



Nicotina e a Origem dos Neonicotinoides: Problemas ou Soluções?

Nicotine and the Origin of Neonicotinoids. Problems or solutions?

Patricia Garcia Ferreira,^a Cristina Mol Hüther,^a Alcione Silva de Carvalho,^b Luana da Silva Magalhães Forezi,^b Fernando de Carvalho da Silva,^b Vitor Francisco Ferreira^{a,c,*}

^aUniversidade Federal Fluminense, Faculdade de Farmácia, Departamento de Tecnologia Farmacêutica, Programa de Pós-graduação em ciências Aplicadas a Saúde, CEP 24241-000, Niterói-RJ, Brasil.

^bUniversidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, Campus do Valonguinho, CEP 24020-150, Niterói-RJ, Brasil.

^cUniversidade Federal Fluminense, Faculdade de Farmácia, Departamento de Tecnologia Farmacêutica, CEP 24241-000, Niterói-RJ, Brasil.

*E-mail: vitorferreira@id.uff.br

Recebido em: 30 de Dezembro de 2021

Aceito em: 7 de Março de 2022

Publicado online: 27 de Abril de 2022

“Os índios mataram outro dos nossos companheiros... e na verdade, a flecha não penetrou nem meio dedo, mas como ela tem um veneno, ele deu sua alma para o senhor.”

Francisco de Orellano

Currently, the 26th United Nations Conference on Climate Change (COP26) is discussing the emission of greenhouse gases and global warming that cause climate change. However, the emission of greenhouse gases is not the only sustainability problem on the planet. The United Nations (UN) has listed 17 goals for sustainable development (SDGs) with the SDGs 1 (poverty) and SDGs 2 (hunger) goals being especially important. The need to produce more food to meet the growing demand of the world population has also led to the increase in pesticides to control pests and weeds. However, in recent years, a lot of damage has been done to the environment and human health by synthetic pesticides. Pesticides are produced by large corporations with little environmental commitment, and which has led to a generally negative view of the public towards persistent synthetic pesticides. The demand for more food led to the search for new pesticides and in 1990 the first neonicotinoid pesticide, imidacloprid, was introduced into agriculture, which proved to be quite efficient against pests, since the synthetic pesticides that were on the market already showed systemic resistance. However, they also brought more problems to the agricultural area than solutions. The objective of this work is to analyze the historical evolution, the advantages, and disadvantages of neonicotinoids. Despite not being the focus of the work, it is important to emphasize that pesticides based on natural products are safer, as they are part of the biota and have a relatively short environmental half-life.

Keywords: Pesticides; insecticides; alkaloid; Sustainable Development Goals (SDGs); United Nations Conference on Climate Change (COP26).

1. Introdução

Em 2015, a Organização das Nações Unidas (ONU) listou dezessete Objetivos para o Desenvolvimento Sustentável, as SDGs. As SDGs 1, 2 e 12 tratam da erradicação da pobreza, fome zero e agricultura sustentável, consumo e produção responsáveis,² respectivamente. Tais objetivos estão intimamente relacionados ao aumento da população mundial que, no momento, apresenta 6,48 bilhões de pessoas. A segurança alimentar devido à baixa produção de alimentos é preocupante em países mais vulneráveis, onde a produção de alimentos é baixa, devido a múltiplos fatores, tais como crise hídrica, pragas e doenças de plantas.³⁻⁵ Além disso, a atual crise econômica e de saúde (COVID-19) afetou a qualidade da dieta e a segurança alimentar, o que levanta preocupações sobre os impactos a longo prazo no acesso e disponibilidade de dietas saudáveis e ricas em nutrientes e suas implicações para a saúde.^{5,6}

O compromisso socioambiental a partir da noção de proteção ambiental e de erradicação da pobreza já foi pauta na Conferência das Nações Unidas sobre o Desenvolvimento Sustentável, o Rio+20, que ocorreu em 2012, no qual criou-se o documento “O Futuro que queremos”, fixando a necessidade de repensar os padrões de produção e de consumo, a fim de adequá-los ao desenvolvimento sustentável, equilibrando-o com o progresso socioeconômico com desenvolvimento sustentável.⁷ Metas globais foram criadas, com indicadores ambientais, sociais e econômicos. Entretanto, pode-se perceber que o “futuro que queremos” ainda está longe de ser alcançado.

Em 2019, a UNESCO, que é a ONU para a Educação, a Ciência e a Cultura, estabeleceu que 2022 fosse proclamado o “Ano Internacional das Ciências Básicas para o Desenvolvimento Sustentável”.⁸ Foram listados seis SDGs que estão explicitamente ligados aos avanços científicos das ciências exatas. Porém, os SDGs 1, 2 e 12 não estão nessa lista, apesar de serem importante para a sobrevivência dos seres humanos.⁹ Uma das questões mais relevantes para o SDG 2 é a produção de alimentos agrícolas e o uso de pesticidas sintéticos. Esses produtos representam uma indústria bilionária que, em princípio, é usado para controlar, prevenir, destruir e repelir as pragas, como ervas daninhas, fungos, nematóides e, em especial os insetos, em que o enfoque ocorre principalmente sobre Ordem Lepidoptera (borboletas e as mariposas), que podem diminuir a produção das plantas. No Brasil, os pesticidas também são conhecidos como agrotóxicos ou defensivos agrícolas, o que é uma manobra retórica para esconder seus efeitos nocivos, ou agroquímicos.¹⁰

É possível prever que aumentos de temperatura e variações na precipitação devido às mudanças climáticas aumentem as pressões de pragas e patógenos e, com isso, aumentem as quantidades e frequências do uso de pesticidas.^{11,12} O órgão que lidera os esforços para a erradicação da fome e combate à pobreza é a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO, sigla do inglês *Food and Agriculture Organization*), a ONU para a Alimentação e a Agricultura. Além disso, é a responsável por disponibilizar os indicadores de uso de pesticidas por área de lavoura a nível de média global.^{13,14}

O crescimento econômico dos próximos anos impulsionará as atividades agrícolas e os investimentos na área. Além disso, aumentará a renda disponível e, conseqüentemente, os gastos com pesticidas, impulsionando o seu mercado e levando a um aumento de 11,5% na taxa de crescimento anual composta (CAGR, do inglês *Compound Annual Growth Rate*) até 2023.¹⁵ Entender o cenário potencial de exposição aos pesticidas é importante para a caracterização do risco à saúde humana e ao meio ambiente, bem como o seu gerenciamento. Estima-se que mais de 1,1 bilhão de pessoas estejam envolvidas no trabalho agrícola, o que representa mais de 30% do trabalho global, e quando segmentamos para o trabalho infantil, o número é superior a 70%, expondo 108 milhões de crianças a condições perigosas de trabalho, incluindo exposição a pesticidas.¹⁶

Em relação às alternativas a serem utilizadas no controle de pragas, em detrimento aos pesticidas químicos tradicionais, há um protagonismo ao uso de biopesticidas, os quais contêm agentes de biocontroles, como organismos naturais ou substâncias derivadas de seres vivos (bactérias, fungos, plantas ou animais), incluindo seus genes e/ou metabólitos.^{17,18} Os biopesticidas são geralmente menos tóxicos do que os pesticidas, muitas das vezes são específicos para um alvo, apresentam pouco ou nenhum efeito residual e são aceitáveis para uso na agricultura orgânica. O mercado global de biopesticidas foi avaliado em 4002,61 milhões

de dólares em 2021 e crescerá a uma CAGR de 10,88% de 2021 a 2027.¹⁹ Entretanto, a participação desses em uso no controle de pragas, como insetos, nematóides e outros patógenos, fica em torno de apenas 12%.²⁰

A empresa de pesquisa e consultoria Lux Research em Boston, MA, EUA, fez uma previsão interessante e ousada a respeito da relação entre pesticidas e biopesticidas, prevendo que os biopesticidas serão iguais aos pesticidas sintéticos em termos de tamanho de mercado entre 2040 e 2050.^{21,22} Entretanto, é importante salientar que os dados sobre o uso global de pesticidas e projeções futuras sobre quantidades e valores são difíceis de se obter, pois essas estatísticas são em grande parte disponíveis exclusivamente para empresas agroquímicas, que podem pagar milhares de dólares por cada relatório.²³

Em relação às alternativas para combater as pragas sem a utilização de pesticidas tradicionais, se destaca o Método Wolbachia, desenvolvido pela de *World Mosquito Program* (WMP) junto com a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), que implantou a bactéria Wolbachia nas fêmeas de *Aedes aegypti* para interromper a transmissão de doenças causadas por esse mosquito, incluindo vírus da dengue, da Zika, da chikungunya e da febre amarela urbana.^{24,25} A Wolbachia é uma bactéria presente em cerca de 60% dos insetos, mas não é naturalmente encontrada no *Aedes aegypti*. Quando implantada no mosquito, ela tem a capacidade de fazer com que o inseto não transmita o patógeno viral, mesmo que o vírus esteja em seu organismo. É observado também, a interferência do tempo de vida do inseto, o qual é reduzido pela metade. Outra grande vantagem é que as fêmeas irão transmitir para os machos a bactéria, tornando assim, um projeto natural, seguro e autossustentável para o controle de pragas e doenças.²⁶

Em relação aos produtos naturais, especialmente aqueles obtidos a partir do reino vegetal, tem sido fonte de inspiração para a produção de diversas novas substâncias e principalmente de novas famílias de fármacos, que têm potenciais aplicações no tratamento de uma variedade de doenças tanto em humanos quanto em animais.²⁷ Em realidade, o interesse pelos produtos naturais vem das atividades biológicas intrínsecas e dos arranjos estruturais que podem ser explorados em síntese orgânica para a produzir derivados ou análogos com propriedades aprimoradas.²⁸ Tradicionalmente, a medicina popular tem tido muito sucesso em apontar as plantas que podem ser estudadas e terem seus produtos isolados para serem usadas contra alvos específicos, pois já são de prévio conhecimento das populações indígenas, comunidades e agricultores tradicionais,²⁹ atualmente tratado como conhecimento tradicional associado, que é “a pesquisa ou desenvolvimento tecnológico realizado sobre o conhecimento tradicional associado ao patrimônio genético que possibilite ou facilite o acesso ao patrimônio genético”, de acordo com a Medida Provisória n.º 2.186-16/2001, Decreto n.º 6.040 de 7 de fevereiro de 2007, que regulamenta a Lei 13.123 (Lei da Biodiversidade) - Decreto 8.722 de 11 de maio de 2016.³⁰

As substâncias isoladas das plantas, para serem utilizadas contra alvos específicos, continuam sendo usadas até os dias atuais para identificação de *hits* para a produção de medicamentos. Dessa forma, é bem conhecido que a natureza produz muitos compostos usados em medicamentos, mas eles também são utilizados ao longo dos milênios em aplicações agrícolas, como fungicidas, inseticidas, nematicidas e herbicidas.^{31,32} Nesse contexto, as plantas ganharam espaço no mercado, pois além da importância para produção de medicamentos, elas também podem ser utilizadas para produção de bio-inseticidas e bio-herbicidas.^{33,34} Os bio-inseticidas são apontados como alternativas atraentes aos inseticidas sintéticos para o controle de pragas por representarem pouca ameaça ao meio ambiente ou à saúde humana.³⁵

Bio-inseticidas é um produto feito a partir de uma ou mais substâncias extraídas de plantas, com finalidade de controle de insetos. Muitas pesquisas estão sendo desenvolvidas visando controlar as populações de insetos, pragas e doenças nas plantas, incluindo os metabólitos secundários de plantas, como alcaloides, glicoalcaloides, terpenoides, óleos essenciais, ácidos orgânicos e álcoois, que se mostraram promissores para uso na proteção de plantas.^{36,37} Os inseticidas naturais foram muito utilizados até a década de 40, quando os produtos sintéticos passaram a ganhar espaço a partir da II Guerra Mundial, devido as pesquisas em produtos biocidas.³⁸

O uso de pesticidas sintéticos tem sido um grande problema na agricultura devido ao seu uso indevido, que resultam na poluição do meio ambiente. A história também mostra que o uso excessivo de inseticidas sintéticos ocasionou vários problemas imprevistos na época de sua introdução (1930-1950) como, por exemplo, intoxicação aguda e crônica de aplicadores e extensa contaminação das águas subterrâneas, potencialmente ameaçando a saúde humana e ambiental.³⁵ Há outros paradigmas para proteger as plantações contra pragas e plantas daninhas. Para as plantas daninhas, o controle pode ser realizado com diferentes tratamentos culturais, aplicações de produtos biológicos e de forma mecânica, como a capina manual, a roçada e o cultivo mecanizado, além da cobertura do solo com plásticos.^{39,40} Para o controle de pragas, o uso de inseticidas de fontes naturais, como piretrinas.⁴¹ No modelo de produção da agricultura orgânica, por exemplo, não é permitido o uso de pesticidas ou herbicidas sintéticos, mas permite o uso de alguns produtos naturais, desde que de acordo com a Legislação dos Orgânicos e Instruções Normativas.^{42,43}

No Brasil, há inúmeros defensivos de controle biológico registrados no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (Mapa), contudo, a maioria são registrados como produtos de baixo impacto sobre a saúde humana e o meio ambiente podendo ser ou não autorizados para a agricultura orgânica, o que vai depender da especificação de referência e certificação de acordo com a legislação específica para orgânicos. Esses produtos de baixo impacto

possuem ingredientes ativos biológicos, microbiológicos, semioquímicos, bioquímicos, extratos vegetais e reguladores de crescimento.⁴⁴

Os primeiros inseticidas botânicos utilizados foram a nicotina, a piretrina, a rotenona, a sabadilla e a rianodina, sendo que a partir de então foram estudados vários compostos e espécies, como a azadiractina, extraída do nim, alcaloides das Anonaceae, rotenona em *Derris urucu*, amidas nas Piperaceae, entre outros registros com as espécies amazônicas, que são uma fonte rica de pesquisa e muitos dos exemplares estudados mostraram-se promissores para o desenvolvimento de inseticidas.⁴⁵

Os inseticidas botânicos comuns disponíveis globalmente são nim, nicotina, piretrina, rotenona, rianodina, extrato de sabadilla e diversos óleos essenciais.⁴⁵⁻⁴⁸ É importante ressaltar que o extrato de piretrina de *Tanacetum cinerariaefolium* (Asteraceae) que contém uma mistura de piretrina I (40%), piretrina II (36%), cinerina I e cinerina II (12%) e pequenas quantidades de jasmolin I e jasmolin II, ainda é considerado um agente muito seguro.

A necessidade de se produzir mais alimentos para enfrentar os SDGs 1 e 2 está aumentando desde a revolução agrícola, proporcionalmente ao aumento da população. Essas melhorias na produção de alimentos se passam pelo controle de doenças e ataque de insetos às plantas que intrinsecamente evoluíram com elas.⁴⁹ No passado para se controlar doenças e insetos as práticas agrícolas dependiam da rotação de cultura ou do plantio de culturas mistas para otimizar o controle natural das pragas (predação e parasitismo). Posteriormente, foi descoberto que produtos naturais de plantas poderiam ecologicamente controlar as pragas, sendo que esta técnica foi usada por milênios e atualmente vem se destacando novamente. Isso ocorre principalmente em decorrência das exigências dos consumidores em razão de estarem contribuindo para a conservação da biodiversidade local, a preocupação com a qualidade da água consumida e a viabilidade da melhor qualidade de vida das pessoas que são encarregadas da produção.^{45,50,51}

Outra consequência negativa é a econômica, uma vez que o maior uso de pesticidas nos países em desenvolvimento desencadeia uma perda de oportunidades de exportação, especialmente de culturas hortícolas, visto que os países desenvolvidos estão reduzindo os níveis máximos de resíduos e isso pode ser explorado como barreiras comerciais por nações importadoras.⁵²

Nos dias atuais, o controle de pragas por meio da utilização de extratos vegetais, chamados pesticidas verdes ou ecológicos, tem se destacado, pois são menos danosos à saúde humana e animal, e ao ecossistema. Os conhecimentos das substâncias químicas que estão por trás dos extratos brutos de plantas começaram a ser revelados a partir do final do século XIX e tornou-se extensiva no século XX. Paralelamente, a partir do avanço da síntese orgânica, também emergiu a produção de pesticidas sintéticos e todos os seus problemas toxicológicos.⁵³⁻⁵⁵

Em 1985, Wes Jackson usou o conceito de sustentabilidade para alertar que a agricultura está totalmente dependente de pesticidas, herbicidas e fertilizantes químicos que estão envenenando ecossistemas em todo o mundo.⁵⁶ A partir dessa publicação o termo sustentabilidade começou a se destacar nos meios políticos e acadêmicos e foi reforçado com a divulgação do “*Relatório Brundtland*”.^{57,58}

Com a economia global altamente competitiva, num cenário volátil, incerto, complexo e ambíguo, uma era de transformações rápidas, de grande insegurança mundial e forte presença tecnológica mostra que cada vez mais é desafiador para os agricultores permanecerem com safras de alta qualidade, lucrativas, livres de pragas, sem, entretanto, colocar em risco o meio ambiente e a segurança do trabalhador. Algumas indústrias químicas produzem medicamentos que salvam vidas e aumentam a expectativa de vida dos humanos, mas essa mesma indústria produz pesticidas que causam danos letais através dessa contaminação cumulativa.⁵²

Uma das formas de controle de pragas pode ser pelo Manejo Integrado de pragas (MIP), que foi desenvolvido há mais de 50 anos como uma resposta a um conjunto de efeitos não-alvo, adotada por um painel organizado pela FAO, em que esse sistema de manejo de pragas que associa o ambiente e a dinâmica populacional da espécie, utiliza todas as técnicas apropriadas e métodos de forma tão compatível quanto possível e mantém a população da praga em níveis abaixo daqueles capazes de causar dano econômico, sendo que o primeiro passo para se praticar o MIP é monitorar a densidade populacional da espécie-alvo no campo.^{59,60}

É uma ilusão pensar nas promessas das grandes corporações que a produção de tais pesticidas é para uma vida e futuro melhor, pois a corrida por lucros é mais importante. É importante ressaltar que não são apenas as multinacionais que são atores importantes na política de pesticidas, mas também as novas empresas em países em desenvolvimento que produzem genéricos, pois uma tendência na indústria agroquímica é a retirada de patentes de muitos pesticidas sintéticos e com isso, à medida que esses produtos químicos se tornam pesticidas genéricos, os fabricantes perdem seus monopólios sobre eles.^{52,61}

Além disso, em alguns países o processo é facilitado, pois os governantes fecham os olhos para liberação de novos produtos sem estabelecer limites toxicológicos e mecanismo de responsabilização. Recentemente, a justiça da Califórnia (EUA) responsabilizou a empresa Monsanto, subsidiária da Bayer, em bilhões de dólares por ser negligente ao não

fornecer treinamento sobre como usar o herbicida Roundup (glifosato) e não fornecer advertências adequadas sobre os perigos do produto.⁶² Em 2020, a empresa anunciou que faria um pagamento de US\$ 10,1 bilhões para atender a 125.000 reivindicações que responsabilizavam o Roundup pelo desenvolvimento de câncer em humanos.⁶³ O glifosato foi classificado pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC) como carcinogênico, com fortes evidências de genotoxicidade.⁶⁴ Em contrapartida, no Brasil, este herbicida continua em uso, com recomendação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) que decidiu mantê-lo, devido não considerar que exista evidências de que ele seja mutagênico, teratogênico, carcinogênico e desregulador endócrino.⁶⁵

Na Figura 1 estão destacadas as estruturas químicas de algumas substâncias de grande importância como pesticidas naturais, tanto do ponto de vista biológico como do ponto de vista histórico. As piretrinas são produtos naturais que deram origem as diversas família dos piretroides. Das sementes da planta indiana nim (*Azadirachta indica* Juss.) se extrai um óleo com vários análogos da azadiractina,⁶⁶ com acentuada atividade inseticida para várias espécies de pragas, incluindo a *Spodoptera frugiperda* da cultura do milho.⁶⁷ A azadiractina é bem conhecida contra um potente redutor da alimentação para muitos insetos, pois bloqueia no nível fisiológico, a síntese e liberação de hormônios da muda que causa a mortalidade de larvas, pupas e esteriliza os adultos de várias espécies de lepidópteros.

Produtos à base de azadiractina são recomendados no controle de insetos, como pulgões, lagartas do cartucho e outras lagartas, besouros, brocas, vermes, vermes cortadores (espécies de cutworms da grande em Noctuidae), cigarrinhas (família Cicadellidae), insetos minadores (leaf-mining),⁶⁸ lepidópteros (família Lepidopterous), looper de repolho (*Trichoplusia ni*), gênero *Lygus* (família Miridae), cochonilhas (superfamília Coccoidea), psilídeos (família Psyllidae), cochonilha de escama (pioelho ou mofo da palma), percevejos (família Cimicidae), gorgulhos (família Curculionidae), moscas brancas (família Aleyrodidae) e outros insetos. Cabe ressaltar que as larvas de lepidópteros são as mais vorazes das pragas de insetos, pois têm enormes necessidades nutricionais e são as mais prejudiciais à produção de alimentos.^{69,70}

Muitos produtos à base de nim/azadiractina são aprovados para uso como inseticidas orgânicos e são comumente comercializados, como, por exemplo, o Ecozin, o Azatrol EC, o Fitoneem e o Agroneem.⁷¹ Outro inseticida

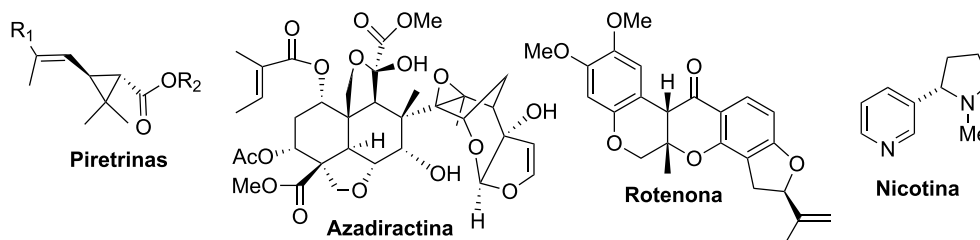


Figura 1. Exemplos de pesticidas naturais

botânico que se pode destacar é a rotenona (Figura 1) que é seletivo e apresenta propriedades acaricidas, e como anestésicos temporários. A rotenona é extraída das raízes da videira (*Derris* spp.), Lacedod (*Lonchocarpus* spp.) e ervilha (*Tephrosia* spp.) da família das leguminosas na Ásia, Australia e na América do Sul. O modo de ação da rotenona nos insetos é como inibidor das enzimas respiratórias. A rotenona é um dos sete produtos químicos naturais permitidos para uso restrito ocasional na agricultura orgânica.^{38,72-74}

Dentre as classes de produtos naturais com atividades inseticidas estão as misturas naturais de substâncias químicas chamadas de piretrinas que são encontradas em flores de crisântemo (Figura 2). A piretrina é uma mistura de substâncias que foi reconhecida pela primeira vez como inseticida por volta de 1800 na Ásia, onde era usada para matar vários insetos, como pulgas, mosquitos e carrapatos. Essa mistura é frequentemente usada em inseticidas domésticos e produtos para controlar insetos em animais de estimação ou gado (*sprays* e xampu para animais de estimação). As piretrinas se decompõem rapidamente no meio ambiente, especialmente quando expostas à luz solar. Há seis substâncias químicas individuais no extrato bruto que têm propriedades inseticidas ativas, que estão divididas em duas classes - ésteres e ácidos (Figura 2).

A piretrina bruta é solúvel em solventes orgânicos como álcool, hidrocarbonetos clorados e querosene. Essa classe de produtos naturais foi a inspiração para síntese de compostos similares chamados de piretroides. Esses produtos sintéticos análogos às piretrinas são mais tóxicos para os insetos e para os mamíferos, e duram mais no meio ambiente do que as piretrinas. Mais de 1.000 piretroides sintéticos foram desenvolvidos, mas poucos deles continuam sendo usados e, normalmente, combinados com outros produtos químicos que aumentam a ação inseticida das piretrinas e dos piretroides.^{73,75,76}

2. Alcaloides na Agricultura

A classe de produtos naturais denominada de alcaloide, não tem uma definição muito precisa, mas em termos de fisiologia vegetal, alcaloides compreendem uma grande

família de metabólitos secundários encontrados em muitas plantas vasculares. Representam as substâncias naturais heterocíclicas complexas contendo quatro elementos: carbono, hidrogênio, oxigênio e nitrogênio. Normalmente, o átomo de nitrogênio está localizado no anel heterocíclico e são derivados biogeneticamente de aminoácidos. Geralmente são sólidos, com exceção da nicotina que é um líquido marrom, e têm gosto amargo. Precipitam com metais pesados e em solução ácida confere reação positiva com o reagente de Dragendorff formando um precipitado laranja.

O nome alcaloide foi cunhado por Meissner com o significado “como álcalis”. Nesta família destacam-se a estricnina, atropina, morfina, codeína, cocaína, nicotina e efedrina. Alguns deles exibem atividades fisiológicas significativas, como anti-inflamatórias, antibacterianas, antifúngicas, antivirais e anticâncer. O primeiro alcaloide a ser isolado foi a morfina em 1805 da flor do ópio, pelo farmacêutico alemão Friedrich Wilhelm Adam Sertürner, que se interessou em descobrir o princípio ativo que conferia a atividade sedativa da planta. A purificação deu início à química dos produtos naturais e rapidamente levou ao isolamento de uma série de outros alcaloides.^{77,78}

Quando as plantas estão sob estresse biótico ou abiótico, devido a condições de armazenamento inadequadas, danos mecânicos, ataque de insetos ou pragas, os tecidos danificados induzem a síntese de diversos tipos de alcaloides e outros produtos naturais bioativos. Embora o conteúdo total desses alcaloides seja geralmente baixo, podem ser considerados como uma fonte potencial de substâncias com ação pesticida. Diversos deles são utilizados na clínica médica como fármacos, como a papaverina, obtida de *Papaver somniferum* e *Papaver álbum* e usada como vasodilatador; emetina, obtida da *Carapichea ipecacuanha*, usada para induzir vômito em caso de envenenamento; hioscina, obtida a partir da *Datura stramonium*, um competidor reversível da acetilcolina em receptores muscarínicos; escopolamina, obtido de plantas da família das solanáceas, usadas como sedativos e analgésicos; atropina, obtida da *Atropa beladonna* e usada como calmante antiespasmódico em epilepsia e como dilatador de pupilas; pilocarpina, obtida de *Pilocarpus microphyllus* ou *Pilocarpus jaborandi* e usada para tratamento do glaucoma; morfina, obtida de *Papaver somniferum*, usada como

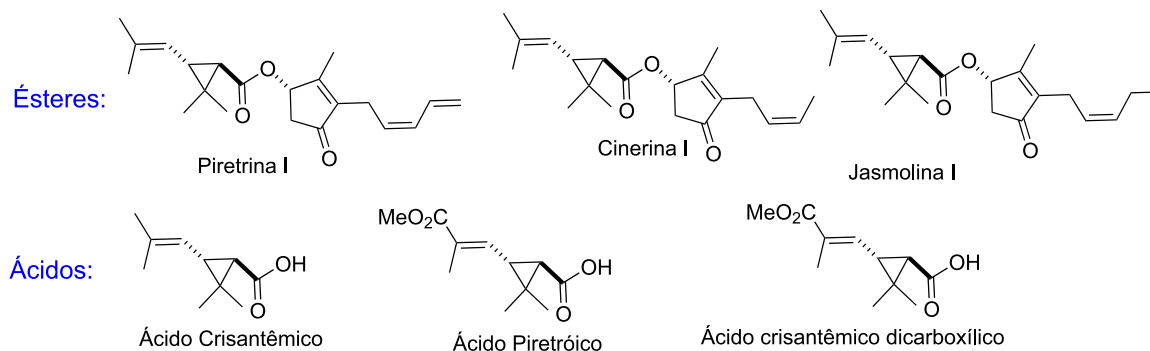


Figura 2. Principais componentes do inseticida natural piretrina

analgésico para a dor crônica. Adicionalmente, os alcaloides têm sido aplicados como pesticidas orgânicos sendo, muitas das vezes, mais eficazes do que os pesticidas sintéticos.⁷⁹⁻⁸²

Na Figura 3 estão destacados alguns alcaloides naturais com atividades pesticidas comprovadas. A matrina e seus derivados podem matar insetos e ácaros ao induzir apoptose. A berberina é um alcaloide isoquinolínico com ação herbicida e certa toxicidade na raiz das ervas daninhas através da indução de espécies reativas de oxigênio e inibição das enzimas antioxidantes nas plantas. Além disso, a berberina exibe diversas atividades biológicas, como antiarrítmico, anti-inflamatório, imunossupressor, hipertensão e arritmia. A sanguinarina é um alcaloide isoquinolínico isolado raiz de sangue *Macleaya cordata*, muito usada como medicina tradicional oriental na China. Seu extrato possui atividades fungicidas e inseticidas contra patógenos microbianos de plantas, como a *Rhizoctonia solani*, não sendo considerado tóxico aos organismos e sem efeitos ambientais adversos. Não menos importantes são os alcaloides modificados estruturalmente que exibem atividades biológicas mais potentes, além de apresentarem baixa toxicidade, fácil degradação e serem adequadas ao meio ambiente em relação aos agrotóxicos sintéticos.⁸³⁻⁸⁸

2.1. (-)-Nicotina: aspectos gerais

A (-)-nicotina é um alcaloide abundante nas folhas das espécies *Nicotiana tabacum*, *N. glauca* ou *N. rustica*. Essas plantas pertencem ao gênero *Nicotiana* da família Solanaceae que tem cerca de sessenta espécies do gênero nas Américas. A folha do tabaco contém mais de dez alcaloides estruturalmente relacionados, uma vez que todos possuem um esqueleto da piridina substituídos na posição 3. O extrato bruto é um líquido oleoso tóxico, incolor/amarelado, cujo principal constituinte ativo é a nicotina, que age como um estimulante em pequenas doses, mas quando ingerido em

grandes quantidades bloqueia a ação do nervo autônomo e do músculo esquelético.⁸⁹

O nome “Nicotina” foi em homenagem ao embaixador da França em Lisboa entre 1559 e 1561, Jean Nicot, que propagou o hábito de fumar na Europa. No entanto, fumar tabaco é um hábito global prejudicial à saúde e altamente viciante. A fumaça da queima do tabaco ao ser inalada atinge o epitélio pulmonar, passa para o sangue e a urina e se fixa no sistema nervoso central (SNC), acelerando o ritmo cardíaco e elevando a pressão arterial.^{90,91}

A nicotina foi isolada pela primeira vez em 1828 pelo físico alemão Wilhelm Heinrich Posselt e o químico Karl Ludwig Reimann.⁹² A sua fórmula empírica foi descrita em 1843 pelo físico-químico belga Louis-Henri-Frédéric Melsens.⁹³ A estrutura foi elucidada em 1893 pelo químico alemão Adolf Pinner e em 1904 foi sintetizada pelo químico suíço Amé Pictet.⁹⁴⁻⁹⁶ A descoberta, elucidação da estrutura e a síntese da nicotina foi considerada a base para todo trabalho experimental de caráter farmacológico e toxicológico que foi desenvolvido com o tabaco e também com a nicotina.

Um dos inseticidas naturais mais antigos usados na agricultura, a nicotina apresenta ação antialimentar, atrativos de insetos, antimicrobianos, vermífugo ou repelentes.⁹⁷ Ela exerce seu efeito inseticida imitando a acetilcolina e interagindo com os receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs),⁹⁸ um importante neurotransmissor excitatório no SNC do inseto, causando paralisia e levando à morte em poucas horas.⁹⁹

O extrato bruto das folhas do tabaco é uma mistura bem complexa constituída por diferentes aminas, pirróis e derivados de piridina, sendo a nicotina o alcaloide mais abundante (Figura 4). Além da nicotina há diversos outros alcaloides, como a nornicotina, (-)-anabasina e (-)-anatabina. Tanto a nicotina quanto a (-)-anabasina possuem forte atividade inseticida. A nicotina é um veneno poderoso e considera-se que a administração oral de 50-100

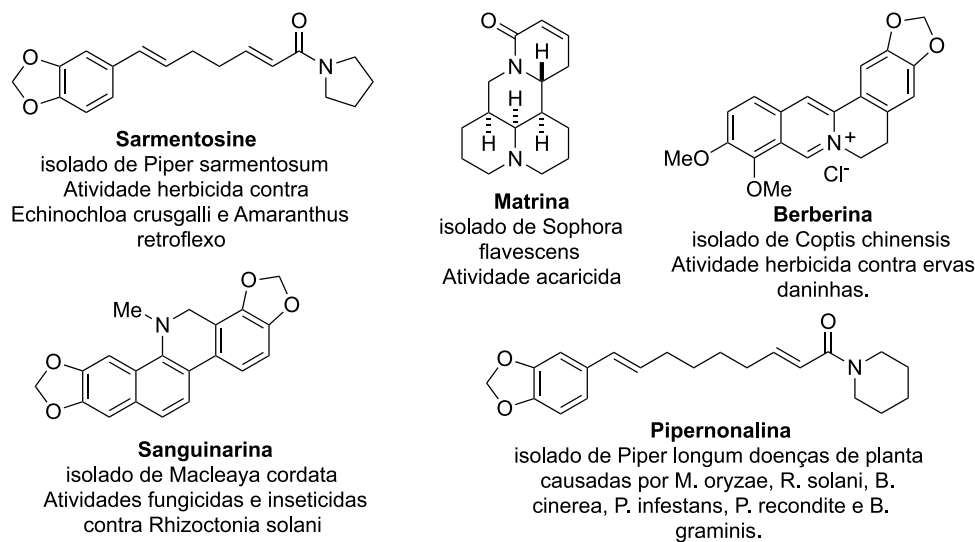


Figura 3. Exemplos de alcaloides usados como pesticidas orgânicos

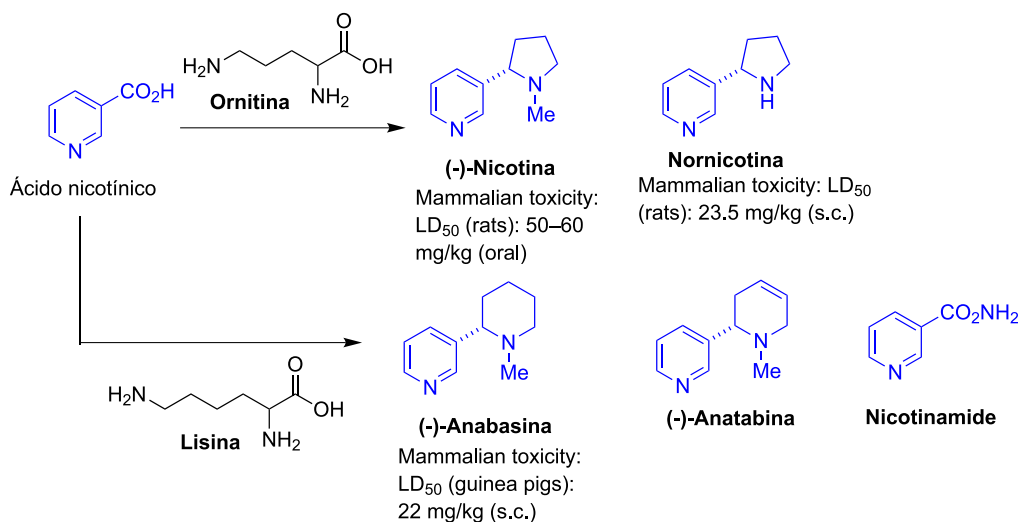


Figura 4. Alguns alcaloides piridínicos presentes no extrato bruto do tabaco com origem biosintética do ácido nicotínico

mg de nicotina a uma pessoa pode ser letal, devido à sua fácil absorção pela pele.¹⁰⁰

Como a nicotina tem excelente atividade inseticida atuando como neurotransmissor imitando a acetilcolina do SNC do inseto através da interação com os receptores nicotínicos nAChRs, este produto natural se tornou uma molécula inspiradora a ser explorada em síntese orgânica para produção de derivados e análogos. Com essa concepção foi criada a classe dos inseticidas neonicotinoides.¹⁰¹

Os inseticidas neonicotinoides são amplamente utilizados em culturas de vegetais, árvores frutíferas, batata, arroz, feijões, soja, tabaco, algodão, cereais, etc. Seu mercado global está em franca expansão, principalmente na América do Norte, Europa, Ásia-Pacífico, América do Sul, Oriente Médio, Sudeste Asiático e África. A terminologia do termo neonicotinoide inclui a nicotina e os inseticidas análogos sintéticos de semelhanças estruturais e conformacionais discerníveis, e com mesmo mecanismo de ação em insetos. Os neonicotinoides estão relacionados à nicotina, assim como os piretroides estão para às piretrinas, sendo muito utilizados na produção agrícola para eliminar uma variedade de insetos que atacam diversas plantações. A ideia central desses compostos é que eles atuem com maior seletividade como agonistas dos receptores nicotínicos da acetilcolina e menor toxicidade para os mamíferos. São classificados como classe de toxicidade II (altamente tóxico) ou III (mediamente tóxico).⁵⁹

Os inseticidas nicotínicos são classificados em “primeira geração” (nicotina, anabasina), “segunda geração” (imidacloprida, tiacloprida, nitenpiram, clotianidina, acetamiprida, tiametoxame, dinotefurano) e “terceira geração” (sulfoxaflor, flupiradifurona, flupirimina, triflumezopirima, dicloromezotiaz), que foram lançados ou desenvolvidos após 2010.²¹ Desde sua introdução na década de 1990, os neonicotinoides se tornaram a classe de inseticidas mais empregadas no mundo.¹⁰²

A tendência de desenvolvimento de inseticidas mudou de organofosforados, carbamatos e piretroides sintéticos

para inseticidas nicotínicos e diamidas. Durante a última década, compostos que possuem uma variedade de novos mecanismos de ação também foram lançados ou estão em desenvolvimento, entre eles a flupiradifurona e a flupirimina, os quais exibem toxicidade extremamente baixa para as abelhas e que foram submetidas ao uso prático.²¹ Os inseticidas nicotínicos são particularmente eficazes no controle de insetos que se alimentam de seiva, como pulgões e cigarrinhas, e insetos que mastigam tecidos vegetais, como besouros e larvas de algumas mariposas. Esses pesticidas sempre foram considerados preocupantes, pois poderiam ter impacto nas abelhas. Além do uso na agricultura, esses pesticidas também poderiam ser usados para controlar parasitas como percevejos e pulgas em humanos e animais.

Os neonicotinoides são inseticidas neurotóxicos mais usados globalmente em várias safras desde o início dos anos 1990, apesar de seus efeitos subletais bem documentados em insetos. O primeiro neonicotinoide que foi introduzido no mercado em 1991 foi o imidacloprida que posteriormente foi acompanhado pelos inseticidas nitenpiram e acetamiprida. É interessante notar que nesses inseticidas o anel heterocíclico 3-piridina foi mantido e se introduziu um grupo *N*-nitroguanidina. Outras famílias mantiveram o grupo *N*-nitroguanidina, mas substituíram o anel heterocíclico, como em clotianidina, tiametoxame, dinotefurano e tiacloprida (Figura 5).

Existem diversos compostos comerciais que são quimicamente classificados como nitrometilenos e *N*-cianoamidinas. Apesar de sua eficiência no controle de diversas pragas, melhorar a proteção contra o ataque antecipado dessas pragas e ervas daninhas no manejo das lavouras, esses pesticidas têm diversos problemas ambientais, tais como, atingir diferentes matrizes ambientais (solo, água e ar) por volatilização,⁵⁹ escoamento, lixiviação e deposição atmosférica, causar o colapso de espécies não-alvo e outros polinizadores, mortalidade de pássaros devido à redução da população de insetos e efeitos na reprodução

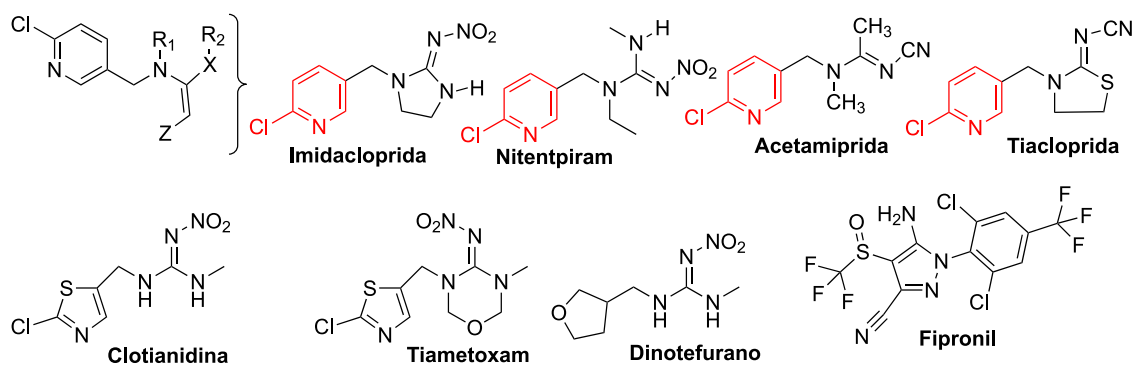


Figura 5. Estruturas do fipronil e de alguns nicotinoides que atualmente estão no mercado de pesticidas no Brasil

de invertebrados aquáticos pela contaminação dos recursos hídricos.^{103,104} No ambiente foram detectados no pólen e mel das abelhas, assim como no solo.¹⁰⁵ Esses sete pesticidas têm uma participação no mercado de mais de 25% do total das vendas globais de inseticidas. A imidacloprida e a tiametoxame são os inseticidas mais vendidos em todo o mundo, estando em primeiro e segundo lugar no ranking, respectivamente.¹⁰⁶ A Figura 6 confirma a tendência crescente do uso de pesticidas no Brasil e sua característica de maior consumidor mundial desde 2008.¹⁰⁷

Embora o arsenal de produtos químicos para controle de pragas tenha sido refinado ao longo do tempo, a grande maioria dos inseticidas sintéticos ainda são inespecíficos, com ampla atividade em organismos-alvo e não-alvo.⁵⁹

Existem muitas evidências de que os neonicotinoides diminuem a capacidade de uma colônia de abelhas de sobreviver ao inverno e causam problemas com o seu voo.¹⁰⁹ O mesmo resultado em estudo de campo em grande escala descobriu que a exposição aos neonicotinoides prejudica a capacidade das abelhas de sobreviver à hibernação,¹¹⁰ o que é um problema grave, pois as abelhas melíferas são insetos polinizadores de lavouras e plantas nativas,¹¹¹ desempenhando um importante papel ambiental. O declínio das colônias de abelhas tem grande impactos ecológicos, como na produção agrícola, na segurança alimentar e no bem-estar humano.¹¹² Como são pesticidas ambientalmente persistentes eles são encontrados no néctar, pólen e gotículas de gutação que as abelhas coletam.

A maioria dos órgãos acadêmicos e governamentais acreditam que os neonicotinoides e fenil-pirazol

(fipronil) prejudicam as colônias de abelhas e outros insetos polinizadores. Entretanto, ainda existem outras possibilidades de que os colapsos das colônias das abelhas sejam causados pela ritmicidade circadiana das abelhas,¹¹³ ataque de parasitas e patógenos oportunistas, como supressores imunológica das defesas naturais das abelhas abrindo o caminho para infecções parasitárias e doenças virais. Aparentemente esse conjunto de fatores são os principais responsáveis pela morte e colapso das abelhas melíferas europeia. Mais de 50 milhões de abelhas foram mortas em Santa Catarina em janeiro de 2019. Os testes mostraram que a principal causa foi o uso do inseticida fipronil usado em lavouras de soja na região. A substância foi proibida em países como Vietnã, Uruguai e África do Sul após pesquisas comprovarem que ela é letal para as abelhas, mas no Brasil permanece em pleno uso.¹¹⁴

Uma importante característica dos neonicotinoides é sua alta solubilidade em água, podendo ser absorvidos pelas plantas e distribuídos a todos os tecidos pelo sistema vascular, tornando a planta inteiramente tóxica para as pragas das plantações.¹¹

A combinação de dois pesticidas é algo que também ocorre com certa frequência. Um deles deve ser aplicado para o tratamento das sementes e outro para o tratamento do solo subterrâneo, com vistas à proteção contra-ataques de pragas ou por infecção (Figura 7).⁵⁹ Neste aspecto, o uso de neonicotinoides teve uma mudança global nos últimos anos para o uso como profilático de revestimentos de sementes, ao invés de pulverização aérea. Essa estratégia de uso em grandes safras resultou no desenvolvimento de resistência

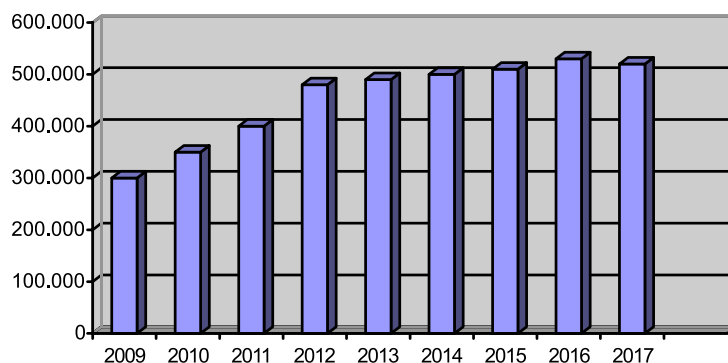


Figura 6. Consumo de pesticidas no Brasil entre 2009-2017¹⁰⁸

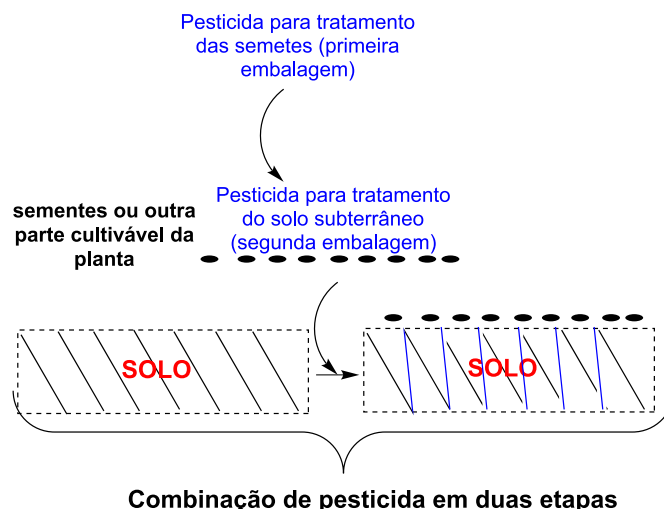


Figura 7. Combinação entre dois pesticidas

aos neonicotinoides de algumas pragas importantes, como mosca-branca, pulgões, cigarrinhas e besouros, através da resistência metabólica ou resistência do local-alvo causando por mutações no nAChR que reduzem sua sensibilidade aos neoneonicotinoides.¹¹⁵

A acetilcolina é um neurotransmissor excitatório no SNC de insetos e o nAChR é um alvo para inseticidas neonicotinoides e as mutações em suas subunidades afetam como os inseticidas estimulam a liberação de dopamina em insetos. Os neonicotinoides nitenpiram e acetamiprida também provocam a liberação de dopamina em larva de *Drosophila melanogaster* e essa liberação de dopamina pode fornecer informações importantes sobre as vias de regulação da acetilcolina.⁹⁸

O Programa de Análise de Resíduos de agrotóxicos em Alimentos (PARA) foi criado em 2001 pelo Governo Federal do Brasil para avaliar os níveis de resíduos de pesticidas nos alimentos de origem vegetal que chegam à casa do consumidor, através da análise de amostras de alimentos coletados nos supermercados das capitais brasileiras. No penúltimo relatório em 2016, com dados referentes ao triênio de 2013 a 2015, o PARA reportou a avaliação de 232 pesticidas em mais de 12 mil alimentos e detectou 134 pesticidas, nos quais 42% das amostras não apresentaram resíduos, 38% apresentavam resíduos dentro dos limites máximos permitidos e 20% estavam insatisfatórias, contendo acefato, carbedazim e clorpirifós.¹¹⁶ No último relatório, divulgado no final de 2019, o PARA apresentou dados de apenas 14 alimentos (4.616 amostras) que representam 30,9% dos alimentos de origem vegetal consumidos pelos brasileiros. Foram detectados 122 pesticidas, sendo os mais comuns, imidacloprida, tebuconazol, carbedazim, piraclostrobina, ditiocarbamatos, difenoconazol, acefato, procimidona, cipermetrina e azoxistrobina. Dentre as amostras testadas, 49% não apresentaram resíduos de pesticidas, 28% foram detectados dentro dos limites máximos permitidos e 23% mostraram inconformidades, nos quais 17,3% continham pesticidas não permitidos para

as culturas avaliadas, 2,3% apresentaram limites acima do permitido, 0,5% apresentaram pesticidas proibidos no país e 2,9% continham mais de uma conformidade.

O Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX) registrou no Brasil, entre 2010-2015, mais de 600 mil casos de intoxicação por pesticidas e 2.074 mortes.¹¹⁷ No entanto, acredita-se que os casos de intoxicação por pesticidas sejam muito subnotificados, com cerca de 50 casos não registrados para cada um registrado.¹¹⁸

Rachel Carson, em seu famoso livro “Primavera Silenciosa” levantou muitas questões contra a contaminação ambiental pelo pesticida DDT e este livro foi um marco para que esse pesticida fosse banido.¹¹⁹ Outros pesticidas que vieram posteriormente, como os nicotinoides, continuam com os mesmos problemas ambientais. No final dos anos 50, Rachel Carson já afirmava que o dever do governo é proteger o público de danos potenciais e criar mecanismo de responsabilização dos órgãos governamentais quando aprovar novos pesticidas. Ela questionava o direito moral do governo americano de deixar seus cidadãos desprotegidos de substâncias venenosas que eles não podiam evitar fisicamente, pois o corpo humano é permeável. Em 2021, por exemplo, bateu-se o recorde do número de registros de pesticidas na história, incluindo genéricos e variações de formulação, com 967 pesticidas aprovados, sendo eles: dinotefurano, piroxasulfone, tolfenpirade, tiencarbazona e a fenpirazamina (Figura 8).^{120,121}

Em 1962, Rachel Carson já afirmava que a arrogância insensível do governo (referia-se ao governo americano) poderia terminar na destruição do planeta. Uma frase emblemática resume bem: “Alguém pode acreditar que é possível lançar tamanha enxurrada de venenos na superfície da terra sem torná-la imprópria para toda a vida? Eles não deveriam ser chamados de inseticidas, mas de *biocidas*” (*Can anyone believe it is possible to lay down such a barrage of poisons on the surface of the earth without making it unfit for all life? They should not be called insecticides, but biocides*).¹¹⁹

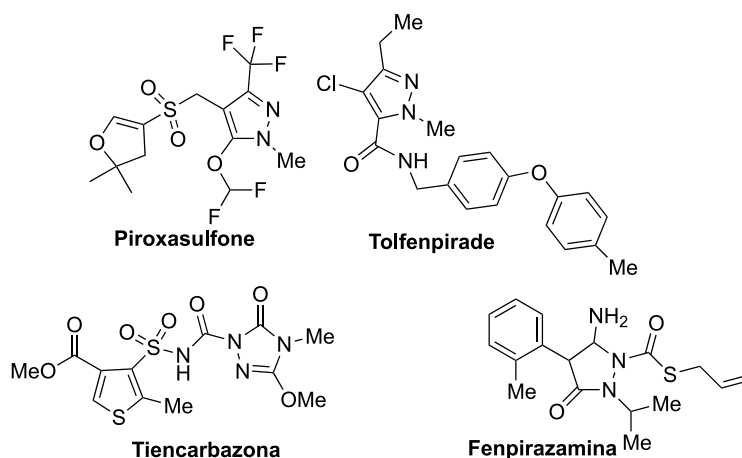


Figura 8. Novos pesticidas aprovados pelo MAPA em 2021

Por fim gostaríamos de deixar uma mensagem que está na encíclica “*Laudato si*” que é a constatação do nosso papel com humanos pertencente a este planeta vivo: “*Esta irmã clama contra o mal que lhe provocamos por causa do uso irresponsável e do abuso dos bens que Deus nela colocou. Crescemos a pensar que éramos seus proprietários e dominadores, autorizados a saqueá-la. A violência, que está no coração humano ferido pelo pecado, vislumbra-se nos sintomas de doença que notamos no solo, na água, no ar e nos seres vivos. Por isso, entre os pobres mais abandonados e maltratados, conta-se a nossa terra oprimida e devastada, que « geme e sofre as dores do parto » (Rm 8, 22). Esquecemo-nos de que nós mesmos somos terra (cf. Gn 2, 7). O nosso corpo é constituído pelos elementos do planeta; o seu ar permite-nos respirar, e a sua água vivifica-nos e restaura-nos*”.¹²²

3. Considerações Finais

É consenso na comunidade científica, com dados consolidados, de que a aplicação de pesticidas sintéticos a longo prazo leva ao acúmulo de resíduos e seus metabólitos que entram na cadeia alimentar, causam efeitos adversos à saúde humana e ao ecossistema.

A pergunta inicial desse artigo foi sobre se os neonicotinoides, uma das classes de pesticidas, os quais acarretam mais problemas do que soluções. O maior problema destes pesticidas é seu efeito nos humanos e, também, nas populações de abelhas e outras espécies polinizadoras que estão diminuindo em muitas partes da terra. Esse é um sinal preocupante para as plantações e plantas selvagens que dependem desses polinizadores para sua sobrevivência. A diminuição das abelhas causa diminuição na produção de alimentos que precisam de polinização. Esse efeito ocorre em cadeia e vai muito além - água, solo, ar, alimentos, plantas, peixes e mamíferos.

As preocupações com o impacto potencial dos neonicotinoides no meio ambiente precisam se tornar reais. Medidas urgentes e mais rigorosas nos procedimentos de

registro de pesticidas com base em estudos toxicológicos precisam ser tomadas. A primeira providência é tornar os rótulos dos pesticidas efetivamente úteis para saúde dos usuários finais e não apenas proteger a responsabilidade da indústria. Há alternativas como o uso bioinseticidas naturais mais seguros do que os atuais pesticidas sintéticos.

É necessário fortalecer as políticas de incentivo à agricultura mais sustentável e/ou orgânica, estimular o uso racional de pesticidas e inserir a educação ambiental nos currículos escolares. O importante é ter em mente que a significância do meio ambiente deve ser repensada e redesenhada para que ela possa servir a vida de diversas gerações e não apenas para os fins de uso ou consumo imediato.

Referências Bibliográficas

1. Carvajal, G.; Rojas, A.; Acuña, C.; *Descobrimientos do Rio das Amazonas*, 1a. ed., Trad. C. de Melo-Leitão, Companhia Editora Nacional: São Paulo, 1941.
2. Sobre o nosso trabalho para alcançar os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável no Brasil. Disponível em: <<https://brasil.un.org/pt-br/sdgs>>. Acesso em: 11 novembro 2021.
3. Mechiche-Alami, A.; Yagoubi, J.; Nicholas, K. A.; Agricultural land acquisitions unlikely to address the food security needs of African countries. *World Development* **2021**, *141*, 105384. [[Crossref](#)]
4. Chen, L.; Chang, J.; Wang, Y.; Guo, A.; Liu, Y.; Wang, Q.; Xie, Z.; Disclosing the future food security risk of China based on crop production and water scarcity under diverse socioeconomic and climate scenarios. *Science of The Total Environment* **2021**, *148110*. [[Crossref](#)]
5. Nchanji, E. B.; Lutomia, C. K.; Regional impact of COVID-19 on the production and food security of common bean smallholder farmers in Sub-Saharan Africa: Implication for SDG's. *Global Food Security* **2021**, *29*, 100524. [[Crossref](#)]
6. Picchioni, F.; Goulao, L. F.; Roberfroid, D.; The impact of COVID-19 on diet quality, food security and nutrition in low and middle income countries: A systematic review of the evidence. *Clinical Nutrition* **2021**, (no prelo). [[Crossref](#)]

7. Ki-Moon, B.; The Future We Want. Disponível em: <http://www.rio20.gov.br/sala_de_imprensa/noticias-internacionais/the-future-we-want.html>. Acesso em: 22 novembro 2021.
8. Basic Sciences in the age of COVID-19. Disponível em: <<https://www.iybssd2022.org/en/home>>. Acesso em: 15 setembro 2021.
9. Wunderlich, S. H.; Martinez, N. M.; Conserving natural resources through food loss reduction: Production and consumption stages of the food supply chain. *International Soil and Water Conservation Research* **2018**, *6*, 331. [[Crossref](#)]
10. de Sousa, E. S. Fauna de Lepidópteros do Bioma Cerrado. Disponível em: <https://www.agencia.cnptia.embrapa.br/Agencia16/AG01/arvore/AG01_81_911200585235.html>. Acesso em: 8 novembro 2021.
11. Shattuck, A.; Generic, growing, green?: The changing political economy of the global pesticide complex. *The Journal of Peasant Studies* **2021**, *48*, 231. [[Crossref](#)]
12. Delcour, I.; Spanoghe, P.; Uyttendaele, M.; Literature review: Impact of climate change on pesticide use. *Food Research International* **2015**, *68*, 7. [[Crossref](#)]
13. FAOSTAT. Pesticides indicators. Disponível em: <<https://www.fao.org/faostat/en/#data/EP/visualize>>. Acesso em: 14 novembro 2021.
14. Sítio Food and Agriculture Organization. Disponível em: <<https://www.fao.org/faostat/en/#data/EP/visualize>>. Acesso em: 30 dezembro 2021.
15. Sítio 2020 - Pesticides Industry Trend - Adoption of Environment Friendly Alternatives. Disponível em: <<https://www.pnnewswire.com/news-releases/2020-pesticides-industry-trend---adoption-of-environment-friendly-alternatives-300989584.html>>. Acesso em: 14 novembro 2021.
16. Sítio UNICEF, Understanding the Impacts of Pesticides on Children: A discussion paper. Disponível em: <http://www.ounipestiziden.lu/uploads/2/2/4/8/22480338/2018_01_xx_understanding_the_impact_of_pesticides_on_children-unicef.pdf>. Acesso em: 30 dezembro 2021.
17. Lima, J. D.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal de Brasília, 2020. [[Link](#)]
18. Sporleder, M.; Lacey, L. A.; Em *Insect Pests of Potato*; Alyokhin, A.; Vincent, C.; Giordanengo, P. B. T., eds.; Academic Press: San Diego, 2013, cap. 16.
19. More, A.; Global Biopesticide Market | Compound Annual Growth Rate (CAGR) is 10.88 % || Latest Trend, Technology, Share and Forecast to 2021-2027. Disponível em: <<https://www.newschannelnebraska.com/story/44534672/acetone-market-2021-global-industry-size-share-analysis-development-revenue-future-growth-business-prospects-and-forecast-to-2025-research>>. Acesso em: 7 novembro 2021.
20. Bullion, A.; IHS Markit. Biopesticides 2021. Disponível em: <<https://ihsmarkit.com/research-analysis/biopesticides-2021.html>>. Acesso em: 12 novembro 2021.
21. Umetsu, N.; Shirai, Y.; Development of novel pesticides in the 21st century. *Journal of Pesticide Science* **2020**, *45*, 54. [[Crossref](#)]
22. Olson, S.; An Analysis of the Biopesticide Market Now and Where it is Going. *Outlooks on Pest Management* **2015**, *26*, 203. [[Crossref](#)]
23. Shattuck, A.; Generic, growing, green? The changing political economy of the global pesticide complex. *The Journal of Peasant Studies* **2021**, *48*, 231. [[Crossref](#)]
24. World Mosquito Program. Disponível em: <<https://www.worldmosquitoprogram.org/sobre-o-metodo-wolbachia>>. Acesso em: 22 novembro 2021.
25. Matthews, B. J.; Dudchenko, O.; Kingan, S. B.; Koren, S.; Antoshechkin, I.; Crawford, J. E.; Glassford, W. J.; Herre, M.; Redmond, S. N.; Rose, N. H.; Weedall, G. D.; Wu, Y.; Batra, S. S.; Brito-Sierra, C. A.; Buckingham, S. D.; Campbell, C. L.; Chan, S.; Cox, E.; Evans, B. R.; Fansiri, T.; Filipović, I.; Fontaine, A.; Gloria-Soria, A.; Hall, R.; Joardar, V. S.; Jones, A. K.; Kay, R. G. G.; Kodali, V. K.; Lee, J.; Lycett, G. J.; Mitchell, S. N.; Muehling, J.; Murphy, M. R.; Omer, A. D.; Partridge, F. A.; Peluso, P.; Aiden, A. P.; Ramasamy, V.; Rašić, G.; Roy, S.; Saavedra-Rodriguez, K.; Sharan, S.; Sharma, A.; Smith, M. L.; Turner, J.; Weakley, A. M.; Zhao, Z.; Akbari, O. S.; Black IV, W. C.; Cao, H.; Darby, A. C.; Hill, C. A.; Johnston, J. S.; Murphy, T. D.; Raikhel, A. S.; Sattelle, D. B.; Sharakhov, I. V.; White, B. J.; Zhao, L.; Aiden, E. L.; Mann, R. S.; Lambrechts, L.; Powell, J. R.; Sharakhova, M. V.; Tu, Z.; Robertson, H. M.; McBride, C. S.; Hastie, A. R.; Korch, J.; Neafsey, D. E.; Phillippy, A. M.; Vosshall, L. B.; Improved reference genome of *Aedes aegypti* informs arbovirus vector control. *Nature* **2018**, *563*, 501. [[Crossref](#)]
26. Sítio da Fiocruz. Fiocruz combate arboviroses na Ilha do Governador. Disponível em: <<https://rededengue.fiocruz.br/noticias/621-fiocruz-combate-arboviroses-na-ilha-do-governador>>. Acesso em: 22 novembro 2021
27. Ulrich-Merzenich, G. S.; Combination screening of synthetic drugs and plant derived natural products - Potential and challenges for drug development. *Synergy* **2014**, *1*, 59. [[Crossref](#)]
28. Grabowski, K.; Baringhaus, K.-H.; Schneider, G. Scaffold diversity of natural products: inspiration for combinatorial library. *Natural Product Reports* **2008**, *25*, 892. [[Crossref](#)]
29. Sítio do IFRGS. Patrimônio Genético e Conhecimentos Tradicionais Associados. Disponível em: <<https://ifrs.edu.br/pesquisa-pos-graduacao-e-inovacao/sisgen/patrimonio-genetico-e-conhecimentos-tradicionais-associados/>>. Acesso em: 8 novembro 2021.
30. Sítio da Fiocruz. Acesso ao patrimônio genético e ao conhecimento tradicional associado. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/acesso-ao-patrimonio-genetico-e-ao-conhecimento-tradicional-associado>>. Acesso em: 8 novembro 2021.
31. Sparks, T. C.; Wessels, F. J.; Lorsbach, B. A.; Nugent, B. M.; Watson, G. B.; The new age of insecticide discovery-the crop protection industry and the impact of natural products. *Pesticide Biochemistry and Physiology* **2019**, *161*, 12. [[Crossref](#)]
32. Rice, M. J.; Legg, M.; Powell, K. A.; Natural products in agriculture-a view from the industry. *Pesticide Science* **1998**, *52*, 184. [[Crossref](#)]
33. Hikal, W. M.; Baeshen, R. S.; Said-Al Ahl, H. A. H.; Ujházy, K. (Reviewing Editor); Botanical insecticide as simple extractives for pest control. *Cogent Biology* **2017**, *3*, 1. [[Crossref](#)]
34. Kueh, B. W. B.; Yusup, S.; Osman, N.; Ramli, N. H.; Analysis of Melaleuca cajuputi extract as the potential herbicides for

- paddy weeds. *Sustainable Chemistry and Pharmacy* **2019**, *11*, 36. [Crossref]
35. Isman, M. B.; Botanical Insecticides, Deterrents, And Repellents In Modern Agriculture And An Increasingly Regulated World. *Annual Review of Entomology* **2006**, *51*, 45. [Crossref]
 36. Khan, S.; Taning, C. N. T.; Bonneure, E.; Mangelinckx, S.; Smaghe, G.; Shah, M. M.; Insecticidal activity of plant-derived extracts against different economically important pest insects. *Phytoparasitica* **2017**, *45*, 113. [Crossref]
 37. Crombie, L.; Natural product chemistry and its part in the defence against insects and fungi in agriculture. *Pesticide Science* **1999**, *55*, 761. [Crossref]
 38. Viegas Júnior, C.; Terpenos com atividade inseticida: uma alternativa para o controle químico de insetos. *Química Nova* **2003**, *26*, 390. [Crossref]
 39. Monquero, P. A. (Org.); *Aspectos da Biologia e Manejo das Plantas Daninhas*, 1a. ed., RiMa Editora: São Carlos, 2014.
 40. Dayan, F. E.; Cantrell, C. L.; Duke, S. O.; Natural products in crop protection. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2009**, *17*, 4022. [Crossref]
 41. de Moura, V. M.; Schlichting, C. L. R.; Alcalóides, Piretróides e Rotenóides: inseticidas naturais como uma alternativa ecológica sustentável. *Revista Uningá* **2007**, *37*. [Link]
 42. Mazzoleni, E. M.; Nogueira, J. M.; Agricultura orgânica: características básicas do seu produtor. *Revista de Economia e Sociologia Rural* **2006**, *44*, 263. [Crossref]
 43. Sítio da Associação de Agricultura Orgânica. Legislação dos Orgânicos. Disponível em: <<http://aao.org.br/aao/legislacao-dos-organicos.php>>. Acesso em: 12 novembro 2021.
 44. Sítio MAPA - Insumos Agrícolas. Disponível em: <<https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/noticias/Mapa-registra-recorde-de-95-defensivos-biologicos-em-2020>>. Acesso em: 8 novembro 2021.
 45. Spletzer, A. G.; dos Santos, C. R.; Sanches, L. A.; Garlet, J.; Plantas com potencial inseticida: enfoque em espécies amazônicas. *Ciência Florestal* **2021**, *31*, 974. [Crossref]
 46. Menezes, E. L. A.; *Inseticidas botânicos: seus princípios ativos, modo de ação e uso agrícola*, 1a. ed., Embrapa Agrobiologia: Seropédica, 2005.
 47. Rogers, E. F.; Koniuszy, F. R.; Shavel Jr., J.; Folkers, K.; Plant Insecticides. I. Ryanodine, A New Alkaloid from *Ryania Speciosa* Vahl. *Journal American Chemical Society* **1948**, *70*, 3086. [Crossref]
 48. Hare, J. D.; Purification and Quantitative Analysis of Veratridine and Cevadine by HPLC. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **1996**, *44*, 149. [Crossref]
 49. Braibante, M. E. F.; Zappe, J. A.; A Química dos Agrotóxicos. *Química Nova na Escola* **2012**, *34*, 10. [Link]
 50. Campos, E. V. R.; Proença, P. L. F.; Oliveira, J. L.; Bakshi, M.; Abhilash, P. C.; Fraceto, L. F.; Use of botanical insecticides for sustainable agriculture: Future perspectives. *Ecological Indicators* **2019**, *105*, 483. [Crossref]
 51. Bottega, D. B.; Junior, B.; Rodrigues, N. E.; Lobato, S.; Bruno H. S.; Forim, M. R.; Santos, T. F.; Atratividade, consumo e mortalidade de *Tuta absoluta* (Lepidoptera: Gelechiidae) em tomateiro tratado com óleo de *Melia azedarach*. *Revista de Ciências Agrárias* **2018**, *41*, 181. [Crossref]
 52. Popp, J.; Pető, K.; Nagy, J.; Pesticide productivity and food security. A review. *Agronomy for Sustainable Development* **2013**, *33*, 243. [Crossref]
 53. Rathore, H. S.; Em *Green pesticides handbook: essential oils for pest control*; Nollet, L. M. L., ed.; CRC Press: Boca Raton, 2017.
 54. Pavela, R.; History, presence and perspective of using plant extracts as commercial botanical insecticides and farm products for protection against insects - a review. *Plant Protection Science* **2016**, *52*, 229. [Crossref]
 55. Gross, A. D.; Coats, J. R.; Duke, S. O.; Seiber, J. N., eds; *Biopesticides: State of the Art and Future Opportunities*. American Chemical Society: Washington D.C., 2014.
 56. Jackson, W.; Toward sustainable agriculture. *The Trumpeter* **1985**, *2*, 6. [Link]
 57. Lele S. M.; Sustainable development: a critical review. *World Development* **1991**, *19*, 607. [Crossref]
 58. Howarth, R. B.; Defining sustainability: an overview. *Land Economics* **1997**, *73*, 445. [Link]
 59. Krupke, C. H.; Tooker, J. F.; Beyond the Headlines: The Influence of Insurance Pest Management on an Unseen, Silent Entomological Majority. *Frontiers in Sustainable Food Systems* **2020**, *4*, 595855. [Crossref]
 60. Sítio da Embrapa. Manejo Integrado de Pragas (MIP). Disponível em: <https://www.agencia.cnptia.embrapa.br/Repositorio/AG01_70_16820051120.html>. Acesso em: 14 novembro 2021.
 61. McDougall, P.; AgriService, Industry Overview - 2009 Market, Vineyard Business Centre Saughland Pathhead Midlothian EH37 5XP Copyright 2010, 2010. [Link]
 62. Centner, T. J.; Monsanto's Roundup verdicts portend liability for some pesticide health damages. *Agronomy Journal* **2020**, *112*, 1. [Crossref]
 63. Sítio Jury finds Monsanto liable in the first Roundup cancer trial – here's what could happen next. Disponível em: <<https://theconversation.com/jury-finds-monsanto-liable-in-the-first-roundup-cancer-trial-heres-what-could-happen-next-101433>>. Acesso em: 3 novembro 2021.
 564. Sítio IARC. WHO IARC IA for CR. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some Organophosphate Insectic Herbic DDT, Lindane, 2-4-D 2019. Disponível em: <<https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series>>. Acesso em: 30 dezembro 2021.
 65. Sítio da Globo. Bayer fecha acordo de US\$ 2 bilhões para casos futuros de câncer que envolvam o agrotóxico Roundup. Disponível em: <<https://g1.globo.com/economia/agronegocios/noticia/2021/02/04/bayer-fecha-acordo-de-us-2-bilhoes-para-casos-futuros-de-cancer-que-envolvam-o-agrotoxico-roundup.ghtml>>. Acesso em: 3 novembro 2021.
 66. Singh, K. K.; Tomar, A.; Rathore, H. S.; Em *Handbook of Pesticides: Methods of Pesticide Residue Analysis*; Nollet, L. M. L.; Rathore, H. S., eds.; CRC Press: Boca Raton, 2010.
 67. Afonso, P.; Prates, H. T.; Ribeiro, P. E. A.; Uso do Extrato Aquoso de Folhas de NIM para o Controle de *Spodoptera frugiperda* na Cultura do Milho. Disponível em: <<https://www.embrapa.br/>>

- documents/1344498/2767891/uso-do-extrato-aquoso-de-folhas-de-nim-para-o-controle-de-spodoptera-frugiperda-na-cultura-do-milho.pdf/f1d204a5-fa0d-4818-b859-59d30d039605>. Acesso em: 3 novembro 2021.
68. Connor, F.; Taverner, M. P.; The evolution and adaptive significance of the leaf-mining habit. *Oikos* **1997**, *79*, 6. [[Crossref](#)]
 69. Nicholson, G. M.; Fighting the global pest problem: Preface to the special toxicon issue on insecticidal toxins and their potential for insect pest control. *Toxicon* **2007**, *49*, 413. [[Crossref](#)]
 70. Zalucki, M. P.; Shabbir, A.; Silva, R.; Adamson, D.; Shu-Sheng, L.; Furlong, M. J.; Estimating the economic cost of one of the world's major insect pests, *Plutella xylostella* (Lepidoptera: Plutellidae): Just how long is a piece of string? *Journal of Economic Entomology* **2012**, *105*, 1115. [[Crossref](#)]
 74. Catálogo de insumos naturais e biológicos para uso na agropecuária. representantes e revendas no Distrito Federal e Entorno / Juliano de Oliveira e Silva. – Brasília: Emater-DF, 2016. Disponível em: <<http://www.ecoagri.com.br/web/wp-content/uploads/Cata%CC%81logo-de-insumos-naturais-e-biol%C3%B3gicos-para-uso-na-agropecu%C3%A1ria.pdf>>. Acesso em: 12 novembro 2021.
 72. Zubairia, S. I.; Othmana, Z. S.; Sarmidib, M. R.; Aziz, R. A.; Environmental Friendly Bio-Pesticide Rotenone Extracted From *Derris* sp.: A review on the extraction method, toxicity and field effectiveness. *Jurnal Teknologi* **2016**, *78*, 47. [[Crossref](#)]
 73. Saito, M. L.; Embrapa Meio Ambiente. As plantas praguicidas - alternativa para o controle de pragas da agricultura. Disponível em: <<https://www.cnpma.embrapa.br/nova/mostra2.php?id=77>>. Acesso em: 12 novembro 2021.
 74. Castrique, E. R. Disponível em: <<http://www.chm.bris.ac.uk/motm/rotenone/startpage.htm>>. Acesso em: 25 novembro 2021.
 75. Crombie, L. Em *Pyrethrum Flowers*; Casida, J. E.; Quistad, G. B., eds.; Oxford University Press, 1995.
 76. Bhakuni, R. S.; Kahol, A. P.; Singh, S. P.; Kumar, A.; Composition of North Indian *Pyrethrum (Chrysanthemum cinerariaefolium)* Flower Oil. *Journal of Essential Oil Bearing Plants* **2007**, *10*, 31. [[Crossref](#)]
 77. Taiz, L.; Zeiger, E.; Moller, I.; Murphy, A.; *Fisiologia e desenvolvimento vegetal*, 6a. ed., Artmed: Porto Alegre, 2017.
 78. Papini, A. M.; From morphine to endogenous opioid peptides, e.g., endorphins: the endless quest for the perfect painkiller. *Substantia* **2018**, *2*, 81. [[Crossref](#)]
 79. Chowański, S.; Adamski, Z.; Marciniak, P.; Rosiński, G.; Büyükgüzel, E.; Büyükgüzel, K.; Falabella, P.; Scrano, L.; Ventrella, E.; Lelario, F.; Bufo, S. A. A review of bioinsecticidal activity of Solanaceae alkaloids. *Toxins* **2016**, *8*, 60. [[Crossref](#)]
 80. Pavarini, D. P.; Pavarini, S. P.; Niehues, M.; Lopes, N. P.; Exogenous influences on plant secondary metabolite levels. *Animal Feed Science and Technology* **2012**, *176*, 5. [[Crossref](#)]
 81. Andersson, L.; Re-Establishment of *Carapichea* (Rubiaceae, Psychotriaceae). *Kew Bulletin* **2002**, *57*, 363. [[Crossref](#)]
 82. Bernhard, M.; Fasshuber, H.; Robien, W.; Brecker, L.; Greger, H.; Dopamine-iridoid alkaloids in *Carapichea affinis* (= *Psychotria borucana*) confirm close relationship to the vomiting root *Ipecac. Biochemical Systematics and Ecology* **2011**, *39*, 232. [[Crossref](#)]
 83. Yuan, J.; Lu, L. Z.; Cong, B.; Zhang, Z. J.; Wang, F. Y.; Biological Activity of Alkaloids from *Sophora favesces* Ait to Pests. *Chinese Journal of Pesticides* **2004**, *16*, 284. [[Crossref](#)]
 84. Kong, W.; Bao, Y.; Ma, Q.; Xu, H.; Synthesis and biological activities of novel pyrazolomatrine derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2018**, *28*, 3338. [[Crossref](#)]
 85. Cheng, X.; He, H.; Wang, W.-X.; Dong, F.; Zhang, H.; Ye, J.; Tan, C.; Wu, Y.; Lv, X.; Jiang, X.; Qin, X.; Semi-synthesis and characterization of some new matrine derivatives as insecticidal agents. *Pest Management Science* **2020**, *76*, 2711. [[Crossref](#)]
 86. Guan, X.; Zheng, X.; Vong, C. T.; Zhao, J.; Xiao, J.; Wang, Y.; Zhong, Z.; Combined effects of berberine and evodiamine on colorectal cancer cells and cardiomyocytes *in vitro*. *European Journal Pharmacology* **2020**, *875*, 173031. [[Crossref](#)]
 87. Li, Z.; Jiang, T.; Lu, Q.; Xu, K.; He, J.; Xie, L.; Chen, Z.; Zheng, Z.; Ye, L.; Xu, K.; Zhang, H.; Hu, A.; Berberine attenuated the cytotoxicity induced by t-BHP via inhibiting oxidative stress and mitochondria dysfunction in PC-12 cells. *Cell Molecular Neurobiology* **2020**, *40*, 587. [[Crossref](#)]
 88. Liu, H.; Wang, J.; Zhao, J.; Lu, S.; Wang, J.; Jiang, W.; Ma, Z.; Zhou, L.; Isoquinoline alkaloids from *Macleaya cordata* active against plant microbial pathogens. *Natural Product Communication* **2009**, *4*, 1557. [[Crossref](#)]
 89. Jackson, K. E.; Alkaloids of tobacco. *Chemical Reviews* **1941**, *29*, 123. [[Crossref](#)]
 90. Donny, E. C.; Caggiula, A. R.; Sweitzer, M.; Chaudhri, N.; Gharib, M.; Sved, A. F.; Self-administered and yoked nicotine produce robust increases in blood pressure and changes in heart rate with modest effects of behavioral contingency in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* **2011**, *99*, 459. [[Crossref](#)]
 91. Sanip, Z. B.; Suhaimi, M. Z. B.; Man, C. N.; Rasool, A. H. B. G.; Yusoff, H. B. M.; Relationship between hair nicotine levels with blood pressure, body composition, lipid profile and leptin among healthy male smokers in Kelantan. *Journal of Taibah University Medical Sciences* **2016**, *11*, 50. [[Crossref](#)]
 92. Posselt, W.; Reimann, L.; Chemische Untersuchung des Tabaks und Darstellung eines eigenthümlich wirksamen Prinzips dieser Pflanze. *Magazin für Pharmacie* **1821**, *6*, 138. [[Link](#)]
 93. Melsens, L.; Note sur la nicotine. *Annales de Chimie et de Physique* **1843**, *9*, 465. [[Link](#)]
 94. Pinner, A.; Ueber Nicotin. Die Constitution des Alkaloids. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1893**, *26*, 292. [[Crossref](#)]
 95. Pictet, A.; Rotschy, A.; Synthese des Nicotins. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1904**, *37*, 1225. [[Crossref](#)]
 96. Martin, P. R.; Historical Vocabulary of Addiction: Nicotine. Disponível em: <<https://inhn.org/index.php?id=3802&L=1>>. Acesso em: 27 novembro 2021.
 97. Akhtar, Y.; Isman, M. B.; Em *Advanced Technologies for Managing Insect Pests*; Ishaaya, I.; Palli, S. R.; Horowitz, A. R., eds.; Springer Science.: Dordrecht, 2012, cap. 11.
 98. Pyakurel, P.; Shin, M.; Venton, B. J.; Nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) mediated dopamine release in larval *Drosophila melanogaster*. *Neurochemistry International* **2018**, *114*, 33. [[Crossref](#)]

99. Oliveira, E. E.; Schleicher, S.; Büschges, A.; Schmidt, J.; Kloppenburg, P.; Salgado, V. L.; Desensitization of nicotinic acetylcholine receptors in central nervous system neurons of the stick insect (*Carausius morosus*) by imidacloprid and sulfoximine insecticides. *Insect Biochemistry and Molecular Biology* **2011**, *41*, 872. [Crossref]
100. Schmeltz, I.; Hoffmann, D.; Nitrogen-Containing Compounds in Tobacco and Tobacco Smoke. *Chemical Reviews* **1977**, *77*, 295. [Crossref]
101. Taillebois, E.; Cartereau, A.; Jones, A. K.; Thany, S. H.; Neonicotinoid insecticides mode of action on insect nicotinic acetylcholine receptors using binding studies. *Pesticide Biochemistry and Physiology* **2018**, *151*, 59. [Crossref]
102. Craddock, H. A.; Huang, D.; Turner, P. C.; Quirós-alcalá, L.; Paynesturges, D. C.; Trends in neonicotinoid pesticide residues in food and water in the United States, 1999-2015. *Environmental Health* **2019**, *18*, 7. [Crossref]
103. Sánchez-Bayo, F.; Goulson, D.; Pennacchio, F.; Nazzi, F.; Goka, K.; Desneux, N.; Are bee diseases linked to pesticides? - A brief review. *Environment International* **2016**, *89-90*, 7. [Crossref]
104. Nogueira, E. N.; Dores, E. F. G. C.; Pinto, A. A.; Amorim, R. S. S.; Ribeiro, M. L.; Lourencettia, C.; Currently used Pesticides in Water Matrices in Central-Western Brazil. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2012**, *23*, 1476. [Crossref]
105. Hladik, M. L.; Main A. R.; Goulson, D.; Environmental risks and challenges associated with neonicotinoid insecticides. *Environmental Science Technology* **2018**, *52*, 3329. [Crossref]
106. Sítio da Associação Brasileira de Defensivos Pós-Patente. Top 10 de agroquímicos mais vendidos no Brasil. Disponível em: <https://www.aenda.org.br/noticia_imprensa/top-10-de-agroquimicos-mais-vendidos-no-brasil/>. Acesso em: 14 novembro 2021.
107. Carneiro, F. F.; Dossiê ABRASCO: um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde 2015. Disponível em: <https://www.abrasco.org.br/dossieagrotoxicos/wp-content/uploads/2013/10/DossieAbrasco_2015_web.pdf>. Acesso em: 14 novembro 2021.
108. Consumo de agrotóxicos e afins (2000 – 2017). Disponível em: <http://ibama.gov.br/phocadownload/qualidadeambiental/relatorios/2017/Grafico-Consumo_agrotoxicos_2000-2017.pdf>. Acesso em: 14 novembro 2021.
109. Tosi, S.; Burgio, G.; Nieh, J. C.; A common neonicotinoid pesticide, thiamethoxam, impairs honey bee flight ability. *Scientific Report* **2017**, *7*, 1201. [Crossref]
110. Cressey, D.; Largest-ever study of controversial pesticides finds harm to bees. *Nature* **2017**. [Crossref]
111. Manjon, C.; Troczka, B. J.; Zaworra, M.; Beadle, K.; Randall, E.; Kumar, G. H.; Singh, S.; Zimmer, C. T.; Homem, R. A.; Lueke, B.; Reid, R.; Kor, L.; Kohler, M.; Benting, J.; Williamson, M. S.; Emyr Davies, T. G.; Field, L. M.; Bass, C.; Nauen, R. F.; Unravelling the molecular determinants of bee sensitivity to neonicotinoid insecticides. *Current Biology* **2018**, *28*, 1. [Crossref]
112. Cressey, D.; The bitter battle over the world's most popular insecticides. *Nature* **2017**, *551*, 156. [Crossref]
113. Tasman, K.; Hidalgo, S.; Zhu, B.; Rands, S. A.; Hodge, J. J. L.; Neonicotinoids disrupt memory, circadian behaviour and sleep. *Scientific Report* **2021**, *11*, 2061. [Crossref]
114. Torres, A.; O agrotóxico que matou 50 milhões de abelhas em Santa Catarina em um só mês. Disponível em: <<https://www.bbc.com/portuguese/brasil-49657447>>. Acesso em: 3 novembro 2021.
115. Bass, C.; Denholm, I.; Williamson, M. S.; Nauen, R.; The global status of insect resistance to neonicotinoid insecticides. *Pesticide Biochemistry and Physiology* **2015**, *121*, 78. [Crossref]
116. Sítio da ANVISA. Programa de Análise de Resíduo de Agrotóxicos em Alimentos (PARA). Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/programa-de-analise-de-registro-de-agrotoxicos-para>>. Acesso em: 24 novembro 2021.
117. Sítio MS/SINITOX/FIOCRUZ. Dados nacionais de intoxicação. Sistema Nacional Informações-Toxico-Farmacológicas 2018. Disponível em: <<https://sinitox.icict.fiocruz.br/dados-nacionais>>. Acesso em: 24 novembro 2021.
118. Magalhães, A. F. A.; Caldas, E. D.; Underreporting of fatal poisonings in Brazil - a descriptive study using data from four information systems. *Forensic Science International* **2018**, *287*, 136. [Crossref]
119. Carson, R.; Silent Spring. Ed. Houghton Mifflin: New York, 1962. Disponível em: <<https://b-ok.lat/book/2823006/6f0b61>>. Acesso em: 3 novembro 2021.
120. Morota, F. K.; Matte, W. D.; Oliveira Junior, R. S.; Biffe, D. F.; Franchini, L. H. M.; Constantin, J.; Sistemas de manejo de plantas daninhas utilizando o novo herbicida pyroxasulfone visando ao controle químico de gramíneas em soja. *Revista Brasileira de Herbicidas* **2018**, *17*, e584. [Crossref]
121. Grigori, P.; Disponível em: <<https://reporterbrasil.org.br/2021/01/bolsonaro-bate-o-proprio-recorde-2020-e-o-ano-com-maior-aprovacao-de-agrotoxicos-da-historia/>>. Acesso em: 2 novembro 2021.
122. Carta Encíclica. Laudato Si' do Santo Padre Francisco sobre o Cuidado da Casa Comum. Disponível em: <https://www.vatican.va/content/dam/francesco/pdf/encyclicals/documents/papa-francesco_20150524_encyclica-laudato-si_po.pdf>. Acesso em: 3 novembro 2021.