

Piretróides:

Uma nova geração de insecticidas

Ana Catarina Pereira Figueiredo

Monografia para grau de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

8 de Julho de 2014

Monografia realizada sob a orientação do Professor Doutor Amílcar Roberto

Índice

Resumo.....	4
Abstract	5
Introdução	6
Propriedades biológicas e o impacto ecológico dos insecticidas organoclorados, organofosforados e carbamatos	6
Piretróides	11
Origem.....	11
Caracterização.....	12
Mecanismo de acção e metabolização dos piretróides	15
Toxicidade dos piretróides	17
Temperatura.....	17
Efeitos Adversos	18
Resistência.....	20
Avaliação do uso actual dos piretróides	22
Conclusões	28
Bibliografia	30

Resumo

As pragas afectam os sistemas ecológicos, condicionando, por exemplo, o acesso aos alimentos pelos seres vivos, ou agindo como vectores de doenças.

Os insecticidas, organoclorados, organofosforados e carbamatos, possuem riscos ambientais, que aconselham a sua descontinuação. A evolução trouxe a necessidade de melhorar os compostos, conferindo-lhes uma maior eficácia com menos riscos. São assim, sintetizados novos compostos inspirados em produtos naturais. Consequentemente surgiu a que é na actualidade considerada a classe de insecticidas, predominante em formulações no controlo de mosquitos, os piretróides. Estes compostos foram sintetizados a partir de princípios activos existentes nas flores secas do *Chrysanthemum Cinerariaefolium*. Os principais benefícios dos piretróides consistem no baixo tempo de semivida, não demonstrando acumulação na cadeia alimentar, bem como a baixa toxicidade para os mamíferos.

A temperatura é um factor que influencia a eficácia dos piretróides como insecticidas.

Existem dois tipos de piretróides: o tipo I que tem um decréscimo da toxicidade quando a temperatura aumenta, contrariamente ao tipo II que tem um efeito insecticida mais elevado. A existência de dois tipos de piretróides permite a sua utilização ao longo de todo o ano.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), os piretróides são os únicos insecticidas recomendados em mosquiteiros no controlo de determinados vectores de doenças tropicais. No entanto, existem mecanismos de resistência inerentes à sua utilização, sendo exploradas soluções para os combater. Tem sido demonstrada a segurança e eficácia dos piretróides.

Abstract

Pests affect ecological systems influencing, as an example, access to food by living beings, or acting as vectors of diseases.

Organochlorines, organophosphates and carbamates insecticides, have environmental risks, advising on its discontinuation. The evolution has brought the need to improve compounds, giving them greater efficacy with less risk. New compounds inspired on natural products are thus synthesized. Consequently emerged which is at present considered to be the class of insecticides, the pyrethroids, prevailing in formulations used to control mosquitoes, These compounds were synthesized from the existing compounds in dried flowers of *Chrysanthemum cinerariaefolium*. Theirs main benefits are, low half-life, no accumulation in the food chain, as well as low toxicity to mammals.

Temperature is a factor which influences the efficacy of pyrethroid insecticides. There are two types of pyrethroids; the type I that has decreased toxicity when the temperature increases against the type II that gain a higer insecticide effect. This allows their use throughout the year.

According to the World Health Organization (WHO), pyrethroid insecticides are the ones recommended in particular in the control of mosquito vectors of tropical diseases. However, there are mechanisms of resistance inherent in its use, and explored solutions to tackle them. The safety and efficacy of pyrethroids have been demonstrated.

Introdução

Os pesticidas encontram-se agrupados de acordo com o seu alvo, insecticidas, herbicidas, fungicidas e rodenticidas (Ye M et al,2013). Os insecticidas são o maior grupo de pesticidas, englobando os organoclorados, organofosforados, carbamatos e naturais (Lu FC, 2003).

Os dois principais benefícios, no uso de pesticidas reside no controlo da transmissão de doenças e no aumento do acesso aos alimentos pelos humanos (Ye M et al,2013).

Os insecticidas naturais incluem a nicotina, proveniente das folhas da *Nicotiana tabacum* que é extremamente tóxica para os Humanos (DL_{50} =0.6 to 0.9 mg/kg em ratos) e actua ao nível do sistema nervoso por ocupação de receptores colinérgicos nicotínicos (nAChR) (Lu FC,2003; Mayer B, 2013; Yoo Seok-Ju et al, 2014); a rotenona que é extraída das raízes da planta *Derris elliptica*, possui baixa toxicidade nos mamíferos e tem maior toxicidade para insectos e peixes actuando por inibição do complexo I da cadeia respiratória (Chen J et al, 2013); e os piretróides obtidos a partir dos componentes das flores secas do *Chrysanthemum cinerariaefolium* (Lu FC,2003; Samuelsson G, 2004), actuam essencialmente como moduladores ao nível dos canais de sódio.

Os piretróides garantem mais segurança enquanto insecticidas, comparando com os organoclorados, organofosforados e carbamatos. O uso dos insecticidas tradicionais proporcionaram um maior controlo de pragas, mas o impacto ambiental que causaram pela utilização, fez com que fosse incentivada a sua descontinuação (Hilgenkamp K,2006).

As propriedades biológicas e o impacto ecológico dos insecticidas organoclorados, organofosforados e carbamatos

A maioria dos insecticidas actuam no sistema nervoso (Committee on Gulf War and Health,2003; Casarett LJ e Doull J,2008). O mecanismo de acção é semelhante nos mamíferos e nos insectos (Casarett LJ e Doull J,2008), o que significa a possibilidade dos insecticidas afectarem a saúde humana quando o grau de exposição for de níveis suficientes (Kwak Su-Jin et al,2013). Para além disto, dificulta a produção de insecticidas altamente específicos, existindo sempre organismos não-alvo afectados pela exposição (Palmquist K et al,2012).

Os insecticidas organoclorados tinham a vantagem de serem mais baratos no fabrico e eficazes. São classificados de acordo com a estrutura química (Tabela 1). Todos

contêm cloro, colocando-os na classe dos hidrocarbonetos clorados (Lu FC,2003; Stine K e Brown T, 1996).

Diclorodipeniletanos

Diclorodifeniltricloroetano (DDT)

Metoxicloro

Ciclodienos

Clordano

Heptacloro

Adrin

Dieldrin

Hexanoclorociclohexanos

Lindano

Tabela 1: Inseticidas Organoclorados (Stine K e Brown T, 1996)

Os inseticidas organoclorados são compostos insolúveis na água, com um tempo de semivida considerado longo, por exemplo o DDT apresenta em diversos estudos um tempo de semivida no solo estimado em 15 anos (Nowell L et al, 1999; Zhao Y et al,2010). Estes compostos provocam neurotoxicidade e hepatotoxicidade em casos de exposição crónica (Stine K e Brown T, 1996).

O seu mecanismo de acção traduz-se na interrupção das trocas iónicas, tais como, o cálcio, sódio e potássio nas células nervosas. Dependendo da estrutura química, também podem ter outros efeitos sobre o sistema nervoso. Outrora as suas características físico-químicas foram consideradas ideais, por serem de degradação lenta no meio ambiente. Juntando-se o facto de serem lipossolúveis e aparentemente inofensivos nos mamíferos (Lu FC, 2003; Committee on Gulf War and Health,2003).

Alguns destes produtos químicos foram introduzidos nos anos 40 do século passado e amplamente utilizados na agricultura e em produtos para desinfestação de piolhos e carraças em mamíferos. O DDT é um exemplo destes produtos. Com o passar dos anos tornou-se evidente que são compostos com um alargado tempo de semivida, sendo indesejáveis para o ecossistema. (Jurewicz J et al,2013). O DDT bio acumula-se ao longo da cadeia alimentar, a sua lipofilicidade permite conjugar-se à gordura em animais, passando consequentemente para o Homem. Da utilização extensiva destes produtos resultaram contaminações da vida selvagem, incluindo as regiões árticas e antárcticas onde estes inseticidas são raramente usados (WHO,1995). Houve uma redução do número de aves que se alimentavam de animais contaminados e que assim entraram em contacto com esses produtos químicos, tendo sido um dos

primeiros sinais das consequências não intencionais do DDT. Fox G relata que no Canadá, as águias carecas, gaivotas, garças da noite, andorinhas de árvores, cágados, martas e belugas, são exemplos de animais alvo deste impacto no ecossistema (Fox G, 2001).

Para além das consequências ambientais, existem os efeitos que causam na saúde humana. Estes efeitos podem ser manifestações de toxicidade e em casos extremos, morte. Da ingestão aguda de insecticidas organoclorados pode resultar em tonturas, tremores, náuseas, vômitos e confusão. Da sua exposição crónica pode resultar perda de peso, fraqueza muscular, dor de cabeça, ansiedade e outros sintomas neurológicos (Hilgenkamp K, 2006; Lee Duk-Hee et al, 2012).

Outro exemplo de insecticida organoclorado é o Kepone ou clordecone. Em 1975, mais de 70 trabalhadores que fabricaram Kepone em Hopewell, Virginia, desenvolveram sintomas neurológicos, sendo os mais proeminentes os " tremores de Kepone ". Os seus sintomas começaram cerca de 30 dias após a primeira exposição. Os testes realizados posteriormente revelaram também uma diminuição na contagem e motilidade dos espermatozóides. Mais tarde foi reconhecido que o Kepone era muito tóxico a nível ambiental, sendo o seu uso descontinuado em favor dos organofosforados (Stine K e Brown T, 1996).

Paratião
Fenitrotião
Malatião

Tabela 2: Exemplos de insecticidas organofosforados (Stine K e Brown T, 1996)

Os insecticidas organofosforados foram desenvolvidos na década de 1940. Passaram a ser muito utilizados devido às suas diversas aplicações, serem eficazes e custo relativamente baixo (Jurewicz J et al, 2013). São ésteres de ácido fosfórico ou ácido tiofosfórico, representados pelo diclorvos e paratião, respectivamente (Casarett LJ e Doull J, 2008).

Foram criados diferentes organofosforados, em busca da menor toxicidade para os mamíferos. Quando o paratião foi utilizado pela primeira vez como substituto do DDT, acreditava-se ser uma melhoria por ser mais específico. No entanto, revelou uma elevada toxicidade, sendo letal para os seres vivos.

Dunn C et al relata que anualmente a exposição a organofosforados é responsável por mais de três milhões intoxicações e estimam-se 250.000 mortes. (Dunn C et al, 2012)

De uma maneira geral, o mecanismo de acção dos organofosforados consiste na inibição da acetilcolinesterase. A acumulação de acetilcolina nas sinapses colinérgicas, juntamente com uma estimulação excessiva dos receptores colinérgicos muscarínicos e nicotínicos, induz o “síndrome colinérgico”. É um síndrome caracterizado pelo aumento da transpiração e salivação, secreção bronquial profunda, broncoconstrição, miose, aumento da motilidade gastrointestinal, diarreia, tremores e espasmos musculares (Casarett LJ e Doull J,2008).

Alguns organofosforados produzem uma polineuropatia retardada. Esta é caracterizada por uma lesão primária, uma alteração degenerativa bilateral nos axónios, que afecta principalmente a muitas fibras nervosas centrais e periféricas mielinizadas, afectando a transmissão nervosa. Esta polineuropatia não está relacionada com a inibição da acetilcolinesterase. Formigueiro nas mãos e pés, perda de sensibilidade, fraqueza muscular e flacidez dos músculos esqueléticos distais dos membros inferiores e superiores, e ataxia, são sinais e sintomas desta polineuropatia (Casarett LJ e Doull J,2008).

Um exemplo dos efeitos na saúde humana ocorreu durante a Lei Seca. Nas décadas de 1920 e 1930, as neuropatias eram reportadas em pacientes com tuberculose, tratados com o composto organofosforado, fosfo-creosote. Também nesse período casos como a paralisia de “Ginger Jake” foram relatados, após a ingestão de uma bebida alcoólica caseira com extractos de gengibre. O gengibre continha resíduos organofosforados provenientes da pulverização agrícola. (Casarett LJ e Doull J,2008; Stine K e Brown T, 1996).

A toxicidade dos organofosforados em humanos resultou num declínio constante da sua utilização, conjuntamente com o desenvolvimento de novas alternativas.

Os carbamatos são ésteres do ácido N-metilcarbámico. Incluem o carbaril (Sevin), aldicarb (Temik), carbofurano, metomil e propoxur (Bygon). Esta classe de insecticidas tem diferentes graus de toxicidade oral aguda, variando de toxicidade moderada a baixa, como o carbaril; a uma toxicidade extremamente elevada como o aldicarb. (Stine K e Brown T, 1996).

Têm uma toxicidade dérmica baixa, mas a penetração na pele é aumentada com o uso de solventes orgânicos e emulsionantes presentes na maioria das formulações (Casarett LJ e Doull J,2008).

Possuem o mesmo mecanismo de acção dos organofosforados, isto é, inibição da acetilcolinesterase. Contudo, existe diferença no mecanismo de acção entre as duas

classes de insecticidas. Nos carbamatos a inibição é transitória e rapidamente reversível, porque há uma reactivação rápida da enzima carbamylada na presença de água. Têm como manifestações de toxicidade por exposição, miose, micção, diarreia, salivação, fasciculação muscular. Não possuem efeitos no sistema nervoso central. (Casarett LJ e Doull J,2008).

Ao contrário dos organofosforados, uma intoxicação aguda por carbamatos é resolvida em poucas horas. Os carbamatos são inibidores directos da acetilcolinesterase, não requerem bioactivação metabólica e a actividade enzimática volta a níveis normais em duas horas. (Casarett LJ e Doull J,2008). Os carbamatos são mais seguros do que os insecticidas organofosforados.

		Nível de efeito adverso não observado (NOAEL) (mg/kg)			
	Dose Letal em ratos (DL ₅₀) (mg/kg)	Rato	Cão	Humano	Ingestão diária aceitável IDA (mg/kg)
Diazinon	108	0,02	0,02	0,025	0,002
Diclorvos	80			0,04	0,004
Malatão	1,375	5,0		0,2	0,02
Paratão	13				
Metil-Paratão	14	0,1	0,375	0,3	0,02
DDT	113	0,05			0,01
Aldrin/Dieldrin	40	0,025	0,025		0,0001

Tabela 3: Avaliação Toxicológica de alguns insecticidas WHO (Lu FC,2003)

Estes insecticidas apresentam, uns mais do que outros riscos significativos para a saúde das populações e para o meio ambiente.

Piretróides

Origem

O pó das flores secas de *Chrysanthemum Cinerariaefolium* (*Tanacetum cinerariaefolium*) e os extractos destas flores têm sido utilizadas como insecticidas desde há centenas de anos (Bruneton J, 1999). O primeiro cultivo de piretro foi na antiga China e Pérsia (Casarett LJ, Doull J, 2008). Datam do século XVII os primeiros dados sobre a utilização destes compostos como insecticidas (Domingues VMF, 2005).

No século XIX, foram reconhecidas as propriedades insecticidas do piretro que contém uma mistura de piretrinas, cinerinas e jasmolinas (BBSRC, consultado a 8/6/2014; Palmquist K et al, 2012; Schleier JJ e Peterson RKD, 2011).

Embora o uso de piretro da região da Dalmácia (Volák J e Stodola J, 1990) seja mais recente, inspirou uma série de pesquisas: selecção de clones produtivos, separação e identificação de substâncias activas (1920-1960) (Bruneton J, 1999).

Começou a ser investigada em 1949 a 1ª geração sintética de piretróides. Esta contém a aletrina, um derivado sintético da cinerina I (Palmquist K et al, 2012; BBSRC, consultado a 8/6/2014; Domingues VMF, 2005).

Com o desenvolvimento dos conhecimentos de síntese, surgiu a 2ª geração de piretróides, mais eficazes que os compostos naturais; não são, no entanto, suficientemente fotoestáveis e eficientes para serem utilizados na agricultura. São utilizados para uso doméstico, na desinfestação de pulgas e carraças em mamíferos, como é o caso da bioaletrina, fenotrina e resmetrina (Domingues VMF, 2005).

Na terceira geração surgem o fenvalerato (1976) e a permetrina (1977), que são mais estáveis à luz solar, e aplicáveis na agricultura, por serem pouco voláteis. A permetrina foi indicada para desinfestação doméstica e em mosquiteiros, no controlo de vectores de doenças (Palmquist et al, 2012; Schleier JJ e Peterson RKD, 2011).

Por fim, na década de 1980, surgiram os piretróides de quarta geração como a ciflutrina, flumetrina, fenpropatião, fluvalinato, cialotrina, bifentrina, teflutrina. Esta geração é 10 vezes mais eficaz que as gerações anteriores. São fotoestáveis e com volatilidade muito reduzida (Domingues VMF, 2005).

A evolução das gerações demonstraram um melhoramento ao nível da fotoestabilidade, uma actividade insecticida mais potente e uma baixa toxicidade em

mamíferos, bem como uma rápida biotransformação em compostos com reduzida persistência ambiental (BBSRC, consultado a 8/6/2014; Domingues VMF, 2005; Schleier JJ e Peterson RKD,2011).



Figura 1: *Chrysanthemum Cinerariaefolium*

Caracterização

Os piretróides derivados semi-sintéticos e sintéticos são obtidos a partir dos princípios activos presentes nos extractos das flores secas de Crisântemo (flores do piretro) (Corcellas C et al, 2012; WHO, 2005). Estes extractos possuem propriedades insecticidas e são misturas dos seis piretróides naturais, piretrina I e II, cinerina I e II e jasmolina I e II (Samuelsson G, 2004; Nelson, Lewis S. et al,2007; Bruneton J, 1999).

As flores do piretro foram utilizadas como insecticida durante muitos anos, devido à sua acção sob os insectos, à baixa toxicidade em mamíferos, conjugada com o seu curto tempo de semi-vida e actividade de "knock-down" nos insectos voadores, manifestada na rápida descoordenação e impossibilidade de voar. No entanto, o piretro apresenta uma grande instabilidade à luz solar e ao ar, o que diminui a sua eficácia.

Toda a planta contém piretrinas, mas encontra-se em maior quantidade nas flores, sendo estas utilizadas na produção industrial de insecticidas piretróides. A selecção e hibridização levaram a clones com conteúdo a rondar os 2% do peso seco das flores (Samuelsson G, 2004).

Quimicamente, os piretróides são ésteres dos monoterpenos, ácido pirétrico e ácido crisantémico. (Samuelsson G, 2004). Com o objectivo de se aumentar a eficácia, foram sintetizados diferentes derivados dos piretróides (Corcellas C et al, 2012).

Nos anos 70, foi feita uma modificação na estrutura química, com o intuito de obter maior estabilidade e potencial insecticida, com a inclusão de átomos de azoto, enxofre e de halogénio às substâncias naturais (Santos MA, 2007).

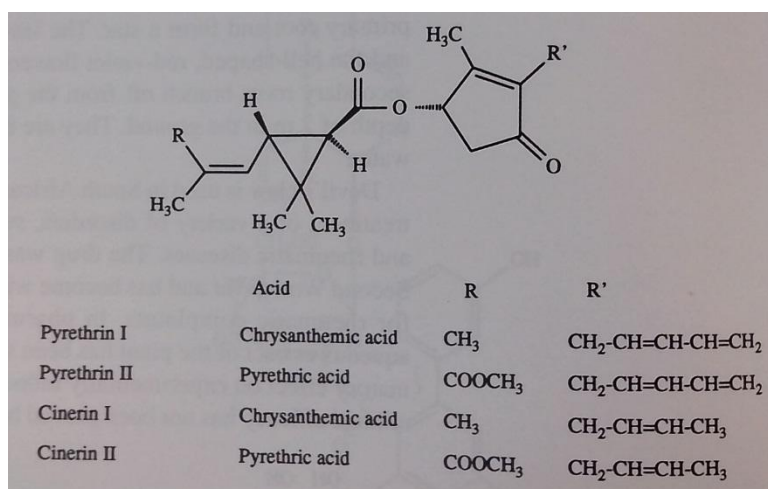


Figura 2: Estrutura dos piretróides (Samuelsson G, 2004)

Os piretróides sintéticos têm uma maior actividade “knock-down” e efeitos repelentes contra insectos (Kawada H et al,2014; Bruneton J, 1999; Nelson, Lewis S. et al, 2007).

As características físico-químicas são determinantes na sua dispersão ambiental, transporte, metabolização e toxicidade. Os piretróides são compostos hidrofóbicos com elevado coeficiente de partilha octanol/água. Apresentam também elevados pontos de ebulição e uma baixa pressão de vapor, o que diminui as possibilidades de volatilização (Schleier JJ, Peterson RKD, 2011).

Os valores de DL₅₀ por via oral em ratos da deltametrina é maior que 5g/Kg e da fenotrina é 10g/Kg (Casarett LJ, Doull J,2008; K indukern, 2008). A labilidade dos insecticidas piretróides exclui a possibilidade de efeitos cumulativos (Bruneton J, 1999).

Apesar da extensa utilização de piretróides existem poucos relatos de envenenamento humano, somente uma dezena de mortes. A maior parte das mortes ocorreu acidentalmente por exposição aos piretróides. A DL₅₀ em ratos por via dérmica é ainda mais baixa, em comparação com a via oral, devido à absorção limitada através da pele (Casarett LJ e Doull J,2008).

Uma vez absorvidos, pode-se observar acumulação nos tecidos lipídicos. (Bruneton J, 1999).

Os piretróides são metabolizados por biotransformação: via hidrólise da ligação éster e oxidação (Robert J, Reigart J, 2013) e consequente conjugação com sulfato ou glucoronido. A hidrólise da ligação éster é catalisada pelas carboxilesterases hepáticas e do plasma. A oxidação por via citocromos P450 (Casarett LJ e Doull J,2008).

Os piretróides sintéticos podem-se dividir em tipo I e tipo II, com base nos sintomas que doses tóxicas geram em ratos (Casarett LJ e Doull J,2008). Do tipo I fazem parte a aletrina, bioaletrina, resmetrina, bifentrina e a permetrina, enquanto do tipo II são exemplos a fenpropatina, Λ -cialotrina, cipermetrina, deltametrina e fenvalerato. Os piretróides tipo II contêm um grupo ciano (CN) na porção fenoxibenzil, e normalmente são mais potentes (Committee on Gulf War and Health,2003; Robert J, Reigart J,2013).

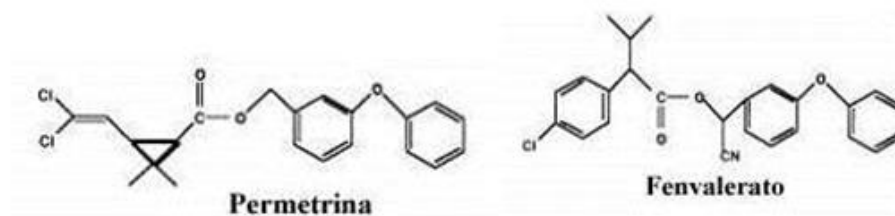


Figura 3: Estrutura molecular de piretróide tipo I (permetrina) e estrutura molecular de piretróide tipo II (fenvalerato).

A Organização Mundial de Saúde especifica as manifestações de toxicidade, isto é, os piretróides do tipo I, são caracterizados pela sua acção principalmente nos nervos periféricos causando a síndrome do envenenamento tipo I ou “Síndrome T”, caracterizada por induzir, em ratos, tremores por todo corpo, comportamento agressivo, aumento da sensibilidade aos estímulos externos, hiperexcitabilidade, ataxia e convulsões. Em mamíferos não roedores causa paralisia progressiva. Os piretróides tipo II agem preferencialmente no sistema nervoso central induzindo a Síndrome da Coreoatetose tipo II ou “Síndrome CS” cujos sintomas de intoxicação em ratos, são hipersensibilidade, salivação abundante, agitação das patas anteriores, movimentos de escavar e tremores periódicos que podem evoluir à coreoatetose, caracterizada por movimentos involuntários resultantes de lesões no sistema nervoso. (Committee on Gulf War and Health,2003; WHO, 2005).

Mecanismo de acção e metabolização dos piretróides

O mecanismo de acção dos piretróides em mamíferos é o mesmo que nos insectos (Casarett LJ e Doull J,2008).

Os piretróides actuam por contacto ou ingestão, afectando o sistema nervoso central e o periférico dos insectos, mesmo em doses reduzidas (Domingues VMF,2005).

Os piretróides ligam-se à subunidade α dos canais de sódio, induzindo uma activação (abertura) dos canais, a despolarização. A despolarização é seguida de inactivação (fechamento) dos canais de sódio. A ligação induzida dos insecticidas piretróides aos canais de sódio leva a um estado de hiperexcitabilidade (Burns CJ et al, 2013; Du Y et al,2013).

Ao atingir o estado de hiperexcitabilidade, os canais de sódio hiperpolarizados são mantidos abertos mais tempo, permitindo a mais iões sódio atravessarem e despolarizarem a membrana neuronal.

No geral, os piretróides tipo II ou ciano-piretróides atrasam a inactivação dos canais de sódio durante mais tempo que os compostos do tipo I, como a permetrina. Os compostos do tipo I prolongam a abertura dos canais durante o tempo suficiente para causar potenciais de acção repetidos. Os compostos do tipo II mantêm os canais de sódio abertos por períodos de tempo tão longos, até se tornar impossível uma nova geração de potencial. Acredita-se que as diferenças no tempo de abertura dos canais de sódio, estão na origem das diferenças observadas entre os síndromes T e CS (Casarett LJ e Doull J,2008).

Somente os piretróides tipo II têm efeito sobre o neurotransmissor ácido γ -aminobutírico (GABA). Os compostos tipo II ligam-se e inibem os canais de cloro GABA-A embora em concentrações maiores do que as que são necessárias para afectar os canais de sódio. Acredita-se que este efeito contribui para as convulsões que acompanham envenenamentos severos com piretróides tipo II (Burns CJ et al, 2013 ; Du Y et al,2013; Casarett LJ e Doull J,2008; Domingues VMF,2005).

Os piretróides são metabolizados via hidrólise da ligação éster e oxidação (Robert J, Reigart J, 2013). A hidrólise da ligação éster é catalisada pelas carboxilesterases hepáticas e do plasma. A oxidação por via citocromos P450 (Casarett LJ, Doull J,2008). O tempo de semi-vida nos diferentes compostos de piretróides varia numa gama entre 6,4 e 16,5 horas nos humanos, com eliminação total em cinco dias. De

uma maneira geral, os metabolitos formados são eliminados na urina e são excretados na forma de álcoois, fenóis, ácidos carboxílicos, sulfatos, glucoronidos e conjugados glucósidos (Domingues VMF,2005).

Normalmente as formulações com piretróides têm um agente sinérgico, habitualmente o butóxido de piperonilo (Committee for medicinal products for veterinary use, 1999). Estes agentes sinérgicos actuam pela inibição da carboxilesterase, que permite aos insectos metabolizar, em pequena escala, os piretróides. A adição de um agente sinérgico permite aumentar a potência dos piretróides entre 10 a 300 vezes (Burns CJ et al, 2013; Domingues VMF,2005).

Estas vias metabólicas, presentes nos mamíferos contrastam com a não metabolização nos insectos (Domingues VMF,2005).

Toxicidade dos piretróides

A temperatura influencia os mecanismos da toxicidade, a actividade insecticida e os efeitos nos sistemas ecológicos.

Temperatura

A temperatura é um factor que influencia a actividade dos insecticidas piretróides (Schleier JJ e Peterson RKD, 2011).

Relacionando a actividade dos insecticidas piretróides, com a temperatura, diversos estudos demonstram que os insecticidas piretróides tipo I, ligam-se mais fortemente aos canais de sódio dos insectos a temperaturas mais baixas, que em temperaturas mais altas, resultando numa actividade insecticida mais potente (Gupta R, 2007). A temperaturas mais elevadas, a ligação aos canais de sódio torna-se mais fraca, verificando-se uma menor toxicidade. (Khan HAA e Akram W, 2014; Schleier JJ e Peterson RKD, 2011).

No entanto, estudos mostram a excepção nos piretróides do tipo II. Estes, ao contrário dos piretróides tipo I têm maior actividade insecticida, com o aumento da temperatura (Khan HAA e Akram W, 2014; Schleier JJ e Peterson RKD, 2011).

Os piretróides são os únicos insecticidas recomendados para impregnação de mosquiteiros, vulgarmente utilizados em países tropicais. Glunt K e colaboradores relatam que a deltametrina e a cipermetrina são usadas em 11 de 13 (ou 85%), mosquiteiros com insecticidas de longa duração (long-lasting insecticidal net- LLINs), tendo observado um aumento da actividade insecticida com o aumento da temperatura, sendo mortal em algumas espécies de insectos (Glunt K et al, 2013).

Esta avaliação permite a possibilidade de escolha do insecticida mais adequado de acordo com a altura do ano e o local de utilização.

Efeitos adversos

A utilização de pesticidas causa efeitos tóxicos nos sistemas ecológicos.

Efeitos adversos no meio ambiente

De uma maneira geral, a circulação dos tóxicos, é feita entre o ar, a água e o solo. Os piretróides são disseminados no meio ambiente, por exemplo por pulverização na agricultura e concentrados em tecidos adiposos por serem lipofílicos.

Os piretróides podem passar para a cadeia alimentar e, por fim atingir os seres humanos. Podem-se considerar três fontes: a contaminação do solo e da água; o processo de fabricação e os produtos aplicados em vegetais e animais (Lu FC, 2003).

Os piretróides têm um baixo tempo de semi-vida, não havendo persistência no meio ambiente. A fotólise é uma via de degradação significativa para piretróides no solo, e é influenciada pelas características deste. Condições experimentais, indicam que o tempo de semi-vida do esfenvalerato num solo à luz solar é de 7,8-100,0 dias, enquanto que num solo em ambiente escuro é de 150,0-553,4 dias. O esfenvalerato é um ciano-piretróide dos de mais difícil degradação (Palmquist K et al, 2012).

Efeitos adversos em animais

Os piretróides ao entrarem em circulação nos sistemas ecológicos atingem organismos não-alvo.

Os estudos toxicológicos confirmaram que a toxicidade para mamíferos é baixa. Como já referido, a toxicidade para mamíferos é baixa. indicam um baixo potencial de bioacumulação e desintoxicação (Palmquist K et al, 2012).

Não se observam sintomas de toxicidade em aves expostas a piretróides. (Palmquist K et al, 2012).

No meio aquático, estudos revelam que os piretróides são altamente tóxicos, alterando o comportamento das espécies, como peixes e anfíbios. Para o peixe japonês, *Oryzias latipes*, a concentração na água ($\mu\text{g/L}$) de piretróides, 1 $\mu\text{g/L}$ de deltametrina ou 1 $\mu\text{g/L}$ de cipermetrina, são suficientes para afectar a locomoção do peixe. Outros exemplos, que revelam alteração de comportamento por exposição aos piretróides, ao nível da locomoção e reprodução observam-se nos: *Danio rerio*, *Lepomis macrochirus*; *Channa punctatus* e a *Oncorhynchus mykiss*. (Palmquist K et al, 2012)

Efeitos adversos em Humanos

Os sinais e sintomas de envenenamento podem ocorrer em diversas formas. Os sintomas da exposição aguda aos piretróides podem durar até dois dias. Os piretróides podem agir como alérgenos respiratórios e da pele, provocando reacções asmáticas e de dermatite de contacto (European Food Safety Authority,2013).

Outros sintomas de toxicidade aguda por inalação incluem espirros, dor de cabeça, náuseas, descoordenação, tremores, convulsões, rubor e inchaço facial, sensação de ardor e comichão. Os sintomas mais severos estão descritos em crianças e em idosos (WHO,2005).

Na exposição ocupacional aos piretróides, o efeito adverso primário por via dérmica, é a parestesia. A condição reverte em cerca de 24 horas. A parestesia é provavelmente devido à actividade repetitiva anormal induzida por piretróides nos terminais nervosos da pele (WHO,2005).

A exposição aos piretróides, por via oral pode resultar em sintomas nervosos, que incluem excitação e convulsões acompanhada de contracção muscular. Em casos extremos, podem levar à morte por paragem respiratória (WHO,2005).

Resistência

O uso intensivo de piretróides no controlo de vectores pode provocar resistências nos mosquitos aos efeitos insecticidas (Du Y et al, 2013). A resistência inicial aos piretróides ocorreu principalmente por uma re-selecção de um mecanismo antigo de resistência ao DDT, devido a estes compostos possuírem o mesmo mecanismo de acção (Hemingway J, 2014; Ndiath M et al, 2014). De um modo geral, o desenvolvimento da resistência dos insectos aos piretróides depende da quantidade e da frequência da aplicação do insecticida, para além das características inerentes às espécies expostas (Schleier JJ e Peterson RKD, 2011).

Tem duas formas:

1. Resistência não metabólica, através da redução da sensibilidade e na redução dos canais de sódio (Schleier JJ e Peterson RKD, 2011; Abdalla et al, 2014);
2. Resistência metabólica via desintoxicação enzimática. (Schleier JJ e Peterson RKD, 2011; Abdalla et al, 2014; Strobe C et al, 2014).

As principais formas de resistência não metabólica são as mutações *kdr* e *rock-kdr*.

A resistência *kdr* é provocada por um gene recessivo e caracterizada pela resistência ao efeito “knock-down”, tendo sido relacionada com mudanças estruturais nos canais de sódio, nomeadamente na diminuição da sensibilidade destes canais ao insecticida (Schleier JJ e Peterson RKD, 2011; Abdalla et al, 2014). O principal vector do dengue, *Aedes aegypti* e o da malária, *Anopheles gambiae*, são exemplos desta mutação. No vector *Anopheles gambiae* ocorrem duas mutações pontuais na posição de aminoácido 1014 nos canais de sódio, resultando numa substituição de uma leucina para fenilalanina (1014F), ou uma leucina para serina (1014S) o que origina a insensibilidade aos piretróides e resistência “knock-down” (Kawada H et al, 2014; Abdalla H et al, 2014; Strobe C et al, 2014).

As espécies que apresentam a mutação *rock-kdr* são consideradas uma nova estirpe altamente resistente a piretróides (Schleier JJ e Peterson RKD, 2011). Apresentam uma alteração reduzida da actividade desintoxicante (Brito LP, 2013).

Os mecanismos de resistência metabólica estão ainda pouco esclarecidos. A resistência metabólica está geralmente associada a três famílias de enzimas: as monoxigenases do citocromo P450, carboxilo/ colinesterases e transferases da glutathione-S, que são responsáveis pela desintoxicação e com presença de níveis

elevados (Abdalla et al, 2014). A resistência metabólica pode ser reduzida através da utilização de um agente sinérgico, mas a resistência não metabólica não pode. (Schleier JJ e Peterson RKD, 2011).

O vector do dengue, *Aedes aegypti*, apresenta a resistência não metabólica e metabólica. A resistência metabólica é consequência da selecção de enzimas desintoxicantes, com expressão alterada, principalmente pela múltipla função das oxidases e das transferases. No entanto, as mutações pontuais no local de acção do piretróide, no sistema nervoso central do mosquito, o canal do sódio, geralmente referem-se a mutações *kdr*.

As estratégias da OMS, recomendadas actualmente, no combate à resistência incluem: a rotatividade de insecticidas com diferentes modos de acção; combinação de intervenções; pulverização-mosaico, que consiste na pulverização do composto A numa área e o composto B em outra área, de modo que algumas populações de mosquitos são expostos a um enquanto que os outros estão expostos a B; aplicação de uma mistura de insecticidas. Estas são as estratégias mais adequadas para pulverização residual de interiores (indoor residual spraying - IRS). Para mosquiteiros com insecticidas de longa duração (long-lasting insecticidal nest- LLINs), existem limitações, porque os piretróides são a única classe utilizada (Awolola et al, 2014; Chang X et al, 2014).

Com o objectivo de proporcionar uma eficácia adicional contra mosquitos resistentes aos piretróides, foram desenvolvidos dois LLINs, através da combinação de um piretróide com o sinergista, butóxido de piperonilo (BPO), conhecido por afectar mosquitos resistentes inibindo as enzimas responsáveis pela degradação das moléculas de piretróides. A primeira combinação LLIN foi o PermaNet ® 3.0, que recebeu uma recomendação da OMS em 2008, baseado na deltametrina. Posteriormente foi desenvolvido outro produto, o OlysetPlus ®, que combina a permetrina com BPO e recebeu em 2012 a recomendação da OMS (Awolola et al, 2014).

Avaliação do uso actual dos piretróides

Ainda que sejam mais caros por unidade de peso em relação a outros pesticidas, os piretróides tornaram-se a classe de insecticidas mais utilizada mundialmente em formulações de controlo de mosquitos (Kawada et al,2014).

A produção mundial de piretro equivale a cerca de 22000 toneladas por ano. O principal produtor é o Quénia (14000 toneladas), mas grandes quantidades vêm também da Tanzânia, Equador e Japão. No Quénia, o número de famílias produtoras é estimada em 85000. As inflorescências são colhidas manualmente e esse trabalho continua por 7-11 meses do ano. As plantações são cooperativas e toda a produção é entregue ao *Pyrethrum Marketing Board* do Quénia, que é responsável pela análise, extracção e exportação dos produtos (Samuelsson G, 2004; Export Processing Zones Authority,2005). Actualmente não há dados oficiais do *Pyrethrum Marketing Board*, não havendo informação completa sobre o volume produzido de piretro.

A maior parte da cultura é extraída com éter de petróleo. O solvente é removido por destilação, deixando um extracto viscoso acastanhado, que é purificado por extracção com metanol, seguido por tratamento com carvão vegetal. O produto assim obtido é utilizado nas pulverizações insecticidas. É habitual para aumentar o efeito dos extractos a adição de compostos que actuam em sinergia, por exemplo, butóxido de piperonilo e sesamolina. Uma pequena parte da cultura é utilizada para a produção de rolos de piretro, que são queimados nas habitações e que dão um fumo insecticida contendo piretróides. (Chemical Watch Factsheet, consultado a 10/4/2014; Committee for medicinal products for veterinary use,1999; Samuelsson G, 2004)

O uso de insecticidas é indispensável para o aumento da produtividade na agricultura e na agro-pecuária. Na agricultura, no controlo de insectos em plantações, culturas especialmente vegetais, grãos armazenados (Burns CJ et al, 2013). Na agro-pecuária no controlo dos vectores de doenças e parasitas. A utilização de insecticidas piretróides pode originar resíduos nas culturas, à data da colheita. Caso tal se verifique, importa que o seu nível seja aceitável para os consumidores. Esse nível aceitável no qual se baseia a avaliação de risco tem um valor que não deve ser ultrapassado e designa-se Limite Máximo de Resíduo (LMR). Este garante a salvaguarda da saúde do consumidor, assegura a comercialização dos géneros tratados e viabiliza a Boa Prática Fitossanitária (BPF) autorizada (onde entram a dose, o número de tratamentos e o Intervalo de Segurança) (Simões J, 2005).

Piretróides autorizados	Utilização recomendada e intervalo de segurança
Acrinatrina	3 dias : alho, cebola, feijoeiro, meloeiro, pepino, pimenteiro e tomateiro 14 dias : ameixeira, cerejeira e pessegueiro 21 dias : macieira, pereira e videira, não efectuando em videira mais de uma aplicação.
Alfa-Cipermetrina	3 dias : morangueiro 7 dias : abóbora, alface, beringela, cebola, couves-de-repolho, ervilheira, faveira, feijoeiro, melancia, meloeiro, pepino, pimenteiro, tomateiro e videira 14 dias : batateira, beterraba, couves-de-folhas e milho 42 dias : centeio, cevada e trigo.
Beta- Ciflutrina	3 dias : tomateiro 7 dias : couves (excepto couve-rábano) aplicando nestas apenas ao ar livre e em macieira e pereira 14 dias : batateira, beterraba sacarina, milho e videira
Bifentrina	3 dias : feijoeiro, meloeiro, morangueiro e tomateiro 7 dias : batateira, cerejeira e pessegueiro 21 dias : macieira e pereira.
Ciflutrina	3 dias : tomateiro 7 dias em couves (excepto couve-rábano) aplicando nestas apenas ao ar livre 7 dias : macieira e pereira 14 dias : batateira, milho e videira.
Cipermetrina	2 dias : couves de cabeça e de inflorescência, meloeiro, pepino, pimenteiro e tomateiro 7 dias : couves de folha e pereira 14 dias :batateira e videira.
Deltametrina	3 dias : alface ao ar livre (não aplicar em alface em estufa), morangueiro e tomateiro 7 dias : batateira, cerejeira, couves, ervilheira, faveira, feijoeiro, macieira, oliveira, pereira, pessegueiro e videira 30 dias : cereais (excepto milho).
Esfenvalerato	3 dias : tomateiro 7 dias : batateira 14 dias : macieira, pereira e videira 28 dias : algodão, centeio, cevada, trigo e tritcale 42 dias : colza.
Lamba-Cialotrina	3 dias : morangueiro, pimenteiro e tomateiro 7 dias : alface, ameixeira, beterraba sacarina, citrinos, couves, damasqueiro, feijoeiro, macieira, nectarinas, oliveira, pereira, pessegueiro e videira 14 dias : batateira 28 dias : trigo, aveia e cevada 56 dias : arroz 60 dias :milho.
Tau-Fluvinato	7 dias : pessegueiro 21 dias : videira 90 dias : macieira e pereira
Teflutrina	não é necessário em milho, devido à época de aplicação

Tabela 4: Piretróides e os intervalos de segurança recomendados em Portugal- Directiva 2005/396/CE. (Cavaco M e Henriques M, 2013)

Piretróides Resíduos (mg/Kg)	Maçãs	Bananas	Cenouras	Alface	Laranjas	Pêssegos	Morangos	Batatas
Bifentrina	0.3	0.1	0.05	2	0.1	0.2	0.5	0.05
Ciflutrina	0.2	0.02	0.02	1	0.02	0.3	0.02	0.04
Cipermetrina	1	0.05	0.05	2	2	2	0.07	0.05
Deltametrina	0.2	0.05	0.05	0.5	0.05	0.1	0.2	0.2
Lambda- Cialotrina	0.1	0.1	0.02	1	0.2	0.2	0.5	0.02
Tau-Fluvinato	0.1	0.01	0.02	0.3	0.1	0.1	0.5	0.01
Teflutrina	0.05	0.05	0.05	0.05	0.01	0.05	0.05	0.01

Tabela 5: Limite máximo de resíduos (mg/Kg) de piretróides detectados em alguns alimentos
(EU pesticide database - Regulation (EC) No 396/2005)

Piretróides Resíduos (mg/Kg)	Maçãs	Bananas	Cenouras	Alface	Laranjas	Pêssegos	Morangos	Batatas
Bifentrina	0.0140	0.0127	0.0117	0.0182		0.0152	0.0133	0.0135
Ciflutrina	0.0292	0.0132	0.0121	0.0354		0.0267		
Cipermetrina	0.0303	0.0193		0.0329	0.0217	0.0313	0.0262	
Deltametrina	0.0225		0.0185	0.0246	0.0182	0.0238	0.0192	
Lambda- Cialotrina	0.0134		0.0101	0.0171	0.0125	0.0160	0.0142	
Tau-Fluvinato	0.0122			0.0149	0.0125	0.0115	0.0137	
Teflutrina			0.0124					0.0090

Tabela 6: Concentração média de resíduos (mg/Kg) em alguns alimentos (European Food
Safety Authority, 2013)

Piretróide	IDA (mg/Kg por dia)	IDA ano de avaliação
Bifentrina	0.015	2011
Ciflutrina	0.003	2003
Cipermetrina	0.05	2005
Deltametrina	0.01	2003
Esfenvalerato	0.02	2000
lambda-Cialotrina	0.005	2001
tau-Fluvalinato	0.005	2010
Teflutrina	0.005	2010

Tabela 7 : Valores de ingestão diária aceitável (IDA- mg/Kg por dia) quando exposição crónica aos insecticidas piretróides na alimentação (European Food Safety Authority, 2013)

Utilização a nível veterinário em grandes e pequenos animais

Os piretróides são utilizados no combate a ectoparasitoses, incluindo as provocadas por carraças, pulgas e piolhos em animais (Niesink R et al, 1995).

A prevenção da Leishmaniose em cães pode ser conseguida através de uma vacina canina eficaz contra *L. infantum* associada a um produto veterinário de aplicação tópica, que inclui piretróides, permetrina ou deltametrina com um efeito altamente repelente contra flebótomos (Liénard E et al, 2013).

Nas ovelhas, a febre transmitida por carraças, *Anaplasma phagocytophilum*, pode ser tratada profilaticamente com o piretróide flumetrina (BayticolW, Bayer) (Stuen S, 2012).

A ciflutrina é um piretróide tipo II utilizado como acaricida. É autorizado para uso em medicamentos de uso veterinário, tal como a solução 1% pour-on em óleo mineral para uso em bovinos de todas as idades para o controle de moscas e tabanídeos (Dosagem: 10 ml / animal, de aproximadamente 100 mg ciflutrina; 0,2 a 0,5 mg / kg de peso corporal) (Committee for medicinal products for veterinary use, 2009).

O comité para os produtos medicinais de uso veterinário, criado pela Agência Europeia do Medicamento, também referencia o butóxido de piperonil como sinergista em formulações de uso veterinário. É utilizado em champô para cavalos (butóxido de piperonil 0,8g/l em combinação com extracto de piretro 0,4 g/l) para matar e ter efeito repelente em moscas ou infestações com piolhos. Também pode ser utilizado como

loção (butóxido de piperonil 5g/l e extracto de piretro 4g/l) no controlo da infestação por mosquitos *Culicoides* (Committee for medicinal products for veterinary use, 1999).

Campanhas de saúde pública

Os piretróides podem ser veiculados em fumigadores para defesa do homem, contra a doença das chagas, no combate à malária e ao dengue (WHO, 2005). As medidas preventivas no combate à malária recomendadas pela OMS incluem procedimentos anti vectoriais, tais como a IRS e LLINs (Ndiath M et al, 2014; Deletre E et al, 2013).

Globalmente, os piretróides compreendem 40% dos insecticidas utilizados actualmente para a pulverização residual de interiores contra os vectores da malária. São utilizados na impregnação em mosquiteiros devido à sua segurança, efectividade e custo efectivo (Awolola S et al, 2014). A OMS adoptou o uso de LLINs (Ndiath M et al, 2014) como a principal estratégia para o controlo da malária, sendo os piretróides a única classe de insecticidas utilizada (Kawada H et al, 2014; WHO, 2005).

Uma das vantagens do uso de piretróides em LLINs é o seu efeito repelente (Kawada H et al, 2014; Deletre E et al, 2013). O grande impulso na última década para reduzir a carga global da malária tem sido a distribuição de mosquiteiros tratados com insecticidas piretróides e um aumento na cobertura de IRS. Isso reduziu as mortes por malária em um terço (Hemingway J, 2014; Ndiath M et al, 2014).

São utilizados em ambientes domésticos, na desinfecção de residências, sendo as formulações frequentemente mais utilizadas em países em desenvolvimento para o controlo de pragas e erradicação de vectores ou insectos causadores de doenças; são também considerados pela OMS seguros para desinfecção de aeronaves (WHO, 2005).

IRS	LLNIs	Desinfecção de aeronaves
alfa-cipermetrina bifentrina ciflutrina deltametrina etofenprox lambda-cialotrina	alfa-cipermetrina ciflutrina deltametrina etofenprox lambda-cialotrina permetrina	permetrina d- fenotrina

Tabela 8: Piretróides considerados seguros na utilização em IRS, LLNIs e desinfecção de aeronaves (WHO,2005)

Devido à sua baixa toxicidade para o Homem e sua rápida e eficaz acção insecticida, são amplamente utilizados como insecticidas domésticos e nas formulações de loções e champôs anti- pediculose e antiparasitários.

A pediculose e a escabiose são causadas por ectoparasitas. O prurido é o sintoma mais comum em pessoas com uma destas condições. Em relação à pediculose, entre outras substâncias farmacológicas a loção de permetrina a 1% (*Nix*) é recomendada como tratamento de primeira linha. Na escabiose, é recomendado como tratamento de primeira linha um creme de permetrina a 5% (Gunning K et al, 2012).

Conclusões

A utilização dos insecticidas tradicionais, organoclorados, organofosforados e carbamatos revelou acumulação na cadeia alimentar e um impacto ambiental muito negativo.

Os insecticidas naturais têm sido considerados como alternativas vantajosas aos tradicionais. Os piretróides presentes no *Chrysanthemum cinerariaefolium* foram o objecto de estudo do presente trabalho.

As propriedades dos piretróides naturais, nomeadamente a sua baixa toxicidade para com os mamíferos e eficácia como insecticidas motivaram o desenvolvimento de compostos derivados semi-sintéticos e sintéticos na busca de produtos mais eficazes e com menos riscos.

A síntese dos primeiros piretróides sintéticos fotoestáveis, o fenvalerato e a permetrina, levaram ao aumento da sua utilização no controlo de mosquitos.

Os piretróides sintéticos foram classificados de acordo com a toxicidade. Os piretróides tipo I ou Síndrome T caracterizada por pequenos tremores e os de tipo II ou Síndrome CS, caracterizada por coreoatetose e salivação.

Os piretróides actuam na transmissão nervosa, como moduladores dos canais de sódio. A diferença entre os piretróides do tipo I e II está na intensidade do efeito, mais pronunciado para os piretróides do tipo II. Os sintomas de intoxicação por piretróides nos insectos desenvolvem-se rapidamente, resultando em transmissão de impulsos repetitivos, hiperexcitabilidade, paralisia e morte.

A temperatura no momento da utilização é um factor que influencia a eficácia destes compostos. A actividade insecticida de cada tipo de piretróide varia com a temperatura: os piretróides tipo I têm uma actividade insecticida mais pronunciada, a temperaturas mais baixa. Os piretróides tipo II têm uma maior actividade insecticida quando aumenta a temperatura. A eficácia de ambos os piretróides possibilita a escolha do melhor piretróide em função da época do ano e do local.

A utilização dos piretróides sintéticos trouxe benefícios para os sistemas ecológicos, devido aos seus tempos de semi-vida curtos e menor impacto toxicológico. Não sendo tóxicos para os mamíferos, têm no entanto, impacto no meio aquático provocando a morte de peixes e anfíbios, observando-se também deficiências na sua locomoção e reprodução.

Os insectos criaram resistências não metabólicas (*kdr* e *rock-kdr*) e metabólicas (oxidases, transferases, esterases) aos insecticidas piretróides, diminuindo a eficácia do efeito “knock-down” e da repelência. Contudo, a adição de um agente sinérgico permite aumentar a potência dos piretróides entre 10 a 300 vezes e a rotação dos insecticidas, são estratégias no combate à perda de eficácia.

O uso de insecticidas é indispensável para o aumento da produtividade agrícola. A European Food Safety Authority determinou: os intervalos de segurança na utilização dos piretróides em culturas, a ingestão máxima diária por um indivíduo (mg/Kg) e os limites máximos permitidos de resíduos do insecticida. Os ciano-piretróides são os derivados que apresentam os limites de tolerância menores.

Os piretróides são os insecticidas recomendados pela OMS no controlo de vectores de doenças tropicais, como a malária e o dengue, nomeadamente na IRS e LLNIs e na desinfecção de aviões. São utilizados a nível veterinário e como insecticidas domésticos e nas formulações de loções e champôs anti- pediculose e antiparasitários.

Bibliografia

- Abdalla H et al; Insecticide resistance in *Anopheles arabiensis* in Sudan: temporal trends and underlying mechanisms; Parasites and Vectors 2014.
- Awolola S et al; Impact of PermaNet 3.0 on entomological indices in an area of pyrethroid resistant *Anopheles gambiae* in south-western Nigeria; Parasites and Vectors 2014.
- Bioscience for the future (BBSRC), The history of pyrethroid insecticides; consultado a 8/6/2014
- Brito PL et al; Assessing the Effects of *Aedes aegypti* *kdr* Mutations on Pyrethroid Resistance and Its Fitness Cost; Plos one, 2013.
- Bruneton J; Pharmacognosy: Phytochemistry Medicinal Plants, 2nd edition; Lavoisier publishing, 1999
- Cavaco M e Henriques M; Guia dos produtos fitofarmacêuticos- Lista dos Produtos com venda autorizada; Ministério da agricultura, do mar, do ambiente e do ordenamento do território, Direção- geral de alimentação e Veterinária, 2013
- Chang X et al; Multiple Resistances and Complex Mechanisms of *Anopheles sinensis* Mosquito: A Major Obstacle to Mosquito- Borne Diseases Control and Elimination in China; Plos One 2014.
- Casarett LJ e Doull J; Casarett and Doull's toxicology : the basic science of poisons, 7th ed, 2008
- Chemical Watch Factsheet: Synthetic Pyrethroids; www.beyondpesticides.org, consultado a 10/4/2014.
- Chen J et al; Improved Mitochondrial Function Underlies the Protective Effect of Pirfenidone against Tubulointerstitial Fibrosis in 5/6 Nephrectomized Rats; Plos one , 2013
- C.J. Burns et al; Pesticide exposure and neurodevelopmental outcomes: review of the epidemiologic and animal studies; Journal of Toxicology and Environmental Health, 2013
- Committee for medicinal products for veterinary use, Cyfluthrin, European Medicines Agency, 2009
- Committee for medicinal products for veterinary use, Piperonyl Butoxide, European Medicines Agency, 1999
- Committee on Gulf War and Health: Literature Review of Pesticides and Solvents: National Research Council. Gulf War and Health: Volume 2. Insecticides and Solvents. Washington, DC: The National Academies Press, 2003.

Corcella C et al; Pyrethroids in human breast milk: Occurrence and nursing daily intake estimation; Environment International, 2012

Deletre E et al; Repellent, Irritant and Toxic Effects of 20 Plant Extracts on Adults of Malaria Vector *Anopheles gambiae* Mosquito; Plos one, 2013.

Domingues VMF; Utilização de um produto natural (cortiça) como adsorvente de pesticidas piretróides em águas; Dissertação apresentada para obtenção do grau de Doutor em Engenharia Química, 2005.

Du Y et al; Molecular evidence for dual pyrethroid-receptor sites on a mosquito sodium channel, PNAS 2013

Dunn C et al; Intralipid Fat Emulsion Decreases Respiratory Failure in a Rat; Acad Emerg Med. 2012

EU pesticide database; http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/?event=homepage, consultado a 5/7/2014

European Food Safety Authority; Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance pyrethrins; EFSA Journal, 2013

European Food Safety Authority; The 2010 European Union Report on Pesticide Residues in Food; EFSA Journal, 2013

Export Processing Zones Authority; Kenya pyrethrum Industry, 2005

Fox G; Wildlife As Sentinels of Human Health Effects in the Great Lakes–St. Lawrence Basin; Environmental Health Perspectives, 2001

Glunt K et al; Chemicals, Climate, and Control: Increasing the Effectiveness of Malaria Vector Control Tools by Considering Relevant Temperatures; PLOS Pathogens, 2013

Gunning K et al; Pediculosis and Scabies: A Treatment Update; American Academy of Family Physicians 2012.

Gupta R; Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles; Academic press, 2007

Hemingway J; The role of vector control in stopping the transmission of malaria: threats and opportunities; The Royal Society 2014.

Hilgenkamp K; Environmental Health: Ecological perspectives; Jones and Barlett Publishers, Inc, 2006 (pag 123,124,125)

Jurewicz J et al; Chemical exposure early in life and the neurodevelopment of children – an overview of current epidemiological evidence; Annals of Agricultural and Environmental Medicine, 2013

K indukern; ficha de informações sobre produtos químicos deltametrina 98%, Brasil, 2008

Kawada H et al; Insecticidal and repellent activities of pyrethroids to the three major pyrethroid-resistant malaria vectors in western Kenya, Parasites and Vectors 2014.

Khan HAA, Akram W: The Effect of Temperature on the Toxicity of Insecticides against *Musca domestica* L.: Implications for the Effective Management of Diarrhea; Plos one, 2014.

Kwak Su-Jin et al; Drosophila Adiponectin Receptor in Insulin Producing Cells Regulates Glucose and Lipid Metabolism by Controlling Insulin Secretion; Plos One, 2013

Lee Duk-Hee et al; Association of Organochlorine Pesticides with Peripheral Neuropathy in Patients with Diabetes or Impaired Fasting Glucose; American Diabetes Association, 2008

Liénard E et al; Efficacy of dinotefuran, permethrin and pyriproxyfen combination spot-on on dogs against *Phlebotomus perniciosus* and *Ctenocephalides canis*; Parasitol Res 2013.

Lu, Frank C.; Lu's Basic Toxicology ; 4^a Ed; Taylor & Francis e-Library, 2003.

Mayer B; How much nicotine kills a human? Tracing back the generally accepted lethal dose to dubious self-experiments in the nineteenth century; Springer, 2013

Ndiath M et al; How the Malaria Vector *Anopheles gambiae* Adapts to the Use of Insecticide-Treated Nets by African Populations; Plos One 2014.

Nelson, Lewis S. et al; Handbook of Poisonous and Injurious Plants; 2nd ed. Springer, 2007

Niesink R et al; Toxicology Principles and Applications; CRC Press, 1995

Nowell L et al; Pesticides in Stream Sediment and Aquatic Biota; Lewis Publishers, 1999

Palmquist K et al; Pyrethroid Insecticides: Use, Environmental Fate, and Ecotoxicology; 2012 www.intechopen.com consultado em Abril 2014.

Robert J e Reigart J; Recognition and Management of Pesticide Poisonings: 6th Edition; United States Environmental Protection Agency , 2013

Samuelsson G; Drugs of natural origin; 5^aEd.; Suécia: Swedish Pharmaceutical Press, 2004.

Santos MA et al; Piretróides- Uma Visão Geral; Alim, Nutr, Araraquara v.18,n.3, p.339-349, jul./set. 2007

Schleier JJ e Peterson RKD; Chapter 3- Pyrethrins and Pyrethroid Insecticides; RSC Green Chemistry No.11; Royal Society of Chemistry 2011.

Simões J; Utilização de produtos fitofarmacêuticos na agricultura; Sociedade Portuguesa de Inovação Consultadoria Empresarial e Fomento da Inovação, 2005

Stine K e Brown T; Principles of Toxicology; Lewis Publishers, 1996

Strode C et al; The Impact of Pyrethroid Resistance on the Efficacy of Insecticide-Treated Bed Nets against African Anopheline Mosquitoes: Systematic Review and Meta-Analysis; Plos medicine 2014.

Stuen S et al; Prophylactic treatment with flumethrin, a pyrethroid (BayticoW, Bayer), against *Anaplasma phagocytophilum* infection in lambs; Acta Veterinaria Scandinavica 2012.

Volák J e Stodola J; Plantas medicinais; Editorial inquérito, 1990

World Health Organization (WHO) ; A Review of Selected Persistent Organic Pollutants, 1995

World Health Organization (WHO) , Safety of Pyrethroids for Public Health Use, 2005.

Ye M et al; Occupational Pesticide Exposures and Respiratory Health; Int. J. Environ. Res. Public Health, 2013

Yoo Seok-Ju et al; Airborne Nicotine Concentrations in the Workplaces of Tobacco Farmers; J Prev Med Public Health, 2014

Zhao Y et al; Fundamental study of degradation of dichlorodiphenyltrichloroethane in soil by laccase from white rot fungi; Int. J. Environ. Sci. Tech., Spring,2010