

Cláudia Raquel Correia Campos

Pesticidas em Plantas Medicinais

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,
orientada pela Professora Doutora Celeste Lino e apresentada à
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Junho 2014



Eu, Cláudia Raquel Correia Campos, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº2008021602, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo desta Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 20 de Junho de 2014

(Cláudia Raquel Correia Campos)

ATutora

(Prof.^a Doutora Celeste Lino)

A Aluna

(Cláudia Raquel Correia Campos)

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço à minha orientadora, Professora Doutora Celeste Matos Lino, pela atenção e disponibilidade que teve comigo, pela orientação e apoio na elaboração desta monografia.

À minha mãe, pai e irmão, pelo amor e paciência incondicional, que me ajuda a superar as dificuldades do meu percurso, e pela motivação extra para cumprir com o que me propus desde o início do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Por último agradeço o apoio, em especial, dos colegas e amigos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, e de todos os que fazem parte da minha vida e me viram crescer. Um especial obrigada à minha amiga Cristiana Silva, pelo apoio e por todos os momentos partilhados durante a elaboração desta monografia.

A todos, **MUITO OBRIGADA**

LISTA DE ABREVIATURAS

ADI	Dose diária admissível
BPA	Boas Práticas Agrícolas
BPF	Boas Práticas Fitossanitárias
CE	Comunidade Europeia
DDT	Diclorodifeniltricloroetano
DGADR	Direção Geral da Agricultura e Desenvolvimento Rural
ECD	Detetor de captura de eletrões
EFSA	Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar
EMA	Agência Europeia do Medicamento
FA	Farmacopeia Argentina
FAO	Organização das Nações Unidas para a Alimentação e Agricultura
FE	Farmacopeia Europeia
FP	Farmacopeia Portuguesa
FPD	Detetor fotométrico de chama
GACP	Boas Práticas Agrícolas e de Colheita
GBC	Carbono negro grafitado
GC	Cromatografia gasosa
GFC	Cromatografia de filtração em gel
GPC	Cromatografia de permeação em gel
LC	Cromatografia líquida
LMR	Limite Máximo de Resíduo
MDD	Dose diária de planta medicinal
MS	Espetrometria de massa
MS/MS	Espetrometria de massa em tandem
MSPD	Dispersão da matriz em fase sólida
OMS	Organização Mundial de Saúde
PLE	Extração com líquido pressurizado
PSA	Amina primária secundária
SBSE	Extração sortiva com barra de agitação
SPE	Extração em fase sólida
SPME	Microextração em fase sólida
UE	União Europeia
USP	Farmacopeia Americana

RESUMO

Os pesticidas têm sido largamente utilizados na agricultura no combate a pragas e insetos. O mesmo acontece na produção de plantas medicinais que registam uma procura crescente de utilização. A produção mais rentável, em larga escala, incentiva a aplicação dos agentes de proteção. Os pesticidas são encarados como armadilhas na segurança das plantas medicinais que põe em risco a segurança do seu consumo.

A revisão dos estudos publicados sobre resíduos de pesticidas que permanecem em plantas medicinais é desenvolvida com o objetivo de alertar para o impacto que a sua utilização pode causar, principalmente na saúde do consumidor. Neste artigo, é avaliada a presença de organoclorados, organofosforados, carbamatos e piretróides em plantas medicinais e os métodos atuais para a sua extração, purificação, deteção e quantificação.

Palavras-chave: Pesticidas, resíduos de pesticidas, plantas medicinais, legislação, LMR, organoclorados, organofosforados, carbamatos, pesticidas

ABSTRACT

Pesticides have been widely used in agriculture to combat pests and insects. The same happens with the production of medicinal plants that is experiencing increasing demand for use. The most profitable large-scale production encourages the application of protective agents. Therefore, pesticides jeopardize the safety of medicinal plants and endanger their consumption.

The review of studies on the presence of pesticide residues in medicinal plants is developed aiming the raise of awareness of their impact, especially to the health of the consumer. This study evaluates the presence of organochlorines, organophosphorus, carbamates and pyrethroids in medicinal plants and the current methods for their extraction, purification, detection and determination.

Keywords: Pesticides, pesticide residues, medicinal plants, legislation, MRL, organochlorines, organophosphorus, carbamats, pyrethroids

ÍNDICE

I.	INTRODUÇÃO	4
II.	PRODUTOS FITOFARMACÊUTICOS	5
II.I.	Definição e caracterização	5
II.I.I.	Organoclorados	5
II.I.II.	Organofosforados e carbamatos	6
II.I.III.	Piretróides	6
II.II.	Evolução da utilização de pesticidas	7
III.	PLANTAS MEDICINAIS	8
III.I.	Caracterização dos produtos à base de plantas	8
IV.	PESTICIDAS EM PLANTAS MEDICINAIS	9
IV.I.	Legislação	10
IV.I.I.	Normas e Diretivas	10
IV.I.II.	Limite Máximo de Resíduo	12
V.	RESÍDUOS DE PESTICIDAS EM PLANTAS MEDICINAIS	13
V.I.	Análise de resíduos de pesticidas em plantas medicinais	14
V.II.	Métodos para determinação de resíduos de pesticidas	15
V.II.I.	Resíduos de pesticidas em plantas medicinais no Irão	17
V.II.II.	Resíduos de pesticidas em raízes de <i>Morinda officinalis</i>	18
VII.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	19
VIII.	CONCLUSÃO	21
IX.	BIBLIOGRAFIA	22
X.	ANEXOS	26

I. INTRODUÇÃO

As culturas agrícolas e os seus produtos são permanentemente ameaçados por organismos prejudiciais – ervas infestantes, pragas e doenças – que, ao desenvolverem-se, influenciam negativamente as colheitas, quer diretamente na qualidade e quantidade, quer indiretamente, dificultando a sua produção e desenvolvimento (1; 2). O mesmo acontece na produção de plantas medicinais que são, muitas vezes, a primeira escolha para tratamentos de menor gravidade, e que têm tido utilização crescente a nível global. Este facto torna a segurança das plantas medicinais e dos seus produtos uma questão preocupante para as organizações de saúde, para a indústria farmacêutica e para a saúde do consumidor (3-5).

O conhecimento e aplicação de substâncias capazes de proteger as espécies em produção, nomeadamente os pesticidas, possibilitaram a obtenção de níveis de produção capazes de satisfazer as necessidades globais da população em produtos agrícolas e derivados (1; 2). Só assim é possível obter um aumento das colheitas, através da redução de perdas, melhoria da qualidade dos produtos agrícolas e da eficiência e rentabilidade das culturas, que se traduz num maior rendimento para o produtor (1).

O recurso a agentes químicos para proteção das colheitas surgiu após a 2ª Guerra Mundial (6; 7). Ao longo dos anos, a utilização de pesticidas levantou questões acerca da segurança na utilização destes compostos devido à sua persistência nos solos (7). O facto de, inicialmente, serem muito pouco regulamentados, passaram a ser encarados como um risco para os seres humanos e/ou para os organismos vivos, plantas ou animais (4; 8; 9). Além disso, apesar da utilização de pesticidas persistentes ter sido proibida em muitos países, os seus resíduos podem permanecer no meio ambiente devido à sua lenta biodegradação (1; 3; 4). E mesmo os produtos ditos livres da aplicação de pesticidas poderão não estar totalmente isentos devido à presença dos mesmos no solo e à poluição do meio ambiente (3).

Alguns estudos, evidenciam frequentemente a presença de pesticidas em plantas medicinais e em matérias-primas de origem vegetal, encarados como armadilhas na segurança dos produtos vegetais (3; 5; 10). Assim, o aumento na sua popularidade tornou imperativo conhecer as características dos pesticidas e minimizar os perigos que advêm da sua utilização através de medidas apropriadas, garantindo a qualidade e segurança das plantas medicinais em todos os pontos de produção (1; 3; 11; 12).

II. PRODUTOS FITOFARMACÊUTICOS

II.I. Definição e caracterização

Os produtos fitofarmacêuticos ou pesticidas são substâncias ou associações de substâncias empregues para prevenir, destruir ou controlar as pragas e as espécies indesejáveis, definidas como todo e qualquer organismo indesejável aos interesses do Homem. Estas substâncias impedem que determinados organismos de origem animal ou vegetal causem danos ou sejam nocivos durante a produção, transformação, armazenagem, transporte ou distribuição de fármacos de origem vegetal (1; 2; 4; 7; 13). O termo “pesticida” engloba substâncias utilizadas como reguladoras do crescimento de plantas, agentes desfolhantes ou secantes, bem como outras substâncias aplicadas antes ou depois da colheita tais como os inseticidas, herbicidas, fungicidas, rodenticidas, fumigantes, moluscicidas, desinfetantes, nematicidas, bactericidas, acaricidas, e algicidas (1; 3; 4; 6; 7; 13).

Os pesticidas podem ser classificados de acordo com a composição química, função e modo de ação nos organismos. Quimicamente, dividem-se em agentes biológicos, orgânicos e inorgânicos, de origem natural ou sintética, sendo a maioria constituída por misturas complexas de moléculas orgânicas. De acordo com a sua estrutura química dividem-se em quatro classes distintas: organoclorados, organofosforados, carbamatos e piretróides (6).

II.I.I. Organoclorados

Os pesticidas organoclorados surgiram em meados dos anos quarenta, sendo amplamente utilizados até aos anos sessenta (6). Os compostos pertencentes a este grupo têm baixa volatilidade, elevada estabilidade química, lipofilia, lentas taxas de degradação e biotransformação. São por isso extremamente persistentes a nível ambiental, conduzindo à concentração nos solos, acumulação nas plantas e à bioacumulação ao longo da cadeia alimentar (3; 4; 6; 7; 14). No ser humano, podem ser absorvidos ao nível do intestino, mas também através da pele e dos pulmões. Podem permanecer acumulados no tecido adiposo, uns sob a forma inicial, como o DDT, que fica armazenado por tempo indeterminado – facto que contribuiu para que fosse banido em alguns países trinta anos após a sua introdução – outros como substâncias resultantes da sua metabolização (como a aldrina metabolizada tanto no meio ambiente como nos organismos vivos).

Os organoclorados atuam no sistema nervoso, interferindo com a troca de catiões entre as membranas das células, o que resulta em hiperatividade dos nervos e que origina cefaleias, tonturas, parestesias, tremores, descoordenação ou convulsões (6; 7). Dado que

diferem bastante uns dos outros causam efeitos toxicológicos diferentes. A partir dos anos setenta, foram proibidos na sua maioria, no entanto, o lindano, por exemplo, continuou a ser utilizado no combate a doenças causadas por ectoparasitas humanos (6).

II.I.II. Organofosforados e carbamatos

A classe dos organofosforados surgiu durante o século XX e foi largamente utilizada na agricultura como inseticida. Comparativamente aos organoclorados, estes compostos, como clorpirifos, diazinão, malatião, paratião, dimetoato ou diclorvos, apresentam um tempo de semi-vida mais curto. Assim, não são tão persistentes na natureza, são mais suscetíveis à hidrólise e, quando ingeridos, são rapidamente metabolizados e excretados (3; 6; 7). Por isso, foram substituindo os pesticidas organoclorados na agricultura (6; 10). No entanto, são causadores de elevada toxicidade aguda, com efeitos irreversíveis (5-7).

Os carbamatos como o aldicarbe e o carbarilo, são normalmente utilizados na agricultura, quando os insetos se tornam resistentes aos organofosforados (6). Este grupo afeta o sistema nervoso pelo mesmo mecanismo dos organofosforados, mas os efeitos são reversíveis (5-7). Ambas as classes podem ser absorvidas via oral, nasal ou dérmica (6).

O mecanismo de ação dos organofosforados e dos carbamatos assenta na inibição da enzima acetilcolinesterase que provoca acumulação do neurotransmissor acetilcolina nos terminais nervosos e estimulação contínua das sinapses colinérgicas (3; 6). A exposição a estes pesticidas causa efeitos tóxicos locais como a transpiração, miose e broncoespasmo. A sobre-exposição resulta em sinais e sintomas derivados dos danos causados ao sistema nervoso, nomeadamente, nos recetores muscarínicos (suor, salivação, lacrimação, visão turva, broncoespasmo, pieira, sintomas gastrointestinais, miose, poliúria e incontinência e bradicardia), nos recetores nicotínicos (palidez, espasmos musculares, câibras, fraqueza, taquicardia e paralisia) e derivados do sistema nervoso central (fadiga, vertigens, insónia, ansiedade, cefaleias, tremores, sonolência, confusão, discurso arrastado, respiração de Cheyne-Stokes, coma e convulsões que podem levar à morte) (3; 6).

II.I.III. Piretróides

Existem compostos naturais no meio ambiente com atividade inseticida. Os piretróides são compostos de origem sintética, similares às piretrinas, substâncias naturais produzidas pela flor do crisântemo (*Tanacetum cinerariaefolium*), que foram desenvolvidos a partir destas com a finalidade de possuírem maior estabilidade à luz e ao calor. São inseticidas facilmente degradados e excretados em humanos, sendo considerados os pesticidas com menores efeitos nocivos para o Homem. Tal facto deve-se à sua elevada

eficácia e reduzida toxicidade em mamíferos. O seu mecanismo de ação baseia-se nos canais de sódio voltagem-dependentes, diminuindo a velocidade do fecho dos canais conduzindo a múltiplas descargas nervosas ou à despolarização prolongada do nervo, bloqueando o impulso nervoso. A exposição aos piretróides pode conduzir à salivação, miose, bradicardia, tremores, ataxia, aumento da sensibilidade a estímulos, entre outros. Os piretróides têm vindo gradualmente a substituir os organoclorados e organofosforados. Desta classe fazem parte a permetrina e a cipermetrina, entre outros (3; 6).

II.II. Evolução da utilização de pesticidas

Devido à permanente ameaça às culturas e à produção agrícola por inúmeros organismos nocivos, ao crescimento da população mundial com conseqüente aumento da procura por alimentos e outros produtos agrícolas, ao aumento da urbanização e ocupação de solos de comprovada aptidão agrícola e diminuição das áreas de produção, torna-se impossível a produção unitária das culturas (1; 7). Atualmente, é necessário investir em processos inovadores que aumentem a produção, rentáveis em termos quantitativos e qualitativos, ambientalmente sustentáveis e socialmente aceites, que recorram a práticas agrícolas ecológicas numa agricultura científica e tecnologicamente avançada (1).

O recurso aos pesticidas traz inúmeros benefícios, tal como o suporte na redução crescente da mão-de-obra disponível para a agricultura, o auxílio no desenvolvimento do total potencial das plantas e na melhoria da qualidade dos géneros agrícolas, evita perdas de colheitas, no campo e no armazenamento, através do controlo direto das doenças, pragas e ervas infestantes, de forma eficiente e pouco onerosa (1). Aumenta a produtividade, permitindo a manutenção da regularidade das produções, e a previsão das colheitas com rigor, mantendo o abastecimento dos mercados em contínuo, com produtos de qualidade a preços considerados aceitáveis (1; 5). Desta forma, é possível uma produção economicamente rentável, que é, em simultâneo, ambiental e socialmente aceite (1).

A utilização de pesticidas possui um risco associado, que depende das propriedades físico-químicas de cada composto, da sua natureza toxicológica e da exposição mais ou menos prolongada a que os organismos ficam sujeitos. Estes constituem uma ameaça para a saúde humana e animal, podendo suprimir a resposta imunitária, resultando em doenças agudas e crónicas, como cancro e danos neurológicos, a nível hormonal e reprodutivo. Podem deixar resíduos nos produtos agrícolas tratados, no solo e na água, podendo causar intoxicação dos organismos habitantes dessas áreas, sendo também poluentes do ar (1; 7).

Persistem e acumulam-se na cadeia alimentar em resultado da sua difícil degradação. Podem constituir um risco para a biodiversidade e provocar resistências em alguns organismos (1).

Pode concluir-se que não existem pesticidas inócuos, mas sim, produtos que, devidamente manuseados e utilizados, poderão ter comportamento sem riscos (1).

III. PLANTAS MEDICINAIS

O tratamento de doenças e dos seus sintomas através do uso de plantas medicinais é provavelmente, o método mais antigo utilizado para lidar com as enfermidades (4; 15). As plantas medicinais têm sido utilizadas em todo o mundo, tendo um papel essencial no sistema terapêutico dos países em vias de desenvolvimento (4; 11). Na primeira parte do século XX, houve um declínio da sua utilização devido ao desenvolvimento e produção de medicamentos sintéticos (4). Nos últimos anos, verificou-se um consumo crescente de produtos fitoterápicos, incluindo nos países industrializados (4; 11; 12; 14). Facto que se pode dever aos conhecimentos adquiridos pela população, ao custo dos fármacos sintéticos ou ao interesse em desenvolver novos produtos à base de plantas (14). São utilizados enquanto matéria-prima nas preparações farmacêuticas, como suplementos alimentares em produtos dietéticos, sendo frequentemente utilizados em situações de automedicação (5).

Devido à globalização do mercado, os produtos naturais da fitoterapia são provenientes dos países em vias de desenvolvimento, onde, por vezes, se verifica escassez na legislação (4; 15). É fundamental garantir a sua qualidade e utilização correta e apropriada, através de estudos extensivos e de critérios definidos para a segurança, qualidade e eficácia, para que esta resulte na melhoria da saúde e do bem-estar das populações (4; 14; 15).

Quer devido ao aumento do consumo de plantas medicinais, quer ao seu moroso processo de cultivo que pode levar anos até à colheita e às inúmeras ameaças à sua produção, tornou-se habitual a recorrência a agentes de proteção (3; 5). As plantas e os seus derivados podem conter diversos contaminantes e resíduos que podem causar problemas aos seus consumidores (4).

III.1. Caracterização dos produtos à base de plantas

As plantas medicinais são definidas como produtos à base de plantas na categoria de medicamento, e podem ser distinguidos em substâncias derivadas de plantas, preparações à base de plantas ou medicamentos à base de plantas, consoante as suas características (4; 16).

Por substâncias derivadas de plantas entende-se quaisquer partes das plantas inteiras, cortadas ou fragmentadas, algas, fungos, líquenes não transformados, secos ou frescos, e também exsudados não sujeitos a um tratamento específico. As preparações à base de plantas são obtidas através de tratamentos (extração, destilação, expressão, fracionamento, purificação, concentração ou fermentação), realizados em substâncias derivadas de plantas, geralmente plantas pulverizadas ou em pó, tinturas, extratos, óleos essenciais, sucos espremidos ou exsudados transformados (4; 15-17).

São considerados medicamentos à base de plantas todos aqueles constituídos exclusivamente por substâncias ativas derivadas de plantas e/ou por preparações à base de plantas, em associação, ou não (4; 6; 11; 15; 17). Classificam-se desta forma quando possuem indicação terapêutica para perturbações menores, utilizados sem vigilância médica, estando comprovadamente classificados como não nocivos, e são de administração oral, externa ou inalatória, tendo estudos demonstrativos dos seus efeitos farmacológicos ou uma eficácia plausível, tendo em conta a sua utilização e experiência de longa data (16). Estes medicamentos são introduzidos no mercado a partir da submissão de um registo simplificado que engloba a demonstração de qualidade. Entre os parâmetros inseridos no seu controlo da qualidade, a EMA destaca a pesquisa de contaminantes, nomeadamente, a determinação da presença de resíduos de pesticidas (17; 18). O maior impedimento na introdução deste tipo de medicamentos na medicina moderna é a falta de informação clínica e científica sobre a sua eficácia e segurança (11). Existe um Comité dos Medicamentos à Base de Plantas no âmbito da EMA com funções relativas ao registo simplificado e à autorização de medicamentos, através da criação de monografias comunitárias de plantas medicinais, elaboração de listas de substâncias derivadas de plantas, preparações e associações para a sua utilização nos medicamentos tradicionais à base de plantas (16).

Muitos documentos emitidos pela EMA e pela OMS indicam que os ensaios aplicáveis aos produtos à base de plantas medicinais devem seguir a determinação dos resíduos de pesticidas segundo a metodologia e os critérios de aceitação definidos pela FE (4; 15; 17). Os medicamentos tradicionais à base de plantas deverão cumprir as normas de qualidade constantes das monografias da FE ou da Farmacopeia de um Estado-Membro (16; 17).

IV. PESTICIDAS EM PLANTAS MEDICINAIS

Os produtos fitofarmacêuticos são globalmente utilizados para controlar as pestes e outras ameaças à produção vegetal (19). Contudo, não têm unicamente efeitos favoráveis (1-4; 7-9). Se não forem respeitadas as normas e diretivas que condicionam a sua aplicação e

promovem a sua utilização racional, estes agentes podem ser extremamente prejudiciais à saúde humana (2; 20). A informação deve ser disponibilizada aos organismos envolvidos na utilização de pesticidas, para evitar ou limitar os riscos até níveis toleráveis (1).

A utilização de pesticidas na UE só é autorizada quando está previamente estabelecido que são eficazes na proteção da planta e que não têm efeitos negativos para os consumidores, agricultores, transeuntes e para o meio ambiente (20). Pretende-se garantir que a agricultura dispõe de produtos fitofarmacêuticos de qualidade, em termos de eficácia para os fins a que se destinam, em termos de formulação, em termos toxicológicos para o homem enquanto aplicador, trabalhador ou consumidor e para os animais, solo, água e ar, em termos ecotoxicológicos e ambientais (1).

IV.I. Legislação

IV.I.I. Normas e Diretivas

A Diretiva 91/414/CEE decretou, em 1993, a realização de uma revisão dos produtos fitofarmacêuticos existentes na CE (2; 20). Foi estabelecido um programa de revisão com uma avaliação global do risco e um procedimento de autorização para as substâncias ativas e produtos fitofarmacêuticos que contêm essas substâncias. Este programa, que envolveu a CE, os Estados-Membros e a EFSA, só foi finalizado em 2009 (20).

As substâncias ativas responsáveis pela atividade pesticida necessitam de aprovação pela UE, sendo incluídas na lista de substâncias ativas aprovadas. Compete aos Estados-Membros autorizar a utilização dos produtos fitofarmacêuticos que contenham determinada substância ativa da lista na proteção de plantas (2; 20). As substâncias constantes da lista comunitária devem ser revistas periodicamente, de forma a atender à evolução científica e tecnológica e aos estudos sobre o uso dos produtos que contêm as substâncias referidas (2).

Para que os pesticidas sejam autorizados, é necessária documentação técnica que prove que as substâncias nelas contidas fazem parte da lista autorizada de substâncias ativas, que são utilizados de forma adequada e aplicados segundo as BPF (2). O produto deve ser suficientemente eficaz, sem efeitos inaceitáveis sobre os vegetais ou produtos derivados, e que são seguras para a saúde humana, animal e para o ambiente e águas subterrâneas, incluindo os resíduos que poderão permanecer na cadeia alimentar, e no meio ambiente (2; 20). As substâncias ativas e os seus resíduos, significativos do ponto de vista toxicológico e ecotoxicológico, devem poder ser determinados por métodos apropriados de uso corrente. A autorização é concedida por um período não superior a dez anos e poderá ser anulada a pedido do titular ou no caso das condições exigidas não estejam satisfeitas, caso haja dados

falsos ou indicações enganosos ou poderá ser alvo de alterações, nomeadamente às condições de utilização e as quantidades aplicadas (2).

Em 2006 foi implementada uma estratégia para melhorar a utilização de pesticidas na UE, com o objetivo de promover a utilização racional dos pesticidas e o cultivo de produtos orgânicos, apostando na consciencialização para as BPA e no financiamento de pesquisas e de formação. Foi implementada legislação com especificações e critérios rígidos na aprovação de substâncias para introdução no mercado e um plano de substituição das substâncias mais tóxicas por alternativas mais seguras. A Diretiva 2009/128/CE implementada posteriormente para o uso sustentável dos produtos protetores das plantas pretende reduzir o risco associado aos pesticidas, melhorando a qualidade e eficácia dos equipamentos de aplicação, das formações disponíveis e da educação dos utilizadores, desenvolvendo esquemas de gestão das pestes (20).

Uma vez aplicados, os pesticidas são sujeitos a uma fase contínua de degradação na qual intervêm diversos fatores. No momento da colheita podem haver resíduos, mas a sua presença não representa, por si só, um risco para o consumidor (1). Os resíduos definem-se como a substância ativa, incluindo os respetivos metabolitos e produtos de degradação ou reação, no interior ou à superfície dos vegetais ou produtos de origem vegetal, resultante da utilização de um produto fitofarmacêutico (1; 2; 3; 9).

Se os pesticidas forem utilizados segundo as BPF, esses resíduos não ultrapassam o limite máximo de resíduo (LMR) estabelecido, não constituindo um risco para o consumidor final. O LMR corresponde à quantidade máxima de resíduo nos produtos agrícolas permitido por lei de uma substância ativa e dos seus metabolitos, com interesse do ponto de vista toxicológico, que tem em conta as BPA e a exposição mínima do consumidor ao resíduo de pesticida (1; 3; 9). O LMR imposto pelas autoridades regulatórias, garante a salvaguarda da saúde do consumidor, assegura a comercialização dos géneros tratados e viabiliza as BPF (onde entram dose, número de tratamentos, intervalo de segurança, etc.), entre outras vantagens (1; 12). O intervalo de segurança é o espaço mínimo de tempo (expresso em dias) que deve decorrer entre a última aplicação na cultura e a colheita do correspondente produto agrícola (ou entre a utilização do pesticida e a venda ou consumo do género tratado, em casos de tratamentos pós-colheita), para que na data da colheita o nível de resíduo não cause problemas toxicológicos ao consumidor (1).

O LMR não está uniformizado entre países (1). A existência de diferenças entre LMR de pesticidas a nível nacional pode originar barreiras ao comércio dos produtos, afetando a livre circulação de mercadorias, a igualdade de condições de concorrência entre Estados-Membros e a proteção dos consumidores (9). Assim, é importante o estabelecimento dos

limites a nível comunitário, tendo em conta as BPA. Torna-se necessário o desenvolvimento de um sistema harmonizado de LMR, com elaboração de diretrizes e constituição de bases de dados (9). A Comissão do Codex Alimentarius, administrado pela FAO juntamente com a OMS, desenvolveu padrões internacionais sobre diversos aspetos relacionados com os alimentos (3; 4; 9; 14; 21). Definiu os LMRs legalmente permitidos e toxicologicamente aceitáveis nos alimentos e rações. As plantas medicinais e os medicamentos à base de plantas são, muitas vezes, usados como alimento funcional, nutricional ou suplemento alimentar. Os valores de LMR definidos no Codex Alimentarius poderão ser transpostos para as plantas medicinais (4).

IV.I.II. Limite Máximo de Resíduo

No que diz respeito a aspetos regulamentares para produtos medicinais à base de plantas, são as monografias das farmacopeias que se sobrepõem (4; 17). Algumas farmacopeias fixaram os limites para um determinado conjunto de pesticidas, expressos em miligramas de pesticida por quilograma de planta e a respetiva metodologia para a sua determinação e controlo de qualidade, tal como se encontra descrito na FP e FE (13; 22).

Os limites impostos são estipulados para cada substância, quer na FP e FE, quer no Regulamento n.º 396/2005 da UE, nos seus anexos e atualizações (9; 13) (Anexo 1). No entanto, os limites estabelecidos neste Regulamento apenas dizem respeito aos LMRs nas matérias-primas (9; 21). Este documento estabelece que o LMR de um pesticida cujo resíduo não seja detetável em análise, deva ser estipulado no limite da determinação analítica (9).

A amostra analisada deve satisfazer, pelo menos, os limites indicados FP e FE (13; 22). Adicionalmente estão disponíveis publicações de boas práticas e *guidelines* de controlo de qualidade para os produtos vegetais (3; 4; 15; 23; 25).

Quando não se encontram na Farmacopeia nem nas diretivas comunitárias, devem ser estabelecidos limites calculados com recurso a expressões matemáticas, tendo em conta a dose diária admissível (ADI) estabelecida pela FAO/OMS, a massa corporal e a dose diária de planta medicinal (MDD) (4; 13; 22). Os limites aplicados aos pesticidas nas preparações contendo fármacos de origem vegetal são calculados tendo em conta a razão fármaco/extrato, ou seja, a razão entre a quantidade de fármaco vegetal utilizada no fabrico da preparação e a quantidade de preparação obtida (13; 22).

RODRIGUES et al. (2007) afirmaram que no Brasil, a determinação de pesticidas não consta dos ensaios de pureza das plantas medicinais. A Farmacopeia Brasileira não define LMR nem recomenda quaisquer ensaios analíticos para resíduos de pesticidas (14).

V. RESÍDUOS DE PESTICIDAS EM PLANTAS MEDICINAIS

Existem várias publicações que reportam o estudo dos resíduos de pesticidas em plantas medicinais (3) (tabela 1). A avaliação toxicológica de resíduos de pesticidas das plantas medicinais e dos seus produtos derivados deve ter em conta a quantidade de material vegetal consumida. O aporte de resíduos de pesticidas presentes em plantas medicinais pelo consumidor não deve exceder 1% do aporte total proveniente de todas as fontes de resíduos, incluindo alimentos e águas de consumo (4). Dado que as plantas medicinais são sujeitas a fases de processamento e de extração que podem alterar os teores dos possíveis contaminantes presentes, tal como a fase de secagem (que pode causar decomposição parcial ou concentração dos resíduos), é essencial a determinação de resíduos não apenas na matéria-prima, mas também na forma final de consumo (4; 21; 23).

Vários estudos têm demonstrado que os resíduos de pesticidas são uma fonte tóxica de exposição para o Homem, especialmente, a pesticidas organoclorados e organofosforados que têm ação residual prolongada (4; 14; 24). Os resíduos de pesticidas podem ser transportados através do ar e contaminar as plantas dos campos mais próximos. Mesmo os produtos ditos livres da aplicação de pesticidas, designados produtos orgânicos, poderão não estar isentos de pesticidas devido à sua presença no solo e à poluição do meio ambiente (3; 4).

Tabela 1 – Presença e métodos de determinação de resíduos de pesticidas em plantas medicinais

Pesticidas	30 OFs	103 OCs, OFs, piretróides e carbamatos	OFs	OCs	OCs
Planta Medicinal	<i>Morinda officinalis</i>	<i>Angelicae Dahuricae Radix, Lili Bulbus, Pinelliae Rhizoma, Atractylodis Rhizoma, Bupleuri Radix, Cyathulae Radix</i> (entre outras)	<i>Zataria multiflora Matricaria recutita Borage officinalis Mentha spicata Cuminum cyminum</i>	<i>Withania somnifera Ocimum sanctum</i>	<i>Mikania laevigata Maytenus ilicifolia Cordia verbenacea</i>
País	China	China	Irão	Índia	Brasil
Ano	2013	2013	2012	2009	2007
Extração e purificação	QuEChERS	SPE	SPME	MSPD	SLE e SPE

Abreviaturas: OFs – Orgaofosforados; OCs – Organoclorados; MS/MS – Espetrometria de massa em tandem com triplo quadropolo; HCB – Hexaclorobenzeno; s.d. – sem dados;

Tabela I – Presença e métodos de determinação de resíduos de pesticidas em plantas medicinais (cont.)

Deteção e quantificação	GC-FPD	GC-MS /MS	GC-MS	GC-ECD	GC-MS
N.º amostras analisadas	40	132	50		9
N.º amostras com pesticidas	2 fenitrotião	74 (25 com HCB, 15 com quintozeno e 13 com acefato e simazina)	35	Todas com lindano	9 com HCB; 8 com dieldrina; 7 com 4,4'- DDE
Frequência (%)	5,0%	56,06%	70%	s.d.	s.d.
>LMR	2	s.d.	0	s.d.	8 com dieldrina (proibida em 1985)
Varição min.- máx.	0,028 - 0,035 mg/kg	0,5 - 203,5 µg/kg	Malatião: (2,54 -36 ng/g) Diazinão: (5,43 - 112 ng/g)	HCH: 0,05 - 16,4 mg/kg	s.d.
Bibliografia	(10)	(12)	(5)	(19)	(14)

Abreviaturas: **OFs** – Orgaofosforados; **OCs** – Organoclorados; **MS/MS** – Espetrometria de massa em tandem com triplo quadropolo; **HCB** – Hexaclorobenzeno; **s.d.** – sem dados;

V.I. Análise de resíduos de pesticidas em plantas medicinais

Com o objetivo de maximizar os benefícios da utilização de pesticidas e minimizar os riscos ao nível da saúde pública, da agricultura e do meio ambiente, procurando uma utilização racional e segura dos pesticidas, têm sido conduzidas cuidadosas investigações e avaliações, que recorrem a tecnologia de ponta, e que respeitam as exigências e normas técnicas e científicas requeridas pelas autoridades reguladoras e expressas em Diretivas comunitárias e Leis nacionais (1; 5). Foram surgindo, ao longo dos anos, metodologias analíticas descritas nas *guidelines* da OMS, cada vez mais sensíveis, que permitem identificar a presença de resíduos de pesticidas e detetar quantidades cada vez mais reduzidas dos contaminantes (1; 4). Os métodos publicados para a análise de resíduos de pesticidas em produtos à base de plantas medicinais são muito semelhantes e, por vezes, extrapolados da análise de produtos alimentares (4; 25).

A metodologia geral descrita nas normas europeias e nas várias farmacopeias para a determinação de resíduos de pesticidas envolve a análise qualitativa e quantitativa dos

resíduos de pesticidas com um método devidamente validado (segundo os procedimentos de controlo da qualidade para análise dos resíduos de pesticidas válidos para a UE) e a confirmação dos resultados obtidos (13; 22; 25). Segundo o documento SANCO 12571/2013, a confirmação do método é obrigatória sempre que o método utilizado não forneça identificação inequívoca, quando não respeita os requisitos para a análise quantitativa dos resíduos ou sempre que o LMR seja ultrapassado (23).

V.II. Métodos para determinação de resíduos de pesticidas

Os métodos multi-resíduo são preferencialmente utilizados sempre que uma amostra apresenta um historial de exposição a pesticidas desconhecidos, ou quando não se procura um pesticida alvo. Os métodos multi-resíduo apresentam a vantagem de determinarem mais do que um resíduo simultaneamente numa única análise, diminuindo assim, o tempo e o custo da análise (12; 19; 25).

O método escolhido depende das características dos analitos e deve adaptar-se ao material vegetal em questão (por exemplo, raízes, sementes, folhas) procedendo-se a alterações se necessário (3; 4; 10; 13; 22). É obrigatório que o método seja devidamente validado, através de estudos de calibração, do limite de deteção e de quantificação do(s) analito(s), da seletividade, exatidão e precisão (4; 13; 22; 25).

Devido às baixas concentrações a quantificar e à complexidade da matriz, os compostos-alvo devem ser separados desta e concentrados (19; 21; 23). A extração de resíduos da matriz da amostra é realizada com solventes apropriados, para obter máxima eficiência de extração e uma co-extração mínima de substâncias que possam constituir interferentes, aumentando a seletividade e reduzindo a possibilidade de contaminação do equipamento, que se traduz no aumento da robustez (21; 23; 25). Depois da extração procede-se à fase de purificação removendo as substâncias interferentes, com a mínima perda de analito.

O método mencionado nas FP e FE é a cromatografia de exclusão molecular que se subdivide em cromatografia de filtração em gel (GFC) para utilização de solventes aquosos e fase estacionária hidrofílica, e a cromatografia de permeação em gel (GPC) para solventes orgânicos e fase estacionária hidrofóbica (13; 22). Os métodos de separação e purificação que podem ser utilizados dividem-se em métodos que recorrem a solventes como a extração de Soxhlet, extração em líquido pressurizado (PLE), extração em fluido supercrítico, e métodos que recorrem a adsorventes como extração em fase sólida (SPE),

dispersão da matriz em fase sólida (MSPD), a microextração em fase sólida (SPME) ou o método QuEChERS (3; 10; 14; 19; 21).

Comparando a PLE com a extração de Soxhlet, a PLE permite reduzir significativamente o tempo de extração, bem como, o consumo de solvente. A SPME é outra das alternativas que integra num só passo a extração, pré-concentração e limpeza e não recorre a solventes orgânicos. É bastante utilizada em matrizes líquidas, tal como a análise em infusões. Um dos inconvenientes deste processo é o suporte em sílica que tem vindo a ser substituído por outro tipo de material como o polidimetilsiloxano. Os resultados de recuperação obtidos com PLE e SPME são idênticos (21). A MSPD permite a extração e purificação simultâneas da amostra e necessita de pouca quantidade de amostra e de solvente (19; 21). No entanto, tem como desvantagens a complexa otimização do processo, a dependência do tipo de matriz a analisar e o reduzido número de pesticidas que consegue analisar. A SPE é uma das técnicas frequentemente aplicadas na fase de purificação, após a extração sólido-líquido, mas alguns estudos comprovam que, apesar de boa precisão, apresenta valores de recuperação insatisfatórios (21).

Atualmente, há forte tendência para a simplificação dos métodos de pré-tratamento das amostras (10). O método QuEChERS (*Quick Easy Cheap Effective Rugged and Safe*) é um método multi-resíduo caracterizado pela simplicidade, rapidez e baixo custo, que envolve uma extração sólido-líquido com acetonitrilo, seguida de extração em fase sólida dispersiva (dSPE) que remove resíduos e purifica o extrato (21; 26). O método é válido para diferentes tipos de matrizes, permite obter alto rendimento e necessita de pouco espaço para a execução, pouco material de laboratório e pequenas quantidades de solvente (10; 21; 26).

A escolha do adsorvente na fase de purificação é crucial, dado que cada composto possui características diferentes. O PSA, por exemplo, é eficaz na remoção de sacarídeos, ácidos polares orgânicos e ácidos gordos (compostos que formam ligações hidrogénio) em amostras de alimentos, enquanto o Florisil é útil na absorção de compostos polares e pobres em gordura e o GBC remove pigmentos com eficácia (10; 21).

As separações obtidas podem nem sempre ser completas, devido à possível decomposição ou metabolização dos pesticidas. Alguns dos compostos são de difícil quantificação devido à sua presença em quantidades vestigiais (3; 4; 23).

A deteção e quantificação dos analitos é normalmente efetuada por cromatografia (GC ou LC), associada a diferentes detetores que devem ser selecionados consoante as características dos compostos a pesquisar: detetor de captura de eletrões (ECD), detetor azoto-fósforo (NPD), detetor fotométrico de chama (FPD), para GC, e detetor de díodos (DAD) para LC, entre outros (3; 10; 21; 23). Relativamente, por exemplo, aos

organoclorados e organofosforados que possuem ação residual e que, por isso, se desconhece o grau de exposição da planta, a OMS defende que devem ser pesquisados os compostos referidos, recorrendo à utilização de um ECD para os organoclorados, e um NPD ou FPD para os organofosforados (4; 10; 13). No entanto, estas técnicas não são aplicadas universalmente e a sua especificidade é limitada (3; 4; 23). A opção deve incidir sobre a GC ou LC associadas a um detetor de MS ou MS/MS (12; 21; 23).

O documento SANCO 825/00 de 2010 refere como métodos de confirmação para resíduos de pesticidas a utilização de diferentes colunas de GC, cromatografia distinta do método primário, utilização de detetores alternativos, reações de derivatização ou MS (4; 25).

Quanto às amostras, a OMS defende que devem ser analisadas o mais rapidamente possível após a sua colheita antes da ocorrência de alguma alteração física ou química. No caso de ser necessário conservar as amostras por longos períodos antes da sua análise, devem utilizar-se, sempre que possível, recipientes estanques e o armazenamento deve ser efetuado sob refrigeração. A luz é considerada uma fonte de degradação de pesticidas, pelo que as amostras e todas as soluções e extratos devem ser mantidos ao abrigo da luz (4). O tipo de material a utilizar durante a análise não deve interferir nem com a amostra nem com os resultados. Assim, todos os reagentes utilizados não devem conter substâncias que possam interferir ou provocar alguma degradação dos pesticidas na amostra. Os solventes devem possuir um elevado grau de pureza e devem ser sempre efetuados ensaios em branco para demonstrar a ausência de interferência com a matriz a analisar (4; 23).

Durante a execução da metodologia analítica realiza-se uma fase de concentração de soluções com evaporação do solvente com azoto ou em vácuo centrífugo, que têm menor probabilidade de causar oxidação ou contaminação em relação ao ar. Não é aconselhada a evaporação do solvente à secura, para não ocorrer perda de resíduos de pesticidas (4; 23).

V.II.I. Resíduos de pesticidas em plantas medicinais no Irão

Um estudo realizado no Irão avaliou os níveis de poluição de plantas medicinais com pesticidas organofosforados. Assim, foram analisadas 10 amostras de cada uma das seguintes plantas: *Zataria multiflora*, *Matricaria recutita*, *Borage officinalis*, *Mentha spicata* e *Cuminum cyminum*. Este estudo baseou-se no relatório do Ministério da Agricultura do Irão sobre os organofosforados mais importantes entre 2005 e 2010 (5).

Para extrair os pesticidas da planta utilizou-se a extração líquido-líquido, seguida de SPME para pré-concentração e purificação dos compostos e GC-MS para determinação. No limite de deteção de 0,5ng/g, o paratião e o metil-pirimifos não foram detetados em

nenhuma das amostras, enquanto os restantes organofosforados estavam presentes em algumas das amostras. As amostras de todas as plantas exceto o *Borage officinalis* apresentaram, pelo menos, um dos organofosforados, enquanto que neste não foram detetados pesticidas. O malatião foi o pesticida mais frequentemente detetado, com maior concentração na *Matricaria recutita*. A maior concentração de diazinão foi detetada na *Mentha spicata*. Em 15 das amostras não foram detetados pesticidas e 35 das amostras continham resíduos em concentrações inferiores ao LMR. O malatião e diazinão são os únicos pesticidas recomendados para cultivo das plantas medicinais, o que explica a frequente ocorrência dos resíduos destes dois organofosforados nas amostras recolhidas (5). No *Borage officinalis* não foi detetado nenhum dos pesticidas-alvo (5).

Os resultados obtidos podem estar relacionados com o facto dos pesticidas se poderem dissipar da superfície da planta por volatilidade, fotólise ou através de atividade microbiana à superfície da folha ou por lavagem pela chuva ou irrigação dos solos. A concentração dos pesticidas no tecido da planta pode diminuir durante o crescimento devido ao efeito da diluição. A quantidade de resíduos de pesticidas organofosforados nas plantas medicinais depende das suas propriedades físico-químicas, de fatores ambientais e das propriedades biológicas das plantas. Estes fatores podem ter efeitos sinérgicos ou aditivos, positivos ou negativos, no tempo de semi-vida dos organofosforados. Desta forma, pode concluir-se que, sob determinadas condições, alguns organofosforados podem ser degradados ou eliminados do ambiente mais rápido do que outros, tornando-se indetetáveis (5).

V.II.II. Resíduos de pesticidas em raiz de *Morinda officinalis*

A *Morinda officinalis* (*rubiaceae*) cresce extensivamente em regiões tropicais e subtropicais. A sua raiz possui propriedades medicinais, contendo polissacarídeos, flavonas glicosiladas, iridóides glicosilados e antraquinonas que auxiliam na função renal, fortalece os tendões e ossos, sendo útil no alívio da doença reumática. É utilizada tanto clinicamente, no tratamento da impotência, osteoporose e em doenças inflamatórias (artrite reumatoide e dermatites), como na alimentação, sobretudo nos países orientais. A *M. officinalis* demora cerca de cinco a sete anos para ser cultivada, o que, conjugado com o ambiente húmido propício ao seu desenvolvimento, conduz à proliferação de organismos indesejados, incitando a utilização de pesticidas (10).

O estudo foi executado em 40 amostras de raízes de *Morinda* obtidas em mercados da província de Hainan na China, produzidas na província de Guandong e de Guangxi. Foram pesquisados 30 pesticidas organofosforados, entre eles o diclorvos, profenofos,

matamidofos, dimetoato, monocrotofos, diazinão, clorpiriofos-metilo, paratião, paratião-metilo, malatião, fenitrotião, quinalfos, metidatião e etião. A detecção e quantificação foi realizada por GC-FPD. A extração e purificação são fases críticas da preparação das amostras, devido à variedade de compostos da raiz de *Morinda* que podem causar interferências. Recorreu-se ao método QuEChERS numa versão modificada, que envolve a adição de água e acetonitrilo e, posteriormente, de sulfato de magnésio anidro e cloreto de sódio anidro que induzem a separação das fases. Foi utilizado o PSA e o GBC e sulfato de magnésio anidro na fase de purificação. A confirmação foi realizada por GC-MS. Liu *et al.* (2014) detetaram a presença de fenitrotião em duas das amostras testadas colhidas do mesmo local (tabela I). Tendo em conta as referências da UE de 2008, os resultados obtidos estão acima do LMR estabelecido para o fenitrotião para raízes da planta (10).

Os pesticidas têm a capacidade de penetrar no solo e serem transplantados através da absorção pelas raízes. O solo pode ser considerado uma fonte de pesticidas, podendo estar relacionado com a presença do fenitrotião na *Morinda officinalis*. O método desenvolvido neste estudo permite avaliar indiretamente a contaminação dos solos com resíduos de pesticidas, funcionando como um bioindicador. Podem, assim, refletir os níveis de contaminação nas áreas de cultivo (10).

VII. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O consumo de plantas medicinais é cada vez mais frequente e significativo. As populações optam, por vezes, por substituir os medicamentos sintéticos pelos produtos naturais, que consideram mais seguros (5; 11). Os consumidores de plantas medicinais pressupõem que estes produtos resultam da aplicação das BPA que asseguram a inexistência de resíduos resultantes de poluentes ambientais, tais como os pesticidas. São poucos os consumidores que têm conhecimento dos riscos decorrentes dos pesticidas. Seria útil esclarecer o público de forma completa acerca de tais riscos. Segundo o Regulamento n.º 396/2005 (9), devem ser implementadas medidas que combatam a falta de informação dos consumidores para os níveis de pesticidas presentes nos produtos que consomem. Algumas associações europeias recomendam, por exemplo, a inscrição de uma nota nas caixas de chá para advertir o consumidor: “Deve sempre ferver a água e permitir que a infusão da planta dure, pelo menos, 5 minutos para garantir segurança na sua utilização” (3).

Adicionalmente, as plantas medicinais não devem ser cultivadas nem colhidas em ambientes contaminados. Qualquer químico utilizado para melhorar o crescimento deve ser mantido em níveis mínimos. Devem ser tomadas medidas efetivas para prevenir a expansão

de animais e microrganismos trazidos junto com os materiais vegetais. Os tratamentos aplicados para reduzir ou tratar uma contaminação ou infestação deve ser devidamente documentada (3). É importante que estejam disponíveis métodos adequados e limites máximos fundamentados para a presença de pesticidas (3; 15).

O processamento de matérias-primas vegetais, desde o cultivo à fase final de venda dos produtos, deve seguir rigorosamente as Boas Práticas de Fabrico, com protocolos similares aos aplicados na produção de medicamentos convencionais. A variação do controlo de qualidade dos vegetais e derivados entre países, bem como a ausência destes, tem impacto não apenas na saúde pública e nos riscos para os consumidores que poderiam ser evitados, mas também nas trocas internacionais de produtos (4; 11). Em qualquer caso, é necessário criar e implementar um regulamento global para garantir padrões de qualidade nos produtos à base de plantas (3; 11). É importante que os Estados-Membros e a OMS trabalhem juntos para melhorar os métodos existentes e harmonizar os requisitos, incluindo métodos-padrão validados pelas Farmacopeias. *Compliance* entre as GACP (para plantas medicinais), que regulam os métodos agrícolas exercidos nas plantas, e as Boas Práticas de Fabrico (para medicamentos à base de plantas) é crucial para a produção de produtos naturais de qualidade (4; 15).

VIII. CONCLUSÃO

Ao longo dos anos, houve um aumento da consciencialização humana sobre as questões ambientais e a segurança para o Homem, e uma diminuição da simples aceitação de riscos, graças ao crescimento explosivo da informação e da velocidade de transmissão de notícias, ao aumento da influência dos *media* e dos grupos de pressão, à transparência internacional e à mobilidade da comunicação (1).

A redução da concentração de pesticidas para determinados níveis toleráveis está ao alcance de quem manuseia e aplica este tipo de produtos, sendo estes os limites que fazem a separação entre a perigosidade e a não perigosidade. A recorrência aos pesticidas por parte dos produtores deve ter por base uma análise que incida num balanço entre os benefícios e os riscos inerentes à sua utilização, de forma a salvaguardar a saúde humana e animal e o seu impacto no meio ambiente (1; 9). Procura-se a utilização de pesticidas com base na Proteção Integrada que pode definir-se como sendo a aplicação racional de uma combinação de medidas biológicas, biotécnicas, químicas, culturais ou relativas à seleção dos vegetais, em que a utilização de produtos químicos é limitada ao estritamente necessário para manter a presença de organismos nocivos abaixo dos níveis a partir dos quais surgem prejuízos ou perdas economicamente inaceitáveis (1; 2).

IX. BIBLIOGRAFIA

(1) SIMÕES, João S. – **Utilização de Produtos Fitofarmacêuticos na Agricultura**. 1ª Edição. Porto: SPI – *Sociedade Portuguesa de Inovação* (2005) ISBN 972-8589-48-4.

(2) CONSELHO DAS COMUNIDADES EUROPEIAS – **Diretiva 91/414/CEE**, relativa à colocação dos produtos fitofarmacêuticos no mercado. *Jornal Oficial das Comunidades Europeias* (1991) L 230/1 [Acedido a 10 de Fevereiro de 2014] Disponível na internet: http://old.eu-lex.europa.eu/smartapi/cgi/sga_doc?smartapi!celexapi!prod!CELEXnumdoc&lg=PT&numdoc=391L0414&model=guichett

(3) KOSALEC I., CVEK J., TOMIC S. – **Contaminants of Medicinal Herbs and Herbal Products**. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology: The Journal of Institute for Medical Research and Occupational Health*. 60 (4) (2009) 485-501.

(4) WORLD HEALTH ORGANIZATION – **WHO Guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues** (2007) ISBN: 978-92-4-159444-8.

(5) SARKHAIL P. et al. – **Levels of organophosphorus pesticides in medicinal plants commonly consumed in Iran**. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*. 20 (9) (2012) 1-5.

(6) BRITT J. K. – **Properties and Effects of Pesticides**. In: WILLIAMS P. L., *Principles of Toxicology: Environmental and Industrial Applications*. 2ª Edição. USA: John Wiley & Sons, Inc. (2000) ISBN 0-471-29321-0. 345-366.

(7) LEVINE, M. J. – **Pesticides: A Toxic Time Bomb in Our Midst**. 1ª Edição. USA: Praeger Publishers (2007) ISBN 978-0-275-99127-2.

(8) DIÁRIO DA REPÚBLICA – **Decreto-Lei n.º 347/88** de 30 de Setembro, Disciplina a utilização de produtos fitofarmacêuticos com base em determinadas substâncias ativas. I série n.º 227 (1988) 3992-3993 [Acedido em 22 de Fevereiro de 2014] Disponível na internet: <http://www.dre.pt/pdf1s/1988/09/22700/39923993.pdf>

(9) JORNAL OFICIAL DA UNIÃO EUROPEIA – **Regulamento (CE) n.º 396/2005 do Parlamento Europeu e do Conselho de 23 de Fevereiro de 2005** relativo aos limites máximos de resíduos de pesticidas no interior e à superfície dos géneros alimentícios e dos alimentos para animais, de origem vegetal ou animal, e que altera a Diretiva 91/414/CEE do Conselho – 2005 [Acedido em 22 de Fevereiro de 2014] Disponível na internet:

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2005:070:0001:0016:pt:PDF>

(10) LIU H. *et al.* – **Streamlined pretreatment and GC-FPD analysis of multi-pesticide residues in perennial *Morinda* roots: A tropical or subtropical plant.** *Chemosphere*. 95 (2014) 33-40.

(11) SETH S. D., SHARMA, B. – **Medicinal Plants and India.** *Indian Journal of Medical Research*, 120 (2004) 9-11.

(12) TONG H. *et al.* – **Multi-residual pesticide monitoring in commercial chinese herbal medicines by gas chromatography-triple quadrupole tandem mass spectrometry.** *Food Analytical Methods* 7 (2014) 135-145.

(13) INFARMED – **Farmacopeia Portuguesa IX** – 2.8.13. Resíduos de Pesticidas. 4385-4386.

(14) RODRIGUES M. V. N. *et al.* – **GC-MS determination of organochlorine pesticides in medicinal plants harvested in Brazil.** *Journal of the Brazilian Chemical Society* 18 (2007) 135-142.

(15) WORLD HEALTH ORGANIZATION – **WHO guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for medicinal plants** (2003) Geneva.

(16) PARLAMENTO EUROPEU – **Diretiva 2004/24/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de Março de 2004**, que altera em relação os medicamento tradicionais à base de plantas a Diretiva 2001/83/CE que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. *Jornal Oficial da União Europeia* (2004) L136/85 a 136/90 [Acedido a 25 de Fevereiro de 2014] Disponível na internet:

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:L36:0085:0090:pt:PDF>

(17) EMA Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP) – **Guideline on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Herbal Substances, Herbal Preparations and Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products**, 2006.

(18) INFARMED, Legislação Farmacêutica Compilada – **Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de Agosto**, Estatuto do Medicamento [Acedido a 23 de Abril de 2014] Disponível na internet:

https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/035-E_DL_176_2006_VF.pdf

(19) ABHILASH P. C., SINGH V., SINGH N. – **Simplified determination of combined residues of lindane and other HCH isomers in vegetables, fruits, wheat, pulses and medicinal plants by solid-phase dispersion (MSPD) followed by GC-ECD**. *Food Chemistry*, 113 (2009) 267-271.

(20) EUROPEAN COMMISSION. Directorate-General for Health & Consumers – Factsheet: **EU Action on Pesticides: “our food has become greener”** (2009) ISBN: 978-92-79-11599-8.

(21) MARTÍEZ-DOMÍNGUEZ, G. *et al.* – **Analytical approaches for the determination of pesticide residues in nutraceutical products and related matrices by chromatographic techniques coupled to mass spectrometry** *Talanta* 118 (2014) 277-291.

(22) Farmacopeia Europeia 5th Edition 2005 – 2.8.13 “*Pesticide Residues*”.

(23) EUROPEAN COMMISSION: Health & Consumer Protection Directorate-General – SANCO/12571/2013: **Guidance documento on analytical control and validation procedures for pesticide residues analysis in food and feed** (2013) [Acedido a 13 de Março de 2014] Disponível na internet:

http://ec.europa.eu/food/plant/plant_protection_products/guidance_documents/docs/qualcontrol_en.pdf

(24) DIÁRIO DA REPÚBLICA – **Portaria n.º 660/88** de 30 de Setembro, Estabelece a lista dos produtos fitofarmacêuticos com base em determinadas substâncias ativas. I série, nº 227 (1988) 4004-4004 [Acedido em 22 de Fevereiro de 2014] Disponível na Internet: <http://www.dre.pt/pdf/s/1988/09/22700/40044004.pdf>

(25) EUROPEAN COMMISSION. Directorate General Health and Consumer Protection – SANCO/825/00 rev. 8.1.: **Guidance Document on Pesticide Residue Analytical Methods** (2010) [Acedido em 13 de Março de 2014] Disponível na Internet: http://ec.europa.eu/food/plant/protection/resources/guide_doc_825-00_rev7_en.pdf

(26) ANASTASSIADES M., LEHOTAY S. J., STAJNBAHER D. – **Fast and easy multiresidue method employing acetonitrile extraction/partitioning and "dispersive solid-phase extraction" for the determination of pesticide residues in produce.** *Journal of AOAC International*, 86 (2003) 412-431.

(27) **Codex Alimentarius** [Acedido a 12 de Maio de 2014] Disponível na Internet: <http://www.codexalimentarius.org>

(28) Sites

- <http://www2.epa.gov/safepestcontrol/why-we-use-pesticides>
- <http://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/pesticides.htm>
- <http://www.apambiente.pt/index.php?ref=16&subref=84>
- <http://www.dgadr.mamaot.pt>
-

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000208.jsp&mid=WCOB01ac05800240cf

Anexo I – LMRs estabelecidos pelas FP, FE e pelo Codex Alimentarius (3; 4; 13; 22)

Substância	FP e FE (mg/kg)	USP e FA (mg/kg)	Codex Alimentarius (mg/kg)
Acefato	0,1		0,2 (S, F, R)*
Alacloro	0,05	0,02	
Aldrina e Dieldrina (soma de)	0,05	0,05	
Azinfos-metilo	1,0	1,0	0,5 (S, F, R)*
Brometo, inorgânico (ião brometo)	50		
Bromofos-etilo	0,05		
Bromofos-metilo	0,05		
Bromopropilato	3,0	3,0	
Ciflutrina (soma de)	0,1		
λ-Cialotrina	1,0		
Cipermetrina e isómeros (soma de)	1,0	1,0	
Clordano (soma de <i>cis</i> , <i>trans</i> e oxiclordano)	0,05	0,05	
Clorofenvinfos	0,5	0,5	
Clorpirifos-etilo	0,2		
Clorpirifos-metilo	0,1	0,1	1,0 (S); 0,3 (F); 5 (R)
DDT (mistura de <i>o,p'</i> -DDE, <i>p,p'</i> -DDE, <i>o,p'</i> -DDT, <i>p,p'</i> -DDT, <i>o,p'</i> -TDE e <i>p,p'</i> -TDE)	1,0	1,0	
Deltametrina	0,5		
Diazinão	0,5	0,5	5 (S); 0,1 (F)*; 0,5 (R)
Diclofluanida	0,1		
Diclorvos	1,0	1,0	0,1 (S, F, R)*
Dicofol	0,5		0,05 (S)*; 0,1 (F); 0,1 (R)
Dimetoato e ometoato (soma de)	0,1		
Ditiocarbamatos (em CS ₂)	2,0	2,0	
Endossulfão (mistura de isómeros e de sulfato de endossulfão)	3,0	3,0	
Endrina	0,05	0,05	
Etião	2,0	2,0	3,0 (S); 5,0 (F); 0,3 (R)
Fenclorofos (soma de fenclorofos e fenclorofos-oxão)	0,1		
Fenitrotião	0,5		7,0 (S); 1,0 (F); 0,1 (R)*
Fenpropratrina	0,03		
Fensulfotião (soma de fensulfotião, fensulfotião-oão, fensulfotião-oxãosulfão e fensulfotião-sulfão)	0,05		
Fenvalerato	1,5	1,5	
Flucitrinato	0,05		
T-Fluvalinato	0,05		
Fonofos	0,05	0,05	
Fosalona	0,1	0,1	2,0 (S); 2,0 (F); 3,0 (R)
Fosmete	0,05		
Heptacloro (soma de heptacloro, <i>cis</i> -heptacloroepóxido e de <i>trans</i> -heptacloroepóxido)	0,05		
Hexaclorobenzeno	0,1	0,1	
Hexaclorociclohexano (soma dos isómeros α, β, δ e ε)	0,3		
Lindano (γ-Hexaclorociclohexano)	0,6	0,6	
Malatião e malaoxão (soma de)	1,0		
Mecarbamo	0,05		
Metacrifos	0,05		

* - No limite de determinação.

Abreviaturas: FP – Farmacopeia Europeia; FE – Farmacopeia Europeia; USP – Farmacopeia dos Estados Unidos da América; FA – Farmacopeia Argentina; S – Sementes; F – Frutos; R – Raízes.

Anexo I – Limites Máximos de Resíduos estabelecidos pelas FP, FE e pelo Codex Alimentarius (3; 4; 13; 22) (cont.)

Metamidofos	0,05		0,1 (S, F, R)*
Metidatião	0,2		
Metoxicloro	0,05		
Mirex	0,01		
Monocrotofos	0,1		
Paratião-etilo e paraoxão-etilo (soma de)	0,5		
Paratião-metilo e paraoxão-metilo (soma de)	0,2		
Pendimetalina	0,1		
Pentacloroanisol	0,01		
Permetrina e isómeros (soma de)	1,0		0,06 (S, F, R)*
Piperonilo-butóxido	3,0	3,0	
Piretrinas (mistura de)	3,0		
Pirimifos-etilo	0,05		
Pirimifos-metilo (soma de pirimifos-metilo e N-desetilpirimidometilo)	4,0		
Piretrum (soma de cinerina I, cinerina II, jasmolina I, jasmolina II, piretrina I e piretrina II)	3,0	3,0	
Procimidona	0,1		
Profenofos	0,1		
Protiofos	0,05		
Quinalfos	0,05		
Quintozeno (mistura de quintozeno, pentacloroanilina e sulfureto de metilpentaclorofenil)	1,0	1,0	
S-421	0,02		
Tecnazeno	0,05		
Tetradifão	0,3		
Vinclozolina	0,4		0,05 (S, F, R)*

* - No limite de determinação.

Abreviaturas: FP – Farmacopeia Europeia; FE – Farmacopeia Europeia; USP – Farmacopeia dos Estados Unidos da América; FA – Farmacopeia Argentina; S – Sementes; F – Frutos; R – Raízes.