

## Agentes tóxicos e o desenvolvimento de insetos: uma revisão bibliográfica e sua aplicabilidade em entomotoxicologia

L.P.P. Pontes <sup>a,\*</sup>, P.A.C. Frances <sup>b</sup>, L.K.A. de Magalhães <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Instituto Nacional de Perícias e Ciências Forenses, Maranhão (MA), Brasil

<sup>b</sup> Instituto de Criminalística, Superintendência de Polícia Técnico-Científica do Amapá, Amapá (AP), Brasil

<sup>c</sup> Faculdade Pitágoras de São Luís, Maranhão (MA), Brasil

\*Endereço de e-mail para correspondência: [leticia prince22@hotmail.com](mailto:leticia prince22@hotmail.com).

Recebido em 24/06/2020; Revisado em 20/10/2020; Aceito em 22/07/2021

---

### Resumo

Entomotoxicologia Forense investiga os efeitos causados por substâncias no desenvolvimento de artrópodes, a fim de auxiliar no IPM (intervalo post-mortem). O estudo tem por objetivo revisar as publicações relevantes sobre os efeitos de agentes tóxicos no desenvolvimento de diferentes espécies. Foram incluídos na revisão de literatura estudos experimentais e revisados separadamente dos relatos de casos e como critério de exclusão: estudos de revisão e bibliográficas e pesquisas de técnica de validação de método. As substâncias tóxicas foram classificadas de acordo com a metodologia de toxicologia forense e com base nas características químicas e analíticas, além de determinar a interferência dos agentes tóxicos no IMP assim como identificação das espécies relacionadas. Nos resultados obtidos foram encontrados 103 artigos, destes 39 enquadravam-se nos critérios de inclusão. Os resultados demonstraram que entre os principais agentes tóxicos mais pesquisados, estão os medicamentos (benzodiazepínicos, opiáceos /alcalóides, antibióticos, quimioterápicos, anabolizantes, estimulantes do sistema nervoso central, anestésicos, analgésicos, barbitúricos), pesticidas e aditivos/solventes. Diferentes espécies foram investigadas e várias inconsistências entre os estudos foram encontradas, tais como, interferências no IPM para o mesmo agente tóxico e espécie avaliados. Logo que o modo de absorção, metabolização e excreção de cada agente tóxico varia de acordo com cada espécie e estágio de desenvolvimento analisada, podendo a mesma substância afetar de diferentes formas a mesma espécie em estágios distintos. Portanto, há necessidade de definir protocolos padrões que poderiam incluir a seleção de organismos comuns e modelos tóxicos para construir bases comparativas; desenvolver uma matriz padrão para uso comum de substrato de alimentação e implantar métodos analíticos mais sofisticados no ramo da entomotoxicologia, para melhorar os resultados experimentais e tornar esses resultados mais comparáveis entre os estudos.

*Palavras-Chave:* Toxicologia forense; Entomotoxicologia; Desenvolvimento de insetos; Intervalo post – mortem; Interações de drogas e toxinas.

### Abstract

Entomotoxicologia Forense investigates the effects caused by substances in the development of arthropods in order to assist in IMP (post-mortem interval). The aim of this study is to review relevant publications on the effects of toxic agents on larval development of different species. Included in the literature review were experimental and revised studies separately from case reports and as exclusion criterion: review and bibliographic studies and method validation technique searches. Toxic substances were classified according to forensic toxicology methodology and based on chemical and analytical characteristics, as well as to determine the interference of toxic agents in IMP as well as identification of related species. In the results obtained 103 articles were found, of which 39 were included in the inclusion criteria. The main class most studied were mainly opiate and *Chrysomya* species. Several inconsistencies between studies were found, such as, method used, biological matrix and species evaluations. Therefore, there is a need to define standard protocols that could include the selection of common organisms and toxic models to construct comparative bases; to develop a standard matrix for use as a feed substrate and to implement more sophisticated analytical methods in the field of entomotoxicology to improve experimental results and make these results more comparable across studies.

*Keywords:* Forensic toxicology; Entomotoxicology; Insect development; Postmortem interval; drugs and toxins interacting.

---

## 1. INTRODUÇÃO

A entomologia forense tem a finalidade de usar insetos como ferramentas para determinar drogas ou agentes tóxicos em amostras biológicas, bem como seus efeitos no desenvolvimento da fauna cadavérica [1]. A partir de 1980, entomologistas começaram a detectar drogas em insetos, se tornando uma ferramenta útil em investigações forenses [2,3]. Embora, a entomologia tenha permitido fornecer respostas a casos forenses [1,4], pesquisadores ainda são críticos quanto a função da entomotoxicologia em investigações forenses, considerando-a que se preocupa com o uso de espécimes de insetos como uma fonte indireta de evidência toxicológica na ausência de matrizes forenses diretas, como sangue, urina, solo ou água, na determinação da presença de um agente tóxico nos ambientes desses insetos [5]. No entanto, acessibilidade a cadáveres [6], condições climáticas [7], contaminação química e substâncias tóxicas [8-10] afetam o intervalo pré-aparecimento de insetos (PAI) e também no intervalo post-mortem (IPM).

O uso de espécies associados a cadáveres como matrizes para detecção qualitativa de substância tóxica é geralmente bem aceito pelos toxicologistas forenses [11]. Muitos compostos (medicamentos, pesticidas e solventes) foram detectados em tecidos de insetos e uma possível correlação entre as concentrações da droga no substrato e os diferentes estágios de desenvolvimento dos insetos criados naquele substrato [11-13]. No entanto, o principal problema para os entomotoxicologistas é a interpretação dos resultados. Essa relação em casos forenses humanos ainda não está estabelecida e ainda é uma controvérsia [14-16] pois é dificilmente esperado encontrar tal relação quantitativa devido a uma ampla gama de fatores de influência que são amplamente inexplorados e, no momento, imprevisíveis [14].

O objetivo desta revisão é dar uma visão geral dos principais agentes tóxicos envolvidos na interferência do IPM e as principais espécies envolvidas, assim como as principais interpretações necessárias para investigações forenses no momento serão discutidas.

## 2. MÉTODOS

A pesquisa bibliográfica foi realizada em base de dados como MEDLINE/PubMed, Scielo, Lilacs e Google acadêmico. Utilizaram-se os descritores em inglês de acordo com os critérios de consulta ao DeCS (Descritores em Ciências da Saúde): Forensic toxicology; Entomotoxicology; Insect development; Postmortem interval; drugs and toxicins interacting.

Foram utilizados filtros para considerar apenas as publicações em língua inglesa, portuguesa e espanhol no intervalo entre 1990 e 2020 em periódicos revisados por

pares e disponibilizados integralmente. O critério de inclusão foi estabelecido de acordo com a sequência título, resumo e artigo total, considerando artigos originais e relato de caso, ensaio biológicos com animais e avaliação da interferência no desenvolvimento larval dos agentes tóxicos. Para os critérios de exclusão foram considerados, os artigos de revisão bibliográfica, validação de métodos de detecção de substâncias tóxicas e aqueles não enquadrados com os critérios inclusão.

## 3. RESULTADO E DISCUSSÃO

Os problemas discutidos neste artigo referem-se à estimativa do intervalo post-mortem, um elemento importante em qualquer investigação na perícia criminal. Dados precisos de desenvolvimento para espécies de moscas varejeiras forenses são essenciais para estimativa do intervalo post-mortem. No entanto, a determinação do IPM é às vezes conflitante. É essencial ter informações precisas sobre o desenvolvimento de espécies individuais. Nesta pesquisa, foram encontrados 103 artigos publicados nos últimos 30 anos, e selecionados 38 artigos de acordo com o critério estabelecido. Os resultados foram tabulados e classificados conforme classe do agente tóxico, espécie biológica estudada e estágio de desenvolvimento do inseto, conforme tabela 1.0. Os resultados demonstram que entre os principais agentes tóxicos mais pesquisados estão os medicamentos (benzodiazepínicos, opiáceos/alcalóide, antibióticos, quimioterápicos, anabolizantes, estimulantes do sistema nervoso central, anestésico, analgésico, barbitúricos), pesticidas e aditivos/solventes. Uma droga ou toxina é detectada nas larvas quando sua taxa de absorção excede a taxa de eliminação, mas ainda não se sabe exatamente como as larvas, pupa ou adulto bioacumulam ou eliminam drogas e como elas afetam o desenvolvimento larval. Os efeitos de drogas e toxinas na taxa de desenvolvimento de Diptera é uma questão primordial para ser determinada antes de usar larvas para determinação IPM [17] Por exemplo, intoxicação por Diazepam retardam ou aceleram as larvas das espécies *Chrysomya albiceps* e *Chrysomya putoria* [18,19], entretanto, nas espécies *Chrysomya megacephala* e *Calliphora vicina*. Flunitrazepam e Nordiazepam não interferem no desenvolvimento larval, pupa e adulto [20,21].

Para a classe dos opiáceos a morfina e tramadol parecem interferir diminuindo o estágio larval e pupa em diferentes espécies, assim como o tramadol. Heroína e codeína no gênero *Lucilia* as larvas aceleram o tempo de desenvolvimento [22-28]. Para os antibióticos não houve diferença no estágio de desenvolvimento para espécies *Chrysomya putoria* e *Chrysomya putoria* [29], sendo que para *Chrysomya megacephala* a ciclofosfamida, quimioterápico, acelera o estágio larval [30], resultado semelhante quando comparado respectivamente o

anabolizante e estimulante do sistema nervoso central, Decanoato de nandrolona e metanfetamina em diferentes espécies [31-36]. Na avaliação dos anestésicos e analgésicos, a ketamina, sulfato de efedrina e escopolamina retardam o estágio larval do gênero *Chrysomya* [37-43], porém o paracetamol aumenta o desenvolvimento *Calliphora vicina* e *Chrysomys rufifacies* [44,45]. Pesticidas e aditivos/solventes retardam o desenvolvimento larval, respectivamente cipermetrina, malathion, fosfeto de zinco, álcool e etilenoglicol [46-50].

Embora exista uma diferença nas quantidades de fármacos observadas nos diferentes estágios larvais, pupa ou adulto ainda há muitas discussões sobre o metabolismo, absorção e eliminação de agentes tóxicos e o possível acúmulo dessas substâncias em insetos [9,11,17,22-26]. Durante a alimentação, as drogas poderiam ser absorvidas através do intestino médio, no entanto, não está claro como as drogas são armazenadas no tecido do inseto [11,27]. Em relação a excreção de substâncias tóxicas, esta pode ocorrer diretamente pelo intestino [11] ou pelos túbulos malpighianos após o metabolismo que ocorre por meio de enzimas do citocromo P450 e glutathione transferase [11]. Porém, o metabolismo de drogas em insetos ainda não está elucidado. A presença de metabólitos pode ter a ação de enzimas substrato [11] e / ou metabolismo de larvas [24]. Existe uma relação importante sobre as concentrações de agentes tóxicos em diferentes fases do desenvolvimento de insetos. Na fase adulta ocorre baixa concentração, e a maioria das drogas é excretada durante os primeiros dois dias da vida adulta.

Em relação ao estágio larval, estes metabolizam e eliminam drogas com níveis variados de eficiência, uma vez que as concentrações de drogas diminuem consideravelmente durante o seu desenvolvimento, devido a variação do seu metabolismo em seus diferentes estágios, que podem ser retardados ou acelerados devido a influência do agente tóxico presente na sua alimentação [37].

Ao investigar o acúmulo e a eliminação de amitriptilina em larva *C. vicina*, os resultados mostraram uma variação nas concentrações de fármacos larvais, indicando resultado quantitativo não confiável e imprevisível sobre o acúmulo de mais de uma droga ou fármacos ou diferentes concentrações para o mesmo medicamento. Já as larvas de *Chrysomya megacephala* do grupo controle se desenvolveram mais rapidamente que as larvas que se alimentam de tecido contendo Malathion, sendo o tempo necessário para a fase adulta foi significativamente maior para o grupo tratado com Malathion, de 10 dias em comparação com 7 dias ao controle [47].

Todo processo cinético das drogas e demais agentes tóxicos podem conter erros de até 29 horas em estimativas de IPM, como por exemplo, tecidos contendo heroína em

espécie *Boettcherisca peregrina* [25]. Resultados semelhantes foram relatados para metanfetamina e amitriptilina. Erros de estimativa de até 24 horas podem ocorrer com heroína em *Lucilia sericata* [26]. A cocaína e a metanfetamina aceleram a taxa de desenvolvimento das larvas de 36 a 76 horas após a eclosão.

A quantidade de metanfetamina, por outro lado, afeta a taxa de desenvolvimento da pupa. Uma dose letal de metanfetamina aumenta o desenvolvimento larval até aproximadamente os dois primeiros dias e depois a taxa diminui se a dose letal permanecer [10,36]. Portanto, as diferenças observadas nas taxas de desenvolvimento foram suficientes para alterar as estimativas do intervalo post-mortem com base no desenvolvimento larval em até 29 horas e estimativas baseadas no desenvolvimento pupal em 18 a 38 horas. O desenvolvimento das larvas da *Calliphora vicina* é pouco afetada pelo paracetamol particularmente durante as 24 horas de desenvolvimento [44]. Acredita-se que a morfina diminua a taxa de desenvolvimento da mosca (*Dermestes frischeri*, *Thanatophilus sinuatus*, *Calliphora stygia*, *Calliphora vicina*, *Lucilia sericata*) [21,22,23,26]. Pesquisa com *Lucilia sericata* em concentrações variadas de morfina foram encontradas tanto nas pupas quanto nos adultos. Barbitúricos aumentam o comprimento e o estágio larval da espécie *Calliphora vicina* o que resulta em um aumento no tempo necessário para atingir o estágio de pupação.

Diante destes resultados, sabe-se o quanto é importante a contribuição dos artrópodes na determinação da causa da morte na área entomotoxicológica, ou seja, mesmo que o corpo se encontre em processo cadavérico avançado, é possível determinar se a vítima morreu como resultado de uma overdose de drogas ou envenenamento. Nos casos em que não há amostras suficientes, os artrópodes podem conter parte do fármaco que podem ser extraídos do corpo do inseto e identificados por técnicas instrumentais modernas.

A preferência de Calliphoridae por um cadáver fresco torna-os uma alta prioridade em cenas de crime sempre que são encontrados em cada região, embora as diferenças de agentes tóxicos nesta família de insetos podem levar a conclusões erradas referentes à estimativa do tempo desde a morte.

Logo, fatores como metabolismo e a excreção de fármacos, pesticidas e solventes/aditivos nos diferentes estágios de desenvolvimento dos insetos devem ser estudados mais detalhadamente para se ter uma ideia de como e até que ponto essas substâncias são incorporadas nos tecidos dos insetos, uma vez que o processo de bioacumulação é comum em uma ampla variedade de insetos [4]. Desta forma, o uso de artrópodes como espécies prioridade para análises toxicológicas esteja bem documentado na literatura, também há observações sobre suas limitações e de como agentes tóxicos podem interferir na estimativa post-mortem equivocada.

#### 4. CONCLUSÕES

De acordo com os resultados, observou-se ser necessário a avaliação das metodologias de estudos utilizadas na entomotoxicologia para evitar resultados falso-positivos, o que tornaria necessário estabelecer padrões técnicos e metodológicos para cada espécie analisada o que conduziria estes estudos com segurança.

Foi detectada uma replicação na maioria dos estudos e isso faz com que as pesquisas necessitam de uma maior validação para ter segurança dos dados. Portanto, o estudo preliminar a partir desses resultados, mostrou que a área da entomotoxicologia é de extrema importância para

determinar qual fase do inseto é mais interessante para detectar drogas, quais tecidos levarão a concentrações maiores de fármaco e mais fácil de ser reprodutíveis, e desta forma aumentar a confiabilidade dos resultados entomotoxicológicos forenses.

Logo, é necessário que seja seguro, eficaz e reprodutivo os protocolos na perícia forense, para não obter resultados falsos positivos quanto ao IPM.

#### AGRADECIMENTOS

Ao instituto Nacional de perícias e ciências forenses (INFOR-MA) e demais colaboradores.

**Tabela 1.** Lista de agentes tóxicos detectadas em diferentes estágios de desenvolvimento de insetos.

Classe	Agente tóxico	Espécie e/ou família	Estágio de desenvolvimento	Referência	
Benzodiazepínicos	Flunitrazepam	<i>Chrysomya megacephala</i>	L,P,A Sem interferência	[20]	
		<i>Chrysomya albiceps</i>	L Acelera	[18]	
	Diazepam	<i>Chrysomya putoria</i>	L Retarda	[19]	
		<i>Calliphora vicina</i>	L, P Sem interferência	[21]	
	Nordiazepam	Codeína	<i>Lucilia sericata</i>	L, P	[22]
		Morfina	<i>Calliphora stygia</i>	Sem interferência	
		Heroína	<i>Boettcherisca peregrina</i>		
	Opiáceos	Morfina	<i>Chrysomya albiceps</i>	L Acelera	[18]
			<i>Dermestes frischii</i> <i>Thanatophilus sinuatus</i>	L, P, A Retarda	[23]
		Morfina	<i>Colliphora stygia</i>	L,P Sem interferência	[22]
<i>Colliphora vicina</i>			L Retarda	[16]	
<i>Lucilia sericata</i>			L, P, A Retarda	[26]	
<i>Lucilia sericata</i>			L Retarda	[26]	
Cocaína		<i>Chrysomya putoria</i> <i>Chrysomya albiceps</i>	L Acelera	[27]	
		<i>Lucilia sericata</i>	L, acelera P, retarda	[28]	
Tramadol		Codeína	<i>Chrysomya albiceps</i>	L,P acelera	[32]
			<i>Lucilia sericata</i>	L,P Retarda	[33]
	Tramadol	<i>Chrysomya albiceps</i>	L Retarda	[34]	
		<i>Boettcherisca peregrina</i>	L Retarda	[25]	
		<i>Lucilia sericata</i>	L Acelera	[26]	
Heroína	<i>Chrysomya putoria</i>	L, P Sem interferência	[29]		
Antibióticos	Ciprofloxacino	<i>Chrysomya putoria</i>			

	Gentamicina	<i>Chrysomya putoria</i>	L, P Sem interferência	[29]
Quimioterápicos	Ciclofosfamida	<i>Chrysomya megacephala</i>	L Acelera	[30]
	metrotexato	<i>Chrysomya megacephala</i>	L Sem interferência	[30]
Anabolizantes	Decanoato de nandrolona	<i>Chrysomya megacephala</i> <i>Chrysomya putoria</i> <i>Chrysomya albiceps</i>	L Acelera	[31]
	Anabolizantes	<i>Chrysomya albiceps</i>	L	[56]
	Testosterona $\alpha$ e $\beta$ -endossulfan	<i>Calliphora vomitória</i>	Sem interferência L retarda	[57]
	Permetrina	<i>Luciliasericata</i>	L Sem interferência	[46]
	Citronela®	<i>Luciliasericata</i>	L Sem interferência	[09]
Inseticida/Raticida/ Pesticida	Cipermetrina	<i>Chrysomya albiceps</i>	L Retarda	[46]
		<i>Chrysomya megacephala</i>	L, aceleram P, sem interferência	[47]
	Malathion	<i>Chrysomya megacephala</i>	L, P Retarda	[47]
	Inseticida e repelente de mosquito	<i>Lucilia sericata</i>	A Retarda	[50]
	Fosfeto de zinco	Calliphoridae	L Retarda	[48]
	Fluoxetina	<i>Dermestes maculatus</i>	L,P,A Sem interferência	[51]
	Nicotina	<i>Calliphora vomitória</i>	L,P Sem interferência	[52]
	Metanfetamina	<i>Calliphora stygia</i>	L,P,A acelera	[10]
	Metanfetamina	<i>Parasarcophaga ruficornis</i>	L, P acelera	[36]
Estimulante do Sistema Nervoso Central	metilendioximet anfetamina	<i>Parasarcophaga ruficornis</i>	L, P acelera	[37]
	metilendioximet anfetamina	<i>Parasarcophaga ruficornis</i>	L,P acelera	[37]
	metanfetamina	<i>Calliphora vomitória</i>	L acelera	[36]
	Amitriptilina	<i>Lucilia sericata</i>	PP acelera	[35]
	Amitriptilina	<i>Parasarcophaga ruficornis</i>	L Sem interferência	[35]
	clorpromazina	<i>Sarcophaga haemorrhoidalis</i>	L Sem interferência	[50]
	Imipramine	<i>Calliphora vicina</i>	A Sem interferência	[32]
	Metilfenidato,	<i>Chrysomya albiceps</i> <i>Chrysomya megacephala</i> <i>Chrysomya putoria</i>	L Retarda	[54]
	Fenobarbital	<i>Chrysomya albiceps</i> <i>Chrysomya megacephala</i> <i>Chrysomya putoria</i>	L Retarda	[54]
	Metilfenidato associado com fenobarbital	<i>Chrysomya albiceps</i> <i>Chrysomya megacephala</i> <i>Chrysomya putoria</i>	L Retarda	[54]
Anestésico	Ketamina	<i>Calliphora vomitoria</i>	L,Pu Retarda	[39]
	Ketamina	<i>Chrysomya megacephala</i>	L, PP	[40]

	Ketamina	<i>Chrysomya megacephala</i>	Retarda L	[41]
	Ketamina	<i>Luciliasericata</i>	Retarda L	[41]
	Fenciclidina	<i>Parasarcophaga ruficornis</i>	Sem interferência L	[42]
	Sulfato de efedrina	<i>Chrysomya albiceps</i>	Acelera P	[58]
	Paracetamol	<i>Calliphora vicina</i>	Retarda L	[44]
Analgésico	Paracetamol	<i>Chrysomys rufifacies</i>	Sem interferência L	[45]
	Escopolamina	<i>Chrysomya megacephala</i>	Acelera L	[43]
	Etilenoglicol	<i>Lucilia sericata</i> <i>Lucilia cuprina</i>	Retarda L,Pu	[50]
Aditivo/Solvente	Etanol	<i>Phormia regina</i>	Retarda L	[49]
	Tiopental,	<i>Calliphora vicina</i>	L,P Acelera	[55]
	Fenobarbitona,	<i>Calliphora vicina</i>	L,P Acelera	[55]
Barbitúricos	Amobarbital	<i>Calliphora vicina</i>	L,P Acelera	[55]
	Barbital	<i>Calliphora vicina</i>	L,P Acelera	[55]

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] M.L. Goff; W.D. Lord. Entomotoxicology: a new area for forensic investigation. *Am. J. Forensic Med. Pathol.* **15**, 51-57, 1994.
- [2] J.C. Beyer; W.F. Enos; M. Stajic. Drug identification through analysis of maggots. *J. Forensic Sci.* **25**, 411-412, 1980.
- [3] F. Introna; C.P. Campobasso; M.L. Goff. Entomotoxicology. *Forensic Sci. Int.* **120**, 42-47, 2001.
- [4] K.B.Nolte; R.D.Pinder; W.D.Lord. Insect larvae used to detect cocaine poisoning in a decomposed body. *J. Forensic Sci.* **37**, 1179-1185, 1992.
- [5] Pounder DJ. Forensic entomotoxicology. *J Forensic Sci Soc* **31**, 469-472, 1991.
- [6] R.W. Mann; W.M. Bass, L. Meadows. Time since death and decomposition of the human body: variables and observations in case and experimental field studies. *J. Forensic Sci.* **35**, 103-111, 1990.
- [7] B. Greenberg; J.C. Kunich. **Entomology and the Law: Flies as Forensic Indicators**, first ed., Cambridge University Press, 2002.
- [8] H. Schroeder; H. Klotzbach, K. Puschel, Insects' colonization of human corpses in warm and cold season, *Leg. Med.* **5**, 372-374, 2003.
- [9] D. Charabidze; B. Bourel; V.He´douin; D.Gosset. Repellent effect of some household products on fly attraction to cadavers. *Forensic Sci. Int.* **189**, 28-33, 2009.
- [10] C. Mullany; P.A.Keller; A.S.Nugraha; J.F.Wallman; Effects of methamphetamine and its primary human metabolite, p-hydroxymethamphetamine, on the development of the Australian blowfly *Calliphora stygia*. *Forensic Sci. Int.* **241**, 102-111, 2014.
- [11] H. Kharbouche; M. Augsburger; D. Cherix, F. Sporkert, C. Giroud; C. Wyss, C. Champod; P. Mangin. Codeine accumulation and elimination in larvae, pupae, and imago of the blowfly *Lucilia sericata* and effects on its development. *Int. J. Legal Med.* **122**, 205-211, 2008.
- [12] B. Bourel, G. Tournel, V. Hedouin, M. Deveaux, M.L. Goff, Morphine extraction in necrophageous insects remains for determining ante-mortem opiate intoxication. *Forensic Sci. Int.* **120**, 127-131, 2001.
- [13] C.P. Campobasso, M. Gherardi, M. Caligara, L. Sironi, F. Introna, Drug analysis in blowfly larvae and in human tissues: a comparative study. *Int. J. Legal Med.* **118**, 210-214, 2004.
- [14] A. Tracqui; C. Keyser-Tracqui; P. Kintz; B. Ludes. Entomotoxicology for the forensic toxicologist: much ado about nothing? *Int. J. Legal Med.* **118**, 194-196, 2004.
- [15] M. Definis-Gojanovic; D. Sutlovic; D. Britvic, K. Boze, Drug analysis in necropha- geous flies and human tissues. *Arh. Hig. Rada Toksikol.* **58**, 313-316, 2007.
- [16] F. Introna; C. Lo Dico; Y.H. Caplan; J.E. Smialek. Opiate analysis in cadaveric blowfly larvae as an indicator of narcotic intoxication. *J. Forensic Sci.* **35**, 118-122, 1990.

- [17] J. Amendt, C. Campobasso, E. Gaudry, C. Reiter, H. Leblanc, M.J.R. Hall, Best practice in forensic entomology: standards and guidelines. *Int. J. Legal Med.* **121(2)**, 90-104, 2006.
- [18] Açıkgöz, H.N. Multiple Drug Analysis of *Chrysomya albiceps* Larvae Provides Important Forensic Insights to Unravel Drug-Associated Mortalities. *Entomological News.* **128(1)**, 99-108, 2018.
- [19] Carvalho, L. M., Linhares, A. X., & Trigo, J. R. Determination of drug levels and the effect of diazepam on the growth of necrophagous flies of forensic importance in southeastern Brazil. *Forensic Science International.* **120(1-2)**, 140-144, 2001.
- [20] Baia, T. C., Campos, A., Wanderley, B. M. S., & Gama, R. A. The Effect of Flunitrazepam (Rohypnol®) on the Development of *Chrysomya megacephala* (Fabricius, 1794) (Diptera: Calliphoridae) and its Implications for Forensic Entomology. *Journal of Forensic Sciences.* **61(4)**, 1112-1115, 2016.
- [21] Pien, K., Laloup, M., Pipeleers-Marichal, M., Grootaert, P., De Boeck, G., Samyn, N., ... & Wood, M. Toxicological data and growth characteristics of single post-feeding larvae and puparia of *Calliphora vicina* (Diptera: Calliphoridae) obtained from a controlled nordiazepam study. *International Journal of Legal Medicine*, **118(4)**, 190-193, 2004.
- [22] George, K. A., Archer, M. S., Green, L. M., Conlan, X. A., & Toop, T. Effect of morphine on the growth rate of *Calliphora stygia* (Fabricius) (Diptera: Calliphoridae) and possible implications for forensic entomology. *Forensic Science International*, **193(1-3)**, 21, 2009.
- [23] Bourel, B., Tournel, G., Hédouin, V., Goff, M. L., & Gosset, D. Determination of drug levels in two species of necrophagous Coleoptera reared on substrates containing morphine. *Journal of Forensic Science*, **46(3)**, 600-603, 2001.
- [24] Kapil, V. and P. Reject. Assessment of Post Mortem Interval, (PMI) from forensic entomotoxicological studies of larvae and flies. *Entomology Ornithology and Herpetology*, **2**, 104, 2013.
- [25] Goff, M. L., Brown, W. A., Hewadikaram, K. A., & Omori, A. I. Effect of heroin in decomposing tissues on the development rate of *Boettcherisca peregrina* (Diptera, Sarcophagidae) and implications of this effect on estimation of postmortem intervals using arthropod development patterns. *Journal of Forensic Science*, **36(2)**, 537-542, 1991.
- [26] Bourel, B., Hédouin, V., Martin-Bouyer, L., Bécart, A., Tournel, G., Deveaux, M., & Gosset, D. Effects of morphine in decomposing bodies on the development of *Lucilia sericata* (Diptera: Calliphoridae). *Journal of Forensic Science*, **44(2)**, 354-358, 1999.
- [27] Lopes de Carvalho, L. M., Linhares, A. X., & Badan Palhares, F. A. **The effect of cocaine on the development rate of immatures and adults of *Chrysomya albiceps* and *Chrysomya putoria* (Diptera: Calliphoridae)**, 2012.
- [28] B. Bourel, L. Fleurisse, V. Hedouin, C. Cailliez, C. Colette, D. Gosset, M.L. Goff, Immunohistochemical Contribution to the Study of Morphine Metabolism in Calliphoridae Larvae and Implications in Forensic Entomotoxicology, *J. Forensic Sci.* **46(3)**, 596-599, 2001.
- [29] Sherman R. A., Wyle F.A., Thrupp L. Effects of seven antibiotics on the growth and development of *Phaenicia sericata* (Diptera: Calliphoridae) larvae. *J Med Entomol.* **32(5)**, 646-649, 1995.
- [30] Moore, M. J. Clinical pharmacokinetics of cyclophosphamide. *Clinical Pharmacokinetics*, **20(3)**, 194-208, 1991.
- [31] Souza CM, Thyssen PJ, Linhares AX. Effect of nandrolone decanoate on the development of three species of *Chrysomya* (Diptera: Calliphoridae), flies of forensic importance in Brazil. *Journal Med Entomol*, **48(1)**, 111-117, 2011.
- [32] Fathy, H. M., Attia, R. A., Yones, D. A., Eldeek, H. E., Tolba, M. E., & Shaheen, M. S. Effect of Codeine Phosphate on developmental Stages of Forensically Important Calliphoride Fly: *Chrysomya albiceps*. *Mansoura Journal of Forensic Medicine and Clinical Toxicology*, **16(1)**, 41-59, 2008.
- [33] Lamia M. El-Samad, Zeinab A. El-Moaty and Hassan M. Makemer Effects of tramadol on the development of *Lucilia sericata* (Diptera: Calliphoridae) and detection of the drug concentration in post mortem rabbit tissues and larvae. *Journal of Entomology.* **8(4)**, 353-364, 2011.
- [34] Ekrakene, T., & Odo, P. E. Comparative developmental effects of tramadol hydrochloride and cypermethrin on *Chrysomya albiceps* (Weid.) (Diptera: Calliphoridae) reared on rabbit carrions. *Science World Journal*, **12(1)**, 28-32, 2017.
- [35] Kadhim, A.I., Hilal, S. M., Okaily, R.A. Effect of imipramine on structures and shapes of wings of the blow fly *Calliphora vicina* (Diptera : Calliphoridae). *Al-Kufa University Journal for Biology*, **8(2)**, 2016.
- [36] Goff, M. L., Brown, W. A., and Omori, A. I. Preliminary observations of the effect of methamphetamine in decomposing tissues on the development rate of *Parasarcophaga* (Diptera: Sarcophagidae) and the implications of this effect on the estimations of postmortem intervals. *J. Forensic Sci.*, **37(3)**, 867-872, 1992.
- [37] Goff, M. L., Miller, M. L., Paulson, J. D., Lord, W. D., Richards, E., and Omori, A. I. Effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine in decomposing tissues on the development of *Parasarcophaga ruficornis* (Diptera: Sarcophagidae) and detection of the drug in postmortem blood, liver tissue, larvae, and puparia. *J. Forensic Sci.*, **42**, 276-280, 1997.

- [38] Goff, M. L., Brown, W. A., and Omori, A. I., and LaPointe, D. A. Preliminary observations of the effects of amitriptyline in decomposing tissues on the development of *Parasarcophaga ruficornis* (Diptera: Sarcophagidae) and implications of this effect to estimation of postmortem interval. *J. Forensic Sci.*, **38(2)**, 316–322, 1993.
- [39] Magni, P.A., Pazzi, M., Droghi, J., Vincenti, M., Dadour, I.R.. Development and validation of an HPLC-MS/MS method for the detection of ketamine in *Calliphora vomitoria* (L.) (Diptera: Calliphoridae). *J Forensic Leg*, 64-71, 2018.
- [40] Lü, Z., Zhai, X., Zhou, H., Li, P., Ma, J., Guan, L., Mo, Y. Effects of ketamine on the development of forensically important blowfly *Chrysomya megacephala* (F.) (Diptera: Calliphoridae) and its forensic relevance. *J Forensic Sci*, **4**, 991-6, 2014.
- [41] Singh, D., Heer, B.K., Wadhawan, B. Detection of Ketamine hydrochloride and its effect on the development of immature stages of a forensically important blow fly *Chrysomyamegacephala* ( Fabricius ) ( Diptera : Calliphoridae). *Journal of Entomology and Zoology Studies* **4(2)**, 91-97, 2016.
- [42] Goff, M. L., Brown, W. A., Omori, A. I., and LaPointe, D. A.. Preliminary observations of the effects of phencyclidine in decomposing tissues on the development of *Parasarcophaga ruficornis* (Diptera: Sarcophagidae). *J. Forensic Sci.*, **39**, 123–128, 1994.
- [43] Oliveira, H.G., Gomes, G., Morlin, J.J. Jr., Von Zuben, C.J., Linhares, A.X. The effect of Buscopan on the development of the blow fly *Chrysomya megacephala* (F.) (Diptera: Calliphoridae). *J Forensic Sci.* **54(1)**, 202-6, 2009.
- [44] O'Brien, C., Turner, B. Impact of paracetamol on *Calliphora vicina* larval development. *Int J Legal Med.* **118(4)**, 188-9, 2004.
- [45] Khan, A.A.M., Mahmood, W.M.A.W., Shamsuddin, S.A., Zaini, N.S.A., Mohamed, K., Rashid, R. A. Analysis of paracetamol in forensic blowfly samples from intoxicated paracetamol carcass. *Malaysian Applied Biology* **44(1)**, 31-35, 2015.
- [46] Ekkrakene, T., Odo, P.E. Effects of varying volume of cypermethrin pesticide on *Chrysomya albiceps* (fabr.) (Diptera: Calliphoridae) reared on rabbit carrions. *FUW Trends in Science & Technology Journal*, **2(1)**, 42-45, 2017.
- [47] Yan-Wei, S., Xiao-Shan, L., Hai-Yang, W., Run-Jie, Z. Effects of malathion on the insect succession and the development of *Chrysomya megacephala* (Diptera: Calliphoridae) in the field and implications for estimating postmortem interval. *Am J Forensic Med Pathol.* **31(1)**, 46-51, 2010.
- [48] El-Bar, M.M.A., Sawaby, R.F., El-Hamouly, H., Hamdy, R. A preliminary identification of insect successive wave in Egypt on control and zinc phosphide-intoxicated animals in different seasons. *Egyptian Journal of Forensic Sciences*, **6**, 223–234, 2016.
- [49] Tabor, K.L., Fell, R.D., Brewster, C.C., Pelzer, K., Behonick GS. Effects of antemortem ingestion of ethanol on insect successional patterns and development of *Phormia regina* (Diptera: Calliphoridae). *J Med Entomol*, **42(3)**, 481-9, 2005.
- [50] Essarras, A., Pazzi, M., Dadour, I.R, Magni, P.A. The effect of antifreeze (ethylene glycol) on the survival and the life cycle of two species of necrophagous blowflies (Diptera: Calliphoridae). *Science & Justice*, **58(2)**, 85–89, 2017.
- [51] Zanetti, N.I., Ferrero, A.A., Centeno, N.D..Determination of fluoxetine in *Dermestes maculatus* (Coleoptera: Dermestidae) by a spectrophotometric method. *Sci Justice.* **56(6)**, 464-467, 2016.
- [52] Magni, P.A., Pazzi, M., Vincenti, M, Alladio, E., Brandimarte, M., Dadour, I.R.Development and validation of a GC-MS method for nicotine detection in *Calliphora vomitoria* (L.) (Diptera: Calliphoridae). *Forensic Sci Int.* **261**, 53-60, 2016.
- [53] Nusair, S. D., Abed, S. I., Rashaid, A.H.B. Chlorpromazine Impacts on the Length and Width of *Sarcophaga haemorrhoidalis* (Diptera: Sarcophagidae) Larvae: Potential Forensic Implications. *J. of Entomological Science*, **52(4)**, 370-379, 2017.
- [54] Rezende, F., Alonso, M.A., Souza, C.M., Thyssen, P.J., Linhares, A.X. Developmental rates of immatures of three *Chrysomya* species (Diptera: Calliphoridae) under the effect of methylphenidate hydrochloride, phenobarbital, and methylphenidate hydrochloride associated with phenobarbital. *Parasitol Res.* **113(5)**, 1897-907, 2014.
- [55] Sadler, D.W., Chuter, G., Seneveratne, C., Pounder, D.J. Barbiturates and analgesics in *Calliphora vicina* larvae. *J Forensic Sci* **42**, 481-485, 1997.
- [56] Ferrari A, Soares A, Guimarães M, Thyssen P. Efeito da testosterona no desenvolvimento de *Chrysomyaalbiceps* (Wiedemann) (Diptera: Calliphoridae). *Medicina (Ribeirao Preto Online)* **41(1)**, 30-4, 2008.
- [57] Magni PA, Pazzi M, Vincenti M, Converso V, Dadour IR. Development and Validation of a Method for the Detection of  $\alpha$ - and  $\beta$ -Endosulfan (Organochlorine Insecticide) in *Calliphora vomitoria* (Diptera: Calliphoridae). *J Med Entomol.* **55(1)**, 51-58, 2018.
- [58] Fouda, Mohamad & Dali, Alaa & Hammad, Kotb & Kabadaia, Mohamad. Detection and effect of ephedrine sulphate on the development rate of the forensic blow fly larvae *Chrysomya albiceps* (Diptera: Calliphoridae) colonize a dog carcass. *International Journal of Advanced Research in Biological Sciences.* **4**, 118-126, 2017.