene Environmental Health*, v.216, n.4, p.461-466, 2013.
- Busoli, A.C.; Viana, D.L.; Netto, J.C.; Gil, O.J.A.; Silva, E.A.; Rainho, H.L. Manejo integrado de pragas: pesquisas, avanços e desafios. *Tópicos em Entomologia Agrícola VII*, ed.8, cap.22, p.309-329, 2014.
- Butruille, N.M.S. Utilização de hidrogel nanocompósito com liberação controlada de n-ureia em substrato para produção de mudas de pimentão (*Capsicum annum* L.). Monografia de Graduação, Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília, Brasília/DF, 2018.
- Camargo, H.H.T. *Produção Agrícola e Alimentação – Tendências para o Futuro*. 2002. Disponível em: <<https://www2.senado.leg.br/bdsf/handle/id/148>>. Acesso em: junho, 2019.
- Campos, F.A. Liberação controlada e fotodegradação de agroquímicos. Dissertação (Mestrado, Programa de Pós-Graduação em Agroquímica do Instituto Federal Goiano), Rio Verde/GO, 2016.
- Campos-Garcia, J.; Rezende, K.; Martinez, D.S.T.; Silva, J.R.M.C; Alves, O.L.; Barbieri, E.; Histopathological alterations in the gills of Nile tilapia exposed to carbofuran and multiwalled carbon nanotubes. *Ecotoxicology and Environmental*, v.133, p.481-488, 2016.
- Cargnin, M.C.S.; Echer, I.C.; Silva, D.R. Fumicultura: uso de equipamento de proteção individual e intoxicação por agrotóxico. *Revista de Pesquisa: Cuidado é Fundamental Online*, v.9, n.2, 2017.
- Carneiro, C.R.; Ritter, M.R. A tribo Tageteae (Asteraceae) no sul do Brasil. *Iheringia, Série Botânica*, v.73, n.2, p.114-134, 2018.
- Carvalho, M.S.S.; Andrade-Vieira, L.F.; Santos, F.E.; Correa, F.F.; Cardoso, M.G.; Vilela, L.R. Allelopathic potential and phytochemical screening of ethanolic extracts from five species of *Amaranthus* spp. in the plant model *Lactuca sativa*. *Scientia Horticulturae*, v.245, p.90-98, 2019.

Referência geral

- Castanheira, D.T.; Voltolini, G.B.; Resende, L.S.; Alecrim, A.O. Uso de fertilizantes de liberação controlada na cafeicultura. Revista Attalea de Agronegócios, 2016. Disponível em: <<https://revistadeagronegocios.com.br/necaf-ufla-uso-de-fertilizantes-de-liberacao-controlada-na-cafeicultura/>>. Acesso em: junho/2019.
- Cembranel, A.S.; Frigo, E.P.; Sampaio, S.C.; Mercante, E.; Reis, R.R.; Remor, M.B. Residue analysis of organochlorine and organophosphorus pesticides in urban lake. Engenharia Agrícola, v.37, n.6, p.1254-1267, 2017.
- Cheng, F.; Cheng, Z. Research Progress on the use of plant allelopathy in agriculture and the physiological and ecological mechanisms of allelopathy. Frontiers in Plant Science, v.6, art.1020, 2015.
- Chengxu, W.; Mingxing, Z.; Xuhui, C.; Bo, Q. Review on allelopathy of exotic invasive plants. Procedia Engineering, v.18, p.240- 246, 2011.
- Chitrakar, B.; Zhang, M.; Bhandari, B.; Edible flowers with the common name “Marigold”: their therapeutic values and processing. Trends in Food Science & Technology, v.89, p.76-87, 2019.
- Coelho, L.C.; Bastos, A.R.R.; Pinho, P.J.; Souza, G.A.; Carvalho, J.G.; Coelho, V.A.T.; Oliveira, L.C.A.; Domingues, R.R.; Faquin, V. Marigold (*Tagetes erecta*): The potential value in the phytoremediation of chromium. Pedosphere, v.27, n.3, p.559-568, 2017.
- Corrêa, J.C.R.; Salgado, H.R.N. Atividade inseticida das plantas e aplicações: revisão. Revista Brasileira de Plantas Mediciniais, Botucatu, v.13, n.4, p.500-506, 2011.
- Costa, A.R.; Faroni, L.R.D.; Alencar, E.R.; Carvalho, M.C.S.; Ferreira, L.G. Qualidade de grãos de milho armazenados em silos bolsa. Ciência Agronômica, v.41, n.2, p.200-207, 2010.
- Cremonese, C.; Freire, C.; Meyer, A.; Koifman, S. Exposição a agrotóxicos e eventos adversos na gravidez no Sul do Brasil, 1996-2000. Cadernos de Saúde Pública, v.28, n.7, p.263-1272, 2012.
- Cruz, M.A.S.; Reyes, F.B.; Sais, A.S.M. Guia para conocer el germoplasma mexicano de cempoalxochitl (*Tagetes* spp). Universidad Autónoma Chapingo, ed.1, 2014.
- Da-Costa, J.T., Forim, M.R., Costa, E.S., De-Souza, J.R., Mondego, J.M., Boiça Jr.A.L., 2014. Effects of diferente formulations of nem oil-based products on control *Zabrotes subfasciatus* (Boheman, 1833) (Coleoptera: Bruchidae) on beans. Journal of Stored Products Research, 56, 49–53.
- Dasgupta, N.; Ranjan, S.; Saha, P.; Jain, R.; Malhotra, S.; Saleh, M.A A.M. Antibacterial activity of leaf extract of mexican marigold (*Tagetes erecta*) against different gram positive and gram-negative bacterial strains. Journal of Pharmacy Research, v.5, n.8, p.4201-4203, 2012.
- Dequech, S.T.B.; Sausen, C.D.; Lima, C.G.; Egewarth, R. Efeito de extratos de plantas com atividade inseticida no controle de *Microthecao chroloma* Stal (Col.: Chrysomelidae), em laboratório. Revista Biotemas, n.21(1), p.41-46, 2008.
- Devi, N.; Maji, T.K. Neem seed oil: encapsulation and controlled release - search for a greener alternative for pest control, pesticides in the modern world - pesticides use and management. Margarita Stoytcheva, (Ed.), 2011.

Referência geral

Dionisio, L.F.S.; Lima, A.C.S.; Izidório, R.M.; Santos, A.V.F.; Murga-Orrillo, H.; Lima, G.L.C. Monitoramento de insetos e distribuição espacial de *Sitophilus* spp. (Coleoptera: Curculionidae) em unidade de beneficiamento e armazenamento de grãos. *Revista Agro@mbiente On-line*, v.10, n.3, p.253-262, 2016.

Duavi, W.C.; Gama, A.F.; Morais, P.C.V.; Oliveira, A.H.B.; Nascimento, R.F.; Cavalcante, R.M. Contamination of aquatic environments by “Urban Pesticides”: The case of Coco and Ceara rivers, Fortaleza - Ceara, Brazil. *Química Nova*, v.38; n.5, p.622-630, 2015.

Duque, M.M.M.M. *Tagetes erecta* L. uma planta de múltiplos propósitos: antibacteriana, larvicida e antiviral. Dissertação (Mestrado Acadêmico em Ciências Fisiológicas), Universidade Estadual do Ceará, Centro de Ciências da Saúde, Fortaleza/CE, 2006.

Erthal Junior, M. Controle biológico de insetos pragas. I Seminário Mosaico Ambiental: olhares sobre o ambiente. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Fluminense, Campos dos Goytacases/RJ, 2011.

Etchepare, M.A.; Menezes, M.F.S.C.; Rodrigues, L.Z.; Codevilla, C.F.; Menezes, C.R. Microencapsulação de compostos bioativos pelo método de extrusão. *Ciência e Natura*, v.37, ed. Especial-nano e microencapsulação de compostos bioativos e probióticos em alimentos, p. 97- 105, 2015.

Fazolin, M.; Costa, C.R.; Damaceno, J.E.O.; Albuquerque, E.S.; Cavalcante, A.S.S.; Estrela, J.L.V. Fumigação de milho para o controle do gorgulho utilizando caule de *Tanaecium nocturnum* (Bignoniaceae). *Pesquisa Agropecuária Brasileira*. v.45, p.1-6, 2010.

Figueiredo, C.X.G. Lipossoma termossensível para liberação controlada de fármacos antitumorais hidrofílicos. Trabalho de conclusão de curso (Curso de Graduação em Engenharia de Materiais), Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais, 2015.

Formigheiri, F.B.; Bonome, L.T.S.; Bittencourt, H.V.H.; Leite, K.; Reginatto, M.; Giovanetti, L.K. Alelopatia de *Ambrosia artemisiifolia* na germinação e no crescimento de plântulas de milho e soja. *Revista de Ciências Agrárias*, v.41, n.3, p.729-739, 2018.

Fouad, H.A.; Camara, C.A.G. Chemical composition and bioactivity of peel oils from *Citrus aurantiifolia* and *Citrus reticulata* and enantiomers of their major constituent against *Sitophilus zeamais* (Coleoptera: Curculionidae). *Journal of Stored Products Research*, v.73, p.30-36, 2017.

Franco, R.; Martin, T.N.; Potrich, M.; Vargas, L.; Sartor, L. Danos causados por *Spodoptera frugiperda* Smith e *Helicoverpa zea* Bod. (Lepidoptera: Noctuidae) em cultivares de milho submetidos a doses de nitrogênio. II Congresso de Ciências e Tecnologia – Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campus Dois Vizinhos, 2012.

Freire, C.; Koifman, R.J.; Sarcinelli, P.N.; Rosa, A.C.; Clapauch, R.; Koifman, S. Association between serum levels of organochlorine pesticides and sex hormones in adults living in a heavily contaminated area in Brazil. *International Journal Hygiene Environmental Health*, n. 17, v.2-3, p.370-378, 2014.

Freitas, J.J.S. Uso do pó da casca do pereiro no controle alternativo do gorgulho do milho. Trabalho de Conclusão de Curso, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia da Paraíba - Campus Picuí, 2018. (a)

Referência geral

- Freitas, S.T.F. Potencial de extratos de plantas no controle de insetos-praga: um levantamento cienciométrico e análises de efeitos biológicos de extratos foliares de *Serjania erecta* Radlk em *Chrysodeixis includens*. Dissertação (Mestrado em Biodiversidade e Conservação), Instituto Federal Goiano, Campus Rio Verde, 2018. (b)
- Gallo, A. Estudo da interação de lipossomas furtivos com anestésico local ropivacaína. Trabalho de conclusão de curso, Universidade Tecnológica Federal do Paraná – UTFPR, Londrina/PR, 2016.
- Giroto, A.S. Nanocompósitos para a liberação controlada de compostos triazínicos aplicados como defensivos agrícolas. Dissertação (Mestrado) Universidade Federal de São Carlos, 2013.
- Gómez-Rodríguez, O.; Zavaleta-Mejía, E.; González-Hernández, V.A.; Livera-Munõz, M.; Cárdenas-Soriano, E. Allelopathy and microclimatic modification of intercropping with marigold on tomato early blight disease development. *Field Crops Research*, v.83, p.27-34, 2003.
- Grillo, R.; Pereira, A.E.S.; Melo, N.F S.; Porto, R.M.; Feitosa, L.O.; Tonello, P.S.; Filho, N.L.D.; Rosa, A.H.; Lima, R.F.; Fraceto, L.F. Controlled release system for ametryn using polymer microspheres: Preparation, characterization and release kinetics in water. *Journal of Hazardous Materials*, v.186, n.2-3, p.1645-1651, 2011.
- Hagstrum, D.W.; Phillips, T.W. Evolution of stored-product entomology: protecting the world food supply. *Annual review of entomology*, v.62, p.379-397, 2017.
- Harrison, R.D.; Thierfelder, C.; Baudron, F.; Chinwada, P.; Midega, C.; Schaner, U.; Berg, J.V.D. Review: Agro-ecological options for fall armyworm (*Spodoptera frugiperda* JE Smith) management: Providing low-cost, smallholder friendly solutions to an invasive pest. *Journal of Environmental Management*, n.243, p.318-330, 2019.
- Hu, H.; Ning, T.; Li, Z.; Han, H.; Zhang, Z.; Qin, S.; Zheng, Y. Coupling effects of urea types and subsoiling on nitrogen–water use and yield of different varieties of maize in northern China. *Field Crops Research*, v.142, p.85-94, 2013.
- Inderjit; Keating, K.I. Allelopathy: principles, procedures, processes and promises for biological control. *Advances in Agronomy*, v.67, p.141-231, 1999.
- Jabran, K.; Mahajan, G.; Sardana, V.; Chauhan, B.S. Allelopathy for weed control in agricultural systems. *Crop Protection*, v.72, p.57-65, 2015.
- Jaim, K.K. Drug delivery systems: an overview. *Methods Molecular Biology*, v.437, p.1-50, 2008.
- Jain, R.; Katare, N.; Kumar, V.; Samanta, A. K.; Goswami, S.; Shrotri, C.K. In vitro anti bacterial potential of different extracts of *Tagetes erecta* and *Tagetes patula*. *Journal of Natural Sciences Research*, v.2, n.5, p.84-91, 2012.
- Jardim, I.C.S.F.; Andrade, J.A.; Queiroz, S.C.N. Residues of pesticides in food: a global environmental preoccupation - Focussing on apples. *Química Nova*, v.32, n.4, 2009.
- Jobim, P.F.C.; Nunes, L.N.; Giugliani, R.; Cruz, I.B.M. Is there an association between cancer mortality and agrottoxics use?: A contribution to the debate. *Ciência & Saúde Coletiva*, v.15, n.1, p.277-288, 2010.

Referência geral

Jorge, M.H.A. Desenvolvimento e utilização de hidrogel nanocompósito como sistema de liberação controlada de ureia em substrato para produção de mudas de hortaliças. Embrapa Hortaliças, 2018. Disponível em: <<https://www.embrapa.br/en/busca-de-projetos/-/projeto/210406/desenvolvimento-e-utilizacao-de-hidrogel-nanocomposito-como-sistema-de-liberacao-controlada-de-ureia-em-substrato-para-producao-de-mudas-de-hortalicas>>. Acesso em: junho/2019.

Kussumi, T.A.; Lemes, V.R.R.; Nakano, V.E.; Rocha, S.B.; Kimura, I.A.; Silva, I.C. Avaliação de hexacloro ciclohexano em águas nas circunvizinhanças de um passivo ambiental. Revista Instituto Adolfo Lutz, v.70, n.3, p.408-411, 2011.

Landgraf, L. Manejo integrado de pragas reduz aplicações de defensivos em quase 50%. Embrapa Soja, 2015. Disponível em: <<https://www.embrapa.br/busca-de-noticias/-/noticia/2634688/manejo-integrado-de-pragas-reduz-aplicacoes-de-defensivos-em-quase-50>>. Acesso em: junho/2019.

Lima, J.F.M.; Grützmacher, A.D.; Cunha, U.S.; Porto, M.P.; Martins, J.F.S.; Dalmazo, G.O. Ação de inseticidas naturais no controle de *Spodoptera frugiperda* (J. E. Smith, 1797) (Lepidoptera: Noctuidae) em milho cultivado em agroecossistema de várzea. Revista Ciência Rural, v.38, n.3, 2008.

Lin, J.H.; Lee, D.J.; Chang, J.S. Lutein production from biomass: Marigold flowers versus microalgae. Bioresource Technology, v.184, p.421-428, 2015.

Lopes, C.V.A.; Albuquerque, G.S.C. Agrotóxicos e seus impactos na saúde humana e ambiental: uma revisão sistemática. Saúde Debate, v.42, n.117, p.518-534, 2018.

Lorini, I.; Krzyzanowski, F.C.; França-Neto, J.B.; Henning, A.A. Principais pragas e métodos de controle em sementes durante o armazenamento – Série Sementes. Circular Técnica – Embrapa Soja, n.73, 2010.

Ma, C.M.; Cheng, C.L.; Lee, S.C.; Hong, G.B. Antioxidant capacity, insecticidal ability and heat-oxidation stability of *Tagetes lemmonii* leaf extract. Ecotoxicology and Environmental Safety, v.151, p.68-75, 2018.

Marotti, M.; Piccaglia, R.; Biavati, B.; Marotti, I. Characterization and yield evaluation of essential oils from different *Tagetes* species. Journal Essential Oil Research, v.16, p.440-444, 2004.

Martinelli, V.A.; Silva, V.N. Efeito alelopático de centeio na germinação e crescimento de plântulas de beterraba. Agrarian Academy, Centro Científico Conhecer – Goiânia/GO, v.5, n.9; 2018.

Martins, F.L.I. Reformulação do cálculo do nível de dano econômico de insetos-praga da cultura da soja. Tese (Doutorado – Programa de Pós-Graduação em Engenharia Agrícola), Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências Rurais, Rio Grande do Sul, 2018.

Mauta, D.S.; Hawerth, F.J.; Taniguchi, C.A.K.; Serrano, L.A.L.; Coser, G.M.A.G. Adubo de liberação lenta Basacote® na produção de mudas de pinheira (*Annona squamosa* L.). I Simpósio Brasil Sul de Fruticultura Chapecó/SC, 2016.

Referência geral

MAPA, 2018. Projeções do Agronegócio: Brasil 2017/18 a 2027/28 projeções de longo prazo. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Política Agrícola. Brasília: MAPA/ACE, 112.

Medeiros, M.A.; Harterreiten-Souza, E.S.; Togni, P.H.B.; Milane, P.V.G.N.; Pires, C.S.S.; Carneiro, R.G.; Sujii, E.R. Princípios e práticas ecológicas para o manejo de insetos-praga na agricultura. Empresa de Assistência Técnica e Extensão Rural do Distrito Federal – Emater/DF, Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia - Embrapa Hortaliças, ed.1, 2011.

Melo, I.S.; Costa, F.G. Desenvolvimento de uma formulação granulada a base de *Trichoderma harzianum* para controle de fitopatógenos. Embrapa Meio Ambiente, comunicado técnico 31, 2005.

Melo, N.I.; Magalhães, L.G.; Carvalho, C.E.; Wakabayashi, K.A.L.; Magalhães, L.G.; Aguiar, G.P.; Ramos, R.C.; Mantovani, A.L.L.; Turatti, I.C.C.; Rodrigues, V.; Groppo, M.; Cunha, W.R.; Veneziani, R.C.S.; Crotti, A.E.M. Schistosomicidal activity of the essential oil of *Ageratum conyzoides* L. (Asteraceae) against *Schistosoma mansoni* adult worms. *Molecules*, n.16, p.762-773, 2011.

Mendes, R.D.A.; Lopes, A.S.; Souza, L.C.; Lima, M.O.; Santos, L.S. DDT concentration in fish from the Tapajós river in the Amazon region, Brazil. *Chemosphere*, v.153, p.340-345, 2016.

Menezes, E.L.A. Inseticidas botânicos: seus princípios ativos, modo de ação e uso agrícola. Seropédica, Rio de Janeiro: Embrapa Agrobiologia, p.58, 2005.

Messa, L.L.; Froes, J.D.; Souza, C.F.; Faez, R. Híbridos de quitosana-argila para encapsulamento e liberação sustentada do fertilizante nitrato de potássio. *Química Nova*, v.39, n.10, p.1215-1220, 2016.

Milcovich, G.; Lettieri, S.; Antunes, F.E.; Medronho, B.; Fonseca, A.C.; Coelho, J.F.J.; Giordani, S. Recent advances in smart biotechnology: Hydrogels and nanocarriers for tailored bioactive molecules depot. *Advances in Colloid and Interface Science*, v.249, p.163-180, 2017.

Ministério da Saúde. Monografia da Espécie *Tagetes minuta* L. (Cravo de defunto). Ministério da Saúde e Anvisa, Brasília, 2015.

Miranda Filho, A.L.; Koifman, R.J.; Koifman, S.; Monteiro, G.T. Brain cancer mortality in an agricultural and a metropolitan region of Rio de Janeiro, Brazil: a population-based, age-period-cohort study, 1996-2010. *BMC Cancer*, n.6, p.314:320, 2014.

Moliner, C.; Barros, L.; Dias, M.I.; López, V.; Langa, E.; Ferreira, I.C.F.R.; Gómez-Rincón, C. Edible flowers of *Tagetes erecta* L. as functional ingredients: phenolic composition, antioxidant and protective effects on *Caenorhabditis elegans*. *Nutrients*, v.10, ed.12, 2018.

Mondego, J.M. Efeito de produtos à base de óleo de nim em diferentes formulações no controle de *Plutella xylostella* (L.,1758) (Lepidoptera: Plutellidae), em couve. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2011

Moraes, G. Tecnologia inovadora ajuda no controle de percevejos em todas as fases da soja. Portal Syngenta, 2018. Disponível em: <<https://www.portalsyngenta.com.br/noticias-do-campo/tecnologia-inovadora-ajuda-no-controle-de-percevejos-em-todas-as-fases-da-soja>>. Acesso em: junho/2019.

Referência geral

- Moreira, H.J.C.; Aragão, F.D. Manual de Pragas do Milho. Campinas, 2009. Disponível em: <<https://www.agrolink.com.br/downloads/manual%20de%20pragas%20do%20milho.pdf>> Acesso em: maio/2019.
- Munhoz, V.M.; Longhini, R.; Silva, T.A.P.; Lonni, A.A.S.G.; Souza, J.R.P.; Lopes, G.C.; Mello, J.C.P.; Estudo farmacognóstico de flores de *Tagetes patula* L. (Asteraceae). Revista Fitos, v.7, n.4, 2012.
- Napoleão, T.H. Atividade inseticida e mecanismos de ação de lectinas de *Myracrodruon urundeuva* contra *Nasutitermes corniger*, *Aedes aegypti* e *Sitophilus zeamais*. Tese (Doutorado – Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Fisiologia) Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Biológicas, Recife/Pe, 2012.
- Oliveira, J.L.; Campos, E.V.R.; Bakshi, M.; Abhilash, P.C.; Fraceto, L.F. Application of nanotechnology for the encapsulation of botanical insecticides for sustainable agriculture: Prospects and promises. *Biotechnology Advances*, n. 32, p. 1550-1561, 2014.
- Oliveira, J.L.S.; Lima, A.C.B.; Minini, D.; Silva, E. Usos, efeitos e potencial tóxico dos agrotóxicos na qualidade do solo. *Agrarian Academy*, v.5, n.9, p.454-467, 2018.
- Oliveira, R.P.; Scivittaro, W.B. Comparação de custos de sistemas de adubação para mudas de citros: fontes liberação lenta x solúveis. *Embrapa Clima Temperado*, comunicado técnico 74, 2002.
- Paula, H.C.B., Sombra, F.M., Abreu, F.O.M.S., Paula, R.C.M., 2010. *Lippia sidoides* essential oil encapsulation by angico gum/ chitosan nanoparticles. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 21, 2359–2366.
- Paulino, L. Lipossomas para veiculação de ativos de interesse agropecuário, biotecnológico e farmacêutico. *Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia*, 2015. Disponível em: <<https://www.embrapa.br/en/ativos-para-parcerias/lipossomas-para-veiculacao-de-ativos-de-interesse-agropecuario-biotecnologico-e-farmacaceutico>>. Acesso em: junho/2019.
- Pazini, J.B.; Pasini, R.A.; Seidel, E.J.; Rakes, M.; Martins, J.F.D.S.; Grützmacher, A.D. Side-effects of pesticides used in irrigated rice areas on *Telenomus podisi* Ashmead (Hymenoptera: Platygastriidae). *Ecotoxicology*, v.26, n.6, p.782-791, 2017.
- Pereira, J.C.; Paulino, C.L.A.; Granja, B.S.; Santana, A.E.G.; Endres, L.; Souza, R.C. Potencial alelopático e identificação dos metabólitos secundários em extratos de *Canavalia ensiformis* L. *Revista Ceres*, v.65, n.3, p.243-252, 2018.
- Peres, F.S.C. Cravo-de-Defunto (*Tagetes patula* L.) Como planta atrativa para tripes (Thysanoptera) e himenópteros parasitóide (Hymenoptera) em cultivo protegido. Dissertação (Mestrado), Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - Unesp, Câmpus de Jaboticabal, 2007.
- Peres, M.C. Nanoencapsulamento do óleo essencial das folhas e frutos de *Xylopia aromatica* Lamm. e sua atividade frente a oviposição de *Bemisia tabaci* (Genn.) (Hemiptera: Aleroydidae) biótipo B. Dissertação (Mestre, Programa de Pós-Graduação em Agroquímica), Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano, 2015.

Referência geral

- Pessoa, P.C.; Luchmann, K.H.; Ribeiro, A.B.; Veras, M.M.; Correa, J.R.; Nogueira, A.J.; Bairy, A.C.; Carvalho, P.S. Cholinesterase inhibition and behavioral toxicity of carbofuran on *Oreochromis niloticus* early life stages. *Journal Aquatic Toxicology*, v.105, n.3-4, p.312-320, 2017.
- Piccaglia, R.; Marotti, M.; Grandi, S. Lutein and lutein ester content in different types of *Tagetes patula* and *T. erecta*. *Industrial Crops and Products*, v.8, p.45-51, 1998.
- Pires, N.M.; Oliveira, V.R. Alelopatia. Em. Oliveira Jr. R.S.; Constantin, J.; Inoue, M.H. *Biologia e manejo de plantas daninhas*. Editora Omnipax, capítulo 5, p.95-124, 2011.
- Preto, I.D. Identificação do potencial biotecnológico de microrganismos endofíticos na produção de compostos inseticidas e biorremediação. Dissertação (Mestrado, Programa de Pós-Graduação em Ciências). Piracicaba, 2018.
- Qasem, J.R.; Issa, N.N. Germination and growth management of some common annual weeds by phytotoxicity of selected vegetable crops. *Scientia Horticulturae*, v.233, p.431-445, 2018.
- Queiroga, M.F.C.; Gomes, J.P.; Almeida, F.A. C.; Pessoa, E.B.; Alves, N.M.C. Aplicação de óleo no controle de *Zabrotes subfasciatus* e na germinação de *Phaseolus vulgaris*. *Revista Brasileira de Engenharia Agrícola e Ambiental*, v.16, n.7, p.777-783, 2012.
- Ribeiro, A. Impactos da produção agrícola. *Mundo Educação*. Disponível em: <<https://mundoeducacao.bol.uol.com.br/geografia/impactos-producao-agricola.htm>>. Acesso em: junho, 2019.
- Rice, E.L. Allelopathy. Academic Press, ed.2, Orlando, 1984.
- Riquinho, D.L.; Henningto, E.A. Health, environment and working conditions in tobacco cultivation: a review of the literature. *Ciência & Saúde Coletiva*, v.17, n6, p.1587-1600, 2012.
- Rocha, A.C.F. Desenvolvimento de nanoemulsão contendo extrato das folhas de *Aleurites moluccanus* L. Willd (Euphorbiaceae) com atividade anti-inflamatória tópica. Dissertação (Mestrado – Programa de Mestrado Acadêmico em Ciências Farmacêuticas) Universidade do Vale do Itajaí, 2017.
- Rondón, M.; Velasco, J.; Hernández, J.; Pecheneda, M.; Rojas, J.; Morales, A.; Carmon, R.; Díaz, T. Chemical composition and antibacterial activity of the essential oil of *Tagetes patula* L. (Asteraceae) collected from the Venezuela Andes. *Revista Latinoamericana de Química*, v.34, p.1-3, 2006.
- Rosa, A.P.S.A.; Barcelos, H.T. Bioecologia e controle de *Spodoptera frugiperda* em milho. *Embrapa Clima Temperado, Brasília/DF, doc.344, p.30, 2012.*
- Rosa, A.P.S.A.; Martins, J.F.S. Manejo da resistência de *Spodoptera frugiperda* a inseticidas na cultura do milho: situação atual. *Embrapa Clima Temperado, Rio Grande do Sul, doc.334, 2011.*
- Rossa, U.B.; Angelo, A.C.; Nogueira, A.C.; Westphalen, D.J.; Bassaco, M.V.M.; Milani, J.E.F.; Bianchin, J.E. Fertilizante de liberação lenta no desenvolvimento de mudas de *Schinus terebinthifolius* e *Sebastiania commersoniana*. *Floresta*, v.43, n.1, p.93-104, 2013.

Referência geral

Roy, A.; Bajpai, J.; Bajpai, A.K. Dynamics of controlled release of chlorpyrifos from swelling and eroding biopolymeric microspheres of calcium alginate and starch. *Carbohydrate Polymers*, v.76, p.222-231, 2009.

Saito, M.L. As plantas praguicidas - alternativa para o controle de pragas da agricultura. Embrapa Meio Ambiente, 2015. Disponível em: <<http://www.cnpma.embrapa.br/nova/mostra2.php3?id=77>>. Acesso em: maio/2019.

Salehi, B.; Valussi, M.; Morais-Braga, M.F.B.; Carneiro, J.N.P.; Leal, A.L.A.B.; Coutinho, H.D.M.; Vitalini, S.; Kręgiel, D.; Antolak, H.; Sharifi-Rad, M.; Silva, N.C.C.; Yousaf, Z.; Martorell, M.; Iriti, M.; Carradori, S.; Sharifi-Rad, J. *Tagetes* spp. Essential oils and other extracts: chemical characterization and biological activity. *Molecules*, v.23, p.2847, 2018.

Salinas-sánchez, D.O.; Aldana-Ilanos, L.; Valdés-estrada, M.E.; Gutiérrez-Ochoa, M.; Valladares-Cisneros, G.; Rodríguez-Flores, E. Insecticidal activity of *Tagetes erecta* extracts on *Spodoptera frugiperda* (Lepidoptera: Noctuidae). *Florida Entomologist*, v.95, n.2, p.428-432. 2012.

Sampaio, R.M. Controle Biológico: tecnologias na construção de oportunidades no Brasil. *Análises e Indicadores do Agronegócio* (Instituto de Economia Agrícola), v.13, n.3, 2018.

Santiago, A.D.; Rossetto, R. Pragas nas folhas. Agência Embrapa de Informação Tecnológica. Disponível em: <https://www.agencia.cnptia.embrapa.br/gestor/cana-de-acucar/arvore/CONTAG01_2_272200817514.html> Acesso em: abril/2019.

Santos, A.C.M.; Soares, I.P.; Moreira, J.C.; Farias, M.B.M.; Dias, R.B.F.; Farias, K.F. Perfil dos registros clínicos em prontuários de fumicultores em Alagoas. *Revista Brasileira de Medicina do Trabalho*, v.15, n.4, p.310- 316, 2017.

Santos, D.G.; Brasil, E.C.; Carvalho, M.C.S.; Oliveira Júnior, A.; Amaral, A.J.M.S.; Hungria, L.C. Eficiência de fertilizantes nitrogenados de liberação lenta em sistema de produção de milho durante dois ciclos agrícolas na Amazônia. XXXIV Congresso brasileiro de ciências do solo, Florianópolis/SC, 2013.

Santos, J.M. Caracterização química e efeito acaricida do óleo essencial de *Tagetes minuta* Linnaeus (Asteraceae) em diferentes espécies de carrapatos. Dissertação (Mestrado, Pós-Graduação em Ciência Animal), Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande/MS, 2013.

Santos, P.C; Santos, V.H.M.; Mecina, G.F.; Andrade, A.R.; Fegueiredo, P.A.; Moraes, V.M.O.; Silva, L.P.; Silva, R.M.G. Insecticidal activity of *Tagetes* sp. on *Sitophilus zeamais* Mots. *International Journal of Environmental & Agriculture Research*, v.2, ed.4, 2016.

Santos, P.C; Santos, V.H.M.; Mecina, G.F.; Andrade, A.R.; Fegueiredo, P.A.; Moraes, V.M.O.; Silva, L.P.; Silva, R.M.G. Phytotoxicity of *Tagetes erecta* L. and *Tagetes patula* L. on plant germination and growth. *South African Journal of Botany*, v.100, p.114-121, 2015.

Serrano, L.A.L.; Cattaneo, L.F.; Ferregueti, G.A. Adubo de liberação lenta na produção de mudas de mamoeiro. *Revista Brasileira de Fruticultura*, v.32, n.3, p.874-883, 2010.

Serrato-Cruz, M.A.; Hernández-Rodríguez, M.; Savidan, Y.; Bárcenas-Ortega, N.M. DNA content and ploidy level in *Tagetes* spp. using flow cytometry. *Agrociência*, v.34, p.729-734, 2000.

Referência geral

Silva, A.C.; Camponogara, S.; Viero, C.M.; Menegat, R.P.; Dias, G.L.; Miorin, J.D. Socioeconomic profile of rural workers cancer sufferers. *Revista Online de Pesquisa: Cuidado é Fundamental*, n.8, v.3, p.4891-4897, 2016.

Silva, G.S. Obtenção de prolipossomas por recobrimento de sacarose micronizada, produção de lipossomas multilamelares encapsulando curcumina e incorporação das vesículas em iogurte. Tese (Doutorado – Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Alimentos), Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo, 2018.

Silva, J. Pesquisa desenvolve hidrogel fertilizante de baixo custo. Embrapa Instrumentação, 2017. Disponível em: <<https://www.embrapa.br/en/busca-de-noticias/-/noticia/24638368/pesquisa-desenvolve-hidrogel-fertilizante-de-baixo-custo>>. Acesso em: junho/2019.

Silva, L.M.; Caldas, A.P.; Rodrigues, A.L.M.; Oliveira, J.S.; Simonetti, E.R.S. O uso do extrato de fumo (*Nicotina tabacum*) como alternativa para o controle de pragas em hortaliças. II Congresso Internacional das Ciências Agrárias, COINTER – Programa Despertando Vocações para Ciências Agrárias, 2017.

Silva, M.F.O.; Costa, L.M. A indústria de defensivos agrícolas. *Biblioteca Digital, BNDES Setorial*, v.35, p.233-276, 2012.

Silva, O.R. Brasil no Comércio Mundial Agropecuário. 2018. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/noticias/artigos/brasil-no-comercio-mundial-agropecuario>>. Acesso em: abril, 2019.

Sousa Júnior, E.C.; Pessoa, E.B.; Lima Filho, J.A.; Freire, O.O. Extratos orgânicos: uma alternativa para o meio ambiente. IV Congresso de Pesquisa e Inovação da Rede Norte e Nordeste de Educação Tecnologia, Belém/PA, 2009.

Suave, J.; Dall’agnol, E.C.; Pezzin, A.P.T.; Silva, D.A.K.; Meier, M.M.; Soldi, V. Microencapsulação: inovação em diferentes áreas. *Revista Saúde e Ambiente*, v.7, n.2, p.12-20, 2006.

Tavella, L.B.; Silva, I.N.; Fontes, L.O.; Dias, J.R. M.; Silva, M.I.L. O uso de agrotóxicos na agricultura e suas consequências toxicológicas e ambientais. *ACSA - Agropecuária Científica no Semiárido*, v.7, n.2, p.06-12, 2011.

Taylor, T.M.; Davidson, P.M.; Bruce, B.D.; Weiss, J. Liposomal nanocapsules in food science and agriculture. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, v.45, n.7-8, p.587-605, 2005.

Tonuci, L.R.S.; Melo, N.I.; Dias, H.J.; Wakabayashi, K.A.L.; Aguiar, G.P.; Aguiar, D.P.; Mantovani, A.L.L.; Ramos, R.C.; Groppo, M.; rodrigues, V.; Veneziani, R.C.S.; Cunha, W.R.; Silva Filho, A.A.; Magalhães, L.G.; Crotti, A.E.M. In vitro schistosomicidal effects of the essential oil of *Tagetes erecta*. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, v.22, n.1, p.88-93, 2012.

Valicente, F.H. Manejo Integrado de pragas na cultura do milho. Embrapa – Sete Lagoas, Circular Técnica 208, p.15, 2015.

Vasconcelos, Y. Agrotóxicos na berlinda. *Revista Pesquisa Fapesp*, ed.271, p.18-27, 2018.

Referência geral

- Vásquez, S.P.F.; Mendonça, M.S.; Noda, S.N. Etnobotânica de plantas medicinais em comunidades ribeirinhas do município de Manacapuru, Amazonas, Brasil. *Acta Amazônica*, v.44, n.4, p.457- 472, 2014.
- Vasudevan, P.; Kashyap, S.; Sharma, S. *Tagetes*: A Multipurpose Plant. *Bioresource Technology*, v.62, p.29-35, 1997.
- Verdi, L.G.; Brighente, I.M.C.; Pizzolatti, M.G. Gênero *Baccharis* (Asteraceae): aspectos químicos, econômicos e biológicos. *Química Nova*, v.28, n.1, p.85-94, 2005.
- Viegas Júnior, C. Terpenos com atividade inseticida: uma alternativa para o controle químico de insetos. *Química Nova*, v.26, n.3, p.390-400, 2003.
- Vieira, E.F.S.; Cestari, A.R.; Chagas, R.A.; Cortes, G.K.R. Obtenção e caracterização de matriz apropriada para sistemas de liberação prolongada – estudos de liberação dos herbicidas atrazina e diuron. *Química Nova*, v.37, n.3, p.398-403, 2014.
- Xu, L.; Chen, J.; Qi, H.Y.; Shi, Y.P. Phytochemicals and their biological activities of plants in *Tagetes* L. *Chinese herbal medicines*, v.4, n.2, p.103-117, 2012.
- Xu, L.; Wang, G.; Shi, Y. Chemical constituents from *Tagetes erecta* flowers. *Chemistry of Natural Compounds*, v.47, n.2, 2011.
- Yamamoto, P.T. Desenvolvimento agrônomico e planejamento integrado de pragas. Departamento de Entomologia e Acarologia, ESALQ/USP, 2018. Disponível em: <<https://ilsibrasil.org/wp-content/uploads/sites/9/2018/08/Desenvolvimento-Agron%C3%B4mico-e-Planejamento-Integrado-de-Pragas-ILSI-14-08-2018.pdf>>. Acesso em: abril/2019.
- Yow, H.N.; Routh, A.F. Release profiles of encapsulated actives from colloidosomes sintered for various durations. *Langmuir*, v.25, n.1, p.159-166, 2009.
- Zanuncio Junior, J.S.; Lazzarini, A.L.; Oliveira, A.A.; Rodrigues, L.A.; Souza, I.I.M.; Andrikopoulos, F.B.; Fornazier, M.J.; Costa, A.F. Manejo agroecológico de pragas: alternativas para uma agricultura sustentável. *Revista Científica Intelletto*, v.3, n.3, p.18-34, 2018.
- Zhao, B.; Dong, S.; Zhang, J.; Liu, P. Effects of controlled-release fertiliser on nitrogen use efficiency in summer maize. *Plos One*, v.8, n.8, p.1-8, 2013.
- Zimdahl, R.L. Allelopathy. In: Zimdahl, R.L. *Fundamentals of Weed Science*. Academic Press, ed.5, p.253-270, 2018.