

INSETICIDAS ANTAGONISTAS DO GABA: POTENCIALIDADES E RISCOS PARA O MANEJO INTEGRADO DE PRAGAS

Marcos Massuo Kashiwaqui¹ e Julio César Guerreiro¹

¹Universidade Estadual de Maringá - UEM, Campus de Umuarama. Programa de Pós Graduação em Ciências Agrárias, Departamento de Ciências Agronômicas. Estrada da Paca s/n, CEP: 87500-000, Umuarama, PR. E-mail: mkashiwaqui@yahoo.com.br

RESUMO: Os primeiros inseticidas ciclodienos foram descobertos na década de 40. Estes produtos foram banidos da agricultura, e juntamente com os fenilpirazóis, como fipronil compõem o grupo dos inseticidas que atuam no antagonismo dos efeitos do neurotransmissor GABA. Estes produtos de amplo espectro possuem efeito inseticida sobre inúmeras pragas, que popularizou o uso destes na agricultura, enquanto fipronil pode ser utilizado para tratamento de sementes, fato que permite reduzir relativamente a quantidade de ingrediente ativo no ambiente. Os primeiros produtos desenvolvidos deste grupo apresentam grande persistência ambiental e possuem características de bioacumulação em organismos vivos, por isso são altamente tóxicos. Já fipronil se apresenta menos danoso ao ambiente e seres vivos. Estes produtos são relativamente seletivos aos inimigos naturais. A maioria dos insetos que desenvolveram resistência aos produtos ciclodienos foi verificada resistência do tipo Rdl, por mutação genética. Embora fipronil seja uma molécula relativamente nova também já apresenta relatos de resistência o que indica que o manejo integrado de pragas precisa ser melhor empregado. Os antagonistas dos efeitos do GABA são importantes como alternativa para o manejo integrado de pragas.

PALAVRAS CHAVE: ácido gama amino-butírico, ciclodienos, fipronil

GABA ANTAGONIST PESTICIDES: RISKS AND POTENTIAL FOR INTEGRATED PEST MANAGEMENT

ABSTRACT: The first pesticides cyclodiene were discovered in the 40s. These products were banned along with agriculture and the phenylpyrazoles as fipronil comprise the group of insecticides that act in antagonism of the effects of the neurotransmitter GABA. These products have broad-spectrum insecticide effect on many pests, which popularized the use of these in agriculture, whereas fipronil can be used for seed treatment, a fact that reduces the relative amount of active ingredient in the environment. The first products developed by this group of major environmental persistence and bioaccumulation have characteristics in living organisms, so they are highly toxic to these organisms. Fipronil appears less harmful to the environment and living beings. These products are relatively selective to natural enemies. The most of insects have developed resistance to cyclodiene products was verified Rdl type resistance by genetic mutation. Although fipronil is a relatively new molecule has also been reports of resistance indicating that the integrated pest management needs to be better employed. The effects of GABA antagonists are important as alternative to integrated pest management.

KEYWORDS: gamma amino butyric acid, cyclodienes, fipronil

INTRODUÇÃO

Na agricultura, por conta das características de instabilidade ambiental necessitam de adoção de produtos químicos para a redução de organismos indesejáveis nas lavouras (Zambolin et al., 2003).

Nesse sentido, ao longo do século XX, grande número de moléculas inseticidas foi desenvolvido para essa finalidade, como os produtos ciclodienos e fenilpirazóis. Os primeiros ciclodienos descobertos foram aldrin e dieldrin, que tiveram grande participação de Julius Hyman, por meio do processo químico conhecido como reação de Diels-Alder (Jorgenson, 2001), endosulfan foi desenvolvido pela Farbwerke Hoechst AG (Gupta e Gupta, 1979). Já em 1987, o primeiro fenilpirazol (fipronil) foi desenvolvido pela Rhône-Poulenc Agro Company (FAO, 2009).

Os primeiros ciclodienos aldrin, dieldrin e endrin, assim como outros produtos organoclorados foram proibidos em alguns países do mundo já na década de 70 após conhecimento acerca das características de persistência ambiental desses produtos (CETESB, 2008). No Brasil, atualmente somente os fenilpirazóis tem registro para uso na agricultura.

Os ciclodienos e fenilpirazóis, dentre outros, atuam pelo mesmo mecanismo de ação e são conhecidos como antagonistas de canais de cloro mediados pelo ácido gama amino-butírico (GABA) (Zambolin et al., 2003). Fipronil, além de interferir nos canais de cloro mediado por GABA, interfere nesses canais pela ação de glutamato (Narahashi et al., 2007).

Estes produtos possuem amplo espectro de ação, com utilização em diversas culturas agrícolas. No caso de fipronil extensamente utilizado para aplicações via solo, modalidade de uso que permite boa eficiência com doses relativamente menores que aplicações foliares (Ávila e Gomez, 2003).

Essas substâncias, especialmente os ciclodienos que pelas suas características físico-químicas conferem alta persistência associada à característica de bioconcentração, são altamente tóxicos aos seres vivos, inclusive ao homem.

Os produtos ciclodienos clorados eram considerados seletivos ou não muito tóxicos aos inimigos naturais, neste mesmo sentido os fenilpirazóis, como fipronil, apresentam maior seletividade a esses organismos, além disso, pela forma de utilização,

através do tratamento de sementes observa-se ainda maior segurança para o aplicador, e inimigos naturais.

O principal mecanismo de resistência de insetos a inseticidas que atuam bloqueando os canais de cloro é chamado de ‘resistência a dieldrin’ (Rdl) e compreende cerca de 60% dos casos de resistência de insetos aos produtos ciclodienos (Ffrench-Constant, 1994). Embora fipronil seja um produto relativamente recente e esteja associado a outro mecanismo de ação, existem relatos de desenvolvimento de resistência (Souza et al., 2014).

Portanto, o objetivo desta revisão bibliográfica é conhecer os riscos e potencialidades que envolvem produtos do grupo dos antagonistas do GABA, por meio do histórico, modo de ação, utilização, aspectos ambientais, toxicológicos, seletividade e resistência.

HISTÓRICO

O primeiro produto organoclorado descoberto foi DDT (dicloro-difenil-tricloroetano), em 1874 por Zeidler. Entretanto, sua propriedade inseticida foi verificada por Muller, em 1939, na Suíça, iniciando assim o conhecimento dos hidrocarbonetos clorados. As pesquisas sobre este grupo químico foi intensificado por conta dos interesses da segunda guerra mundial, que propiciou a descoberta de outros compostos dentro deste grupo.

Dentre as descobertas que ocorreram neste período estão os primeiros compostos do grupo dos ciclodienos como aldrin, dieldrin, endrin, clordano e heptacloro. Além de outros produtos de ação similares como lindano e toxafeno (Bloomquist, 1993). Estes produtos foram descobertos na década de 40 do século XX, e a descoberta da molécula de endosulfan pela Farbwerke Hoechst AG, em 1954, marca uma das últimas descobertas dos ciclodienos clorados do período (Gupta e Gupta, 1979).

Para o processo de obtenção de aldrin e dieldrin, contou com grande participação intelectual de Julius Hyman, que iniciou o processo de produção e mercadológica destes produtos. A obtenção de aldrin e dieldrin ocorria por meio do processo químico conhecido como reação de Diels-Alder, que deu origem aos nomes dos compostos obtidos (Jorgenson, 2001).

O uso dos clorados foi destacado entre 1950 e 1970, com redução durante a década de 70, devido à proibição destes produtos em diversos países por conta da sua

persistência ambiental (CETESB, 2008). Endosulfan, nos Estados Unidos está em processo de retirada programada do mercado, que iniciou em 2010, e que terá final previsto para 2016 (USEPA, 2010).

No Brasil, a restrição de agrotóxicos organoclorados foi verificada em 1985, por meio da portaria 329/1985 do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) que restringiu o uso de produtos a base de aldrin somente para controle de formigas, cupins, na saúde pública de combate a vetores de agentes etiológicos de moléstias e usos emergenciais na agricultura (MAPA, 1985).

O endosulfan que inicialmente seria proibido juntamente com os outros organoclorados foi reintroduzido, enquadrado para uso emergencial, em culturas como café, cacau, algodão, soja e cana-de açúcar. No entanto, por meio da Resolução-RDC n° 28, de 9 de agosto de 2010, este produto teve retirada do mercado programada, de forma similar ao modelo aplicado nos Estados Unidos, com proibição oficial da comercialização de todos os produtos à base de endosulfan em 31 de julho de 2013 (ANVISA, 2010).

Embora o uso de produtos ciclodienos tenha sido generalizado, isto ocorreu sem maiores conhecimentos sobre seu modo de ação, uma vez que grande parte dos avanços acerca da ação destes produtos que atuam antagonizando os efeitos do ácido gama-aminobutírico (GABA) por meio do bloqueio do canal de cloreto aconteceu a partir do início da década de 1980 (Bloomquist, 1993).

O fipronil foi o primeiro produto comercial do grupo dos fenilpirazóis e chegou ao mercado na década de 90 do século XX. Foi desenvolvido pela Rhône-Poulenc Agro Company (atual Bayer Cropscience) em 1987. Posteriormente, a Basf AG comprou os direitos sobre registro, produção e distribuição desta molécula em vários países da Europa, Ásia e Américas (FAO, 2009). Pelo seu modo de ação semelhante aos ciclodienos, os fenilpirazóis são considerados a segunda geração de inseticidas que antagonizam os efeitos do GABA bloqueando o canal de cloro (Ikeda et al., 2001).

MODO DE AÇÃO

O ácido gama-aminobutírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibidor no sistema nervoso central. Os ciclodienos e fenilpirazóis, dentre outros, atuam pelo mesmo mecanismo de ação e são conhecidos como antagonistas de canais de cloro mediados por GABA.

Em situação normal, ocorre à ligação de GABA ao seu receptor pós-sináptico, essa ligação confere permeabilidade à membrana nos canais de cloro propiciando a passagem dos íons cloreto (Cl^-), que desencadeia o mecanismo inibitório do sistema nervoso central do inseto. Com isso, ocorre a redução da excitação e o restabelecimento do equilíbrio do potencial eletroquímico (Bloomquist, 1993).

Os inseticidas deste grupo, ao se ligarem aos receptores do canal de cloro, impedem a ativação pelo GABA impedindo o fluxo de íons cloreto através da membrana, com isso, a ausência de inibição sináptica se mantém causando hiperexcitação do sistema nervoso central (Bloomquist, 1993).

No caso do fenilpirazól (fipronil), além da ação de bloqueio dos receptores de GABA, interferem também na ação do glutamato nos canais de cloro (Narahashi et al., 2007).

UTILIZAÇÃO

Os antagonistas de canais de cloro mediados por GABA são descritos como inseticidas de amplo espectro de ação.

Os primeiros inseticidas ciclodienos, como aldrin, dieldrin eram utilizados para controle de pragas nas culturas de algodão e milho, além do controle de cupins e formigas, enquanto o uso de endrin foi verificado em culturas de algodão, arroz e cana-de-açúcar, além da utilização como rodenticida (CETESB, 2008).

Endosulfan é um inseticida e acaricida ainda usado em muitos países do mundo. Nos Estados Unidos, em 2010, quando foi oficializada, por atos legislativos, a retirada programada do mercado, que se estende até 2016, ainda era utilizado em mais de 40 culturas dentre olerícolas, frutíferas, algodão e plantas ornamentais, com retirada programada do mercado até 2016 (USEPA, 2010).

No Brasil, endosulfan foi comercializado sob a formulação concentrado emulsionável (CE) e utilizado para controle de mais de 30 pragas como ácaros, lepidópteros, coleópteros e insetos sugadores. As dosagens registradas para controle de pragas variavam entre 175 a 4.025 gramas de ingrediente ativo por hectare (g i.a. ha^{-1}) e eram aplicadas na parte aérea das lavouras de algodão, café, cacau e soja, enquanto em cana-de-açúcar as aplicações ocorriam no sulco de plantio (Andrei, 2005).

Para algumas pragas, endosulfan era considerada importante alternativa para o manejo de pragas, como no caso da broca-do-café (*Hypothenemus hampei*) que até sua

proibição era considerado o produto mais eficaz para seu controle e, com a retirada deste produto do mercado restariam apenas duas alternativas menos eficientes para o controle químico da broca-do-café, clorpirifós e etofenprox (Souza et al., 2013).

Fipronil é um inseticida amplamente utilizado no mundo sendo encontrado em diversas áreas da agricultura, além do uso residencial, na pecuária, em animais domésticos, controle de gafanhotos e esportes de campo (Tingle et al., 2000).

Em áreas agrícolas brasileiras, fipronil é utilizado para o controle de pragas de solo e parte aérea de cultivos de algodão, arroz, batata, cana-de-açúcar, cevada, feijão, milho, pastagens, soja e trigo (Andrei, 2005).

Este produto é importante para aplicação via tratamento de sementes em culturas anuais controlando pragas como tripes (*Frankliniella schultzei*), cupins (*Syntermes molestus* e *Procornitermes triacifer*), formigas (*Atta capiguara*), lagarta elasmó (*Elasmopalpus lignosellus*), piolho-de-cobra (*Porcellio laevis*), além de larvas de diversos coleópteros como *Diabrotica speciosa*, *Sternechus subsignatus*, *Phyllophaga cuyabana*, dentre outros (Andrei, 2005).

A aplicação de inseticidas através do tratamento de sementes traz diversos benefícios, que compreende principalmente aspectos agronômicos, por conta da eficiência no controle das pragas, redução dos danos e aumento na produtividade (Grützmacher et al., 2008; Ceccon et al., 2004; Ávila e Gomez, 2003). Esses resultados são obtidos com doses relativamente menores de inseticidas e muitas vezes conseguem suprimir pulverizações em plantas recém-emergidas. Dessa forma, o impacto no ambiente é minimizado pela baixa quantidade de produto utilizado, ou mesmo por não expor diretamente inimigos naturais ao agrotóxico (Waquil et al., 2008).

Nesse sentido, As dosagens de registro do fipronil para controle de pragas em aplicações foliares variam de 12 a 400 g i.a. ha⁻¹ (Andrei, 2005). Essas doses são significativamente menores que as dosagens verificadas para endosulfan. Considerando que para o controle de pragas por fipronil envolve outro mecanismo de ação, provavelmente este mecanismo adicional seja responsável pelo aumento na efetividade do controle de pragas por fipronil.

PERSISTÊNCIA AMBIENTAL

Os produtos organoclorados que envolvem todas as substâncias do grupo dos ciclodienos (aldrin, dieldrin, endrin, clordano, heptacloro, toxafeno e endosulfan) estão

classificados no grupo das Substâncias Tóxicas Persistentes (STP) pelo Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente (UNEP). Trata-se de um grupo de substâncias, composto por substâncias que são consideradas de alta toxicidade, persistência ambiental, e outras características como alta hidrofobicidade e bioconcentração nos tecidos dos seres vivos (Almeida et al., 2007).

Tomando o aldrin como exemplo de substância altamente persistente, este se degrada a dieldrin, que se transforma em fotodieldrin. Quando atinge o solo sofre degradação por dois caminhos, evaporação ou degradação por oxidação, neste caso aldrin é convertido em dieldrin, que apresenta meia-vida (DT_{50}) de aproximadamente cinco anos, em clima temperado (CETESB, 2008).

No solo, aldrin e dieldrin são resistentes a percolação até o lençol freático, pois permanecem adsorvidas às partículas de solo e sedimento. Por serem substâncias persistentes, a volatilização destes produtos a partir da superfície do solo constitui importante mecanismo de transporte. Dessa forma, em regiões de clima tropical, por influência da maior volatilização, o processo é acelerado (CETESB, 2008).

Essas moléculas são altamente voláteis, com pressão de vapor para aldrin e dieldrin de $8,6 \times 10^{-3}$ e $0,4 \times 10^{-3}$ Pa (20°C), respectivamente (CETESB, 2008). Uma vez na atmosfera, essas substâncias são transportadas a longas distâncias e se depositam nos ambientes terrestres e aquáticos. No ambiente aquático, aldrin e dieldrin se apresentam praticamente insolúveis, com solubilidades de 27 e 186 $\mu\text{g l}^{-1}$, respectivamente (CETESB, 2008).

Endosulfan é considerado substância medianamente persistente no solo, com DT_{50} , em campo, entre cinco e oito meses para degradação do endosulfan total que compreende α -endosulfan, β -endosulfan e endosulfan sulfato. Enquanto se apresenta com menor tendência a volatilização que aldrin e endrin, apresentando a pressão de vapor de $8,3 \times 10^{-4}$ (25°C) e solubilidade em água de 0,33 mg l^{-1} (22°C) (Roberts e Hutson, 1999).

Fipronil apresenta DT_{50} no solo de 34 dias (Tingle et al., 2000), pressão de vapor de $2,702 \times 10^{-7}$ Pa (25°C) e 1,61 mg l^{-1} (20°C) de solubilidade em água (FAO, 2009). Fipronil quando comparado aos produtos do grupo dos ciclodienos, apresenta características menos nocivas ao ambiente, considerando os parâmetros apresentados.

Essas substâncias, especialmente os ciclodienos, pelas suas características físico-químicas, como persistência e tendência a volatilizar e baixa solubilidade em água, são transportadas pelo ambiente.

Moreira et al. (2012) demonstraram a presença de endosulfan na água da chuva e rios e poços artesianos dos municípios de Lucas do Rio Verde e Campo Verde, no Mato Grosso, região onde o produto era utilizado com frequência.

O transporte desses produtos pelo ambiente pode atingir longas distâncias, uma vez que tem sido encontrado em locais onde o seu uso nunca foi verificado, tal como o ar, água e biota do ártico (CETESB, 2008; Weber et al., 2010).

TOXICOLOGIA

Nos seres vivos, essas substâncias se acumulam nos tecidos dos organismos, por se dissolverem facilmente na gordura, conferindo a característica de lipossolubilidade a estes compostos (Augusto et al., 2012).

Em decorrência das características de persistência e lipossolubilidade destes compostos, outras propriedades são descritas em seres vivos: *i*) bioconcentração, que ocorre em organismos aquáticos e se refere ao aumento da concentração de uma substância química em relação a sua concentração na água; *ii*) biomagnificação que confere acúmulo na cadeia alimentar; e, *iii*) bioacumulação que é o caráter aditivo dos processos anteriores, que leva ao acúmulo dessas substâncias em direção ao topo da cadeia alimentar (Augusto et al., 2012).

TOXICIDADE HUMANA

A principal forma de intoxicação pelos produtos que antagonizam os efeitos do gaba, se dá pela exposição ocupacional e as principais vias de exposição são: oral, dérmica, ocular e inalatória.

Com a absorção pelo organismo, esses compostos são distribuídos em diversos tecidos e órgãos, com maior concentração nos tecidos adiposos e afetam principalmente o fígado além das atividades cerebrais (CETESB, 2008; Andrei, 2005; Martins, 2009).

Outros efeitos podem ser verificados, no caso de aldrin, dieldrin e aldrin, nos rins, sistema reprodutor, desenvolvimento esquelético, carcinogênese, dentre outros (CETESB, 2008). Algumas motivações que justificaram a retirada de endosulfan, do mercado, reportam aos potenciais efeitos genotóxicos, neurotóxicos, imunotóxicos e provocada toxicidade endócrino e toxicidade reprodutivo e sobre o desenvolvimento embrionário (ANVISA, 2010)

Os efeitos agudos destes produtos, independente das vias de introdução, afetam o sistema nervoso central e incluem hiperexcitabilidade, tremores e convulsões (CETESB, 2008). Outros sintomas podem envolver dor de cabeça, vertigem, cólicas abdominais, desmaios, confusão mental, irritabilidade, letargia (Andrei, 2005).

Com relação ao inseticida fipronil, os valores de DL₅₀ oral e dérmica (**Tabela 1**), é menos tóxico que endosulfan. Esta diferença pode ser atribuída ao mecanismo de ativação dos canais de cloro mediado pelo glutamato, uma vez que em mamíferos, não é verificado a ação deste neurotransmissor sobre os receptores dos canais de cloreto. (Narahashi et al., 2007). A partir da DL₅₀, CETESB (2008) definiu os parâmetros de ingestão diária aceitável (IDA) para aldrin e dieldrin em 0,00003 e 0,00005 mg kg⁻¹, respectivamente. Enquanto para endosulfan, 0,0006 mg kg⁻¹ (ANVISA, 2014) e fipronil 0,0002 mg kg⁻¹ (MAPA, 2014).

Tabela 1 - Valores de referência, dose letal média (DL₅₀) oral e dérmica, e ingestão diária aceitável (IDA) para os inseticidas aldrin, dieldrin, endosulfan e fipronil

Parâmetro	Aldrin ¹	Dieldrin ¹	Endosulfan ²	Fipronil ³
	----mg/ kg----			
DL ₅₀ Oral	38-67	37-87	65	659,55
DL ₅₀ Dérmica	100	60-90	75	911
IDA	0,00003	0,00005	0,0006	0,0002

Fonte: ¹ CETESB, 2008; ² ANVISA, 2014; ³ MAPA, 2014.

SELETIVIDADE

O conhecimento sobre os efeitos dos agrotóxicos sobre os inimigos naturais é fundamental, pois estes contribuem de forma decisiva para que o manejo integrado de pragas, além de econômico seja realizado de forma racional e eficiente. No caso de inimigos naturais artrópodes, as mortes estão associadas aos distúrbios provocados por aplicações de inseticidas, pois estes pertencem ao mesmo filo taxonômico e embora possam não ter efeitos sobre essa comunidade, tais efeitos podem ser similares ou mesmo contrários aos efeitos verificados nas pragas (Croft e Brown, 1975).

Nesse sentido, Croft e Brown (1975), classificaram os inseticidas em 5 grupos distintos, em ordem decrescente de toxicidade a inimigos naturais coccinelídeos, conforme segue alguns dos resultados: *i*) malation e paration metílico; *ii*) diazinon e dimetoato; *iii*) triclofom; *iv*) lindano, toxafeno, endrin e endosulfan; e, *v*) dicofol. De

acordo com esta classificação, o grupo dos ciclodienos compõe o quarto grupo de menor toxicidade a coccinelídeos, resultados que indicam ser menos tóxicos que alguns produtos ainda comercializados no Paraná como paration metílico, malation e dimetoato. Esta tendência foi pouco alterada quando essa classificação foi aplicada para outros grupos de inimigos naturais, como coleópteros, hemípteros, crisopídeos e ácaros.

No entanto, em classificação de toxicidade em três níveis de seletividade é aplicada para o grupo dos parasitoides, a maioria dos inseticidas ciclodienos passa a integrar o grupo de maior toxicidade: *i)* aldrin, dieldrin, endrin e lindano; *ii)* paration metílico e malation; e, *iii)* endosulfan. Assim, para os parasitoides, endosulfan embora seja um ciclodieno, mantém as características de seletividade (Croft e Brown, 1975).

Em alguns estudos brasileiros publicados nos últimos 10 anos sobre seletividade de inseticidas a inimigos naturais, conforme preconizado pela International Organisation for Biologic control (IOBC), endosulfan foi considerado tóxico em dois estudos (Goulart et al., 2008; Rocha et al., 2011), e de inócuo a pouco tóxico em outros três estudos (Czepak et al., 2005; Silva et al., 2005; Torres et al., 2007). Estes resultados indicam que endosulfan não é tão seletivo, talvez esses resultados estejam relacionados à mudança em parâmetros de classificação de seletividade.

Com relação ao inseticida fipronil, no Brasil, é considerado pouco tóxico aos inimigos naturais. Fipronil, em aplicações para controle de *Trips* sp., *Athonomus grandis* e *Alabama argillacea*, apresentou efeitos relativamente baixos sobre predadores (Soares e Busoli, 2000). Embora fipronil seja utilizado no controle de pragas aplicado sobre a superfície foliar das plantas, sua utilização normalmente ocorre via solo.

RESISTÊNCIA

Um grande problema que envolve o uso de produtos químicos é o desenvolvimento da resistência dos insetos praga a estes produtos, que tem se intensificado nos últimos anos e envolvem praticamente todos os grupos de inseticidas desde os primeiros organoclorados até *Bacillus thuringiensis* e *Baculovirus anticarsia* (Omoto, 2000; Gallo et al., 2002).

A resistência consiste no desenvolvimento da habilidade em tolerar doses que seriam letais à maioria da população normal da mesma espécie. Para isso, pode se desenvolver por redução na penetração do produto na cutícula, aumento na metabolização do produto ou redução na sensibilidade do sítio de ação (Gallo et al., 2002).

Em drosófila (*Drosophila melanogaster*) resistentes a dieldrin, um dos mecanismos de resistência foi conhecido. Consiste na substituição de alanina por serina, nos canais de íons e foi chamado de ‘Resistance to dieldrin’ (Rdl), que confere resistência no sítio de ação dos inseticidas ciclodienos (Casida e Durkin, 2013). Ffrench-Constant (1994), atribuiu à Rdl 60% dos casos de resistência aos inseticidas do grupo dos ciclodienos.

Fipronil, mesmo apresentando mecanismo adicional de ação, teve relatos de desenvolvimento de resistência em cepas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* uso veterinário no Uruguai e Brasil (Souza et al., 2014). Estes autores concluíram que o uso de um tratamento bimestral por 14 vezes consecutivas, conduz este ácaro ao desenvolvimento de resistência parcial ao fipronil, que conduziram os autores a recomendar a substituição do produto após 6 aplicações com intervalos de 2,7 meses.

Por conta disso, o manejo integrado de resistência, deve ser aplicado levando em consideração as características dos compostos químicos, como grupo químico, persistência, seletividade e formulação, assim como das características das aplicações.

CONCLUSÕES

Os inseticidas mais antigos e já proibidos que controlavam pragas antagonizando os efeitos do GABA, se caracterizam como altamente persistentes no solo, ar, água e representam perigo aos seres vivos, com exceção parcial para o grupo dos fenilpirazóis.

A eficiência e amplo espectro de ação destas moléculas representa importância para o manejo de pragas na agricultura, mas seu uso contínuo e sem critérios conduzem a problemas ambientais, toxicológicos e outros como eliminação de inimigos naturais e desenvolvimento de resistência.

Os produtos mais recentes (destaque para fipronil) antagonistas do GABA constituem importante ferramenta para o manejo integrado de pragas. Assim o desenvolvimento de moléculas com características menos prejudiciais ao ambiente como fipronil, atrelado a modalidades alternativas de uso e baixas dosagens indicam um caminho para reduzir os efeitos do uso desse grupo de produtos químicos na agricultura.

REFERÊNCIAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Endossulfam: Monografia No. E02**. Brasília-DF: Anvisa; 2014. Disponível em: www.anvisa.gov.br. Acesso em: 24/06/2014.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada N° 28**, de 09 de Agosto de 2010. Brasília: Anvisa; 2010.

ALMEIDA, F.V.; CENTENO, A.J.; BISINOTI, M.C.; JARDIM, W.F. Substâncias tóxicas persistentes (STP) no Brasil. São Paulo-SP: **Química Nova**. v.30, n.8, p.1976-1985, 2007.

ANDREI, E. (Coord.). **Compêndio de defensivos agrícolas: guia prático de produtos fitossanitários para uso agrícola, 7**. São Paulo-SP: Editora Andrei, 2005. 1140 p.

AUGUSTO, L.G. S.; Carneiro, F. F.; PIGNATI, W., RIGOTTO, R. M., FRIEDRICH, K., FARIA, N.M.X., BÚRIGO, A.C., FREITAS, V.M.T., GUIDUCCI FILHO, E. **Dossiê ABRASCO** – Um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde. Rio de Janeiro: ABRASCO. 2ª Parte. 135p. 2012.

ÁVILA, J.C.; GOMEZ, S.A. **Efeito de inseticidas aplicados nas sementes e no sulco de semeadura, na presença do coró-da-soja, *Phyllophaga cuyabana***. Dourados: Embrapa Agropecuária Oeste. 28p. 2003. (Documentos/Embrapa Agropecuária Oeste).

BLOONQUIST, J.R. Toxicology, mode of action, and target site-mediated resistance to insecticides acting on chloride channels. **Comparative Biochemistry and Physiology**. V. 106, n.2, p. 301-314, 1993.

CASIDA, J.E.; DURKIN, K.A. Neuroactive insecticides: targets, selectivity, resistance and secondary effects. **Annual Reviews of Entomology**. V.58, p.99-117, 2013.

CECCON, G.; RAGA, A.; DUARTE, A.P.; SILOTO, R.C. Efeito de inseticidas na semeadura sobre pragas iniciais e produtividade de milho safrinha em plantio direto. Campinas-SP: **Bragantia**. v.63, n.2, p.227-237, 2004.

Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental (CETESB). **Aldrin, dieldrin e endrin**. São Paulo-SP: CETESB. 98p. 2008.

CROFT, B.A.; BROWN, A.W.A. Responses of arthropod natural enemies to insecticides. **Annual Reviews of Entomology**. v.20, p.285-335, 1975.

CZEPAK, C.C.; FERNANDES, P.M.; ALBERNAZ, K.C.; RODRIGUES, O.D.; SILVA, L.M.; SILVA, E.A.; TAKATSUKA, F.S.; BORGES, J.D. Seletividade de inseticidas ao complexo de inimigos naturais na cultura do algodão (*Gossypium hirsutum* L.). Goiânia-GO: **Pesquisa Agropecuária Tropical**. v.35, n.2, p.123-127, 2005.

FFRENCH-CONSTANT, R.H. The molecular and population genetics of cyclodiene insecticide resistance. **Insect Biochemistry and Molecular Biology**. v. 24, n.4, p. 335-345, 1994.

Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). **FAO specifications and evaluations for agricultural pesticides: Fipronil**. 57p. 2009. Disponível em:

http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/Specs/fipronil09.pdf.

GALLO, D.; NAKANO, O.; NETO, S.S.; CARVALHO, R.P.L.; BAPTISTA, G.C.; BERTI FILHO, E.; PARRA, J.R.P.; ZUCCHI, R.A.; ALVES, S.B.; VENDRAMIM, J.D.; MARCHINI, L.C.; LOPES, J.R.S.; OMOTO, C. **Entomologia Agrícola**. Piracicaba: FEALQ. v.10, 920p. 2002.

GOULART, R.M.; DE BORTOLI, S.A.; THULER, R.T.; PRATISSOLI, D.; VIANA, C.L.T.P.; VOLPE, H.X.L. Avaliação da seletividade de inseticidas a *Trichogramma* spp. (Hymenoptera: Trichogrammatidae) em diferentes hospedeiros. São Paulo-SP: **Arquivos do Instituto Biológico**. v.75, p.67-77, 2008.

GRÜTZMACHER, A.D.; MARTINS, J.F.S.; CUNHA, U.S.; GIOLO, F.P.; NEVES, M.B.; HÄRTER, W.R.; FRANCO, D.F.; MATTOS, M.L.T. Viabilidade da antecipação do tratamento de sementes de arroz com inseticidas em relação à data de semeadura no controle de *Oryzophagus oryzae* (Coleoptera: Curculionidae). Santa Maria-RS: **Ciência Rural**. v.38, n.7, p.1830-1835, 2008.

GUPTA, P.K.; GUPTA, R.C. Pharmacology, toxicology and degradation of endosulfan. A review. **Toxicology**, v.13, p. 115-130. 1979.

IKEDA, T.; ZHAO, X.; KONO, Y.; YEH, J.Z.; NARAHASHI, T. Fipronil modulation of glutamate-induced chloride currents in cockroach thoracic ganglion neurons. **Neurotoxicology**. v.24, p.807–815, 2003.

JORGENSON, J.L. Aldrin and dieldrin: a review of research on their production, environmental deposition and fate, bioaccumulation, toxicology, and epidemiology in the United States. **Environmental Health Perspect.**, v.109, p.113–139, 2001. Suppl 1.

MARTINS, A.P. **Efeitos neurocomportamentais do fipronil administrado em dose única a ratos**. 2009. 85p. Dissertação de mestrado em Clínica Cirúrgica Veterinária – Universidade de São Paulo, São Paulo-SP. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Cirurgia, 2009.

Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). **AGROFIT: Sistema de agrotóxicos fitossanitários**. Brasília: Mapa; 2014. Disponível em: http://extranet.agricultura.gov.br/agrofit_cons/principal_agrofit_cons. Acesso em: 27/06/2014.

Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). **Portaria do Ministério da Agricultura 329**, de 02 de setembro de 1985. Brasília: Mapa; 1985.

MOREIRA, J.C.; PERES, F.; SIMÕES, A.C.; PIGNATI, W.A.; DORES, E.C.; VIEIRA, S.N.; STRÜSSMANN, C.; MOTT, T. Contaminação de águas superficiais e de chuva por agrotóxicos em uma região do estado do Mato Grosso. Rio de Janeiro-RJ: **Ciência & Saúde Coletiva**. v.17, n.6, 1557-1568, 2012.

NARAHASHI, T.; ZHAO, X.; IKEDA, T.; NAGATA, K.; YEH, J.Z. Differential actions of insecticides on target sites: basis for selective toxicity. **Human & Experimental Toxicology**. v. 26 p. 361-366, 2007.

OMOTO, C. **Modo de ação dos inseticidas e resistência de insetos a inseticidas**. In: GUEDES, J.C., COSTA, I.D., CASTIGLIONI, E. (Ed.) Bases e técnicas de manejo de insetos. Santa Maria-RS: Editora Universidade Federal de Santa Maria, 2000. p.30-49.

ROBERTS, T.; HUTSON, D. **Metabolic pathways of agrochemicals: insecticides and fungicides**. The Royal Society of Chemistry. part II, 1999.

ROCHA, L.C.D.; CARVALHO, G.A.; MOSCARDINI, V.F.; REZENDE, D.T. Seletividade de inseticidas utilizados em cultura cafeeira para larvas de *Cryptolaemus montrouzieri* Mulsant. Santa Maria-RS: **Ciência Rural**. v.41, n.6, p.939-946, 2011.

SILVA, R.A. CARVALHO, G.A.; CARVALHO, C.F.; REIS, P.R.; PEREIRA, A.M.A.R.; COSME, L.V. Toxicidade de produtos fitossanitários utilizados na cultura do cafeeiro a larvas de *Chrysoperla externa* (Hagen) (Neuroptera: Chrysopidae) e efeitos sobre as fases subsequentes do desenvolvimento do predador. Londrina-PR: **Neotropical Entomology**. v.34, n.6, p.951-959, 2005.

SOARES, J.J.; BUSOLI, A.C. Efeito de inseticidas em insetos predadores em culturas de algodão. Brasília: **Pesquisa Agropecuária Brasileira**. v.35, n.9, p.1889-1894, 2000.

SOUZA, A.P.; PAIM, P.; BELLATO, V. SARTOR, A.A.; MOURA, A.B.; ROSA, L.D.; MIQUELLUTI, D.J. Avaliação da eficácia do fipronil em *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* em tratamentos consecutivos. Belo Horizonte-MG: **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v.66, n.1, p.55-60, 2014.

SOUZA, J.C.; REIS, P.R.; SILVA, R.A.; CARVALHO, T.A.F.; PEREIRA, A.B. Controle químico da broca-do-café, com cyantraniliprole. Lavras-MG: **Coffee Science**. v. 8, n. 4, p. 404-410, 2013.

TINGLE, C.C.D.; ROTHER, J.A.; DEWHURST, C.F.; LAUER, S.; KING, W.J. Health and environmental effects of fipronil. **Briefing Al**. V.1, 30p. 2000.

TORRES, F.Z.V.; CARVALHO, G.A.; SOUZA, J.R.; ROCHA, L.C.D. Avaliação da toxicidade de inseticidas utilizados em roseira para adultos de *Orius insidiosus* (Say) (Hemiptera: Anthocoridae). Maringá-PR: **Acta Scientiarum**. v.29, n.3 p.323-329, 2007.

United States Environmental Protection Agency (USEPA). **Endosulfan phase-out**. Washinton, 2010. Disponível em: <http://epa.gov/pesticides/reregistration/endosulfan/endosulfan-agreement.html#background>. Acesso em:26/06/2014.

WAQUIL, J.M.; VIANA, P.A.; CRUZ, I. **Cultivo do milho**. Sete Lagoas-MG: Embrapa Milho e Sorgo. Sistemas de Produção, 2. Versão eletrônica – 4ª edição. 15p.2008.

WEBER, J.; HALSALL, C.J.; MUIR, D.; TEIXEIRA, C.; SMALL, J.; SOLOMON, K.; HERMANSON, M.; HUNG, H.; BIDLEMAN, T. Endosulfan, a global pesticide: A

review of its fate in the environment and occurrence in the Arctic. **Science of the Total Environment**. v.408, p.2966-2984, 2010.

ZAMBOLIM, L.; CONCEIÇÃO, M.Z.; SANTIAGO, T. **O que os engenheiros agrônomos devem saber para orientar o uso de produtos fitossanitários**. Viçosa: UFV. 376 p. 2003.