

EFICÁCIA DE INSETICIDAS PIRETRÓIDES
NO CONTROLE DE
***Musca domestica* (Linnaeus, 1758)**



AMIR BERTONI GEBARA

SÃO PAULO

1998

**EFICÁCIA DE INSETICIDAS PIRETRÓIDES
NO CONTROLE DE
Musca domestica (Linnaeus, 1758)**

AMIR BERTONI GEBARA

Tese apresentada ao Dep. de
Prática de Saúde Pública da
Faculdade de Saúde Pública
da Universidade de São Paulo,
para obtenção do grau de
Doutor em Saúde Pública

ORIENTADOR: PROF. DR. OMAR MIGUEL

SÃO PAULO

1998

A

CLOTILDE E NASSIB

A

AMANDA, ANDRÉ E VERA

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Omar Miguel, pelo estímulo e apoio incondicional.

Ao Professor Doutor Cláudio S. Ferreira, pela ajuda em todas as horas.

Ao Professor Doutor Nilson Ferreira pelo sincero e constante encorajamento.

Aos Professores Doutores José Maria Barata, Delsio Natal e José Henrique Guimarães pela acolhida.

Aos Doutores Dora Fell, Teresa Jocys e Akira P. Takematsu, pesquisadores da Seção de Praguicidas do Instituto Biológico de São Paulo, muito obrigado pela colaboração.

Às Doutoradas Marilene S. Ferreira e Cláudia H. P. Ciscato, colegas da Seção de Resíduos do Instituto Biológico, que muito colaboraram.

Aos meus irmãos Waldir e Walter, pela energia.

Aos amigos que me alentaram de uma ou de outra maneira nesta tarefa.

RESUMO

GEBARA, A.B. EFICÁCIA DE INSETICIDAS PIRETRÓIDES NO CONTROLE DE *Musca domestica* (Linnaeus, 1758). São Paulo, 1998. [Tese de Doutorado- Faculdade de Saúde Pública da USP].

A eficácia dos inseticidas piretróides alfa-cipermetrina, ciflutrina, cipermetrina, deltametrina, fenvalerato, lambda-cialotrina e permetrina foi testada contra uma linhagem de *Musca domestica* criada em laboratório usando-se teste tópico, no qual a substância pura foi diluída em acetona e o teste de torre no qual a formulação concentrada foi diluída em água. As DL50, DL90 e DL95 foram estimadas nos testes tópicos. Resultados dos testes de torre foram expressos em CL50, CL90 e CL95. Os resultados do teste tópico permitiram ordenar os inseticidas segundo sua eficiência, considerando DL90: deltametrina, o mais eficiente, seguido de lambda-cialotrina, alfa-cipermetrina, o último, fenvalerato exigiu dose letal cerca de 27 vezes maiores do que a da deltametrina. Lambda-cialotrina em nível de CL90 foi o inseticida mais eficiente, seguido por alfa-cipermetrina e deltametrina. Esse produto foi 18 vezes mais eficiente do que fenvalerato. As distribuições das tolerâncias para deltametrina e fenvalerato tiveram menores dispersões do que as outras.

Controle de moscas. *Musca domestica*. Inseticidas piretróides.

ABSTRACT

GEBARA, A.B. EFFICACY OF INSECTICIDES PYRETHROIDS TO CONTROL *Musca domestica* (Linnaeus, 1758). São Paulo, 1998.

[Tese de Doutorado- Faculdade de Saúde Pública da USP].

The efficacy of the pyrethroids alpha-cypermethrin, cyfluthrin, cypermethrin, deltamethrin, fenvalerate, lambda-cyhalothrin and permethrin was tested against a laboratory strain of *Musca domestica* using a topic test in which the pure substance was diluted in acetone and the tower test, in which a concentrate formulation was diluted in water. LD50, LD90 and LD95 were estimated from the topic test. Results of a tower test were expressed as LC50, LC90 and LC95. Deltamethrin was the most effective at the LD90 level, about 27 X more than fenvalerate, the least effective pyrethroid. Deltamethrin was followed in effectiveness by lambda-cyhalothrin and alpha-cypermethrin. Lambda-cyhalothrin at the LC90 level was the most effective and was followed by alpha-cypermethrin and deltamethrin. That product was 18 X more effective than fenvalerate. It was observed that the distributions of tolerances to deltamethrin and fenvalerate had a lesser 'spread' than the others.

Fly control. *Musca domestica*. Insecticides pyrethroids.

ÍNDICE

1- INTRODUÇÃO	01
1.1- A Mosca	06
1.2- Os Inseticidas	13
1.2.1- Toxicocinética	21
1.2.2- Toxicodinâmica	22
2- OBJETIVOS	23
2.1- Objetivo Geral	24
2.2- Objetivo Específico	26
3- MATERIAL E MÉTODOS	27
3.1- Criação de Moscas	28
3.2- Escolha dos Inseticidas	30
3.3- O Ensaio	39
3.3.1- Teste Tópico	41
3.3.2- Teste de Torre	45
3.4- Manipulação Ulterior dos Insetos	48

4- RESULTADOS	50
4.1- Teste Tópico	52
4.2- Teste de Torre	58
5- DISCUSSÃO	65
6- CONCLUSÕES	74
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	77
ANEXO	93

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1- Doses em η g de ingrediente ativo (IA) por inseto e respostas em n^{os} absolutos de mortos e em % de mortalidade, S. Paulo, 1998. 53**
- Tabela 2- Cálculo das doses letais (DL) para 50, 90 e 95% em η g de ingrediente ativo (IA) por inseto e respectivos intervalos de confiança (IC) com probabilidade de 95%, S. Paulo, 1998. 54**
- Tabela 3- Concentrações em mg de ingrediente ativo (IA) por mL de solução e respostas em n^{os} absolutos e em % de mortalidade, S. Paulo, 1998. 59**
- Tabela 4- Cálculo das concentrações letais (CL) para 50, 90 e 95% em μ g de ingrediente ativo (IA) por mL solução e respectivos intervalos de confiança (IC) com probabilidade de 95%, S. Paulo, 1998. 60**
- Tabela 5- Teste de torre: valores esperados (VE) de CL50; CL90 e CL 95 em μ L de formulação concentrada por mL da diluição final, S. Paulo, 1998. 61**

LISTA DE FIGURAS

- Fig. 1- Aplicador Arnold, com seringa micrométrica de vidro, utilizado em testes tópicos com doses de produtos. 44**
- Fig. 2- Torre de pulverização utilizada em testes com concentrações de produtos. 46**
- Fig. 3- Relações entre log de doses de piretróides e probitos de proporções de mortalidade das moscas em teste tópico. 55**
- Figs. 4.1 a 4.4- Relações entre log de doses por piretróide e probitos de proporções de mortalidade das moscas e intervalos de confiança (95%). 56**
- Figs. 4.5 a 4.7- Relações entre log de doses por piretróide e probitos de proporções de mortalidade das moscas e intervalos de confiança (95%). 57**
- Fig. 5- Relações entre log de concentrações de piretróides e probitos de proporções esperadas de mortalidade das moscas em teste de torre. 62**
- Figs. 6.1 a 6.4- Relações entre log de concentrações por piretróide e probitos de proporções de mortalidade das moscas e intervalos de confiança (95%). 63**
- Figs. 6.5 a 6.7- Relações entre log de concentrações por piretróide e probitos de proporções de mortalidade das moscas e intervalos de confiança (95%). 64**

1. INTRODUÇÃO

Entre os vários dípteros antropófilos muito importantes em saúde pública, a mosca doméstica é todavia a mais freqüente e a mais propagada (SKODA, *et alii*, 1996) e talvez tenha sido o primeiro "animal selvagem" a acompanhar o homem.

Consideradas primordialmente como inoportunas, as moscas freqüentam o domicílio humano onde, obstinadamente, pousam nos alimentos e nas próprias pessoas, perturbando suas atividades normais. Como demonstram documentos históricos, situações de calamidade como as guerras trazem entre suas conseqüências intensa proliferação de moscas, velhas conhecidas da humanidade. Há um selo da Mesopotâmia, período de Uruk III, cerca de 3.000 anos AC em que se pode ver um desenho nítido de uma mosca. As moscas estão citadas em documentos (blocos de argila), escritos em caracteres cuneiformes, datados da época de Hammurabi (há cerca de 3.600 anos atrás). Estão desde há muito tempo associadas à imundície, da qual se acreditava fossem originárias (GREENBERG, 1973).

No Talmud, coletânea de livros sagrados (Mishna e Gemara) escrito entre os anos 200 e 500 da nossa era, afirma-se que é repugnante a presença de moscas no alimento. Sua persistência, que as faz voltar após serem repelidas, simboliza maus desejos. O Velho Testamento fala dos males causados por grande proliferação de moscas

(ÊXODO, 8:21,24). Ao longo do tempo foi surgindo a suspeita de serem as moscas, além de obviamente inconvenientes, disseminadoras de doenças, por causa de seus padrões de alimentação e comportamento.

Em torno de 1577, o médico italiano MERCURIALIS proferiu a famosa asserção: "Não há nenhuma dúvida de que as moscas, saturadas com o suco dos mortos ou dos doentes, visitam casas vizinhas e infectam o alimento; as pessoas, quando forem comer, estarão infectadas". PAULLINUS, em **Observationes Medico-Physicae** (1706) expressa a opinião, baseada em caso observado, de as moscas poderem, tendo pousado sobre excrementos ou cadáveres de indivíduos com disenteria, transportar "fluido contagioso" para pessoas que não tiveram contato com aqueles doentes (GREENBERG, 1973).

Antes do desenvolvimento da microbiologia, as idéias predominantes sobre as causas dos vários sinais e sintomas clínicos identificados pelos médicos tornavam difícil demonstrar, de modo inequívoco, o transporte de agentes etiológicos de infecções e o papel de insetos sinantrópicos em geral e de moscas em particular. Isso possivelmente explica porque, embora expressas de modo que atualmente nos parece claro, as observações dos médicos citados não desencadearam, na época, a realização de experimentos que esclarecessem o problema.

As modificações do ambiente produzidas pelo homem podem criar condições favoráveis à proliferação de várias espécies de artrópodes. Ao armazenar ou preparar alimentos, acumular resíduos ou excrementos, o homem fornece alimentação suficiente para manter densas populações de moscas. Esses materiais, que possibilitam também o desenvolvimento das larvas, são depositados freqüentemente nas proximidades das casas, o que as torna facilmente acessíveis às formas adultas originárias desses criadouros.

Paradoxalmente, se a atividade humana tem sido considerada responsável pela extinção ou drástica redução de populações de muitas espécies, o oposto acontece com outras. Entre estas encontra-se *Musca domestica*, inseto que merece bem este nome tanto em antropobiocenose, pois é de longe o mais freqüente nas casas e ao redor delas, como em agrobiocenose, sendo encontrada em áreas rurais onde haja aviários, depósito de vinhoto, pocilgas etc., sendo extraordinariamente bem adaptada ao convívio, já milenar, com o homem.

Segundo GREENBERG (1971), originalmente a *Musca domestica* foi provavelmente coprófaga, adaptada à excretas de ungulados. ANDERSON (1966) assinala que em ecossistemas antigos os animais

domésticos espalhavam suas fezes em vastas extensões de campo. O confinamento desses animais passou a produzir uma seleção dos artrópodes que se desenvolvem no esterco, excluindo ou reduzindo a presença dos predadores naturais mais importantes e a maior parte dos artrópodes coprófagos e favorecendo as larvas de moscas (HOGSETTE, 1996). O aumento constante das quantidades de lixo acumulado pelo homem também tem favorecido a proliferação de moscas sinantrópicas.

1.1 A MOSCA

Musca domestica (Linnaeus, 1758) pertence à família Muscidae, sub-ordem Cyclorrhapha, ordem Diptera. O gênero *Musca* é composto de cerca de 26 espécies, predominantemente silvestres e sem importância em saúde pública (KEIDING, 1986). *M. domestica* é tipicamente sinantrópica (do grego *syn*: com, *anthropos*, homem). Diferenças morfológicas acentuadas podem ser observadas em indivíduos identificados como pertencentes a esta espécie que vivem em regiões climáticas diversas (SACCA, 1967). A denominação mosca inclui outros dípteros antropófilos da família Muscidae, por exemplo: *Stomoxys*, *Muscina* e *Fannia* (WEST, 1951).

Cerca de 18 horas após emergirem das pupas as moscas atingem sua maturidade sexual. A oviposição se dá geralmente entre cinco e nove dias após a emergência. A fase adulta dura, com frequência, de 25 a 52 dias, mas pode ultrapassar os 80 dias (ZIMIN, 1951). Os dados atualmente disponíveis sobre a fecundidade de mosca doméstica são discrepantes. KEIDING (1986) admite que, em condições naturais ocorram dois a quatro ciclos ovarianos, de cada um dos quais devem

resultar 150 ovos; quantidades maiores dificilmente seriam observadas. Segundo DUNN (1923), as grandes produções estariam entre 14 e 17 oviposições durante um período de 33 dias de vida. Para este autor a produção atingiu um máximo de 21 oviposições, as quais resultaram 2.387 ovos. PONT (1973) menciona a produção de 2.500 ovos por uma fêmea. A duração da fase ovo depende da temperatura e da umidade podendo variar entre oito e doze horas a 25°C - 35°C ou dois a três dias a 10°C (HINTON,1960).

A duração dos três estágios larvários das moscas depende, em grande parte, da alimentação. Após um a dois dias de primeiro estágio, dá-se a ecdise. A duração do segundo estágio pode demandar apenas um dia a temperaturas entre 33°C e 35°C ou vários dias à temperatura de 10°C. O terceiro estágio dura entre três e nove dias. A fase pupal pode durar de três a cinco dias a 35°C e alta umidade relativa. Condições menos favoráveis de temperatura e umidade podem prolongar este período por semanas (SKIDMORE, 1985). As larvas freqüentemente se transformam em pupas no mesmo material em que se desenvolveram ou nas proximidades deste.

Em temperaturas abaixo de 7°C e acima de 45°C as moscas adultas tendem a imobilizar-se; ao redor de 40°C, entretanto, tornam-se extremamente inquietas. Seu ritmo de atividade é considerado "normal"

a cerca de 28°C. Dispersam-se somente a temperaturas acima de 12°C (PICKENS *et alii*, 1967). A temperatura ambiente influi em particular sobre a freqüência de cópulas, na duração da pré-oviposição, na oviposição e na alimentação dos adultos.

O período de atividade da mosca doméstica é de no mínimo 8 e no máximo 15 horas por dia. Os períodos de maior atividade, observados em moscas alimentadas com açúcar, situaram-se entre as 8 e as 10 horas e entre as 15 e as 17 horas (HECHT, 1970). Segundo COLE & ADKISSON (1964), FERNANDEZ & RANDOLPH (1966) e YOUNG & SILVERSTEIN (1975) o agente sincronizador ou fator ambiental, que atua no ritmo endógeno (**Zeitgeber** - marcador de tempo) da mosca é o ciclo de claro-escuro (**light-dark** ou LD). A distribuição das moscas adultas em seu biótopo nictêmeral tem um papel muito importante na transmissão de doenças e na escolha dos métodos empregados para destruí-las. Esses insetos são ativos somente quando há luz, natural ou artificial; na sombra as moscas repousam.

Suas reações em relação à luz são complexas e dependem de outros fatores; físicos, climáticos, fisiológicos etc. A mosca doméstica também apresenta como característica, o geotropismo negativo, i.e., se locomove para cima, principalmente o imago quando acaba de emergir.

A mosca doméstica é considerada um inseto migrador: marcadas, soltas e depois recapturadas, apresentaram dispersão a distâncias diversas; algumas foram reencontradas em distâncias de até 10 a 20 km (SCHOOFF, 1959); pode deslocar-se por dezenas de quilômetros em função da velocidade e da direção dos ventos (LEMPKE, 1962). Sua eficiência como vetor mecânico de agentes infecciosos aumenta quando são levadas passivamente por veículos de transporte de lixo, de frutas ou de outros materiais (PEFFLY & LABRECQUE, 1956 e WHARTON *et alii*, 1962). O encontro de moscas em navios e aviões era freqüente (WHITFIELD, 1939). Quando a cólera foi observada em Bancoc, propagou-se poucos dias depois por toda a Tailândia. Foram então examinados 43 aviões que iam de Cingapura para Bancoc. Em todos foi encontrada *Musca domestica* (HALE *et alii*, 1960).

Muito irrequieta, voa por todas as partes; parece impelida pela necessidade de procurar lugares onde comer, beber, acasalar e ovipor, passando por diferentes substratos: lixo, alimentos do homem, tegumento de animais onde encontra umidade corporal etc. (SCHOOFF & SIVERLEY, 1954). Durante o período de um a quase três meses de sua vida adulta a mosca tem acesso às mais diversas fontes de contaminação do ambiente.

Distribuída por todo o mundo, a mosca doméstica só não é encontrada nas regiões árticas e nas grandes altitudes, onde o frio permanente exclui não somente as moscas, mas todos os tipos de animais poecilotérmicos (LEGNER & McCOY, 1966).

Adaptada aos demais climas e quase tão omnívora quanto o homem, podendo encontrar algum alimento em matérias orgânicas em decomposição, de origem vegetal ou animal, em ambientes muito diversos (WEST, 1951), a ubíqua mosca doméstica tem alguns poucos predadores naturais como por exemplo pássaros, lagartos e principalmente aranhas (apesar de seus formidáveis olhos compostos, sua abrangente visão não é capaz de ver detalhes sem estrutura e cores definidas como uma teia de aranha).

Responsável pela disseminação de doenças por pousar as vezes sobre objetos ou matérias suscetíveis de conter agentes patogênicos e depois transportá-los para o homem e animais, através, principalmente dos alimentos, as moscas atuam por meios diversos: o material contaminante ingerido pode ser regurgitado após armazenamento temporário no proventrículo, ou eliminado com as fezes; por outro lado, as patas e a labela conduzem eficientemente bactérias e outros microrganismos (GUIMARÃES, 1983 e KEIDING, 1986).

Vetores mecânicos, as moscas podem, comprovadamente, afetar as pessoas e os animais, com prejuízo para atividades produtivas em geral. Podem infectar o homem e animais domésticos transportando por exemplo: vírus que provocam poliomielite, hepatite infecciosa, meningite e outras viroses, ou pela transmissão fecal-oral de bactérias que provocam infecções como shigellosi, salmonellosi, cólera etc, infectando o homem e animais domésticos, principalmente pela ingestão de alimentos contaminados (HECHT, 1970; KEIDING, 1986; COHEN *et alii*, 1991 e TAN *et alii*, 1996) e nematóides.

Entre esses últimos destaca-se a habronemose cutânea, uma doença de eqüinos causada por uma grande quantidade de larvas de *Draschia megastoma*, *Habronema major* e *H. muscae* que penetram na pele ou na mucosa, principais áreas de ataque das moscas (principalmente nos cantos dos olhos); os adultos desses nematóides vão se desenvolver no estômago dos cavalos (JUBB *et alii*, 1985).

Além das importantes razões já apresentadas, a sinantrópica *Musca domestica* deve ter suas populações controladas, devido também ao incômodo provocado pela sua simples presença. "Elas se tornam cada vez mais insuportáveis à medida em que as condições econômicas pioram, mas quando o nível de vida é baixo, os enxames de moscas tornam o cotidiano ainda mais pesado" (KEIDING, 1986).

As moscas não só atrapalham e perturbam durante o trabalho, o repouso e o lazer, como também sujam o interior e o exterior das casas. Elas tem inegavelmente um efeito psicológico, não somente porque incomodam, mas ainda porque sua presença é sinal de condições insalubres. Esse problema pode levar a prejuízos econômicos, por exemplo afetando o turismo e, em estábulos de vacas leiteiras, as moscas podem, em perturbando os animais, reduzir a produção de leite.

1.2 OS INSETICIDAS

Os insetos podem injetar venenos, parasitar, atuar como vetores de organismos patógenos para animais e vegetais, provocar danos na agricultura além de molestar homens e animais. O prejuízo, em 1980, resultante da ação de insetos na agricultura foi estimado em aproximadamente 670 milhões de dólares nos Estados Unidos da América do Norte (BORROR *et alii*, 1981). O controle das populações de insetos nocivos é apoiado em informações sobre biologia, inimigos naturais e indicações do uso de substâncias ativas contra formas larvárias e/ou adultas.

Segundo a NATIONAL ACADEMY of SCIENCES (1969), várias doenças infecciosas associadas a artrópodes vetores tiveram, como resultado da aplicação de inseticidas, suas prevalências consideravelmente reduzidas. KLAASSEN informou, no ano de 1996, sobre a quantidade de pesticidas (inseticidas, fungicidas, herbicidas e rodenticidas) vendida no mundo e os números impressionam: mais de 2 milhões de toneladas por ano. Entende-se por pesticidas as substâncias químicas ou biológicas usadas para destruir ou controlar insetos, fungos, bactérias e outras pestes. Derivada do latim a terminação cida, quer

dizer "para matar", apesar de atualmente alguns pesticidas não atuarem para matar o organismo alvo, como por exemplo, repelentes, inibidores de crescimento etc. (SCHOLL *et alii*, 1990).

A crescente utilização de inseticidas, especialmente dos de ação residual, despertou, entretanto, preocupações a respeito de seus efeitos a longo prazo, tanto sobre as espécies que devem ser controladas quanto sobre o ambiente em geral. O uso indiscriminado dos inseticidas, apesar de sua importância, se constitui, em alguns casos, em fator de risco para a saúde e para o meio ambiente, podendo causar a contaminação do solo, das águas superficiais e subterrâneas, a extinção de insetos úteis, o aparecimento de insetos resistentes, a intoxicação dos aplicadores e a contaminação das cadeias alimentares. Com o conhecimento desses problemas é possível ajustar a prática do uso de inseticidas para maximizar os benefícios e minimizar os efeitos indesejáveis (PIMENTEL, 1981).

Tais preocupações se manifestam nos projetos de síntese desses produtos para que satisfaçam condições de segurança cada vez mais rigorosas. Um inseticida comercialmente viável era selecionado, em 1956, entre 1.800 compostos; entre 7.400 em 1970 e entre mais de 12.000 em 1977. Este processo de produção passou então a ser denominado "roleta molecular" (BUSVINE, 1989).

A utilização desses inseticidas químicos continua, entretanto, sendo a principal medida para provocar o controle rápido e tão completo quanto possível de um vetor ou praga (WHO, 1984).

Em condições ideais, um inseticida deve ter toxicidade muito elevada para os insetos que constituem seu alvo e nula para o homem, animais domésticos e silvestres. Os resultados de pesquisas recentes têm-nos aproximado deste desiderato (GARDINER & PLAPP, 1997), especialmente após ter sido obtida a síntese de compostos de ação semelhante à das piretrinas, substâncias de origem vegetal. Tais inseticidas são conhecidos sob o nome genérico de piretróides.

Além dos piretróides existem três outros grupos de inseticidas químicos:

- Os organoclorados (DDT, BHC, aldrin, lindane, heptacloro etc.) agem provocando distúrbios nervosos nos insetos. Tiveram grande participação na história do controle de insetos; porém devido ao prolongado poder residual, por serem muito persistentes no meio ambiente e bioacumulativos (MURPHY, 1986), com evidências de provocar efeitos carcinogênicos, esses inseticidas estão quase que totalmente proibidos em todo o mundo.

- Os organofosforados (paration, malation, diazinon, diclorvós etc.) atuam no sistema nervoso central como inibidores irreversíveis da acetilcolinesterase, provocando um bloqueio da ação dessa enzima, interferindo com a transmissão de impulsos entre as células nervosas e causando a morte rápida de insetos (MAIN, 1979). Degradam-se relativamente rápido, podendo ser porém bastante tóxicos para mamíferos, peixes, aves etc., i.e., para os organismos que não são alvo da ação desses inseticidas.

- Os carbamatos (propoxur, carbaril, carbofuran etc.) agem como inibidores reversíveis da acetilcolinesterase (HANSCH & DEUTSCH, 1966). Alguns inseticidas desse grupo podem ser bastante tóxicos, para organismos que não são alvos de controle.

Os inseticidas utilizados até a década de 70 representaram uma esperança frustrada; sua toxicidade para outros grupos de animais, a persistência de alguns no meio ambiente e a resistência desenvolvida por várias espécies de insetos indesejáveis reduziram, consideravelmente, seu uso. O espaço deixado por estes compostos é hoje ocupado pelos piretróides, cujo sucesso pode ser medido pela demanda e pela variedade de análogos da piretrina sintetizados. Porém, a experiência pregressa sugere controles rigorosos do uso desses compostos.

Esses produtos passaram a ser usados por ter um menor potencial bioacumulativo em geral e se degradarem mais rapidamente (EXTOXNET, 1998), podem ser aplicados em menores doses e têm menor impacto no meio aquático e no meio terrestre (STEPHENSON, 1983) do que os primeiros grupos de inseticidas (os organoclorados, os organofosforados e os carbamatos). Segundo ANON (1983): "No futuro, os piretróides serão o centro dos interesses no mercado dos inseticidas".

As piretrinas são substâncias ativas do piretro, extraído de flores de plantas do gênero *Chrysanthemum*; as propriedades destas plantas são conhecidas pelo menos desde o primeiro século da nossa era, como testemunhado pelos chineses (apud TESSIER, 1983). Mas foram os comerciantes armênios que o trouxeram do Cáucaso e de regiões vizinhas, para a Europa Ocidental. Utilizado desde há aproximadamente 400 anos no controle de insetos, era conhecido como o "Pó da Pérsia" (LHOSTE, 1966). Em 1880 o piretro foi introduzido no Japão, que passou a exportá-lo em 1886, sendo até a Primeira Guerra Mundial, seu principal produtor.

As espécies que produzem variedades mais poderosas de piretro são *Chrysanthemum cineraria*, *Chrysanthemum folium* e *Chrysanthemum coccineum*. Originariamente, as flores provinham da

Iugoslávia e do Japão, mas agora o Quênia fornece a maioria delas. As flores do Quênia contêm, em média, 1,3% de piretrinas, podendo chegar a 3%, enquanto que as flores japonesas contêm 1% e as flores iugoslavas 0,7% (MATSUMURA, 1985).

A estrutura química dos compostos biologicamente ativos do piretro, as piretrinas naturais, tornou-se conhecida em 1924. A partir de então foi possível à pesquisa produzir análogos sintéticos da piretrina. O primeiro destes piretróides a ser usado em saúde pública, foi a aletrina, sintetizada em 1949 por SCHECHTER *et alii* e logo em seguida comercializada. Durante muitos anos seu uso era bastante limitado, pois a estabilidade dos piretróides não era então satisfatória; podiam ser decompostos principalmente pela ação da luz. A otimização dos componentes ativos e o desenvolvimento comercial era e é uma demanda de uma sociedade que espera elevados padrões de segurança, logo uma situação clássica de ciência aplicada. As investigações prosseguiram de modo intenso em vários países, principalmente Inglaterra e Japão (BRADBURY & COATS, 1989). O fenvalerato começou a ser produzido no Japão em 1976. Na mesma época surgiu, na Inglaterra, a permetrina. Foram estes os primeiros inseticidas piretróides fotoestáveis, denominados de segunda geração. Em seguida vieram a cipermetrina e a deltametrina. "Permetrina, cipermetrina, fenvalerato e deltametrina formam a nova geração de

piretróides fotoestáveis desejáveis para uso" (HUTSON & ROBERTS, 1985). No fim da década de 80 surgiram os inseticidas de terceira geração, isômeros mais ativos de compostos já conhecidos, tais como: alfa-cipermetrina, ciflutrina e lambda-cialotrina.

SCHOFIELD (1988) faz um relato histórico do desenvolvimento dos inseticidas utilizados em saúde pública, pondo em relevo o progresso representado pelo desenvolvimento dos análogos sintéticos das piretrinas. Acentua o fato de os piretróides serem inerentemente estáveis e indicados para uso em "sprays" residuais nas paredes de casas como parte do controle de insetos em ambientes domésticos.

Os piretróides tornam-se cada vez mais importantes no controle de vetores de doenças humanas e as pesquisas continuam sendo desenvolvidas com esses produtos em programas de saúde pública (QUÉLENNEC, 1988).

Os piretróides sintéticos oferecem muitas vantagens para uso em saúde pública e veterinária, particularmente sua seletividade, alta toxicidade para insetos e relativa ausência de efeitos crônicos (MILLER, 1988).

Em 1971, o Comitê de Peritos em Inseticidas da WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) admitiu, pela primeira vez, o uso dos piretróides e concluiu que esses novos compostos poderiam substituir outros anteriormente usados em pulverizações, sob a forma de aerossóis. Como consequência da produção comercial de piretróides e sua resultante disponibilidade, este Comitê, em 1978, recomendou seu uso no controle de insetos na agricultura e em saúde pública. Em 1979 e 1985, o mesmo Comitê revisou a toxicologia desta classe de inseticidas e concluiu que tanto sua eficácia, quanto suas propriedades toxicológicas favoráveis motivaram um grande incremento de seu uso em programas de saúde pública e formulações domésticas.

Alguns dados sobre a eficiência de cada produto são fornecidos pelos fabricantes. Entretanto, essa eficiência pode variar de acordo com a composição do inseticida em termos de isômeros, formulações, solventes e outros fatores (SCHOFIELD, 1988).

Segundo KEIDING (1986) esses estudos devem ser feitos regionalmente, principalmente pela variação das características dos genes de susceptibilidade, conhecidos pela sigla kd (**knock-down**) e dos genes implicados no mecanismo de resistência aos inseticidas, que diminuem a sensibilidade do sistema nervoso ao inseticida e a seus

análogos os kdr (**knock-down resistant**), presentes na mosca e que variam em função sobretudo de fatores abióticos.

1.2.1 Toxicocinética:

Três fatores gerais influenciam na absorção dos inseticidas: método de tratamento, propriedades físico-químicas do composto e propriedades da cutícula. São ainda desconhecidos em parte os mecanismos pelos quais os inseticidas penetram no corpo do inseto e são transportados para locais de ação, mas algumas informações disponíveis sugerem que moléculas do inseticida que atravessaram a cutícula são distribuídas através do corpo do inseto pela hemolinfa (WELLING & PATERSON, 1985).

1.2.2 Toxicodinâmica:

O modo de ação aguda dos piretróides é em função de suas neuroatividades. Baseado em estudos eletrofisiológicos o mecanismo de ação dos piretróides é associado com o canal de sódio da membrana

nervosa (LAUFER *et alii*, 1985, RUGHT & BERCKEN, 1986 e FARNHAM & KHAMBAY, 1995). A maioria dos piretróides causa uma despolarização das membranas nervosas e um bloqueio na condução de impulsos, devido a uma corrente de sódio extremamente prolongada (BRADBURY & COATS, 1989). Os piretróides provocam seus efeitos principalmente no sistema nervoso do inseto (VERSCHOYLE & ALDRIDGE, 1980). A interpretação de sintomas ou sinais de intoxicação de um inseto pelos piretróides se dá em primeiro lugar por uma fase de intensa agitação e em seguida por descoordenação e convulsões, levando a uma imediata ação excitante e conseqüente choque (**knock-down**) e morte do inseto (HERVÉ, 1983).

Para os insetos, a toxicidade destes produtos é notavelmente mais elevada do que a dos inseticidas até então usados. A deltametrina, por exemplo, mostrou-se 600 vezes mais ativa do que o DDT no controle de *Anopheles stephensi*. Por outro lado, os piretróides são relativamente pouco tóxicos para os mamíferos (ZERBA, 1988).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Modificações do ambiente resultantes da atividade humana restringem as condições de sobrevivência de muitas espécies de animais. O ritmo atual do desenvolvimento tecnológico tem agravado esta situação. Entretanto, com maior capacidade de adaptação ao ambiente modificado, a *Musca domestica* prolifera intensamente. Inseto potencial ou efetivamente danoso, mesmo que não se alimente de sangue, sua interação com a população humana se reflete principalmente em problemas de saúde pública veiculando agentes patogênicos, com eficiente capacidade de se multiplicarem em seu sistema digestivo, a mosca pode apresentar assim, características semelhantes ao de um vetor biológico*.

Como alguns outros insetos, a *Musca domestica* freqüenta o ambiente do homem há milênios mas, não parece ainda ter sua proliferação ameaçada. De acordo com SERVICE (1995): "Para interromper a transmissão de doenças nós não precisamos erradicar os

*BARATA, J.M. (Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo). Comunicação Pessoal, 1998.

vetores, mas devemos reduzir suas populações em níveis mínimos (ponto de interrupção)".

Vários são os meios de se tentar controlar a mosca, porém os inseticidas representam a primeira linha no controle de populações de insetos (MULRENNAN, 1995 e SERVICE, 1995). De ação imediata, podem ser usados no momento em que se façam necessários.

2.2 Objetivo Específico

Observa-se que os piretróides estão adquirindo cada vez mais importância no controle de vetores de doenças humanas. Esta classe de inseticidas tem sido usada com frequência crescente em atividades de saúde pública.

Assim, esse estudo tem por objetivo a comparação direta de inseticidas piretróides, de diferentes fabricantes, de maneira absolutamente imparcial e em condições controláveis, permitindo sua reprodutibilidade. Até o momento, não há nenhum relato de ensaios de avaliação-comparação dos efeitos, sobre *Musca domestica*, dos piretróides de que trata este estudo.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 CRIAÇÃO DE MOSCAS

As moscas utilizadas nos ensaios executados nos laboratórios da Seção de Praguicidas do Instituto Biológico de São Paulo da Secretaria de Agricultura e Abastecimento do Estado de São Paulo, provieram de uma criação iniciada em princípios da década de 60 a partir de larvas coletadas em vários municípios do Estado de São Paulo (QUEIROZ *et alii*, 1962). No entanto, reposições por novas moscas, também criadas em laboratório por dezenas de gerações que nunca tiveram contato com inseticidas, portanto totalmente sensíveis, eram completamente apropriadas para serem empregadas no estudo proposto.

Mantidas em cubas redondas de vidro, com 15 cm de diâmetro interno, desde ovos, o desenvolvimento das larvas se deu em um substrato feito de serragem de madeira, de espessura média, e teve como alimentos, em processo de fermentação controlada, farelos de trigo e de milho além de lêvedos umedecidos com água destilada.

As pupas, formando grupos de 300, foram separadas, por meio de pinça com pontas de plástico, colocadas em placas de petri e levadas para gaiolas de colonização, permitindo assim uma maior

homogeneização e acompanhamento da idade dos indivíduos, mesmo que as emergências não ocorressem todas ao mesmo tempo. As gaiolas de colonização, são caixas de 30 cm de altura por 40 cm de comprimento, com arestas em madeira e 5 faces em tela de tecido e uma face em chapa de madeira.

Os ímagos foram alimentados com água e uma mistura de albumina bovina, açúcar e leite em pó umedecida com água destilada. Populações desses insetos com a mesma idade resultaram da transferência de pupas de um único lote para cada uma das gaiolas de colonização.

De acordo com as recomendações de FRUDDEN & WELLSO (1968), as moscas devem ser mantidas em ciclo de claro-escuro (LD) 12:12, temperatura de $24 \pm 2^{\circ}\text{C}$ e umidade relativa do ar entre 50% e 70%, condições ótimas para sua proliferação. Essas variáveis devem ser controladas com precisão. No experimento ora descrito essas condições foram obedecidas.

3.2 ESCOLHA DOS INSETICIDAS

Os experimentos realizados durante estes estudos incluíram exclusivamente piretróides. Entre estes foram selecionados os de segunda geração; cipermetrina, deltametrina, fenvalerato e permetrina e os de terceira geração; alfa-cipermetrina, ciflutrina e lambda-cialotrina. São compostos modernos, disponíveis no comércio e de uso corrente.

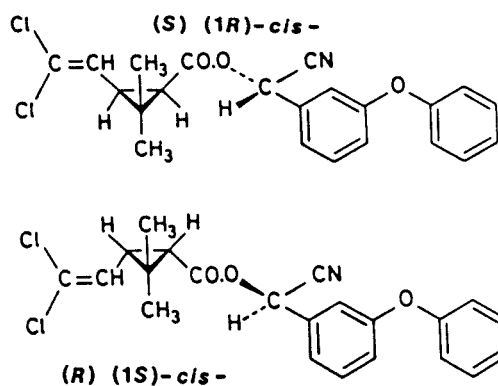
Os inseticidas utilizados nos experimentos foram introduzidos no mercado por grandes indústrias internacionais de produtos químicos:

- Bayer, indústria alemã, responsável pela ciflutrina, com o nome comercial de Baytroid.
- Roussel Uclaf, indústria francesa, atualmente pertencente ao grupo alemão Agrevo, responsável pela deltametrina, com o nome comercial de K-Othrine.
- Shell, indústria anglo-holandesa, responsável pela alfa-cipermetrina, com o nome comercial de Fendona.
- Sumitomo, indústria japonesa, responsável pelo fenvalerato, com o nome comercial de Sumicidin.

- Zeneca, indústria inglesa, responsável pela cipermetrina e pela lambda-cialotrina, com os nomes comerciais de Cymperator e Icon, respectivamente.
- Cyanamid, indústria norte americana, responsável pela permetrina, com o nome comercial de Talcord.

Alfa-cipermetrina

Nome químico [International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)]: (1R cis)S+(1S cis)R par de isômeros enantioméricos de α -ciano- 3- fenoxibenzil- 3- (2,2- diclorovinil)- 2,2- dimetil ciclopropano carboxilato.



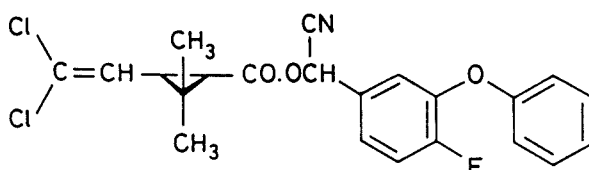
Inseticida de terceira geração, relatado por FISHER, em 1983. Trata-se de um pó cristalino com ponto de fusão de 80,5°C; pressão de vapor de 170 nPa (20°C), solubilidade a 25°C de 0,005 mg/L de água e se mantém estável, quando protegido do ar e da luz a temperaturas inferiores a 220°C.

A Dose Letal (DL) 50 oral aguda para ratos varia de 368-7700 mg/kg (THE BRITISH CROP PROTECTION COUNCIL, 1991).

Produto recomendado em saúde pública para o controle de insetos das seguintes famílias: Muscidae, Culicidae e Blatellidae.

Ciflutrina

Nome químico (IUPAC): (RS)- α -ciano-4-fluoro-3 fenoxibenzil
(1RS)-cis-trans-3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetil ciclopropano carboxilato.



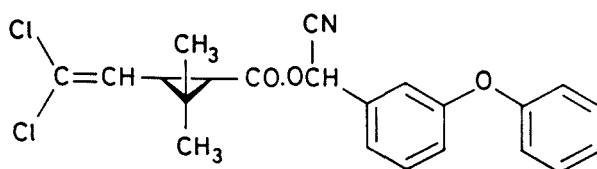
Relatado pela primeira vez por HAMMANN & FUCHS em 1981, na Alemanha, este inseticida de terceira geração, envolvendo concentração de isômeros ativos, tem uma constituição pastosa de cor amarela, com solubilidade inferior a 2mg/L de água e muito estável a altas temperaturas e a luz solar.

A DL 50 oral aguda desse inseticida para ratos pode variar entre 250 e 1200 mg/kg de acordo com a mistura dos isômeros (THE BRITISH CROP PROTECTION COUNCIL, 1991).

Produto recomendado em saúde pública para o controle de insetos das seguintes famílias: Muscidae, Culicidae e Blatellidae.

Cipermetrina

Nome químico (IUPAC): (RS)- α -ciano-3-fenoxibenzil(1RS)-cis-trans-3-(2,2-diclorovinil)-1,1-dimetil ciclopropano carboxilato.



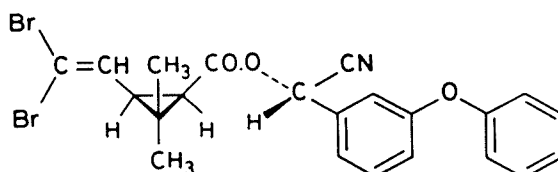
Inseticida de segunda geração, relatado por ELLIOTT *et alii* (1975), a cipermetrina é um líquido viscoso amarelo, pouco volátil e termicamente estável, sua decomposição ocorre acima de 250°C e é pouco solúvel: 0,01-0,20 mg/L de água a 20°C.

A DL 50 oral aguda de cipermetrina para rato varia de 300 a 4120 mg/kg (THE BRITISH CROP PROTECTION COUNCIL, 1991).

Produto recomendado em saúde pública para o controle de insetos em geral.

Deltametrina

Nome químico (IUPAC): (S)- α -ciano-3-fenoxibenzil(1R)-cis-3-(2,2-dibromovinil)-2,2-dimetil ciclopropano carboxilato.



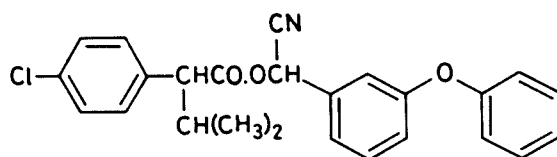
Inseticida de segunda geração, descrito pela primeira vez por ELLIOTT *et alii* (1974) e revisado por ROUSSEL-UCLAF (1983). Introduzido originalmente na França a deltametrina é um dos mais potentes inseticidas já desenvolvidos. Trata-se de um pó cristalino com solubilidade de 0,002 mg/L de água a 20°C, bastante estável quando exposto ao ar e a luz solar e suporta temperatura de até 190°C. (THE BRITISH CROP PROTECTION COUNCIL, 1991).

A DL 50 oral aguda de deltametrina para ratos varia de 130 a 5000 mg/kg dependendo das condições de estudo (SCHOFIELD, 1988).

Produto recomendado em saúde pública para o controle de insetos das seguintes famílias: Muscidae, Culicidae, Blatellidae e Tabanidae.

Fenvalerato

Nome químico (IUPAC): (RS)- α -ciano-3-fenoxibenzil(RS)-2-(4-clorofenil)-3-metil butirato.



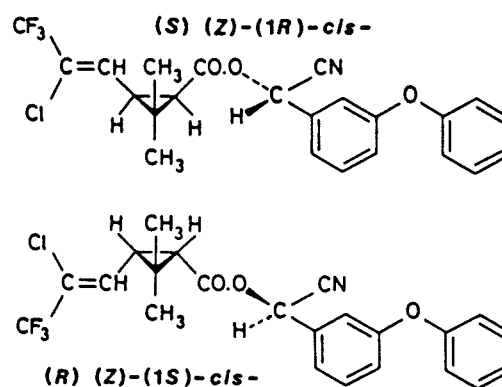
Inseticida de segunda geração, desenvolvido no Japão e relatado por OHNO *et alii* em 1974. O fenvalerato é um líquido viscoso, amarelo com solubilidade a 20°C inferior a 1mg/L de água e bastante estável ao calor e a luz solar (THE BRITISH CROP PROTECTION COUNCIL, 1991).

A DL50 oral aguda de fenvalerato para ratos é de 300 a 630 mg/kg (SCHOFIELD, 1988).

Produto recomendado em saúde pública para o controle de insetos da família Muscidae.

Lambda-cialotrina

Nome químico (IUPAC): (1R cis)S + (1S cis) R- α - ciano- 3- fenoxybenzil- cis- 3- (2- cloro- 3,3,3- trifluoropropenil) -2,2 = dimetil ciclopropano carboxilato.



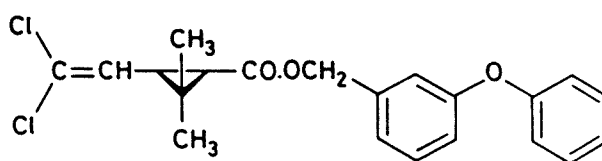
Inseticida de terceira geração, relatado por JUTSUM em 1984. De acordo com THE BRITISH CROP PROTECTION COUNCIL (1991) a lambda-cialotrina pura é um sólido incolor com ponto de fusão de 49,2°C, pressão de vapor de 200 nanopascal a 20°C, solubilidade de 0,005mg/L de água purificada (pH 6,5) e estável durante 6 meses quando armazenada a 15-25°C.

A DL 50 oral aguda para ratos está entre 231 e 483 mg/kg (SCHOFIELD, 1988).

Produto recomendado em saúde pública para o controle de insetos em geral.

Permetrina

Nome químico (IUPAC): 3-fenoxibenzil(1RS)-cis,trans-3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetil ciclopropano carboxilato.



Inseticida de segunda geração, este é ainda o piretróide mais amplamente utilizado. A permetrina foi o primeiro piretróide com adequada estabilidade, sendo de 10 a 100 vezes mais estável na luz do que os piretróides não halogenados (MOURKIDOU, 1983). Relatado por ELLIOTT *et alii* (1973), a permetrina é um líquido de cor amarela, com solubilidade de 0,2 mg/L de água a 30°C e estável por mais de 2 anos a 50°C.

A DL 50 oral aguda para ratos varia de 430 a 5000 mg/kg (THE BRITISH CROP PROTECTION COUNCIL, 1991).

Produto recomendado em saúde pública para o controle de insetos em geral.

3.3 O ENSAIO

As gaiolas usadas na criação das moscas, serviram também para transportá-las para o laboratório onde foram realizados os experimentos, quando as moscas atingiram a idade de três dias (BULL & PRYOR, 1991), sem separação por sexo (GEBARA *et alii*, 1989; MILLER *et alii*, 1996). Em cada uma das gaiolas, na face de madeira, há um orifício circular. Removida a rolha que o oblitera, adaptou-se a este a boca de um tubo de ensaio de 20 cm de comprimento por 2,5 cm de diâmetro. Obscurecida a gaiola por meio de uma capa preta, as moscas migraram para o tubo, atraídas pela luz. Após a transferência de um número conveniente de moscas, o tubo foi tampado com um chumaço de algodão, ao mesmo tempo em que foi reposta a rolha na gaiola. Um funil de Büchner (10 cm de diâmetro), preso a um suporte de madeira em posição oblíqua, foi ligado, por meio de tubo flexível, a um cilindro com dióxido de carbono sob pressão. A boca do tubo foi aproximada do centro do funil e a passagem de gás, inócuo para as moscas, foi aberta e o chumaço de algodão retirado. A saída do gás deslocou o ar contido no tubo. As moscas apenas imobilizadas, caíram sobre o crivo do funil, de onde foram retiradas uma a uma, por meio de uma pinça de pontas

finas que prende uma de suas asas, assim estando prontas para os bioensaios propriamente.

Os bioensaios foram feitos por meio de:

- Testes tópicos, nos quais cada inseto recebe uma quantidade conhecida de ingrediente ativo (inseticida em sua forma mais pura).
- Testes de torre, indicado para comparar a eficiência de inseticidas às concentrações usadas na prática, isto é, uma quantidade de ingrediente ativo em uma quantidade de diluente definida pelo fabricante.

Os piretróides alfa-cipermetrina, ciflutrina, cipermetrina, deltametrina, fenvalerato, lambda-cialotrina e permetrina, sem adição de nenhum agente sinergisante, tiveram sua eficiência avaliada e comparada, em termos de doses (testes tópicos) e concentrações letais (testes de torre), em níveis de 50%, 90% e 95% no controle de adultos de *Musca domestica* (L.).

Grupos de 20 indivíduos, com quatro repetições, foram submetidos à ação de cada dose e cada concentração de substância ativa, num total de pelo menos 7 doses e 7 concentrações por produto,

sendo: 5 doses e 5 concentrações que causariam mortalidade inferior a 100%; pelo menos uma dose e uma concentração que provocaria a morte de todos os insetos; uma dose e uma concentração que permitiria a sobrevivência de todas as moscas.

Um grupo controle, também de 20 indivíduos, serviu como testemunha, passando pelos mesmos procedimentos daqueles grupos expostos à ação das substâncias ativas empregadas nos testes, porém recebendo apenas o solvente (acetona ou água, conforme o caso) e localizadas em uma sala distante o suficiente da área de interferência da aplicação dos produtos.

Nenhum dos insetos que passou por algum desses bioensaios foi reaproveitado. Toda vidraria, após cada aplicação, era devidamente lavada em água corrente e em seguida com detergente neutro e finalmente com acetona.

Todos os testes tiveram início no mesmo horário, às 14:00 hs, para evitar a variação de sensibilidade da *Musca domestica*, em decorrência do ritmo circadiano, aos inseticidas (HALBERG *et alii*, 1974) e, como em condições de criação, foram realizados a uma temperatura ambiental média de 24°C e umidade relativa do ar entre 50% e 70%.

3.3.1 Teste tópico

Dos métodos de avaliação de inseticidas, este é o que permite controlar melhor a quantidade de inseticida administrada e o ponto de inoculação. Sua reprodutibilidade depende, predominantemente, do número de insetos utilizados. Os inseticidas, dentro dos prazos de validade, foram dissolvidos em acetona, com grau de pureza Pró-Análise de Resíduos (P.A.R.).

As quantidades de ingrediente ativo administradas foram avaliadas com a precisão necessária, em cada caso (microgramas ou nanogramas). A administração de inseticida foi feita com o auxílio do sistema aplicador ARNOLD (MARCH & METCALF, 1949), que inclui um parafuso micrométrico e uma haste metálica regulável a qual pressiona, de modo preciso, o êmbolo de uma seringa micrométrica de vidro, calibrada (BULL & XU, 1995). À seringa está adaptada uma agulha fina, recurvada, dirigida para baixo no momento de usar, possibilitando a aplicação. O parafuso micrométrico possui uma extremidade cilíndrica com um sistema que ao ser girado manualmente, aciona um mecanismo de escape que faz parar a rotação em pontos pré-determinados, que correspondem a volumes conhecidos de líquido (Fig. 1).

O volume de 1 μL de solução de inseticida diluída em acetona foi aplicado, individualmente, sobre a região dorsal do abdome da mosca imobilizada (SHONO & SCOTT, 1990); após a evaporação do solvente, cada mosca foi transferida para outro funil, mantido sobre o mesmo suporte de madeira que o primeiro e também ligado ao cilindro que contém gás carbônico.

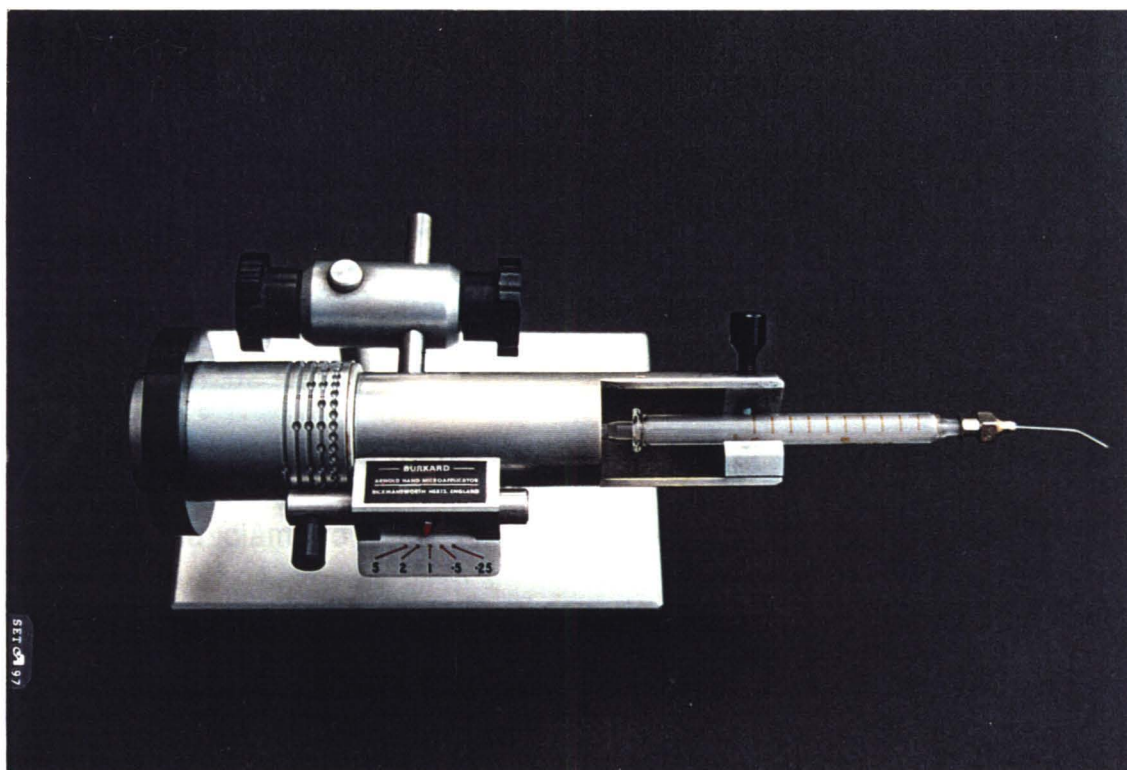


Fig. 1 - Aplicador Arnold, com seringa micrométrica de vidro, utilizado em testes tópicos com doses de produtos

3.3.2 Teste de torre

É indicado para comparar a eficiência de inseticidas às concentrações usadas na prática. Tem como objetivo distribuir o produto na superfície com a qual o inseto entrará em contato ou no próprio corpo deste (GIANNOTTI *et alii*, 1972). O método de borrifação em torre foi desenvolvido por WATERS (1943) e aperfeiçoado por LEPAGE *et alii* (1946).

A torre consiste de uma estrutura cilíndrica de 92 cm de altura e 22 cm de diâmetro (Fig. 2). Os insetos submetidos ao teste foram colocados em uma placa de Petri coberta por uma tela metálica de cerca de 5 malhas por centímetro linear, depositada no centro de uma gaveta existente na parte inferior do cilindro. Sobre a gaveta há um diafragma de vidro que a separa do resto da torre. Os inseticidas escolhidos estavam sob a forma de concentrado emulsionável, que de acordo com TRUMAN *et alii* (1982) apresenta a vantagem de não necessitar de misturas, resultando em menor trabalho e menor custo. O concentrado emulsionável que consiste de um ingrediente ativo e de um agente emulsificante em um solvente orgânico, foi diluído em água formando uma solução de 200 mL e colocado em um tubo de ensaio. Uma corrente

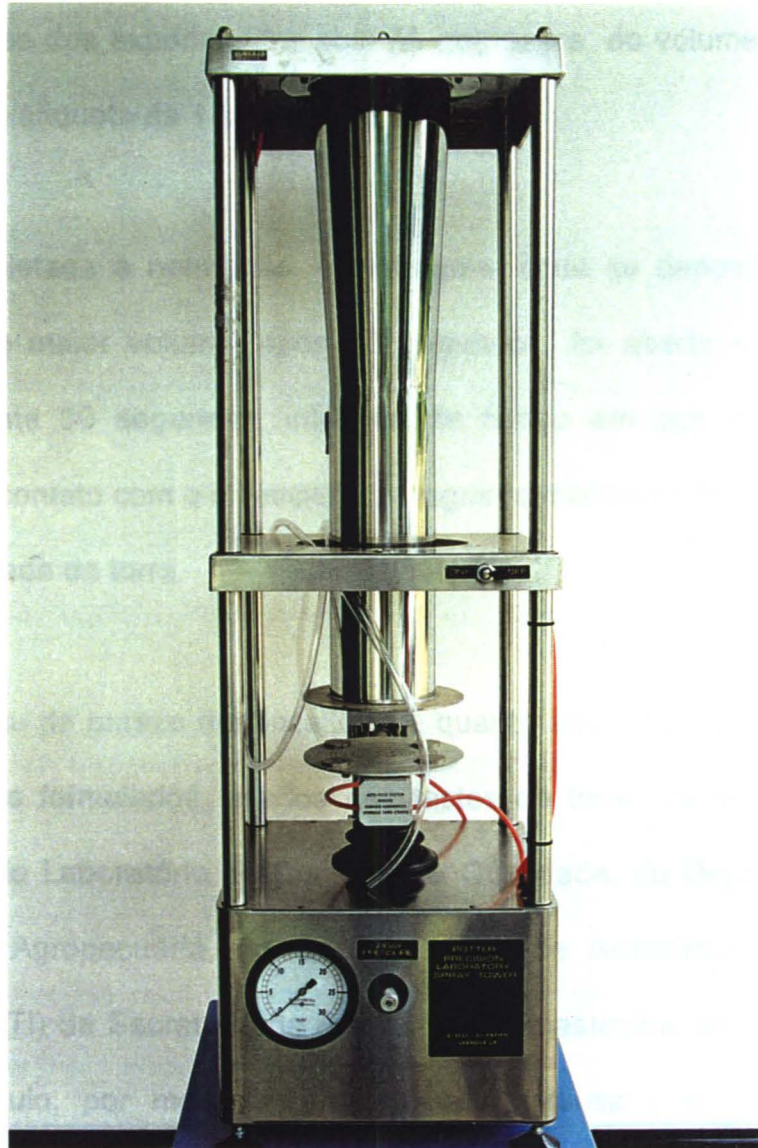


Fig. 2 - Torre de pulverização utilizada em testes com concentrações de produtos

de ar filtrado e seco, sob pressão constante (250 mm de mercúrio), promoveu a aspiração do líquido a partir do tubo e sua pulverização na torre. No caso dos experimentos com *M. domestica*, do volume total da solução uma alíquota de 1 mL foi aplicada.

Completada a borrifação, o diafragma, onde se depositaram as gotículas de maior volume, após 10 segundos, foi aberto e mantido assim durante 30 segundos, intervalo de tempo em que os insetos ficaram em contato com o inseticida. A seguir, o diafragma foi fechado e a placa retirada da torre.

O grau de pureza dos inseticidas, quanto aos ingredientes ativos nos produtos formulados, usados nos testes de torre, foi previamente avaliado pelo Laboratório de Controle de Qualidade, do Departamento de Defesa Agropecuária, da Coordenadoria de Assistência Técnica Integral (CATI) da Secretaria de Agricultura e Abastecimento do Estado de São Paulo, por meio de cromatografia gasosa com detetor de ionização de chama (FID) e líquida de alta pressão (HPLC) com detetor de luz ultravioleta/visível; trata-se de análises de rotina realizadas naquele laboratório. Todos os produtos testados estavam dentro dos prazos de validade.

3.4 MANIPULAÇÃO ULTERIOR DOS INSETOS

Após contato com os inseticidas, os insetos foram transferidos para um outro laboratório (nas mesmas condições abióticas do laboratório em que foram realizadas as aplicações), onde lhes foi oferecida, como fonte energética, água açucarada a 15% em algodão (FERNANDEZ & RANDOLPH, 1967). As leituras de mortalidade foram feitas 24 horas após o tratamento com os produtos (FORD, 1979 e SAITO *et alii*, 1991). Os insetos, imóveis mesmo quando estimulados ou visivelmente prostrados, eram considerados mortos (LIU & PLAPP, 1990).

As correções para a avaliação de mortalidade, quando esta se situasse entre 5% e 20% do grupo controle, poderiam ser feitas por meio da fórmula de ABBOTT (1925): $\text{percentagem de mortos} = (x-y)/x \cdot 100$, onde x = percentagem de vivos no grupo controle e y = percentagem de vivos no ensaio. Mortalidade, no grupo controle, acima da percentagem estabelecida, provocaria o cancelamento temporário do teste (FORATTINI, 1962).

Testes usados na avaliação de um inseticida em grupos de uma mesma espécie de inseto, a diferentes doses ou concentrações, por um tempo constante e depois de um intervalo definido, no qual são contados os números de mortos e de sobreviventes necessitam de métodos estatísticos para análises de respostas quantais (sim/não), caso em que se aplica a análise de probitos. As doses foram transformadas em logaritmos e as respostas em probitos, do que resultou a linearização da curva normal, tendo sido analisada a sua associação por meio de regressão linear.

As seqüências de cálculos necessárias para a obtenção de resultados satisfatoriamente precisos são descritas com pormenores por FINNEY (1971). Para sua execução há programas para microcomputadores (RAYMOND, 1985). Os cálculos realizados no presente trabalho foram feitos utilizando um programa elaborado (apresentado em anexo) por FERREIRA*.

*FERREIRA, C. S. (Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo). Comunicação pessoal, 1996.

4. RESULTADOS

Os valores dos resultados dos testes com os piretróides selecionados nestes estudos foram expressos em números absolutos e suas respectivas percentagens e em termos de DL (Dose Letal) para os testes tópicos e CL (Concentração Letal) para os testes de torre associadas às respostas de 50, 90 e 95 por cento dos insetos tratados. As quantidades declaradas de IA (Ingrediente Ativo) usadas no teste tópico se referem à substância pura, para análise. As quantidades declaradas de ingrediente ativo usadas no teste de torre correspondem a valores corrigidos para 100% de pureza. Os valores de concentração de inseticidas usados nos testes de torre foram também expressos em μL de produto formulado por mL da diluição borrifada.

Os ensaios biológicos de que resultaram os cálculos da relação dose-mortalidade admitiam respostas de natureza binomial: morte ou sobrevivida. Estimativas de doses ou concentrações de uma substância tóxica necessárias para causar a morte de uma determinada percentagem dos indivíduos submetidos à sua ação foram feitas por meio do uso de análises de probitos.

A mortalidade dos insetos do grupo controle nunca foi superior a 5% até o momento da leitura. Não foi, portanto, necessário fazer correção por meio da fórmula de ABBOTT (1925).

4.1 TESTE TÓPICO

Os resultados do teste tópico são mostrados na Tab. 1, onde as diferentes doses, expressas em termos de ηg de IA por inseto, estão diretamente relacionadas a mortalidade das moscas. Na Tab. 2, os resultados são apresentados em valores esperados de DL50, DL90 e DL95 e respectivos intervalos de confiança e também são apresentados em termos de ηg de IA por inseto.

As Figs. 3 e 4 mostram relações entre logaritmos de doses e probitos correspondentes às proporções de respostas esperadas. A Fig. 3 permite comparar as características das curvas correspondentes a todos os inseticidas usados. As Figs. 4.1 a 4.7 mostram as curvas representando as relações entre doses e respostas esperadas, além das faixas dos intervalos de confiança (95%).

Tabela 1 - Doses em ηg de ingrediente ativo (IA) por inseto e respostas em n^{os} absolutos de mortos e em % de mortalidade, S. Paulo, 1998.

Inseticidas	Dose ($\eta\text{g}/\mu\text{L}$)	N ^o de mortos	Mortalidade (%)
A. cipermetrina	0,10	0	0
	0,50	15	18,8
	1,00	25	31,3
	3,00	43	53,8
	5,00	66	82,5
	7,00	73	91,3
Ciflutrina	0,50	0	0
	1,00	5	6,3
	3,00	20	25,0
	6,00	37	46,3
	9,00	44	55,0
	12,00	64	80,0
	20,00	80	100
Cipermetrina	0,50	0	0
	1,00	3	3,8
	2,00	18	22,5
	4,00	38	47,5
	8,00	51	63,8
	16,00	72	90,0
Deltametrina	0,10	0	0
	0,50	15	18,8
	1,00	37	46,3
	1,50	59	73,8
	2,00	66	82,5
	4,00	76	95,0
	30,00	80	100
Fenvalerato	5,00	0	0
	10,00	5	6,3
	20,00	20	25,0
	30,00	37	46,3
	40,00	44	55,0
	50,00	64	80,0
	100,00	80	100
L. cialotrina	0,05	0	0
	0,10	8	10,0
	0,50	20	25,0
	1,00	25	31,3
	2,00	43	53,8
	4,00	69	86,3
	8,00	80	100,0
Permetrina	1,00	0	0
	5,00	19	23,8
	10,00	24	30,0
	20,00	64	80,0
	40,00	71	88,8
	80,00	78	97,5
	160,00	80	100

Tabela 2 - Cálculo das doses letais (DL) para 50, 90 e 95% em η g de ingrediente ativo (IA) por inseto e respectivos intervalos de confiança (IC) com probabilidade de 95%, S. Paulo, 1998.

INSETICIDAS	DL50	IC	DL90	IC	DL95	IC
A.-cipermetrina	1,8	1,5 - 2,1	6,6	5,4 - 8,3	9,5	7,6 - 12,6
Ciflutrina	6,1	5,3 - 7,1	19,8	15,7 - 27,1	27,7	21,0 - 40,2
Cipermetrina	4,7	4,1 - 5,3	14,6	12,3 - 18,0	20,2	16,6 - 25,8
Deltametrina	1,0	0,9 - 1,1	2,5	2,2 - 3,0	3,2	2,7 - 4,1
Fenvalerato	31,5	28,2 - 35,6	66,7	55,1 - 88,6	82,5	65,8 - 116,4
L.-cialotrina	1,2	0,8 - 1,7	5,0	3,2 - 8,9	7,5	4,5 - 14,8
Permetrina	12,1	10,4 - 13,8	35,8	30,0 - 44,6	48,7	39,6 - 63,3

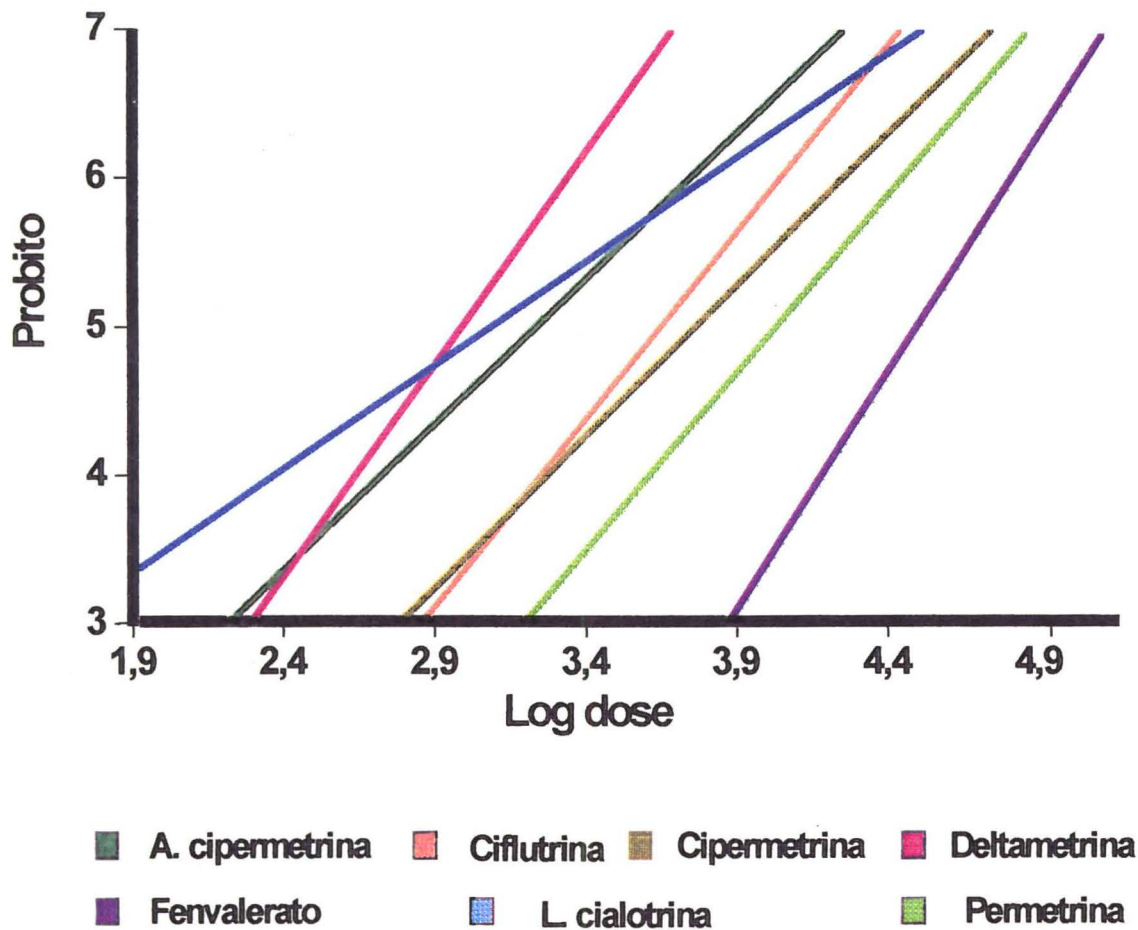
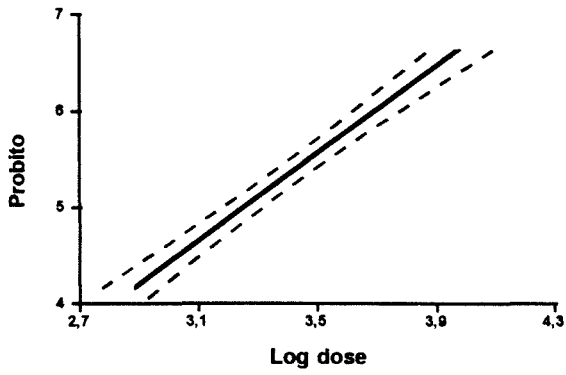
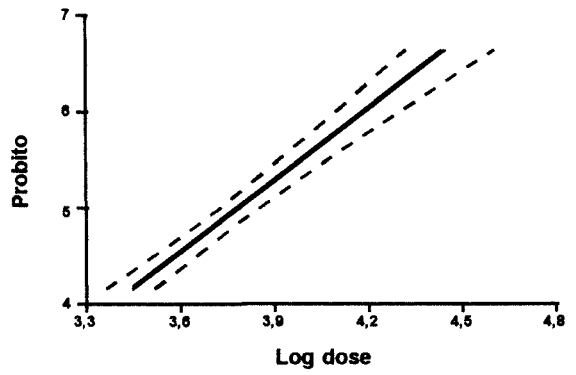


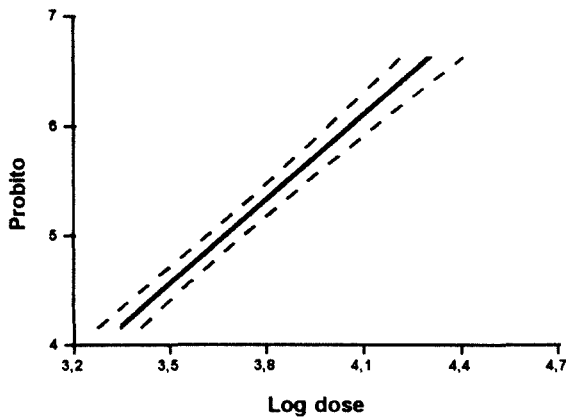
Fig. 3 - Relações entre log de doses de piretróides e probitos de proporções de mortalidade das moscas em teste tópico



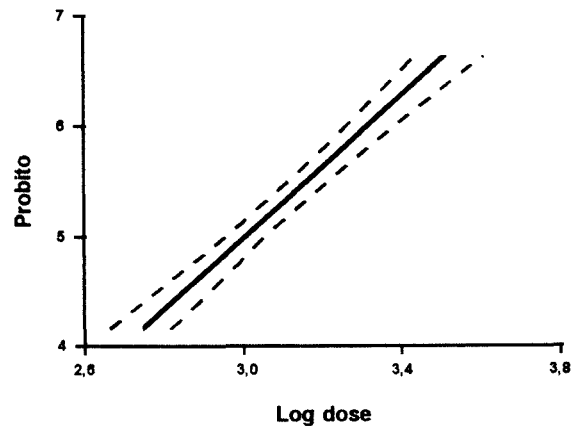
4.1 - Alfa-cipermetrina



4.2 - Ciflutrina

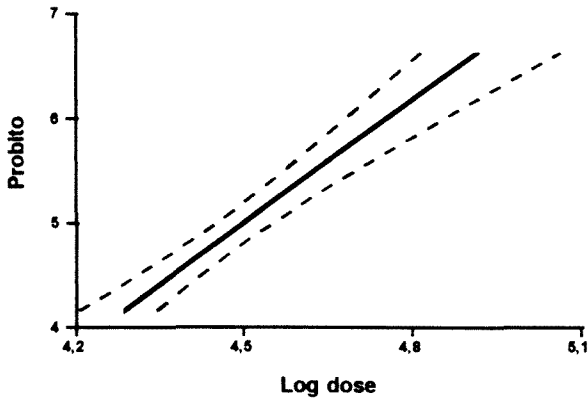


4.3 - Cipermetrina

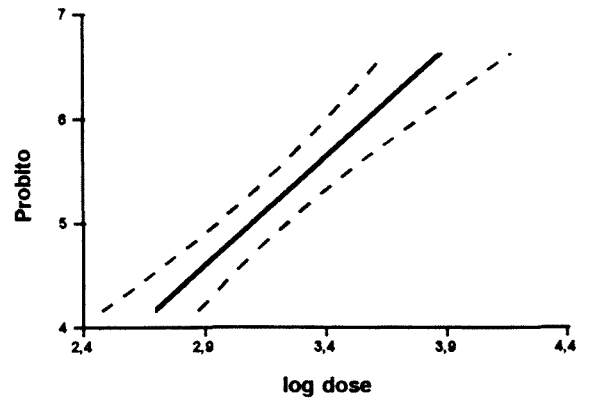


4.4 - Deltametrina

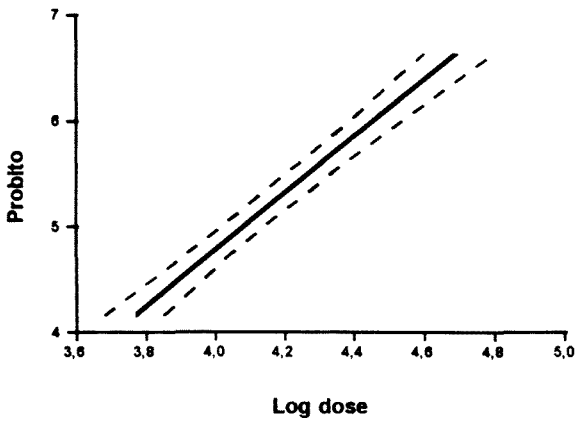
Figs. 4.1 a 4.4 - Teste tóxico: relação entre log de dose (pg) por piretróide e probito da proporção esperada de mortalidade de moscas. Intervalos de confiança (95%).



4.5- Fenvalerato



4.6 - Lambda-cialotrina



4.7 - Permetrina

Figs. 4.5 a 4.7 - Teste tóxico: relação entre log de dose (pg) por piretróide e probito da proporção esperada de mortalidade de moscas. Intervalos de confiança (95%).

4.2 TESTE DE TORRE

Os resultados do teste de torre estão expressos, na Tab. 3, em mg de IA por mL da solução aspergida expressos em números absolutos e suas respectivas percentagens; na Tab. 4, em μg de IA por mL da solução aspergida em valores esperados de CL50, CL90 e CL95 e respectivos intervalos de confiança e na Tab. 5, em μL de concentrado emulsionável por mL da solução aspergida, também em termos de CL50, CL90 e CL95 e seus intervalos de confiança.

As Figs. 5 e 6 mostram relações entre logaritmos de concentrações e proporções de respostas esperadas, sendo que a Fig. 5 permite comparar as características das curvas correspondentes a todos os inseticidas usados. As Figs. 6.1 a 6.7 mostram as curvas que representam as relações entre doses e respostas esperadas, além das faixas dos intervalos de confiança (95%).

Tabela 3 - Concentrações em mg de ingrediente ativo (IA) por mL de solução e respostas em n^{os} absolutos de mortos e em % de mortalidade, S. Paulo, 1998.

Inseticidas	Concentração (mg/mL)	N^o de mortos	Mortalidade (%)
A. cipermetrina	0,0010	0	0
	0,0050	8	10,0
	0,0250	17	21,3
	0,0500	34	42,5
	0,0750	63	78,8
	0,1000	72	90,0
	0,1500	80	100,0
Ciflutrina	0,0125	0	0
	0,0500	12	15,0
	0,1000	40	50,0
	0,1500	54	67,5
	0,2000	66	82,5
	0,2500	72	90,0
	0,3750	80	100
Cipermetrina	0,0500	0	0
	0,1000	19	23,8
	0,1500	29	36,3
	0,2000	42	52,5
	0,2500	48	60,0
	0,3000	68	85,0
	0,6000	80	100
L. cialotrina	0,0025	0	0
	0,0125	14	17,5
	0,0250	35	43,8
	0,0375	46	57,5
	0,0500	61	76,3
	0,0625	70	87,5
	0,1250	80	100
Deltametrina	0,0100	0	0
	0,0500	30	37,5
	0,0750	42	52,5
	0,1000	55	68,8
	0,1250	67	83,8
	0,1500	76	95,0
	0,1750	80	100
Fenvalerato	0,1500	0	0
	0,3000	5	6,3
	0,5000	13	16,3
	0,7000	27	33,8
	0,9000	58	72,5
	1,1000	67	83,8
	3,3000	80	100
Permetrina	0,0500	0	0
	0,1250	16	20,0
	0,2500	26	32,5
	0,3750	42	52,5
	0,5000	58	72,5
	0,6250	77	96,3
	0,7500	80	100

Tabela 4 - Cálculo das concentrações letais (CL) para 50, 90 e 95% em µg de ingrediente ativo (IA) por mL solução e respectivos intervalos de confiança (IC) com probabilidade de 95%, S. Paulo, 1998.

INSETICIDAS	CL50	IC	CL90	IC	CL95	IC
A.-cipermetrina	39,8	28,2 - 54,5	112,2	76,2 -181,3	150,6	96,0 - 268,1
Ciflutrina	104,4	94,0-114,5	235,6	210,5-270,7	296,8	259,5 - 352,3
Cipermetrina	182,9	169,4-197,1	357,9	321,0-411,2	433,0	380,6 - 512,2
Deltametrina	69,3	62,6 - 75,3	132,8	121,5-148,6	159,6	143,3 - 18 4,4
Fenvalerato	737,3	690,8-788,2	1264,1	1142,3-1433,4	1472,9	1307,9-1726,9
L.-cialotrina	28,6	25,6 - 31,5	69,6	61,0 -82,3	89,6	76,5 - 110,1
Permetrina	299,1	256,2-343,7	611,6	515,9-757,1	749,1	613,0 - 972,1

Tabela 5 - Teste de torre: valores esperados (VE) de CL50; CL90 e CL 95 em μL de formulação concentrada por mL da diluição final, S. Paulo, 1998.

INSETICIDAS	CL50	CL90	CL95
Alfa-cipermetrina	0,40	1,12	1,51
Ciflutrina	2,09	4,71	5,94
Cipermetrina	0,92	1,79	2,17
Deltametrina	2,77	5,31	6,39
Fenvalerato	3,69	6,32	7,36
Lambda-cialotrina	0,58	1,39	1,79
Permetrina	0,60	1,22	1,50

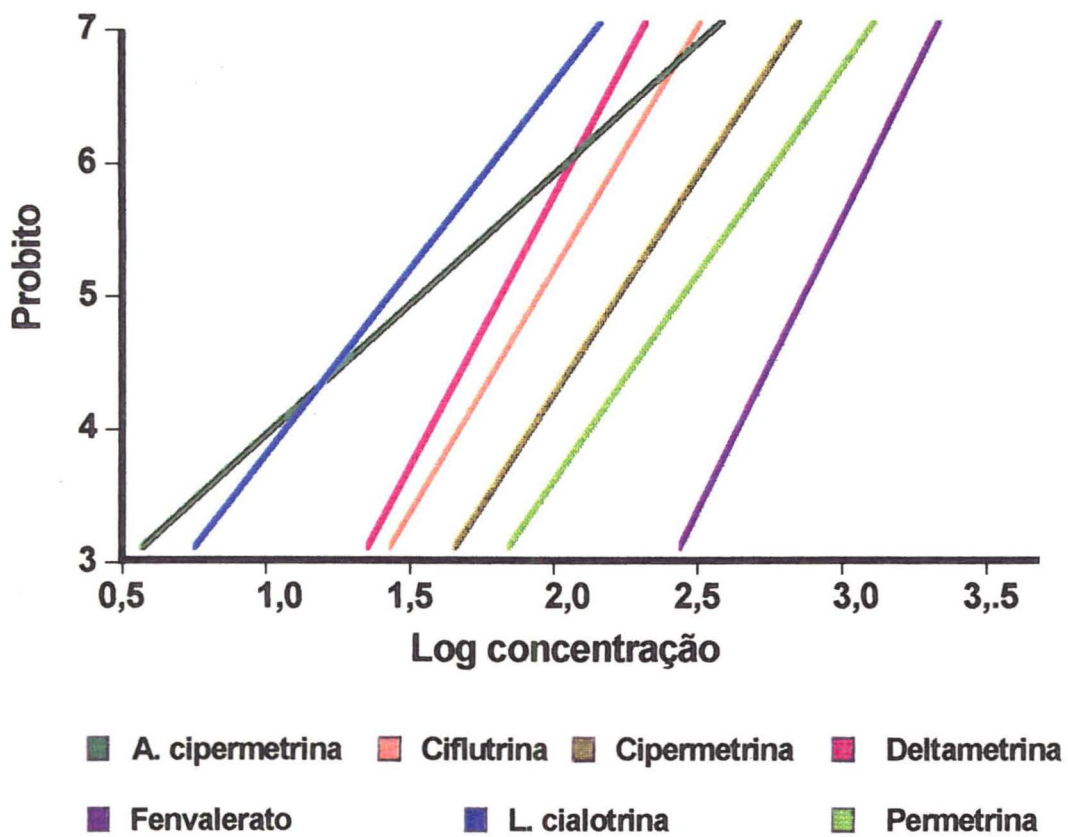
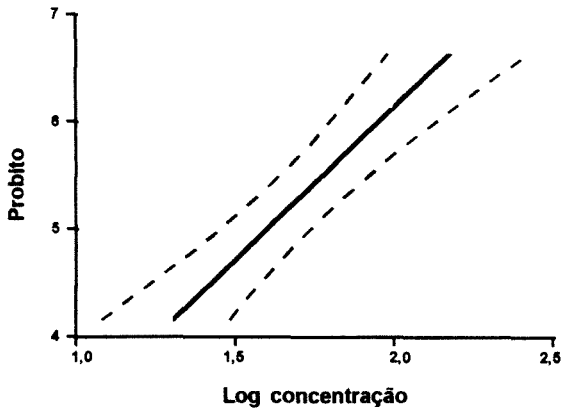
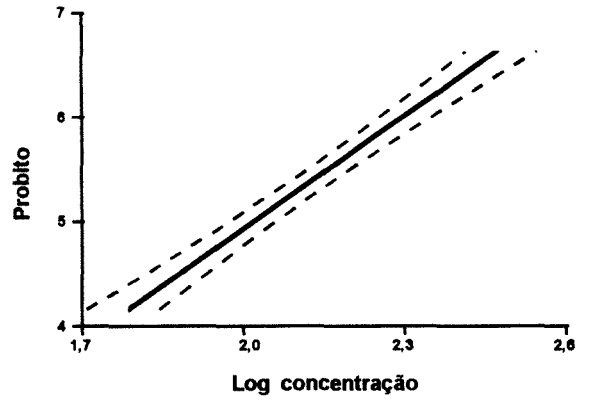


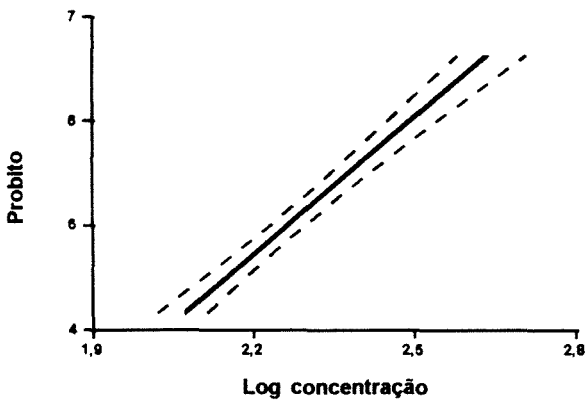
Fig. 5 - Relações entre log de concentrações de piretróides e probitos de proporções esperadas de mortalidade de moscas em teste de torre.



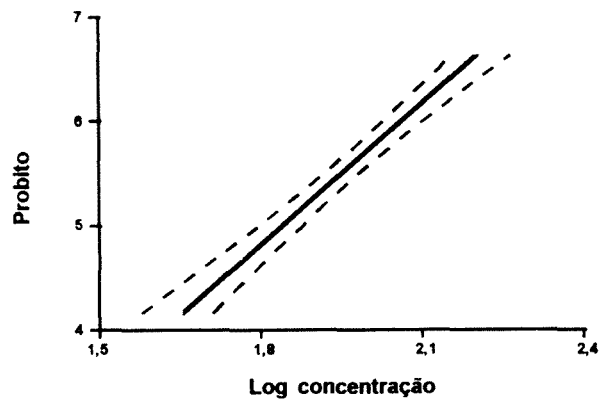
6.1 - Alfa-cipermetrina



6.2 - Ciflutrina

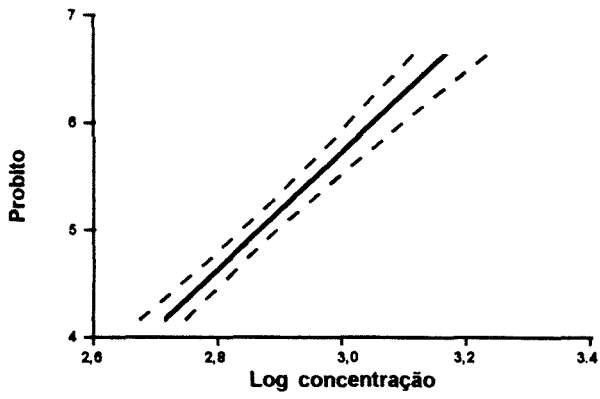


6.3 - Cipermetrina

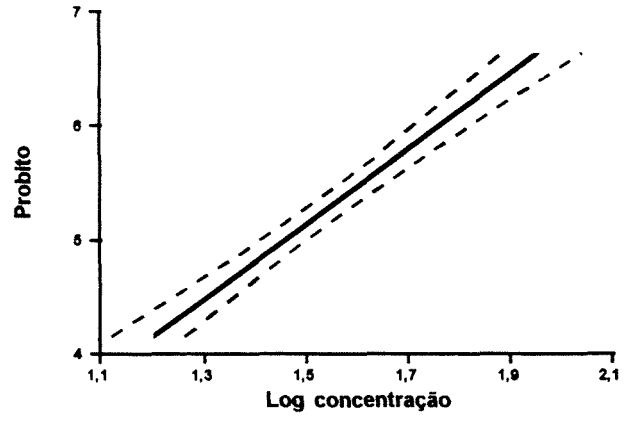


6.4 - Deltametrina

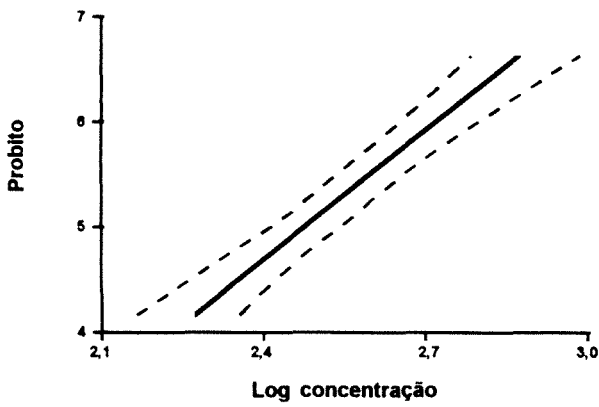
Figs. 6.1 a 6.4 - Teste de torre: relação entre log de concentração ($\mu\text{g/ml}$) por piretróide e probito da proporção esperada de mortalidade de moscas. Intervalos de confiança (95%).



6.5 - Fenvalerato



6.6 - Lambda-cialotrina



6.7 - Permetrina

Figs. 6.5 a 6.7 - Teste de torre: relação entre log de concentração ($\mu\text{g/ml}$) por piretróide e probito da proporção esperada de mortalidade de moscas. Intervalos de confiança (95%).

5. DISCUSSÃO

Os resultados experimentais da aplicação dos dois testes são mostrados como representações gráficas das equações de regressão calculadas a partir de logaritmos das doses e de probitos das proporções de mortalidade. As equações lineares são geralmente escritas como $Y = \alpha + \beta x$, onde α e β são os parâmetros da curva. Foram consideradas, cinco diferentes doses ou concentrações, no intervalo entre zero e 100% de mortalidade dos insetos.

Os valores estimados do parâmetro b (declividade) da reta de regressão refletem a tolerância dos animais de experimento ao inseticida, elemento importante no julgamento das propriedades deste último. "A DL 50 sozinha não descreve completamente a eficiência do estímulo. Dois venenos podem requerer a mesma razão de aplicação em condições de ser letal para metade da população, mas se a distribuição das tolerâncias tiver uma menor expansão em um do que em outro, aumentando ou diminuindo essa razão, vai produzir uma grande mudança na mortalidade entre o primeiro e o segundo." (FINNEY, 1971).

Aspectos diversos da eficiência de inseticidas são avaliados por meio dos testes tópico e de torre. O efeito de doses de inseticida aplicado sobre uma região definida da superfície do inseto é analisado por meio do teste tópico.

O teste de torre simula a situação em que o inseticida, sob forma líquida, é borrifado, distribuindo-se as gotículas de modo a atingir diretamente os insetos ou as superfícies com as quais estes tenham contato. A quantidade de inseticida a que foi submetido cada inseto é dependente da concentração de IA presente no líquido borrifado, mas não pode ser determinada, por estar sujeita a variação aleatória. Enquanto que o teste tópico é indicado formalmente para ensaios com IA de alto grau de pureza, o de torre é útil para avaliar a ação de formulações propostas para uso imediato. Assim, a comparação direta entre os testes não é possível. Entretanto os resultados dos dois testes, em função principalmente da grande quantidade de insetos utilizada, são relativamente similares.

Dentre os piretróides utilizados no teste tópico, deltametrina, lambda-cialotrina e alfa-cipermetrina demonstraram os maiores graus de eficiência, seguidos por cipermetrina, ciflutrina, permetrina e fenvalerato.

Dos três piretróides mais eficientes, de acordo com o teste tópico, deltametrina demonstrou, não só o valor mais baixo de DL50, mas também a menor dispersão da tolerância: os incrementos das doses para valores esperados de DL90 e DL95 foram portanto menores do que os necessários para alcançar os mesmos resultados com lambda-cialotrina e alfa-cipermetrina. Os valores mais altos de DL50, DL90 e DL95 estão associados à permetrina e ao fenvalerato. Este último,

apesar de sua posição desfavorável quanto às doses, apresentou dispersão da tolerância menor do que todos os outros ensaiados, i.e., sua reta teve um maior ângulo em relação ao eixo do log da dose. Para este inseticida, o valor da relação DL90/DL50 foi igual a 2,1; para deltametrina, igual a 2,5; para lambda-cialotrina e alfa-cipermetrina esses valores foram respectivamente 3,7 e 4,0.

Usando-se DL90 como ponto de referência, observou-se o valor de 2,5 η g por inseto para deltametrina, enquanto que para fenvalerato esta dose foi igual a 66,7 η g por inseto (26,6 vezes maior). Os valores de DL90 para lambda-cialotrina e alfa-cipermetrina foram 2,0 e 2,6 vezes maiores, respectivamente, do que o associado a deltametrina.

Dentre os piretróides submetidos ao teste de torre, lambda-cialotrina, alfa-cipermetrina e deltametrina, nesta ordem, demonstraram os maiores graus de eficiência em termos de concentrações de ingredientes ativos, seguidos por ciflutrina, cipermetrina, permetrina e fenvalerato. Observa-se que deltametrina passou do primeiro posto (no teste tópico) para o terceiro e a ciflutrina do quinto para o quarto posto. Permetrina e fenvalerato permaneceram nos dois últimos postos. Este último, apesar de sua posição desfavorável quanto às concentrações, apresentou dispersão da tolerância menor do que todos os outros ensaiados. Para este inseticida, o valor da relação CL90/CL50 foi igual a

1,7; para deltametrina, igual a 1,9; para lambda-cialotrina e alfa-cipermetrina esses valores foram respectivamente 2,4 e 2,8.

Usando-se CL90 como ponto de referência, observou-se o valor de 69,6 μg por mL para lambda-cialotrina e para fenvalerato esta dose foi 1.264,1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (18,2 vezes maior). Os valores de CL90 para alfa-cipermetrina e deltametrina foram, respectivamente, 1,6 e 1,9 vezes maiores do que o correspondente a lambda-cialotrina .

Quando expressas em volumes de formulação concentrada contidos em 1 mL (volume borrifado na torre), CL50, CL90 e CL95 assumem valores diferentes daqueles baseados em IA. Para cada um destes produtos, a relação entre quantidade de ingrediente ativo e outros componentes pode variar arbitrariamente, de acordo com os fabricantes. O valor de CL90 para alfa-cipermetrina foi o menor de todos, seguido por permetrina, lambda-cialotrina, cipermetrina, ciflutrina, deltametrina e também neste caso fenvalerato ocupou o último posto.

Os volumes de formulação de permetrina, lambda-cialotrina e cipermetrina, utilizados para CL90, foram, respectivamente de 1,1; 1,2 e 1,6 vezes maiores do que o de alfa-cipermetrina, diferenças relativamente pequenas. No entanto, fenvalerato, sempre o inseticida menos eficiente para o controle de moscas nas condições dos testes,

exigiu 5,6 vezes maior volume de formulação concentrada do que alfa-cipermetrina para o mesmo efeito.

Os resultados obtidos com o fenvalerato podem ser em decorrência de sua rápida eliminação. Tratamentos realizados com esse inseticida associado a um produto rádio-marcado, em lagartas da família Noctuidae foram excretados quase que imediatamente (BRADBURY & COATS, 1989). Pode ocorrer também uma maior dificuldade de penetração ou uma penetração incompleta do inseticida através do complexo cuticular do inseto, permanecendo na sua superfície externa, e de acordo com MACDONALD *et alii* (1985), o mesmo pode acontecer com a permetrina.

Não obstante os maus resultados obtidos pelo fenvalerato, apesar de sua dispersão da tolerância ter sido quase sempre a menor, sua eficácia poderia ser aumentada consideravelmente se estivesse sinergizado com butóxido de piperonil, como apresentou ROBERTS *et alii* (1980) em estudo com mosquitos mencionando que esse inseticida se tornou 8,8 vezes mais tóxico depois de aplicado junto com o sinergisante.

Cabe salientar que a deltametrina é um piretróide "antigo", i.e., de segunda geração e apresentou eficácia semelhante ou melhor, em alguns casos à lambda-cialotrina e alfa-cipermetrina. Dos piretróides

menos eficientes, a ciflutrina, embora de terceira geração, mostrou eficiência comparável à da cipermetrina, (de segunda geração). Estudo comparativo da deltametrina com o bendiocarbe (inseticida carbamato), contra *M. domestica* apresentou uma atividade de mais de 30 vezes superior para o piretróide em termos de DL50 (LEE *et alii*, 1993). Outro estudo avaliou deltametrina, lambda-cialotrina e permetrina no controle de larvas *M. domestica* e concluiu que os dois primeiros eram comparáveis, porém mais eficazes do que o último (SULAIMAN *et alii*, 1992).

Embora ensaios biológicos como os descritos possam, quando repetidos em condições bastante semelhantes, dar resultados numéricos pouco diferentes entre si, podem-se admitir influências não negligenciáveis de substâncias outras, além de IA, sobre o resultado do uso dos inseticidas.

Uma população de insetos pode ser induzida a adquirir resistência com relativa rapidez se um inseticida for usado de maneira inadequada e ser eventualmente multiresistente se a população for exposta a dois ou mais desses produtos, seja simultaneamente seja sucessivamente (KEIDING, 1977).

Dessa forma poder-se-ia estar irrequieto com o possível surgimento de resistência aos produtos testados, porém muitos estudos recentes (SCOTT, 1996; ZHANG & SCOTT, 1996; LIU & SCOTT, 1996; SCOTT *et alii*, 1996) têm mostrado que a enzima 6D1 presente no citocromo P450, expressa como CYP6D1 é responsável pelo metabolismo de inseticidas sendo o mecanismo mais importante para a desintoxicação do inseto.

Outras pesquisas também relativamente recentes permitiram o isolamento de clones do cDNA contendo a seqüência completa do código 6.3-kb do gene para-tipo do canal de sódio (kdr), importante mecanismo de resistência conferindo insensibilidade nervosa aos inseticidas piretróides (WILLIAMSON *et alii*, 1996 ; MIYAZAKI *et alii*, 1996).

Assim, a possibilidade de redução dos níveis de resistência aos inseticidas, pela introdução de genes suscetíveis em populações resistentes se faz bastante iminente (KENCE & JDEIDI, 1997; GARDINER & PLAPP, 1997).

Com esse estado da arte, o desenvolvimento de estratégias para manter a suscetibilidade de populações aos inseticidas, torna-se um forte mecanismo de associação aos inseticidas químicos que ainda

serão bastante úteis no controle de insetos importantes em saúde pública.

Os subsídios fornecidos por experimentos em laboratório constituem as bases de esquemas de manejo integrado (GEBARA, 1985). Não se pode considerar a excelência de um inseticida em termos absolutos; as espécies que se quer controlar ainda apresentam grande plasticidade, i.e., relativa facilidade de adaptação e tenderiam, em curto espaço de tempo, a escapar à ação de novas substância. Há necessidade constante de pesquisas para que se disponha, em cada ocasião, de um meio de controlar populações de seres nocivos.

A sociedade de uma maneira geral gostaria de se ver livre dos inseticidas químicos porém, sem querer fazer apologia ao emprego desses produtos, acreditamos que ainda se façam bastante necessários, caso o controle de algumas populações de insetos seja indispensável. No entanto inseticidas só devem ser empregados como suplemento e não como medidas exclusivas (GEBARA, 1987). A medida fundamental contra moscas consiste em sanear o ambiente: remover resíduos, dejetos humanos e de animais e acúmulos de quaisquer outros materiais que possibilitem sua proliferação.

6. CONCLUSÕES

Os testes biológicos forneceram os dados empíricos a partir dos quais foram calculadas as equações das curvas de dose ou concentração-mortalidade em condições controladas. Desse modo, esse estudo permitiu avaliar diferentes níveis de tolerância aos inseticidas piretróides, indicando a relação entre dose ou concentração de um produto e percentagens de respostas resultantes.

Tanto os valores de DL50 e CL50 quanto os de DL90 e CL90 de inseticidas de terceira geração (lambda-cialotrina e alfa-cipermetrina), estiveram entre os mais baixos, porém comparáveis aos de deltametrina, de segunda geração. Este último, além disto, a julgar pelos resultados da análise de probitos, demonstrou menor dispersão da tolerância do que os dois primeiros. O inseticida de desempenho mais modesto quanto a doses e concentrações letais, fenvalerato, mostrou a menor dispersão da tolerância do que todos os outros.

Os inseticidas ensaiados mostraram-se letais contra *Musca domestica*, mas foram notadas amplas variações de quantidades de IA para alcançar os efeitos desejados. Os resultados dos ensaios realizados indicam, não só as doses e concentrações letais, mas também dispersões da tolerância.

Parafraseando o renascentista PARACELSO (1567) –Todas substâncias são venenosas; não há nenhuma que não seja um veneno.

A dose certa diferencia um veneno de um remédio– Os ensaios biológicos possibilitam dimensionar as quantidades de IA mais adequadas aos vários tipos de utilização e monitorar seus efeitos sobre populações de insetos-alvo.

A *Musca domestica* apresenta, com freqüência, relativa rapidez em adquirir resistência aos produtos químicos, no entanto, existem meios para retardar o surgimento dessa resistência. Trata-se principalmente, no emprego adequado desses inseticidas: a aplicação do produto mais apropriado; a época correta de aplicação; o tipo de aplicação e a menor dose ou concentração eficiente para reduzir substancialmente as populações dos insetos alvo.

Os resultados desses testes, com mais de 10.000 moscas, não são necessariamente aplicáveis a outros insetos. Entretanto, a mosca doméstica, pode servir como modelo ou parâmetro para obter informações quanto a doses ou concentrações ótimas de um inseticida, isto é, mínima eficiente, para o controle de outros dípteros sinantrópicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBOT, W.S. A method of computing the effectiveness of an insecticide. **J. Econ. Entomol.**, **18**: 265-7, 1925.

ANDERSON, J.R. Recent developments in the control of some arthropods of public health and veterinary importance. **Bull. Entomol. Soc. Am.**, **12**: 342-8, 1966.

ANON, A. **ECN Special Report**. European Chemical News, 1983, 14p.

BORROR, D.J.; LONG, D.M.; TRIPLEHORN, C.A. **An introduction to the study of insects**. 5.ed. New York, CBS College, 1981. 827p.

BRADBURY, S.P.& COATS, J. Comparative toxicology of the pyrethroid insecticides. **Rev. Environ Contam. Toxicol.** **108**: 133-77, 1989.

BULL, D.L. & PRYOR, N. Interactions of carbaryl with susceptible and multiresistant house flies (Diptera: Muscidae). **J. Econ. Entomol.**, **84**: 145-53, 1991.

BULL, D.L. & XU, G. Characteristics of methyl parathion resistance in house fly larvae. **J. Econ. Entomol.**, **88**: 27-32, 1995.

BUSVINE, J.R. DDT:fifty years for good or ill. **Pestic. Outlook**, **1**: 4-8, 1989.

* DE ACORDO COM:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS

Referências bibliográficas: NB-66. In.— **Normas ABNT sobre documentação**. Rio de Janeiro, 1978. p.13-20.

SERIAL sources for the BIOSIS data base. Philadelphia, BIOSIS, 1990

COHEN, D.; GREEN, M.; BLOCK, C.; SLEPON, R.; AMBAR, R.; WASSERMAN, S.; LEVINE, M. Reduction of transmission of shigellosis by control of houseflies (*Musca domestica*). **Lancet-British-edition**, **337**: 993-997, 1991.

COLE, C.L. & ADKISSON, P.L. Daily rhythm in the susceptibility of an insect to a toxic agent. **Science**, **144**: 1148-9, 1964.

DUNN, L.H. Observations on the oviposition of the house fly, *Musca domestica* L. in Panama. **Bull. Entomol. Res.**, **13**: 301-5, 1923.

ELLIOTT, M.; PULMAN, D.A.; STEVENSON, J.H. A photostable pyrethroid. **Nature**, **246**: 169-70, 1973.

ELLIOTT, M. ; FARNHAM, A. W. ; JONES, N. F. ; NEEDHAM, P. H. ; PULMAN, D.A. Synthetic insecticide with a new order of activity. **Nature**, **248**: 710-1, 1974.

ELLIOTT, M.; JONES, N.F.; PULMAN, D.A. Insecticidal activity of the pyrethrins and related compounds, VII. Insecticidal dihalovinil analogues of cis and transchrysanthemates. **Pestic. Sci.**, **6**: 537-9, 1975.

EXTOXNET- EXTENSION TOXICOLOGY NETWORK. A pesticide information project of cooperative extension offices of Cornell University, Michigan State University, Oregon State University, University of Idaho and University of California at Davis. <http://ace.ace.orst.edu/info/extoxnet/pips/pyrethri.htm>, 1998, 4p. (disponível em 29/06/98).

FARNHAM, A.W. & KHAMBAY, B.P.S. The pyrethrins and related compounds. Part XL-Structure-Activity relationships of pyrethroidal esters with acyclic side chains in the alcohol component against resistant strains of housefly (*Musca domestica*). **Pest. Sciences**, **44**: 277-81, 1995.

FERNANDEZ, A.T.& RANDOLPH, N. The susceptibility of house flies reared under various photoperiods to insecticides residues. **J. Econ. Entomol.**, **59**: 37-9, 1966.

FERNANDEZ, A.T. & RANDOLPH, N. A photoperiodic effect in the daily susceptibility of the house fly to trichlorfon. **J. Econ. Entomol.**, **60**: 1633-6, 1967.

FINNEY, D.J. **Probit analysis**. Cambridge University Press, Cambridge, 1971. 333 p.

FISHER, J.P. Alpha-cypermethrin. **Proc. Int. Congr. Plant. Prot.**, **1**: 452, 1983.

FORATTINI, O.P. **Entomologia médica**. Faculdade de Higiene e Saúde Pública, São Paulo, 1962. V. 1. 662 p.

FORD, M.G. Quantitative structure-activity relationships of pyrethroids insecticides. **Pest. Sciences**, **10**: 39-49, 1979

FRUDDEN, L. & WELLSO, S.G. Daily susceptibility of house flies to malathion. **J. Econ. Entomol.**, **63**: 1692-4, 1968.

GARDINER, E.M.M. & PLAPP, F.W. Insecticide uptake and decreased uptake resistance in the house fly (Diptera: Muscidae): a study with avermectin. **J. Econ. Entomol.**, **90**: 261-5, 1997.

GEBARA, A.B. **Distribution spatio-temporelle de la faune larvaire culicidienne du marais de Beauharnois**. Montreal, 1985. 117p. [Dissertação de Mestrado-Universit  du Québec   Montréal].

GEBARA, A.B. Controle integrado de mosquitos-alguns conceitos. **Rev. Bras. Entomol.**, **31**: 435-7, 1987.

GEBARA, A.B.; FERREIRA, C.S.; GUIMARÃES, J.H. Evaluation of different cypermethrin formulations and concentrations in the control of *Musca domestica*. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, **84**: 241-2, 1989.

GIANNOTTI, O.; ORLANDO, A.; PUZZI, D.; CAVALCANTE, R.D.; MELLO, E.J.R. No es básicas sobre praguicidas- generalidades e recomenda es de uso na agricultura do Estado de São Paulo. **Biológico, São Paulo**, **38**: 223-339, 1972.

GREENBERG, B. **Flies and Disease**. Princeton, N.J., Princeton University Press, 1971. V. 1. 856 p.

GREENBERG, B. **Flies and Disease**. Princeton, N.J., Princeton University Press, 1973. V. 2. 447 p.

GUIMARÃES, J.H. Moscas: biologia, ecologia e controle. **Agroqu mica**, **21**: 20-6, 1983.

HALBERG, J. ; HALBERG, F. ; LEE, J. K. ; CUTKOMP, L. ; SULLIVAN, W. N. ; HAYES, D. K.; CAWLEY, B. M.; ROSENTHAL, J. Similar timing of circadian rhythms in sensitivity to pyrethrum of several insects. **Int. J. Chronobiol.**, 2: 291-6, 1974.

HALE, J. H.; DAVIES, T.A.L. ; HIN, W.K.N.C. -Flies in aeroplanes as vectors of faecal-borne disease. **Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.**, 54: 261-2, 1960.

HAMMANN, I & FUCHS, R. Pflanzenschutz. **Nachrichtfenbl Dtsch Pflanzenschutz dienst**, 34: 121-2, 1981.

HANSCH, C. & DEUTSCH, E.W. The use of substituent constants in the study of structure-activity relationships in colinesterase inhibitors. **Biochim. Biophys. Acta**, 126: 117-28, 1966.

HECHT, O. **Ecología y comportamiento de las moscas domésticas**. México, Instituto Politécnico Nacional, 1970. 113 p.

HERVÉ, J.J. El modo de acción de los piretroides y el problema de la resistencia a estos compuestos. *In*: ROUSSEL-UCLAF ed. Deltametrin. Paris Roussel-Uclaf, 1983. p. 67-107.

HINTON, H.E. The chorionic plastron and its role in the eggs of the Muscinae (Diptera). **Q. J. Microsc. Sci.**, 101: 313-32, 1960.

HOGSETTE, J.A. Development of house flies (Diptera: Muscidae) in sand containing varying amounts of manure solids and moisture. **J. Econ. Entomol.**, 89: 940-5, 1996.

HUTSON, D.H. & ROBERTS, T.R. Insecticides. In: HUTSON, D.H. & ROBERTS, T.R. Eds. Insecticides. London, 1985. V.5.p. 1-34.

JUBB, K.V.F.; KENNEDY, P.C.; PALMER, N. **Pathology of Domestic Animals**. 3.ed. New York, ACADEMIC PRESS, INC., 1985. 582p.

JUTSUM, A.R. Procedure of crop protection. **Pestic. Dis.**, 2: 421, 1984.

KENCE, M. & JDEIDI, T. Effect of malathion on larval competition in house fly (Diptera: Muscidae) populations. **J. Econ. Entomol.**, 90: 59-65, 1997.

KEIDING, J. Resistance in the hin Denmark and elsewhere. *In*: WATSON, D.L. & BROWN, A.W.A. eds. Pesticide management and insecticide resistance. New York, Academic Press, 1977. p. 261-302.

KEIDING, J. **La mouche domestique-biologie et lutte antivectorielle**. Genebra, WHO/VBC, 1986. 65p.

KLAASSEN, C.D. Nonmetallic environmental toxicants: air pollutants, solvents, vapors, and pesticides. *In*: HARDMAN, J.G. & LIMBIRD, L.E. eds. The pharmacological basis of therapeutics. New York, McGraw-Hill, 1996. p. 1673-96.

LAUFER, J.; PELHATE, M.; SATTELLE, D.B. Actions of pyrethroid insecticides on insect axonal sodium channels. **Pestic. Sci.**, 16: 651-61, 1985

- LEE, H.L.; INDER, S.K.; SINGH, K.I. Comparative effectiveness of deltamethrin and bendiocarb against *Musca domestica* (L.) and *Chrysomya megacephala* (F.). **Trop. Biomed.**, **10**: 83-4, 1993
- LEGNER, R.F. & McCOY, C.W. The house fly *Musca domestica* (L.) as an exotic species in the western hemisphere incites biological control studies. **Can. Ent.**, **98**: 243-8, 1966.
- LEMPKE, B.J. Insecten gevangen op het lichtschip "Noord Hinder" **Entomol. Ber.**, **22**: 100-11, 1962.
- LEPAGE, H.S.; GIANNOTTI, O.; ORLANDO, A. Sementes de *Pachyrrhizus*. **Arq. Inst. Biol. São Paulo**, **17**: 249-58, 1946.
- LIU, M.Y. & PLAPP, F.W., Jr. Formamidines as synergists of cypermethrin in susceptible and pyrethroid resistant house flies (Diptera: Muscidae). **J. Econ. Entomol.**, **83**: 2181-6, 1990.
- LIU, N. & SCOTT, J. G. Genetic analysis of factors controlling high-level expression of cytochrome p450, cyp6d1, cytochrome b(5), p450 reductase, and monooxygenase activities in *lpr* house flies, *Musca domestica*. **Biochem. Genet.**, **34**: 133-48, 1996.
- LHOSTE, J. **La lutte chimique contre les insectes nuisibles**. Les Presses Fac. Méd. Pharmacie de Marseille. 1966. 65 p.
- MACDONALD, R.S.; SOLOMON, K.R.; SURGEONER, G.A.; HARRIS C.R. Laboratory studies on the mechanisms of resistance to permethrin in a field-selected strain of house flies. **Pestic. Sci.**, **16**: 10-6, 1985.

MAIN, A.R. Mode of action of anticholinesterases. **Pharmac, Ther.**, 6: 579-628, 1979.

MARCH, R.B. & METCALF, R.L. Laboratory and field studies of ddt resistant house flies in Southern California. **The Bull. Def. Agric. State of California.**, 2: 1-38, 1949.

MATSUMURA, F. **Toxicology of insecticides**. 2. ed. New York, Plenum Press, 1985. 598 p.

MERCURIALIS. De pestes in universum praesertim vero de Veneta e Patavina. Item de morbis cutaneis, et omnibus humani corporis excrementis. 1577, *apud* GREENBERG, B., 1973, p. 14.

MILLER, T.A. Mechanisms of resistance to pyrethroid insecticides. **Parasitol. Today**, 7: 8-12, 1988.

MILLER, R. W. ; SCHMIDTMANN, E. T. ; WAUCHOPE, R. D. ; CLEGG, C. M.; HERNER, A.E.; WEBER, H. Urine delivery of cyromazine for suppressing house and stable flies (Diptera: Muscidae) in door dayri calf hutches **J. Econ. Entomol.**, 89: 689-694, 1996.

MIYAZAKI, M.; OHYAMA, K.; DUNLAP, D.Y.; MATSUMURA, F. Cloning and sequencing of the para-type sodium channel gene from susceptible and kdr-resistant german cockroaches (*Blattella germanica*) and house fly (*Musca domestica*). **Mol. & Gen. Genet.**, 252: 61-8, 1996.

MOURKIDOU, E.P. Analysis of established pyrethroid insecticides. **Residue Rev.**, 89: 179-208, 1983.

MULRENNAN, J.A. Vector control without chemicals: A public health perspective. **J. Am. Mosq. Control Assoc.**, **11**: 256-7, 1995.

MURPHY, S.D. Toxic effects of pesticides. In: KLAASSEN, C.D., AMDUR, M.O. & DOULL, J.eds. Casarett and Doull's Toxicology- The Basic Science of Poisons. 3 ed. New York, N.Y., Macmillan Publishing Company, 1986. p. 519-81.

NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, **Principles of plant and animal pest control: Insect pest management and control. Washington D.C.**, 1969. 508 p.

OHNO, N.; FUJIMOTO, K.; OKUNO, Y; MIZUTANI, T.; HIRANO, M.; ITAYA, N. ; HONDA, T. ; YOSHIOKA, H. A new class of pyrethroidal insecticides: alpha-substituted phenylacetic acid esters. **Agric. Biol. Chem.**, **38**: 881-3, 1974.

PARACELSO, T. ex H. E. Von der Besucht. 1567, *apud* KLAASSEN, C.D., AMDUR, M.O. & DOULL, J.eds. Casarett and Doull's Toxicology- The Basic Science of Poisons. 3 ed. New York, N.Y., Macmillan Publishing Company, 1986. p. 1.

PAULLINUS, C.F. *Observationes medico-physicae*. 1706, *apud* GREENBERG, B., 1973. p.15.

PEFFLY, R.L. & LABRECQUE, G.C. Marking and trapping studies on dispersal and abundance of egyptian house flies. **J. Econ. Entomol.**, **49**: 214-17, 1956.

- PICKENS, L.G.; MORGAN, N.O.; HARTSTOCK, J.G.; SMITH, J.W.
Dispersal patterns and populations of the house flies affected by sanitation and weather in rural Maryland. **J. Econ. Entomol.**, **60**: 1250-5, 1967.
- PIMENTEL, D. **CRC Handbook of pest management in agriculture**.
CRC Press Inc., Boca Raton, 1981. 656 p.
- PONT, A.C. Studies on australian Muscidae (Diptera) IV. A revision of the subfamilies Muscinae Stomoxyinae. **Aust. J. Zool. Ser.**, **21** (suppl.): 129-296, 1973.
- QUEIROZ, J.C.; PIGATTI, P.; MELLO, D.; PIGATTI, A.; MELLO, E.J.R.
Tolerância nas condições de laboratório, das moscas domésticas do Estado de São Paulo aos inseticidas orgânicos. **Arq. Inst. Biol. São Paulo**, **29**: 139-44, 1962.
- QUÉLENNEC, G. Pyrethroids in the WHO Pesticide Evaluation Scheme (WHOPES). **Parasitol. Today**, **7**: 15-7, 1988.
- RAYMOND, M. Presentation d'une programme BASIC d'analyse log-probit pour micro-ordinateur. **Cah. O.R.S.T.O.M. Ser. Entomol. Med. Parasitol.**, **23**: 117-21, 1985.
- ROBERTS, R. H.; BALDWIN, K. F.; PINSON, J. L.; WALKER, T. W.; MEISCH, M.V. Effectiveness of nine pyrethroids against *Anopheles quadrimaculatus* Say and *Psorophora columbiae* (Dyar & Knab) in Arkansas. **Mosq. News**, **40**: 43-6, 1980.
- ROUSSEL-UCLAF: **Deltametrin**. Paris. ed. Roussel-Uclaf, 1983. 414 p.

RUGHT, S.F. & BERCKEN, J. Action of pyrethroids on a nerve-muscle preparation of the clawed frog, *Xenopus laevis*. **Pestic. Biochem. Physiol.**, **25**: 176-87, 1986.

SACCÀ, G. Speciation in *Musca*. In: WEIGHT, J.M., PAL, R. eds. Genetics of insect vectors of disease. Amsterdam, Pergamon, 1967, p. 385-99.

SAITO, K.; MOTOYAMA, N.; DAUTERMAN, W. Studies on the resistance to various insecticides of a house fly strain selected with azamethiphos. **J. Econ. Entomol.**, **84**: 1635-7, 1991.

SCHECHTER, M.S.; GREEN, N.; LAFORGE, F.B. Cinerolone and the synthesis of related cyclopentenolones. **J. Am. Chem. Soc.**, **71**: 3165-73, 1949.

SCHOFIELD, C.J. Pyrethroid insecticides in public health. **Parasitol. Today**, **7**: 1-2, 1988.

SCHOLL, P.; WEDBURG, J.; NEHER, N.; FLASHINSKI, R. **Animal Pest Control**. Wisconsin, Department of Agricultural Journalism, 1990. 161 p.

SCHOOFF, H.F. & SIVERLEY, R. Urban fly dispersion studies with special reference to movement pattern of *Musca domestica*. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, **3**: 539-47, 1954.

SCHOOFF, H.F. How far do flies fly? And what effect does flight pattern have on their control? **Pest Control**, **27**: 16-24, 1959.

- SCOTT, J.G. Inhibitors of cyp6d1 in house fly microsomes. **Insect Biochem. Mol. Biol.**, **26**: 645-9, 1996.
- SCOTT, J.G.; SRIDHAR, P.; LIU, N. Adult specific expression and induction of cytochrome p450(lpr) in house flies. **Arch. Insect Biochem. & Physiol.**, **31**: 313-23, 1996.
- SERVICE, M.W. Can we control mosquitoes without pesticides? A summary. **J. Am. Mosq. Control Assoc.**, **11**: 290-3, 1995.
- SHONO, T. & SCOTT, J.G. Autosomal sex associated pyrethroid resistance in a strain of house fly (Diptera: Muscidae) with a male determining factor on chromosome three. **J. Econ. Entomol.**, **83**: 686-9, 1990.
- SKIDMORE, P. **The biology of the Muscidae of the world**. Dordrecht, Dr W. Junk Publishers, 1985. 550 p.
- SKODA, S.R.; THOMAS, G.D.; CAMPBELL, J.B. Comparison of core sampling and pupal traps for monitoring immature stable flies and house flies (Diptera: Muscidae). **J. Econ. Entomol.**, **89**: 428-34, 1996.
- STEPHENSON, R.R. Pesticides and freshwater animals-a case study with RIPCORD. **SPAN**, **26**: 121-2, 1983.
- SULAIMAN, S.;OMAR, B.; OMAR, S.; JEFFERY, J.; GHAUTH, I. Evaluation of lambdacyhalothrin, deltamethrin and permethrin against filth flies (Diptera: Muscidae, Calliphoridae) at a garbage dumping ground and a poultry farm in Malaysia . **Jap. J. Sanit. Zool.**, **43**: 13-7, 1992.

TAN, S.W.; YAP, K.L.; LEE, H.L. Mechanical transport of rotavirus by the legs and wings of *Musca domestica* (Diptera: Muscidae). **J. Med. Entomol.**, **34**: 527-31, 1996.

TESSIER, J. Hacia el deltametrin. *In* ROUSSEL-UCLAF: **Deltametrin**. Paris, Roussel-Uclaf, 1983. p.25-36.

THE BRITISH CROP PROTECTION COUNCIL. **The pesticide manual**. Ed. C.R. Worthing & R.J. Hance. London, 1991. 1141p.

TRUMAN, L.C.; BENNETT, G.W.; BUTTS, W.L. **Scientific guide to pest control operations**. Purdue University/Harcourt Brace Jovanovich Publications Projects, Indianapolis, 1982. 276 p.

VERSCOYLE, R.D. & ALDRIDGE, W.N. Structure-activity relationships of some pyrethroids in rats. **Arch. Toxicol.**, **45**: 325-9, 1980.

WATERS, H.A. General methods and equipments. *In*: CAMPBELL & MOUTON. Laboratory procedures in the studies of the chemical control of insects. Washington, **Am. Assoc.n Adv. Sci.**, 1943. p. 115-23.

WELLING, W. & PATERSON, G.D. Toxicodynamics of insecticides. *In*: KERKUT, G.A. & GILBERT, L.I. eds. **Comprehensive insect physiology, biochemistry, and pharmacology**. New York, Pergamon, 1985. p. 604-45.

WEST, L.S. **The house fly. Its natural history, medical importance and control**. Ithaca, N.Y., Comstock 1951. 584p.

WHARTON, R.H.; SEOW, C.; GANAPATHIPILLAI, A.; JABARANAM, G.
House fly populations and their dispersion in Malaya with particular
reference to the fly problem in the Cameron Highlands. **Med. J.
Mal.**, **17**: 115-31, 1962.

WHITFIELD, F.G.S. Air transport, insects and disease. **Bull. Entomol.
Res.**, **30**: 365-442, 1939.

WILLIAMSON, M.S.; MARTINEZTORRES, D.; HICK, C.A.;
DEVONSHIRE, A.L. Identification of mutations in the housefly
para - type sodium channel gene associated with knockdown
resistance (kdr) to pyrethroid insecticides. **Mol. & Gen. Genet.**,
252: 51-60, 1996.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Expert Committee on Insecticides.
W.H.O. Tech. Rep. Ser. 475: 1-18, 1971.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Expert Committee on Insecticides.
W.H.O. Tech. Rep. Ser. 620: 1-36, 1978.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Expert Committee on Insecticides.
W.H.O. Tech. Rep. Ser. 634: 1-49, 1979.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Chemical methods for the control
of arthropod vectors and pests of public health importance.**
Publicação, 1984, 108 p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION Expert Committee on Insecticides.
W.H.O. Tech. Rep. Ser., 720: 1-60, 1985.

YOUNG, C. & SILVERSTEIN, R.M. Biological and chemical methodology in the study of insect communication. In: MOULTON, D.G.; TURK, A.; JOHNSON, J.W. eds. *Methods in olfactory research*. London, Academic Press, 1975. p. 75-161.

ZHANG M.L. & SCOTT J.G. Cytochrome b (5) is essential for cytochrome p450 6d1-mediated cypermethrin resistance in *lpr* house flies. *Pestic. Biochem. Physiol.*, **55**: 150-6, 1996.

ZERBA, E. Insecticidal activity of pyrethroids on insects of medical importance. *Parasitol. Today*, **7**: 3-7, 1988.

ZIMIN, L.S. Fam. Muscidae. *Fauna S.S.S.R. Insecta-Diptera*, **18**: 45-286, 1951.

ANEXO

PROGRAMA DE ANÁLISE DE PROBITOS

```
5  REM  PROBITOS.BAS (abr.-jun.87,fev.96). Claudio S. Ferreira
-  ICB USP
10  REM  D.J.Finney. Probit Analysis 3rd.ed.1971.Reprint 1980 -
333 pp.
15  CLS:DEFINT I,J,K:DEFSTR O
20  O1="##### ":O2=" ####.####":O3="###.###":O4=" ##.###
":O5="####"
25  READ B1,B2,B3,B4,B5,C0,C1,C2,D1,D2,D3,R0,YP,LX : REM
Constantes.
30  PRINT TAB(25)"Analise de Probitos"
35  INPUT"Numero total de ensaios: ",K:KGL=K-2: REM KGL=Graus de
liberdade.
40  DIM
D(K),KN(K),L(K),NW(K),NWY(K),P(K),PES(K),R(K),RNP(K),W(K),Y(K),Z
(K)
45  DIM
NP(K),NW(K),NX(K),NY(K),PE(K),PW(3),PZ(3),Y0(K),Y1(K),YX(K),YT(K)
50  IF KGL >=120 THEN JH=34:GOTO 70
55  IF KGL > 60 THEN JH=33:GOTO 70
60  IF KGL > 40 THEN JH=32:GOTO 70
65  IF KGL > 30 THEN JH=31 ELSE JH=KGL:REM Valores de "t" em
tabela.
70  FOR I = 1 TO JH:READ TS:NEXT I
75  LINE INPUT"Unidade usada: ",OUN
80  INPUT"1) Respostas: valores absolutos. 2) Respostas: percent.
--> ",OAP
85  IF(OAP<>"1")AND(OAP<>"2")THEN PRINT"Erro!":GOTO 80
90  INPUT"1) Log doses. 2) Antilog result. 3) Nao transformar.
--> ",OT
95  IF (VAL(OT)<1) OR VAL(OT)>3 THEN PRINT "Erro!": GOTO 90
100 INPUT"1) N. constante de indiv. por ensaio. 2) N. variavel.
--> ",OIE
105 IF (OIE <> "1") AND (OIE <> "2") THEN PRINT"Erro!":GOTO 100
110 INPUT"1) N. constante de replic. 2) N. variavel. 3) Sem
replic .--> ",ORE
115 IF (VAL(ORE)<1) OR VAL(ORE)>3 THEN PRINT"Erro!": GOTO 110
120 IF OIE = "1" THEN INPUT"N. de individuos por ensaio: ",KN
125 IF VAL(ORE) >1 THEN 135
130 KF1=0:INPUT"No. replic. por dose: ",JR: REM Numeros iguais de
replic.
135 FOR I=1 TO K
140 CLS:PRINT"Ensaio numero "I" de "K
145 PRINT"=====":PRINT
150 IF (OV="S")OR(OV="s") THEN 160
155 IF KF1 THEN D(I)=D(I-1):PRINT"Replic.: "KF1+1" Dose = "
D(I):GOTO 165
160 PRINT TAB(16);:INPUT"Dose: ",D(I)
165 IF VAL(ORE)<3 THEN:KF1=KF1+1
```



```

170 IF(ORE="2")AND(KF1=1)THEN PRINT"      No.
replicacoes";:INPUT":",JR
175 IF OIE="1" THEN KN(I)=KN:GOTO 185: REM Numeros iguais de
indiv.
180 PRINT TAB(16);:INPUT"Numero de individuos: ",KN(I):GOTO 190
185 PRINT TAB(16);"N. de individuos: "KN
190 PRINT TAB(16);:INPUT"N.ou prop. respostas: ",R(I):PRINT
195 IF D(I)=0 THEN 205: REM Caso de dose = zero.
200 IF OT="1"THEN L(I)=LOG(D(I))*LX:GOTO 210: REM: Transform. log
205 L(I)=D(I): REM Dose zero: nao transformar.
210 IF KF1 >=JR THEN KF1 = 0: REM Completado o numero de replic.
215 IF OAP="2"THEN P(I)=R(I)/100:R(I)=INT(P(I)*KN(I)+.5)ELSE
P(I)=R(I)/KN(I)
220 IF (OV="S")OR(OV="s")THEN 230
225 NEXT I
230 PRINT"Verificar as entradas ou calcular ? (V/C)": REM
Verificar erros.
235 OV=INKEY$:IF (OV="C")OR(OV="c")THEN 270
240 IF (OV="V")OR(OV="v")THEN GOSUB 850 ELSE 235
245 PRINT:PRINT"Corrigir ? (S/N)"
250 OV=INKEY$:IF (OV="N")OR(OV="n")THEN 270 ELSE
IF(OV<>"S")AND(OV<>"s")THEN 250
255 INPUT"Numero do conjunto: ",I
260 IF (I<1)OR(I>K)THEN PRINT" Erro ! Numero fora da
tabela.":GOTO 255
265 GOTO 140
270 FOR I=1 TO K: REM Calculo de probitos empiricos.
275 Q=P(I):IF Q=0 THEN PE(I)=0:GOTO 315: REM 0% de respostas.
280 IF Q=1 THEN PE(I)=10:GOTO 315: REM 100% de respostas.
285 V=Q*Q:IF Q>.5 THEN V=1-2*Q+V
290 T=SQR(-LOG(V)):YA=(C2*T+C1)*T+C0
295 YD=((D3*T+D2)*T+D1)*T+1:U=T-YA/YD
300 IF Q<.5 THEN U=-U ELSE IF ABS(U)<1.2E-07 THEN U=0
305 IF KF=1 THEN PR=U+5:KF=0:RETURN
310 PE(I)=U+5: REM PE(I)=Probito empirico (caso I)
315 NEXT I
320 K1=K
325 FOR I=1 TO K: REM Regressao linear: calculo de probitos
esperados.
330 IF PE(I)=0 OR PE(I)=10 THEN K1=K1-1:GOTO 345
335 X=L(I):Y=PE(I): REM x = dose (ou log dose): y = probito
empirico
340 SX=SX+X:SY=SY+Y:X2=X2+X*X:Y2=Y2+Y*Y:XY=XY+X*Y
345 NEXT
350 MX=SX/K1:MY=SY/K1:C=XY-SX*MY:D=X2-SX*MX:E=Y2-SY*MY
355 B=C/D:A=MY-B*MX:BI=C/E:AI=MX-BI*MY:R2=B*BI: REM AI,BI para
calc. x = f(y).
360 FOR I=1 TO K
365 IF (OX="I")OR(OX="i")THEN A=AA:B=BE:R2=RR2: REM Iteracao.
370 Y(I)=A+L(I)*B:REM Calculo de probitos esperados: Y(I)
375 REM Transf. probitos em areas da curva normal ou
percentagens.
380 IF KF=3 THEN X=PW(I)-5:GOTO 390
385 X=Y(I)-5: REM Transf. valores de probitos em valores de NED
390 Y=EXP(-X*X*.5)/YP
395 T=1/(1+R0*ABS(X))
400 R=(((B5*T+B4)*T+B3)*T+B2)*T+B1)*T*Y

```

```

405 IF X>0 THEN PES(I)=1-R ELSE PES(I)=R : REM Area da curva =
PES(I) .
410 IF KF=1 THEN KF=0:RETURN ELSE IF KF=3 THEN
PZ(I)=PES(I):RETURN
415 Z(I)=Y: REM Z(I)=ordenada. Coeficientes de ponder. e prob.
de trabalho.
420 W(I)=Z(I)*Z(I)/(PES(I)*(1-PES(I))): REM Ponder. w = Z^2/PQ.
425 Y0(I)=Y(I)-PES(I)/Z(I):Y1(I)=Y(I)+(1-PES(I))/Z(I): REM
Y0(I)=min.prob.trab.
430 YT(I)=Y0(I)+P(I)/Z(I): REM Y1(I)=prob.max.trab.;YT(I) =
prob.trab.
435 IF P(I)=0 THEN YT(I)=Y0(I) ELSE IF P(I)=1 THEN YT(I)=Y1(I)
440 NW(I)=KN(I)*W(I):NWX(I)=NW(I)*L(I):NWy(I)=NW(I)*YT(I)
445 SNW=SNW+NW(I):SNWX=SNWX+NWX(I):SNWY=SNWY+NWy(I)
450 SNWX2=SNWX2+NWX(I)*L(I):SNWXY=SNWXY+NWX(I)*YT(I)
455 SNWY2=SNWY2+NWy(I)*YT(I):NP(I)=KN(I)*PES(I):RNP(I)=R(I)-NP(I)
460 QT=RNP(I)*RNP(I)/(NP(I)*(1-PES(I))):QI=QI+QT:REM Calc. aprox
Quiquad.
465 NEXT I
470 XB=SNWX/SNW:YB=SNWY/SNW: REM XB = x-barra; YB = y-barra.
475 SXX=SNWX2-SNWX*XB:SXY=SNWXY-SNWX*YB:SYY=SNWY2-SNWY*YB
480 BE=SXY/SXX:AA=YB-BE*XB:REM Iteracao
485 BR=SXY/SYY:AR=XB-BR*YB:RR2=BE*BR:QI2=SYY-SXY*BE: REM Calc
"quiquadrado".
490 H=QI/KGL:IF H<1 THEN H=1: REM Calculo de intervalos
fiduciais.
495 IF H>1 THEN DZ=TS ELSE DZ=1.96: REM Se H<=1, usar "z"; se
H>1, "t".
500 VB=H/SXX:EB=SQR(VB):BP=B-EB:BG=B+EB: REM Int.fiduc. de b
(Finney) .
505 IF IT=0 THEN VX=D/(K-1):VY=E/(K-1) ELSE VX=SXX/(K-
1):VY=SYY/(K-1)
510 VYX=(VY-B*B*VX)*(K-1)/(K-2)
515 EBY=TS*SQR(VYX/(VX*(K-1))):BYP=B-EBY:BYG=B+EBY:REM Int.conf.b
optat.
520 IF (OX="I")OR(OX="i")THEN 540 ELSE IT = 0
525 CLS:INPUT"Dose eficaz 50%:<ENTER> ou digitar percentagem.
",QP
530 IF QP=0 THEN QP=50:PR=5:GOTO 540
535 KF=1:Q=QP/100:GOSUB 285
540 DK=AR+PR*BR
545 DM=DK-XB:G=H*DZ*DZ/(BE*BE*SXX)
550 IF G>1 THEN PRINT"Dados muito heterogeneos": GOTO 710
555 GR=1-
G:MZ=DK+G*DM/GR:MM=(DZ/(BE*GR))*SQR(H*((GR/SNW)+(DM*DM/SXX))
560 SP=MZ-MM:SG=MZ+MM: REM Limites inferior e superior.
565 IF OT="1"OR OT="2"THEN FA=10^SP:FB=10^SG ELSE FA=SP:FB=SG
570 CLS
575 PRINT:PRINT"Iteracao = "IT:PRINT
580 PRINT"Dose eficaz ("QP" %) = ";
585 IF OT="3"THEN PRINT DK" "OUN ELSE PRINT 10^DK" "OUN
590 PRINT:PRINT"Limites fiduciais (95 %): ":PRINT
595 PRINT TAB(15) FA" < Dose eficaz ("QP" %) < "FB" "OUN
600 PRINT:PRINT"a = ";USING O3;A;:PRINT" b = ";USING O3;B;
605 PRINT" r2 = ";USING O4;R2;:PRINT" G = ";USING O4;G
610 PRINT:PRINT"Int. confianca de b = " BP " < b < "BG

```

```

615 PRINT:PRINT"Qui-quadrado = ";USING O2;QI2;: PRINT"   g1 =
"USING O5;KGL
620 PRINT:PRINT"a = ";USING O3;AA;:PRINT"   b = ";USING O3;BE;
625 PRINT"   r2 = ";USING O4;RR2
630 PRINT"(Valores de a, b, r2 usados na iteracao "IT+1")"
635 PRINT:PRINT"Imprimir estes dados: digite ?; Continuar,
qualquer tecla."
640 OZ=INKEY$:IF OZ="?"THEN GOSUB 950 ELSE IF OZ=""THEN 640
645 CLS
650 PRINT" No.   Dose   Resp.   nP   r-nP   prb.emp. prb.esp.
p           P"
655 FOR I = 1 TO K
660 PRINT USING O5;KN(I);:PRINT USING O2;D(I);
665 PRINT USING O1;R(I);:PRINT USING O3;NP(I);RNP(I);
670 PRINT USING O4;PE(I);Y(I);P(I);PES(I)
675 IF I MOD 20=0 THEN GOSUB 885
680 NEXT I:PRINT
685 PRINT" a = ";USING O3;A;:PRINT"   b = ";USING O3;B;
690 PRINT"   r2 = ";USING O4;R2;
695 PRINT"   G = "; USING O4; G
700 PRINT"a ("IT+1") = ";USING O3;AA;:PRINT"   b ("IT+1") =
";USING O3;BE;
705 PRINT"   r2 ("IT+1") = ";USING O4;RR2;
710 PRINT"R ever; T erminar; I terar; D.E.% ?, D; Voltar,
barra;Calc.f(x), X."
715 OX=INKEY$:IF (OX="R")OR(OX="r")THEN 570
720 IF (OX="T")OR(OX="t")THEN CLS:GOTO 845
725 IF (OX="D")OR(OX="d")THEN 525
730 IF OX = "" THEN 715 ELSE IF (OX="X")OR(OX="x")THEN 775
735 FOR I=1 TO K:PE(I)=YT(I):NEXT I
740 SX=0:SY=0:X2=0:Y2=0:XY=0:SNW=0:SNWX=0:SNWY=0
745 SNWX2=0:SNWKY=0:SNWY2=0:QI=0
750 IF (OX="I")OR(OX="i")THEN IT = IT + 1:GOTO 360
755 GOSUB 850
760 PRINT:PRINT" Continuar, qualquer tecla. "
765 IF INKEY$ = "" THEN 765 ELSE IT=0
770 CLS:GOTO 270
775 CLS:INPUT"Digite valor de X (dose): ",WX
780 IF OT="1"THEN LWX=LOG(WX)*LX ELSE LWX=WX
785 PEY=A+LWX*B
790 VAY=(1/SNW)+(LWX-XB)*(LWX-XB)/SXX):VAYH=VAY*H
795 SVY=SQR(VAYH):CIY=DZ*SVY
800 LSY=PEY+CIY:LIY=PEY-CIY: REM Sub p/ calcular valor de Y
805 PW(1)=PEY:PW(2)=LSY:PW(3)=LIY:KF=3
810 FOR I = 1 TO 3:GOSUB 380:NEXT I:KF=0
815 CLS:PRINT"Valor de x (dose): "WX" "OUN;"log (x) = "LWX:PRINT
820 PRINT"Respostas (%) = "PZ(1)*100
825 PRINT"Limites fiduciais (95%): "PZ(3)*100"% < Prop. resp. <
"PZ(2)*100"%
826 PRINT:PRINT"Respostas (probitos) = "PEY
827 PRINT"Limites fiduciais (95%): "LIY "< probito resp. < "LSY
830 PRINT:PRINT"Para continuar, qualquer tecla."
835 IF INKEY$=""THEN 835 ELSE 570
840 GOTO 845
845 END:REM RUN INTRO se o BASIC estiver no disquete.
850 CLS:PRINT"   No.   dose   log.dose   N   r   prop."
855 FOR I=1 TO K

```

```

860 PRINT USING O1;I;:PRINT USING O2;D(I);L(I);:PRINT USING
O1;KN(I);R(I);
865 PRINT USING O2;P(I)*100
870 IF I MOD 20=0 THEN GOSUB 885
875 NEXT I
880 RETURN
885 PRINT"Continuar: qualquer tecla"
890 IF INKEY$=""THEN 890 ELSE CLS:RETURN
895 DATA .31938153,-.356563782,1.781477937,-
1.821255978,1.330274429
900 DATA 2.515517,.802853,.010328,1.432788,.189269,.001308
905 DATA .2316419,2.5066282,.4342944: REM 2.5066 = SQR(2*PI)
910 DATA
12.706,4.303,3.182,2.776,2.571,2.447,2.365,2.306,2.262,2.228
915 DATA 2.201,2.179,2.160,2.145,2.131
920 DATA 2.120,2.110,2.101,2.093,2.086
925 DATA 2.08,2.074,2.069,2.064,2.06
930 DATA 2.056,2.052,2.048,2.045,2.042
935 DATA 2.021,2,1.98,1.96
940 END
950 REM Subrotina para impressao.
955 LPRINT:LPRINT"Iteracao = "IT:PRINT
960 LPRINT"Dose eficaz ("QP" %) = ";
965 IF OT="3"THEN LPRINT DK" "OUN ELSE LPRINT 10^DK" "OUN
970 LPRINT:LPRINT"Limites fiduciais (95 %): ":PRINT
975 LPRINT TAB(15) FA" < Dose eficaz ("QP" %) < "FB" "OUN
980 LPRINT:LPRINT"a = ";USING O3;A;:LPRINT" b = ";USING O3;B;
985 LPRINT" r2 = ";USING O4;R2;:LPRINT" G = ";USING O4;G
990 LPRINT:LPRINT"Int. confianca de b = " BP " < b < "BG
995 LPRINT:LPRINT"Qui-quadrado = ";USING O2;QI2;: LPRINT" gl =
"USING O5;KGL
1000 PRINT"Continuar:pressione qualquer tecla."
1005 IF INKEY$=""THEN 1005
1010 RETURN

```