

RESISTÊNCIA A FUNGICIDAS EM PATÓGENOS DE PLANTAS CULTIVADAS: COMO MANEJÁ-LA?



KEITH J BRENT

Micrografia eletrônica de varredura de colônia com 7 dias de idade de oídio (*Erysiphe graminis*) em folha de trigo. Inserção mostra colônia de 2 dias de idade em aumento maior. Embora a susceptibilidade de populações de oídio a certos fungicidas tenha mudado consideravelmente ao longo dos anos, a implementação de estratégias de manejo da resistência tem, em geral, auxiliado na manutenção de um grau de controle satisfatório. (C A Hart, Zeneca)



GLOBAL CROP PROTECTION FEDERATION

Avenue Louise 143, B1050 Brussels, Belgium
Telephone: + 32/2/542 04 10 Fax: + 32/2/542 04 19
e-mail info@gcpf.org

RESISTÊNCIA A FUNGICIDAS EM PATÓGENOS DE PLANTAS CULTIVADAS: COMO MANEJÁ-LA?

KEITH J BRENT
Consultor Independente

St Raphael, Norton Lane,
Chew Magna, Bristol BS18 8RX, UK.

Publicado por GCPF (Bruxelas), Abril 1995.

FRAC Monografia No. 1

ISBN 90-72398-07-6

Dépot Légal: D/1995/2537/1

Impresso no Reino Unido

Reimpresso em 1999

Inserções:

As inserções desta página mostram produção de esporos por *Plasmopara viticola*, míldio em videira.



CONTEÚDO

	PÁGINA Nº.
Resumo*.....	3
Introdução.....	5
Controle Químico de Doenças em Plantas Cultivadas.....	6
Definindo Resistência a Fungicidas	8
Ocorrência de Resistência.....	10
Origens da Resistência	15
Mecanismos de Resistência.....	17
Monitoramento: Obtenção de Dados.....	19
Avaliação de Risco.....	23
Estratégias de Manejo.....	28
Implementação das Estratégias de Manejo.....	36
Benzimidazóis.....	39
Fenilamidas.....	41
Dicarboximidas.....	43
Inibidores da Biossíntese de Esterol.....	44
O Futuro.....	47
Agradecimentos.....	51

* Traduções em separado do resumo em Francês, Alemão, Japonês, e Espanhol podem ser obtidas através da GCPF.



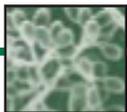
RESUMO

Esta publicação apresenta uma ampla revisão dos esforços realizados no mundo todo para combater os problemas de proteção às plantas cultivadas causados pelo desenvolvimento de resistências a fungicidas. Destacam-se os pontos principais listados a seguir:

- Os tratamentos com fungicidas são, e permanecerão, essenciais para a manutenção de culturas saudáveis e produção confiável e de alta qualidade. Os fungicidas são componentes-chaves para o manejo integrado de culturas e sua efetividade deve ser mantida tanto quanto possível.
- A resistência de patógenos a fungicidas apresenta distribuição extensa. A performance da maioria dos fungicidas sistêmicos modernos tem apresentado um certo grau de alterações.
- Os problemas com resistência poderiam ser muito piores. Todos os tipos de fungicida ainda são efetivos em muitas situações. As medidas atuais de combate à resistência não são, de modo algum, perfeitas, no entanto, provou-se sua necessidade e benefícios.
- A resistência aumenta através da sobrevivência e dispersão de mutantes, que são inicialmente raros, durante a exposição de fungos ao tratamento com fungicida. O desenvolvimento da resistência pode ser discreto (resultante da mutação em um único gene) ou gradual (que é considerada poligênica). Os mecanismos de resistência variam, mas envolvem principalmente, modificações no sítio primário de ação do fungicida sobre patógeno fúngico.
- O risco de resistência a um novo fungicida pode ser avaliado até certo ponto. Indicadores de alto risco incluem: resistência cruzada com os fungicidas existentes; geração que se adapta facilmente; mutantes de laboratório resistentes; uso na prática de tratamentos repetitivos ou contínuos; utilização em áreas extensivas; grandes populações e multiplicação rápida dos patógenos-alvo.
- O monitoramento é vital para determinar se a resistência é a causa da ausência de controle da doença, e para verificar se as estratégias de manejo da resistência apresentam resultados positivos. O monitoramento deve ser iniciado precocemente, de modo que dados basais valiosos sejam obtidos antes do início da comercialização do produto. Os resultados devem ser interpretados cuidadosamente para evitar conclusões equivocadas.



- As principais estratégias recomendadas atualmente são: evitar uso repetitivo e uso isolado; misturar ou alternar com fungicida parceiro apropriado; limitar o número e periodicidade dos tratamentos; evitar erradicação; manter a taxa da dose recomendada; integrar com métodos que não empreguem produtos químicos. Se factível, várias estratégias devem ser utilizadas em conjunto. Algumas destas estratégias ainda são, na sua maioria, baseadas na teoria, de forma que dados experimentais adicionais sobre os fundamentos do comportamento genético e epidemiológico das formas resistentes e dos efeitos das diferentes estratégias são necessários. Reduzir a dose pode não ser adverso em todas as circunstâncias.
- O grupo industrial FRAC tem sido notavelmente efetivo em seu papel essencial e difícil de coordenar um plano estratégico e sua implementação entre empresas diferentes. Educação e divulgação da informação sobre resistência também têm sido atividades valiosas. Novos tipos de fungicida estão surgindo e isto exigirá esforços dedicados do FRAC.
- Várias pesquisas e recomendações sobre a resistência a fungicidas foram realizadas por empresas agroquímicas. Os cientistas do setor público e consultores também contribuíram muito para o manejo da resistência, tanto com pesquisas como na prática. Os contatos com a indústria têm sido bons, no entanto, em geral, existem oportunidades para uma maior interação, que deve ser encorajada.
- O suprimento contínuo de novos e diferentes tipos de agentes químicos e biológicos para o controle de doenças e sua introdução cuidadosa são considerados os pontos-chave para as estratégias anti-resistência. Felizmente, este aspecto do desenvolvimento de produtos tem sido reconhecido cada vez mais pelas autoridades responsáveis pelos registros de produtos químicos.



INTRODUÇÃO

‘Uma tribo mutável e ardilosa’ – esta descrição apropriada dos fungos foi escrita por Albrecht von Haller em uma carta enviada a Carolus Linnaeus, por volta de 1745.

Por cerca de 25 anos, a indústria agrícola vem enfrentando problemas oriundos do desenvolvimento de resistência de patógenos fúngicos de plantas cultivadas aos fungicidas empregados para controlá-los. Desde o surgimento dos primeiros casos de resistência de grande abrangência, fabricantes de produtos agroquímicos, cientistas e consultores especialistas em plantas cultivadas têm dedicado esforços de grande monta na análise do fenômeno e no estabelecimento de medidas de combate. Atualmente, quando a sustentabilidade - econômica, técnica, ambiental – está se tornando o objetivo primário da agricultura moderna, parece apropriado fazer uma ampla revisão do progresso mundial no trabalho com resistência a fungicidas e das dificuldades remanescentes que devem ser superadas. O “Fungicide Resistance Action Committee” (FRAC) [Comitê de Ação contra a Resistência aos Fungicidas], afiliado ao Grupo Internacional de Associações Nacionais de Fabricantes de Produtos Agroquímicos - “International Group of National Associations of Manufacturers of Agrochemical Products” (GCPF) convidaram o autor para escrever esta revisão.

Esta revisão tem como objetivo ser um artigo informativo para todos aqueles que estão profissionalmente envolvidos com manejo de doenças de plantas cultivadas, inclusive biólogos, químicos, engenheiros agrônomos, gerentes de marketing, oficiais de registro, professores universitários e de segundo grau e estudantes. A revisão foi feita com o intuito de ser lida, ou pelo menos folheada, na sua integridade. Esta monografia não foi feita como um trabalho detalhado de referência para especialistas, no entanto, um número limitado de citações bibliográficas, dentre milhares de publicações sobre este assunto, foi selecionado para aqueles leitores com interesse em maiores detalhes. Revisões anteriores relativas ao manejo da resistência a fungicidas ainda têm grande importância e foram utilizadas como fontes de informação na composição deste artigo [1-6]. Quando apropriado, o autor discutiu diferentes pontos de vista, mas as conclusões são dele e não refletem necessariamente as opiniões do FRAC.



CONTROLE QUÍMICO DE DOENÇAS DE PLANTAS CULTIVADAS

Os fungicidas têm sido empregados, por cerca de 200 anos, para proteger as plantas de doenças provocadas por ataques de fungos. Do início pequeno e primitivo, voltado principalmente para proteção de sementes de cereais e videiras, o número de culturas e das doenças tratadas, a variedade de compostos químicos disponíveis, a área e freqüência de seu uso e a eficiência dos tratamentos aumentaram extraordinariamente, principalmente depois da segunda guerra mundial. Foi só na última década que a quantidade e a variedade de tratamentos com fungicidas, no mundo inteiro, atingiu algum grau de estabilidade e maturidade.

Notavelmente, dois “remédios” muito antigos, formulações à base de cobre e enxofre, ainda são amplamente empregados e efetivos, um terceiro, organo-mercurial, só foi abandonado recentemente. Vários fungicidas de “meia-idade” (ftalamidas, ditio-carbamatos, dinitrofenólicos, clorofenólicos) têm sido utilizados de modo constante há mais de 30 anos. Um grande número de fungicidas mais potentes, com estrutura nova e, na sua maioria, com atividade sistêmica que não se encontrava nos produtos anteriores, foram introduzidos no final dos anos 1960 e 1970. Dentre estes incluem-se compostos como 2-amino-pirimidina, benzimidazóis, carboxanilidas, fosforotiolatos, morfolínicos, dicarboximidas, fenilamidas, e inibidores da desmetilação do estero (DMIs). As introduções de fungicidas realizadas a partir de 1980 foram basicamente de análogos de fungicidas que já existiam, particularmente, DMIs, em geral, com propriedades semelhantes, mas às vezes com algum incremento. No entanto, nos últimos anos, vários compostos realmente novos foram lançados comercialmente ou estão em estágio avançado de desenvolvimento – entre estes se encontram os fenilpirrólicos, anilino-pirimidinas, e análogos da estrobilurina.

Os fungicidas mais recentes são geralmente utilizados em quantidades relativamente pequenas devido à sua ação mais potente contra os patógenos de plantas. No entanto, sua margem de segurança para mamíferos e outros organismos que não são alvos, não é menor e é freqüentemente maior quando os novos fungicidas são comparados peso-por-peso com os antigos compostos.



Pulverização moderna de fungicidas em campos de cereais na Europa. Uso de pulverizadores de barra e trilhas ajudam na aplicação precisa e adequada, mas a efetividade continuada dos fungicidas por si só, é um requisito mais básico. (FRAC).



Pulverização sempre foi o principal método de aplicação de fungicidas, e o pulverizador hidráulico convencional ainda predomina. A redução no volume de pulverização e uma formulação mais estável e mais segura são provavelmente os avanços mais significativos desenvolvidos pela tecnologia de aplicação de agroquímicos. A frequência e a periodicidade de pulverização não mudaram muito quando comparadas às recomendações anteriores, embora o advento dos fungicidas sistêmicos tenha permitido um maior grau de liberdade para estes parâmetros, e aumentou a possibilidade de utilização de métodos para a determinação do limiar das doenças ou para prever doenças. Aproximadamente metade das doenças de plantas cultivadas requer tratamento apenas uma ou duas vezes por safra e o restante requer três ou mais (em alguns casos até 20) aplicações. Pesquisas e trabalho de consultores em muitos países estão, no momento, enfocando sistemas de manejo integrado de culturas envolvendo a quantidade mínima necessária de insumos, que pode levar à redução no número de pulverizações e possivelmente redução da dose. Atualmente, cerca de 135 compostos diferentes com ação fungicida, que são formulados e comercializados em um grande número de produtos diferentes, são utilizados pela agricultura mundial. O valor total de vendas para o consumidor final em 1993 foi de aproximadamente 4,7 bilhões de dólares americanos [7]. Quase metade da utilização de fungicidas ocorre na Europa, onde doenças provocadas por fungos causam grandes danos econômicos às plantas cultivadas. A maioria dos tratamentos recomendados geralmente provê controle de 90% ou mais da doença-alvo, e oferece ao fazendeiro um benefício: uma razão de custo de pelo menos 3:1. Algumas doenças, como por exemplo a cárie do trigo, provocada por *Tilletia* spp., ou a sarna da macieira, causada por *Venturia inaequalis*, requerem um nível de controle extremamente alto por várias razões comerciais e biológicas. Para outras doenças, como por exemplo oídio em cereais (*Erysiphe* spp.), os riscos associados a um padrão de controle um pouco mais baixo são menores. Alguns fungicidas controlam uma ampla gama de doenças fúngicas, enquanto outros apresentam um espectro limitado de atividade contra um ou dois grupos específicos de patógenos de plantas. Embora muitos fungicidas sejam comercializados, qualquer uma das principais doenças de plantas cultivadas seria tipicamente controlada por apenas três ou quatro tipos diferentes de fungicida. Com o aparecimento da resistência, o controle de algumas doenças, como o mofo cinzento em videiras (*Botrytis cinerea*) ou a Sigatoka negra em bananeiras (*Mycosphaerella fijiensis* var. *difformis*), depende agora muito mais da ação de apenas um ou dois tipos de fungicida.



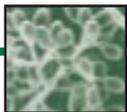
DEFININDO RESISTÊNCIA A FUNGICIDAS

Um fungicida novo e com potencial é identificado por testes em laboratório e em casas de vegetação em diferentes patógenos fúngicos e é, então, testado em ensaios no campo contra uma variedade apropriada de doenças de plantas cultivadas em diferentes regiões e países. O fungicida só será considerado para desenvolvimento e marketing se apresentar ação uniforme contra doenças de plantas cultivadas importantes, em um grande número de ensaios em várias safras. Os patógenos que são controlados pelo fungicida são considerados 'suscetíveis', enquanto aqueles que não são afetados ou pouco afetados pelo fungicida são considerados como 'naturalmente resistentes' ou 'resistentes por herança'. Este tipo de resistência pré-existente não tem nenhum interesse prático adicional após ter sido identificado como uma limitação para a faixa de utilização do fungicida. As razões para a resistência natural são raramente investigadas, muito embora, algumas vezes estas possam ser deduzidas a partir de estudos sobre o modo de ação.

A 'resistência aos fungicidas' que estamos considerando aqui é um fenômeno diferente, que às vezes é chamado de 'resistência adquirida'. Em algum momento, durante os anos de utilização comercial do fungicida, populações do patógeno-alvo que não são

suficientemente suscetíveis para serem controladas adequadamente poderão se desenvolver. Estas populações geralmente aparecem como resposta à utilização repetida do fungicida, ou ao uso repetido de outro fungicida que apresenta relação química e/ou relação com o mecanismo de ação antifúngica. A emergência de populações resistentes dos organismos-alvo, que anteriormente eram bem controladas, é conhecida em drogas antibacterianas (p.ex. sulfonamidas, penicilina, estreptomicina) e em inseticidas agrícolas e de saúde pública (p.ex.. DDT) há mais de cinquenta anos.

Algumas pessoas preferem denominar este fenômeno de 'não susceptibilidade' ou 'tolerância'. O primeiro termo é o preferido de alguns patologistas vegetais, porque eles acreditam que a resistência aos fungicidas é facilmente confundida com a resistência da planta hospedeira a certas espécies ou tipos patogênicos de fungos. Algumas empresas de agroquímicos tendem também a usar os termos ' não susceptibilidade' ou, 'perda de susceptibilidade' ou 'tolerância', pois estas expressões soam menos alarmantes do que 'resistência'. Por outro lado, dois estudos em terminologia recomendaram que 'resistência' deve ser o termo escolhido [8, 9]. Além disso, o termo 'resistência' tem sido usado por



muitos anos para descrever com precisão o mesmo fenômeno em bacteriologia e entomologia e é atualmente amplamente utilizado com referência aos fungicidas.

Trabalhadores da indústria agroquímica, inclusive o FRAC, de tempos em tempos reclamam da utilização do termo 'resistência' para descrever mudanças na susceptibilidade ao fungicida que ocorreram em situações diversas àquelas observadas nas próprias culturas, tais como aquelas observadas tanto em laboratórios ou casas de vegetação experimentais, como no campo, quando o grau de resistência é muito baixo para afetar o controle da doença. Eles recomendam que 'resistência' deve denotar apenas situações nas quais houve falha ou diminuição do controle da doença da planta cultivada e que tenha sido resultado de uma alteração na susceptibilidade. É verdade que algumas observações de 'resistência' geradas em laboratório e a detecção de variantes raras ou fracamente resistentes no campo foram mal interpretadas por pesquisadores científicos ou por competidores comerciais em algumas ocasiões, indicando como falhas reais ou iminentes da performance prática de um produto, quando de fato, um bom controle ainda estava garantido.

No entanto, tentativas para restringir o significado de termo tão amplo como 'resistência' estão fadadas a falhar e a criar mais confusão. É melhor qualificar o termo quando for necessário. O termo 'resistência de campo' (contrastando com 'resistência de laboratório') também tem sido usado para denotar especificamente um problema no controle de doenças de plantas cultivadas causadas por resistência. Porém, a detecção de alguns sinais de resistência no campo ainda pode ser um aviso distante da existência real de uma falha de controle. Parece preferível usar 'resistência de campo' para meramente indicar a presença de variantes em populações no campo (em qualquer frequência ou severidade), e 'resistência prática' para indicar uma conseqüente, observável perda de controle da doença, quando tal terminologia precisa for necessária. 'Resistência de laboratório' ou 'resistência artificialmente induzida' também são termos úteis e precisos que são auto-explicativos. Alguns autores argumentam ter encontrado 'resistência de campo' em estudos nos quais

variantes resistentes foram, na verdade, detectados apenas após amostras do campo terem sido submetidas à seleção subsequente por exposição ao fungicida no laboratório. Este é um caso limítrofe, que é difícil de categorizar!



OCORRÊNCIA DE RESISTÊNCIA

A Tabela 1 apresenta a história bastante condensada da ocorrência mundial de resistência fúngica prática e lista todos os principais grupos de fungicidas para os quais a resistência foi bem documentada. São relacionados os exemplos mais relevantes para as doenças mais importantes, e algumas referências essenciais da literatura são citadas. Até 1970 havia alguns casos esporádicos de resistência aos fungicidas, os quais haviam ocorrido muitos anos depois da introdução do fungicida em questão. Com a introdução dos fungicidas sistêmicos, a incidência de resistência aumentou muito, e o tempo para que a resistência emergisse foi relativamente curto, em alguns casos no prazo de dois anos após a sua introdução comercial. A maioria dos grupos de fungicidas mais novos foi seriamente afetada, com as notáveis exceções dos fungicidas morfolinícos, fosetil, e alguns fungicidas usados no controle da brusone do arroz (p.ex. probenazol, isoprothiolano e triclicazol). A maioria dos materiais mais antigos, no entanto, tais como fungicidas a base de cobre, enxofre, ditiocarbamatos (p. ex.. mancozeb), ftalimidas (p. ex. captan) e clorotalonil, reteve sua efetividade total em todos os usos, apesar de sua utilização extensiva por todos estes anos.

Freqüentemente, o início da resistência tem sido associado com a total, ou quase total, falha em controlar a doença. De fato, foram as observações de agricultores de perdas evidentes e repentinas do efeito de fungicidas que deram a primeira indicação de resistência. É claro que foi necessário mostrar que a resistência havia sido realmente a causa, através da comprovação da susceptibilidade extremamente baixa do patógeno em testes sob condições controladas.

Existia a tentação, e em alguma extensão ainda existe, de agricultores e consultores de culpar a resistência por todos os casos de dificuldade no controle de doenças. Existem muitas outras razões possíveis, como aplicação inadequada, produto deteriorado, identificação errada do patógeno, pressão não usual da doença. No entanto, permaneceram exemplos nos quais nenhuma outra explicação foi encontrada e na qual a perda de controle estava claramente correlacionada a uma grande redução da susceptibilidade da população do patógeno, como foi demonstrado em testes com amostras representativas em laboratório.

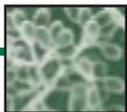
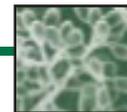


Tabela 1
Ocorrência de Resistência Prática aos Fungicidas em Plantas Cultivadas*

Data da primeira observação (aprox.)	Fungicida ou Classe do fungicida	Anos de uso comercial antes da observação de resistência (aprox.)	Principais doenças em plantas cultivadas e patógenos afetados	Refs+
1960	Hidrocarbonetos aromáticos	20	Bolor verde e azul em Citros, <i>Penicillium</i> spp	[10]
1964	Organo-mercuriais	40	mancha amarela ou crestada das folhas de cereais, <i>Pyrenophora</i> spp.	[11]
1969	Dodine	10	Sarna da macieira, <i>Venturia inaequalis</i>	[12]
1970	Benzimidazóis	2	Muitas doenças-alvo e patógenos	[13]
1971	2-Amino-pirimidinas	2	Oídio do pepino e da cevada, <i>Sphaerotheca fuliginea</i> & <i>Erysiphe graminis</i>	[14]
1971	Kasugamicina	6	Brusone do arroz, <i>Magnaporthe grisea</i>	[15]
1976	Fosforotiolatos	9	Brusone do arroz, <i>Magnaporthe grisea</i>	[15]
1977	Trifeniltinas	13	Mancha da folha da beterraba açucareira, <i>Cercospora betae</i>	[16]
1980	Fenilamidas	2	Requeima da batata e mildio da videira, <i>Phytophthora infestans</i> & <i>Plasmopara viticola</i>	[17]
1977	Trifeniltinas	13	Mancha da folha da beterraba açucareira, <i>Cercospora betae</i>	[16]
1980	Fenilamidas	2	Requeima da batata e mildio da videira, <i>Phytophthora infestans</i> & <i>Plasmopara viticola</i>	[17]
1982	Dicarboximidas	5	Mofa cinzento da videira, <i>Botrytis cinerea</i>	[18]
1982	Inibidores da desmetilação de esterol (DMIs)	7	Oídio do pepino e da cevada, <i>Sphaerotheca fuliginea</i> & <i>Erysiphe graminis</i>	[19]
1985	Carboxanilidas	7	Carvão da cevada, <i>Ustilago nuda</i>	[20]

* Modificado de [3] + Referências gerais, nem sempre primeiro registro.



A resistência do tipo descrito acima, caracterizada por uma repentina e marcante perda de efetividade e pela presença bem definida de populações de patógenos que apresentam susceptibilidade e resistência com respostas que variam amplamente, é citada de vários modos como sendo resistência 'qualitativa', 'estágio único', 'discreta', 'disruptiva' ou 'descontínua' (Fig.1). Uma vez desenvolvida, a tendência da resistência é permanecer estável. Se o fungicida em questão for removido ou usado com menor frequência, as populações de patógenos podem permanecer resistentes por muitos anos; um exemplo bem documentado é a resistência persistente de *Cercospora betae*, que causa mancha da folha em beterraba açucareira, aos fungicidas benzimidazóis na Grécia [21]. Às vezes, a recuperação gradual da susceptibilidade pode ocorrer, como a resistência de *Phytophthora infestans*, o patógeno da requeima da batata, aos fungicidas a base de fenilamidas [22]. Nestes casos, a resistência tende a voltar rapidamente se o uso do fungicida sem restrições for retomado, no entanto, a re-introdução controlada se mostrou útil em algumas situações.

Em algumas ocasiões, como no caso de fungicidas DMI e do fungicida ethirimol, a base de 2-amino-pirimidina, a resistência surgiu de modo menos repentino. Nestes casos, tanto o declínio do controle da doença como a diminuição da susceptibilidade das populações do patógeno, demonstradas por testes de monitoramento, se manifestam gradualmente, são parciais e ocorrem em graus variáveis. Este tipo de resistência é denominado 'quantitativo', 'multi-estágio', 'contínuo', 'direcional' ou 'progressivo' (Fig.1). Esta resistência é rapidamente revertida a uma condição de maior susceptibilidade sob circunstâncias nas quais o fungicida em questão é utilizado de modo menos intensivo e fungicidas alternativos são aplicados contra a mesma doença.

O aparecimento da primeira combinação fungicida - patógeno em uma região tem quase sempre sido acompanhado, por um comportamento paralelo em outras regiões onde o fungicida é aplicado em intensidade similar. A possibilidade do fungicida também encontrar resistência em outros patógenos alvos, dependerá de casos individuais. De modo geral, esta ocorre em outros patógenos alvo que possuem taxas comparáveis de multiplicação, desde que o fungicida seja empregado de modo igualmente intensivo.



Populações de patógenos que desenvolvem resistência a um fungicida tornam-se, automaticamente e simultaneamente, resistentes a outros fungicidas que são afetados pela mesma mutação gênica e pelo mesmo mecanismo de resistência. Geralmente, estes fungicidas possuem uma relação química clara com o primeiro fungicida, ou apresentam mecanismos fungitóxicos semelhantes. Este fenômeno é conhecido como 'resistência cruzada'.

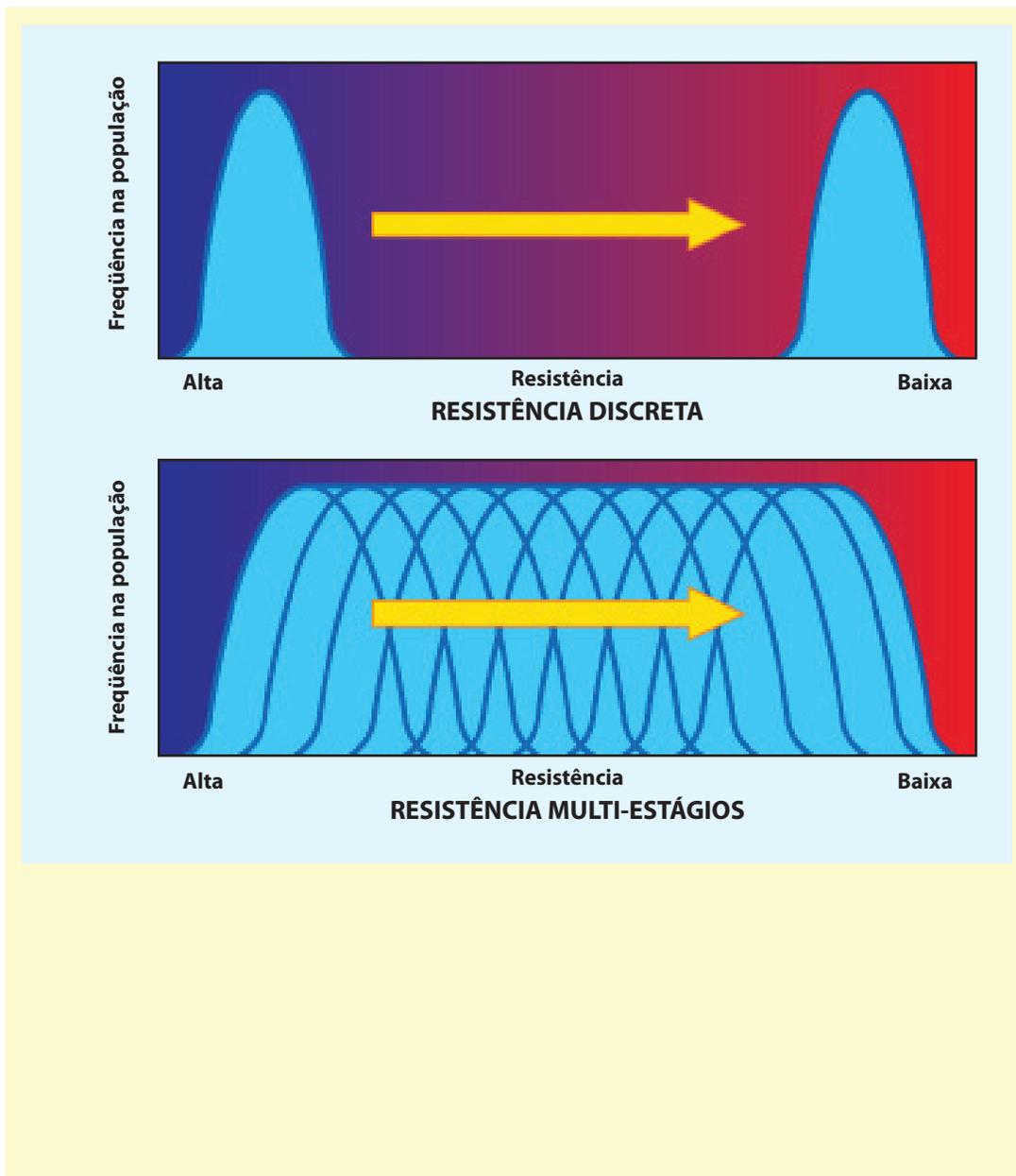
Por exemplo, linhagens de patógenos que apresentam resistência ao benomil são quase sempre altamente resistentes a outros fungicidas da classe dos benzimidazóis, como carbendazim, tiofanato metílico ou tiabendazol. Algumas vezes, a resistência cruzada é parcial, mesmo quando há maior atividade inerente de diferentes membros do mesmo grupo de fungicidas.

Existe um fenômeno oposto, a 'resistência cruzada negativa', na qual a mudança para resistência a um fungicida confere automaticamente susceptibilidade a outros fungicidas. Este fenômeno é muito mais raro, mas vários casos são bem caracterizados; um deles, envolvendo carbendazim e diethofencarb, tem importância prática e será discutido posteriormente.

Algumas linhagens patogênicas apresentam mecanismos de resistência separados para dois ou mais fungicidas não relacionados. Estes mecanismos de resistência se desenvolvem a partir de mutações que são selecionadas pela exposição a cada um dos fungicidas em questão. Este fenômeno é totalmente diferente da resistência cruzada na sua origem e mecanismo, e é usualmente denominado 'resistência múltipla'. Um exemplo é a ocorrência de linhagens de *Botrytis cinerea* que se tornaram resistentes aos benzimidazóis e às dicarboximidas.



Fig. 1
Os diagramas mostram distribuição bimodal e unimodal do grau de susceptibilidade que são características dos padrões discreto e multi-estágio do desenvolvimento de resistência. A cor azul indica população inicial suscetível, a cor vermelha, a população resistente subsequente.



ORIGENS DA RESISTÊNCIA

Uma vez desenvolvida, a resistência é herdada. É o resultado de uma ou mais alterações na constituição genética da população de patógenos. Há evidências circunstanciais, que não podem ser ignoradas, de que um gene mutante que causa a produção de um mecanismo de resistência específico, pré-existe em pequenas quantidades na população. Muito antes de um fungicida ter sido utilizado no campo, esta mutação não ofereceria nenhuma vantagem para o crescimento ou sobrevivência do organismo, e poderia até causar uma ligeira desvantagem. Por esta razão, a frequência do gene permaneceria muito baixa, provavelmente desaparecendo e reaparecendo espontaneamente várias vezes.

Mutações espontâneas deste tipo ocorrem continuamente em todos os organismos vivos. A taxa de mutação pode ser aumentada em muitas vezes no laboratório através da exposição do organismo à luz ultravioleta ou a agentes químicos mutagênicos e, desta forma, mutantes resistentes podem ser produzidos artificialmente. No entanto, não se pode assumir que estes mutantes artificiais sejam necessariamente idênticos em seu mecanismo de resistência ou em outros aspectos que poderiam aparecer no campo.

Tipicamente, um mutante resistente poderia existir na ordem de 1 para 1000 milhões de esporos ou outros propágulos do patógeno. Entre os sobreviventes de um tratamento com fungicidas, no entanto, a forma resistente apresentará uma proporção muito maior ('a sobrevivência do mais apto'). Apenas quando este atinge, por exemplo, a proporção de 1 para 100 ou mesmo de 1 para 10 esporos na população é que haverá dificuldades no controle da doença e cepas individuais poderão ser detectadas de imediato. Deste modo, o ataque óbvio de resistência é freqüentemente repentino, mas antes do seu aparecimento, a resistência já vinha crescendo insidiosamente a níveis nos quais não era detectável. Se um tratamento com fungicidas é muito efetivo, com poucos sobreviventes, a seleção será muito rápida. Se o fungicida for apenas 80% efetivo, após cada tratamento o número de variantes será concentrado apenas 5 vezes e o desenvolvimento da resistência ocorrerá de forma mais lenta.

Muitas deduções relativamente óbvias, mas importantes, que podem influenciar a avaliação de risco e o planejamento de estratégias para evitar o desenvolvimento de resistência, podem ser feitas ao se considerar este simples processo de mutação e seleção.

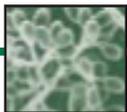


O acúmulo de mutantes resistentes aumentará quando a frequência de tratamento com um determinado fungicida for maior, pela presença de populações de patógenos que eram maiores antes do tratamento, e pela produção maior de esporos e tempo menor entre as gerações do patógeno.

O processo de seleção descrito acima é a teoria que se baseia em muitas análises genéticas de linhagens resistentes e susceptíveis, e da experiência em campo. No entanto, esta representa a forma mais simples de resistência, o padrão discreto descrito anteriormente, que também é denominado resistência do 'gene maior'. Apenas um tipo de mutação gênica é responsável pela resistência, e as formas suscetíveis e resistentes entram em classes muito distintas. Este padrão é característico de muitos dos principais grupos de fungicidas inclusive benzimidazóis, fenilamidas e dicarboximidas.

Acredita-se que o processo 'poligênico' de alteração genética, um pouco diferente do anterior, é a base do padrão de resistência 'quantitativa' ou 'multi-estágio'. Novamente, a resistência resulta da seleção de mutantes, mas neste caso, um número diferente de genes, cada um com um efeito relativamente menor, parece estar envolvido no processo. Quanto maior o número de genes que sofrem mutação para uma forma resistente, maior o grau de resistência. Este fenômeno poderia explicar a observação do desenvolvimento gradual de resistência e a faixa contínua de susceptibilidade que pode ser encontrada (Fig.1). Embora a teoria de resistência poligênica seja amplamente aceita, deve ser dito que as evidências genéticas para resistência poligênica em isolados no campo são fracas. Os exemplos de resistência contínua mais conhecidos e estudados na prática foram realizados com ódio em cereais, que são difíceis de ser estudados geneticamente e alguns dados são conflitantes [23-25]. Outras origens genéticas para resistência contínua são passíveis de serem imaginadas, por exemplo, um único gene pode sofrer mutação em uma série de códons diferentes produzindo alelos que causam diferentes graus de resistência.

Considerações mais detalhadas sobre a base genética de resistência aos fungicidas podem ser encontradas nas referências.



MECANISMOS DE RESISTÊNCIA

Esforços experimentais de grande monta foram feitos sobre este assunto, particularmente em laboratórios acadêmicos, mas ainda resta muito a fazer. A Tabela 2 mostra um resumo abrangente com informações atuais. Nós provavelmente temos uma boa compreensão dos mecanismos mais importantes de resistência aos fungicidas benzimidazóis, difenilamidas, carboxanilidas e fosforotiolatos. Mas não há informações sobre os fungicidas DMI, o que sugere que uma gama de mecanismos diferentes pode estar operando. Surpreendentemente, sabemos muito pouco sobre o mecanismo de resistência às dicarboximidas.

Muitos mecanismos de resistência são desconhecidos. Estes incluem: alteração bioquímica do sítio alvo, de modo que este apresenta perda de sua susceptibilidade; desenvolvimento de via metabólica alternativa, que evita o sítio alvo; degradação metabólica do fungicida; exclusão ou expulsão do fungicida.

O mecanismo de ação mais comum parece ser a alteração bioquímica do sítio-alvo do fungicida. Este mecanismo poderia explicar porque muitos produtos mais antigos não apresentaram problemas de resistência. Assim que os fungicidas mais antigos penetram na célula do fungo, eles agem como um inibidor genérico de enzimas afetando muitos sítios alvo (por esta razão estes fungicidas são às vezes chamados inibidores 'multi-sítios'). Sua ação é mais seletiva sobre os fungos do que sobre plantas e animais porque eles penetram e se acumulam mais rapidamente nos fungos. Muitos sítios em fungos teriam que sofrer mudanças simultaneamente para impedir a ação do fungicida. Geneticamente, a possibilidade disto acontecer é mínima e, de qualquer modo, um organismo com tantas alterações, dificilmente seria patogênico ou mesmo viável. Os casos ocasionais de resistência multi-sítios resultaram possivelmente de outros tipos de mecanismo que não envolvem sítios de ação.

Em contraste, a maioria dos fungicidas modernos parece agir primariamente em um único sítio-alvo e são freqüentemente denominados fungicidas de 'sítio-único' ou 'sítio-específico'. Portanto, apenas uma mutação em um único gene pode causar uma alteração em um sítio-alvo de modo a se tornar bem menos vulnerável ao fungicida. Presentemente, vários genes maiores foram isolados e caracterizados.



O modo pelo qual os sistemas poligênicos operam produzindo diferentes graus de resistência não são compreendidos com muita clareza. O grau de resistência relativamente baixo causado por cada um dos genes dificulta a determinação do mecanismo de resistência. No caso dos fungicidas DMI, existe alguma evidência de que a mutação de genes distintos pode ativar um número diferente de mecanismos de resistência que não são relacionados entre si, mas que podem agir simultaneamente e possivelmente de modo sinérgico.

É interessante observar que alguns poucos fungicidas que não são diretamente fungitóxicos, mas que atuam indiretamente afetando fatores de patogenicidade do patógeno ou da planta hospedeira, e.g. probenazol e triciclazol, não encontraram resistência. As razões para este fato não são muitas claras.

Tabela 2
Mecanismos de Resistência aos Fungicidas

Fungicida ou classe do fungicida	Mecanismo de resistência adquirida
Hidrocarbonetos Aromáticos	Desconhecido; resistência cruzada com dicarboximidas.
Organo-mercuriais	*Desintoxicação através de compostos ligantes.
Dodine	Desconhecido
Benzimidazóis	Sítio-alvo alterado (β -tubulina)
2-Amino-pirimidinas	Desconhecido
Kasugamycin	Sítio-alvo alterado (ribossomos)
Fosforotiolatos	Desintoxicação metabólica
Trifeniltinas	Desconhecido
Fenilamidas	Sítio-alvo alterado (RNA polimerase)
Dicarboximidas	Desconhecido; resistência cruzada com hidrocarbonetos
DMIs	* Efluxo aumentado; Sítio-alvo alterado; demanda alterada do produto do sítio-alvo; produção em excesso do sítio-alvo.
Carboxanilidas	Sítio-alvo alterado (succinato-ubiquinona oxidoreductase)

***Algumas dúvidas sobre ocorrência de alguns isolados no campo. As referências [29-31] contêm mais informações.**



MONITORAMENTO: LEVANTAMENTO DE DADOS

O termo 'monitoramento de resistência aos fungicidas', significa testar amostras de populações de patógenos-alvo do campo quanto ao grau de susceptibilidade a um ou mais fungicidas. Esta é uma área crucial da pesquisa sobre resistência, pois virtualmente todo o nosso conhecimento da distribuição e impacto da resistência no campo depende do monitoramento. O monitoramento foi originalmente conduzido no início dos anos 1960 para investigar a possível resistência de patógenos causadores de doenças em sementes de trigo e aveia e dos bolores verde e azul de frutos cítricos (ver Tabela 1). Nos últimos 25 anos um monitoramento muito maior tem sido realizado, principalmente na Europa, Estados Unidos e Japão.

O monitoramento pode ser feito para obter aviso precoce de uma situação de resistência iminente. No entanto, como foi discutido acima, a resistência de estágio único só se torna detectável de imediato em amostras coletadas no campo quando uma frequência relativamente alta de variantes resistentes (>1%) é atingida. O tratamento subsequente ou o tratamento subsequente e único não resultaria em controle normal. Portanto, um aviso precoce útil não poderia ser obtido, a não ser que um grande número de amostras, que na prática é de impossível obtenção, fosse testado (300 amostras seriam necessárias para que houvesse 95% de chance de detectar resistência na frequência de 1%). Com a resistência multi-estágio, linhagens parcialmente resistentes podem ser encontradas em alta frequência antes que ocorra perda do controle da doença. A detecção destas é factível, de modo que, neste caso, o monitoramento pode indicar o risco de desenvolvimento de resistência mais severa e que causaria perda do controle.

Outra importante razão para se fazer monitoramento é verificar se as estratégias de manejo estão funcionando. Isto envolve monitoramento regular de áreas extensas, uma operação de custos altos, mas que se justifica pelas situações de alto risco comercial. O monitoramento também é realizado em locais específicos para investigar reclamações de agricultores sobre uma aparente perda de performance do fungicida, e/ou para aconselhar a escolha de tratamentos futuros com fungicidas para um determinado local ou distrito.



Amostragem de oídio em cevada (*Erysiphe graminis*). As folhas com pústulas são removidas com uma tesoura, e os esporos são usados como inóculo para testes de susceptibilidade no laboratório. (U Ecker, Bayer)



Coleta de amostras de esporos de *Botrytis cinerea* em videiras com um aparelho de armadilha de esporos, portátil com pilhas. A aspiração deposita os esporos em uma placa contendo ágar com fungicida. (M L Gullino, Universidade de Torino)





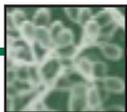
Armadilha cata-vento para esporos, montada no teto de um carro.

Esta tem sido usada para testar mudanças da susceptibilidade de populações aéreas de esporos de oídio em cereais. A armadilha contém pedaços de folhas tratadas com fungicidas. (Zeneca)

Muitas operações de monitoramento, que teriam sido competentes, não o foram por causa de resultados inconclusos devido à omissão de uma ou duas etapas extremamente importantes. A primeira destas etapas é o desenvolvimento antecipado de métodos de monitoramento e sua utilização para obtenção de dados basais das populações de patógenos antes que estas fossem expostas a quaisquer fungicidas novos de utilização abrangente. Esta avaliação inicial da faixa 'natural' de susceptibilidade, que pode ser considerável, é de grande ajuda para a interpretação de outros dados de monitoramento em termos de possíveis variações na susceptibilidade dos patógenos. Esta também assegura que uma amostragem e métodos de ensaios adequados tenham sido desenvolvidos e testados. Infelizmente, dados basais foram raramente levantados no passado, no entanto a indústria agroquímica, acertadamente, está dedicando mais atenção na obtenção destes dados antes de iniciar a comercialização do produto.

A segunda atividade crucial é monitorar a performance prática. O conhecimento do grau contínuo de efetividade da performance do fungicida no campo é surpreendentemente vaga e registrada inadequadamente, e mesmo assim, é um indicador crítico da ocorrência de resistência prática. Observações sistemáticas, ano a ano, devem ser realizadas na proporção de doenças que ocorrem em cultivos comerciais tratados e não tratados com o fungicida sob risco, também em quaisquer ensaios conduzidos em parcelas com repetições. Para confirmar o aparecimento da resistência prática, é essencial estabelecer uma correlação clara entre a incidência de biótipos resistentes e a deterioração da performance do fungicida no campo, tanto em termos de época como geográficos. A evidência para este último deve ser registrada e organizada adequadamente, e não apenas descrita.

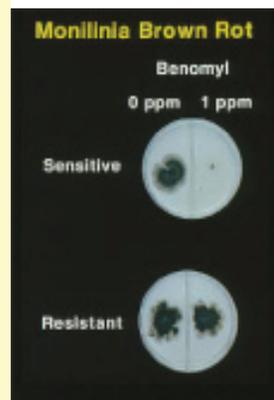
Grande experiência foi adquirida com relação à confiabilidade, à logística e aos custos de monitoramento [32]. Coleta de amostras representativas e realizadas na época correta são vitais. Contatou-se que a coleta de algumas amostras do patógeno no início da safra antes da aplicação do tratamento pode ser muito reveladora, se houver infecção suficiente. Observações de altos níveis de resistência após o tratamento podem, na realidade, ser um sinal de um controle bem sucedido, com as formas resistentes se concentrando em uma população sobrevivente pequena. É claro que problemas práticos



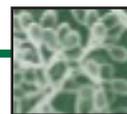
subseqüentes poderiam ocorrer se a população resistente persistisse e formasse um inóculo para o ano seguinte, mas este não é necessariamente o caso. Por exemplo, sabe-se que a resistência à dicarboximida diminui em safras sucessivas. O número e tamanho das amostras coletadas e o tratamento subseqüente antes de fazer o teste, também são itens que exigem planejamento cuidadoso. Os fatores neste caso são muito complexos para serem revistos aqui, mas foram discutidos em outro trabalho [32].

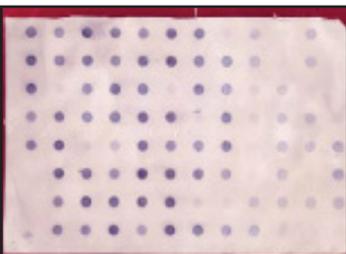
Métodos para testar a susceptibilidade devem ser capazes de dar resultados reais, quantitativos, reproduzíveis e compreensíveis de imediato. Métodos de padronização tem sido objeto de estudos da FAO e do FRAC, que publicaram detalhes sobre os métodos [33- 35]. A padronização permite que comparações sejam feitas entre resultados obtidos por diferentes centros de pesquisa. Por outro lado, a pressão para agir em conformidade com padronizações deve ser exercida com cautela. Se a diversidade de métodos produz resultados semelhantes, como geralmente se observa, esta diversidade, na realidade, aumenta a confiabilidade dos resultados. Há também o fato de que é freqüentemente difícil julgar as vantagens e problemas de métodos diferentes antes que vários anos de experiência com sua utilização tenham sido adquiridos. Situações diferentes podem ser mais bem avaliadas pela utilização de testes diferentes ou modificados.

Esforços estão sendo feitos, principalmente em laboratórios acadêmicos, para definir métodos bioquímicos ou imunológicos para detecção e medição da resistência. Algum progresso foi obtido no desenvolvimento de sondas de oligonucleotídeos para identificação de resistência a fungicidas benzimidazóis em *Botrytis cinerea*, *Venturia inaequalis* e *Rhynchosporium secalis* [36-38]. Estes métodos poderiam ser rápidos, sensíveis e baratos, mas seu valor na prática ainda não está bem definido. Para monitoramento confiável de uso geral, seria necessário estabelecer se um determinado mecanismo, gene ou alelo detectado tem significado prático e se este é o único mecanismo que apresenta significado prático. Sabe-se, por exemplo, que mais de um alelo de resistência está envolvido na resistência prática de *V. inaequalis* a fungicidas benzimidazóis, no entanto, considera-se factível solucionar este problema através da utilização de mistura de sondas apropriadas. Outra limitação possível, é que estes testes diagnósticos para resistência provavelmente demorariam muito tempo para ser desenvolvidos e se mostrarem



Teste de crescimento radial de duas linhagens de *Monilinia fructicola* (patógeno da podridão parda em espécies frutíferas) em placas de 'split' agar. (ver [34]) (C Smith, DuPont)



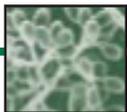


Teste experimental com sonda de oligonucleotídeos de DNA para determinação da susceptibilidade de *Rhynchosporium secalis* a carbendazim. A sonda biotinilada é revelada por uma enzima na forma de pontos azuis, os quais indicam linhagens suscetíveis. Linhagens resistentes não se ligam à sonda e não produzem reação colorida. (D W Hollomon e S J Kendall, IACR Long Ashton)

confiáveis, e portanto estariam à disposição para testes tarde demais para que possam ser realmente úteis no monitoramento prático. A detecção de DNA deve ser certamente uma ferramenta útil para estudos de pesquisa sobre a dinâmica de genes resistentes em populações no campo.

A interpretação de resultados de monitoramento mostrou-se difícil no passado e às vezes levou a previsões exageradas e enganosas de problemas de resistência. Houve exagero de significância prática para a ligeira variação na susceptibilidade entre amostras de campo, ou na detecção de biótipos resistentes a uma frequência baixa, ou após um período de seleção artificial. Isto surgiu, em parte, da falta de relatórios rigorosos e discussão detalhada dos resultados em trabalhos científicos, favorecendo relatórios verbais ou resumos condensados de encontros científicos. Em geral, não haja dúvidas de que monitoramento cuidadoso associado a bons dados basais e observação criteriosa da performance em campo tenham produzido muita informação de valor científico e prático, e que continuará produzindo.

Os programas internacionais para monitoramento de resistência aos inseticidas em larga escala foram organizados pela FAO e pela OMS [apud 39]. Programas deste porte não foram conduzidos para resistência aos fungicidas e é questionável se esquemas de tal magnitude seriam apropriados. No entanto, houve ocasiões no passado, e certamente haverá no futuro, nas quais programas de monitoramento da resistência aos fungicidas, coordenados internacionalmente, com publicações conjuntas dos resultados teriam valido a pena, e o FRAC seria uma organização adequada para tal feito. Até o presente, o programa de monitoramento mais abrangente para resistência aos fungicidas foi provavelmente o levantamento em toda a Europa de oídio em cevada e trigo organizado por alguns anos pela equipe da Universidade Técnica de Munique (Technical University of Munich) [40-42]





Resultados do programa de monitoramento em larga escala da resistência ao triadimenol de oídio em trigo na Europa. Valores são 'fatores de resistência' para 1993 (ou 1992 na Espanha), i.e. as taxas de concentração de fungicida necessárias para produzir 50% de inibição de uma amostra no campo e de um padrão selvagem da linhagem. (Mapa)

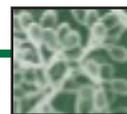
Grandes diferenças regionais foram encontradas, com resistências maiores no noroeste, onde o uso de fungicidas DMI tem sido mais intenso. Ref. [41].

Teste de segmento de folha em oídio de cevada. Os esporos de um isolado do campo são espalhados nos segmentos de plantas oriundas de sementes tratadas com diversas concentrações de etirimol. (Zeneca)

AVALIAÇÃO DO RISCO

Este é um assunto de grande importância para o fabricante de produtos químicos que pretende desenvolver um produto novo. O conhecimento do risco de ocorrência de resistência ajudará a determinar se o produto deve ser desenvolvido e introduzido no mercado, e se este for o caso, qual deverá ser a natureza e qual o rigor das estratégias de monitoramento e até quando o monitoramento deverá ser feito.

A possibilidade de que linhagens resistentes aos fungicidas existentes possam apresentar resistência cruzada com o produto em prospecção é determinada de imediato. A estrutura química do produto potencial, ou o seu modo de ação, se este for conhecido, pode ser semelhante a fungicidas existentes e deste modo determinar a possibilidade da ocorrência de resistência cruzada. Uma resposta mais direta pode ser obtida comparando-se o produto potencial contra isolados do patógeno-alvo em campo, que são conhecidos por sua resistência a outros fungicidas, e este procedimento, é atualmente, realizado de





Teste com planta inteira de linhagem susceptível de oídio em maçã (*Podosphaera leucotricha*).

Plantas não tratadas (esquerda) ou pulverizadas com 100 ppm de benzimidazol (direita). (Ref. [34]) (C Smith, DuPont)



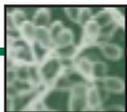
Teste com disco de folha de batata com *Phytophthora infestans* (patógeno da requeima da batata), com inóculo de esporos resistentes (esquerda) e susceptíveis (direita). Discos flutuam em solução de 1 ppm metalaxil. (Ciba)

modo rotineiro. Se a resistência cruzada não for encontrada em testes de laboratório, e se os ensaios em campo apresentarem-se uniformemente bem sucedidos, ainda resta o risco de seleção e o desenvolvimento de mutantes resistentes raros durante seu uso comercial. Este risco é impossível de ser avaliado com precisão, mas algumas pistas podem ser obtidas, o que permitiria uma grosseira, mas útil estimativa do risco em níveis baixos, moderados ou severos [43-45].

O conhecimento do mecanismo de ação do fungicida pode oferecer muitos dados. Por exemplo, um mecanismo que envolve a inibição da junção da tubulina poderia, por analogia com fungicidas benzimidazóis, ser considerado um indicador de alto risco, enquanto a ação em multi-sítios indicaria um risco relativamente baixo.

O potencial de mutação para resistência é mais bem estudado através do tratamento dos fungos-alvo com mutagênicos químicos ou luz ultravioleta, através da exposição das culturas tratadas ao novo fungicida, e isolando-se e testando-se os sobreviventes para resistência. Existe, agora, experiência considerável que sugere que o fracasso em se gerar mutantes resistentes em laboratório com capacidade de adaptação, é usualmente associado com a estabilidade de performance do fungicida no campo. Por outro lado, a produção imediata destes mutantes pode indicar problemas de resistência prática [46].

No entanto, a facilidade de produção de mutantes não é, de modo algum, um indicador totalmente confiável. Mutantes que resistem a fungicidas morfolínicos são facilmente obtidos em laboratório, mas problemas de resistência prática não ocorreram nos muitos anos de uso extensivo destes fungicidas [47]. Mutantes de vários fungos que eram resistentes aos fungicidas DMI foram obtidos imediatamente em laboratório, mas estes apresentavam taxa de crescimento e de esporulação reduzida e o seu grau de resistência era inversamente proporcional à sua patogenicidade. Em vista destes indicadores de redução da adaptação, a resistência prática não seria possível [48]. Subseqüentemente, esta resistência apareceu de fato, embora de modo relativamente lento. Em um estudo de avaliação de risco do novo fungicida fenilpirrólico, fludioxonil, linhagens resistentes de *Botrytis cinerea* foram obtidas em laboratório, e apresentaram resistência cruzada com dicarboximidas. No entanto, isolados em campo resistentes às dicarboximidas se mostraram susceptíveis ao fludioxonil, e este não selecionou para resistência à



dicarboximida, em experimentos no campo [49].

Portanto, a confiabilidade de experimentação genética na previsão de risco de resistência ainda é assunto para discussões, embora o ponto de vista consensual seja que estes ofereçam indicações úteis em conjunto com outras evidências. O grau de correlação entre a facilidade de produção de mutantes resistentes em experimentos mutagênicos e de cruzamento, sua adaptação e patogenicidade, e sua subsequente ocorrência em campo e a resistência prática é um tópico importante e interessante que merece mais pesquisas.

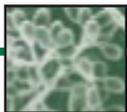
Um risco de resistência prática poderia ser esperado pela exposição repetida de gerações sucessivas de um patógeno a concentrações sub-letais de um fungicida, às vezes denominado 'training'. Esta abordagem foi utilizada para estudar a resistência potencial de *Phytophthora infestans* às fenilamidas. Linhagens resistentes poderiam ser obtidas *in vitro*, mas estas ou não eram patogênicas ou não podiam infectar plantas tratadas com fenilamidas.

A seleção de plantas de batata por 11 gerações não produziu linhagens resistentes [50]. Em contraste, exposição de um fungo relacionado a *P. infestans* a um agente químico mutagênico (uma nitrosoguanidina) produziu muitos mutantes resistentes às fenilamidas, linhagens virulentas que poderiam infectar plantas tratadas [51]. Estes resultados diferentes sugerem que mutação induzida física ou quimicamente pode ser mais reveladora que o 'training' em estudos de risco de resistência. Provavelmente, isto ocorre porque populações iniciadas em laboratório são muito pequenas para conter a gama de mutantes espontâneos que ocorre no campo. No entanto, quando agentes mutagênicos são empregados é importante tomar precauções para evitar o risco de liberar linhagens resistentes em plantas cultivadas hospedeiras no local. Mais pesquisas comparando mutagênese e 'training' como ferramentas de previsão são justificáveis com relação ao desenvolvimento na prática da resistência discreta e multi-estágio.

O risco básico da mutação para resistência, como é mostrado nos estudos discutidos acima e/ou através da detecção no campo, difere marcadamente entre classes de fungicidas, e pode ser denominado 'risco fungicida'. O potencial para mutação para resistência de um determinado fungicida parece variar muito menos entre diferentes gêneros ou espécies



de fungos-alvo do que entre classes de fungicidas. No entanto, o risco de seleção subsequente de um mutante resistente depende muito da doença-alvo, e para descrevê-la se utiliza o termo 'risco de doença'. Uma variedade de fatores biológicos e de manejo de doenças relacionadas está envolvida no 'risco doença' que podem agir conjuntamente de maneira aditiva [2, 43, 44]. Um 'risco doença' mais alto está associado a um ciclo de vida mais curto e esporulação mais abundante pelo patógeno, e com o isolamento de populações do patógeno impedindo o ingresso de formas suscetíveis. Este risco está também associado com a necessidade de aumentar a repetição de aplicações do fungicida, e com áreas maiores e a predominância da utilização do fungicida. Mencionando uma comparação simples, a resistência aos fungicidas benzimidazóis desenvolveu-se muito mais lentamente na mancha ocular em cereais, onde o patógeno (*Pseudocercospora herpotrichoides*) geralmente tem apenas uma geração por ano e onde apenas uma aplicação do fungicida foi feita por ano, do que em oídio em pepino (*Sphaerotheca fuliginea*) que tem muitas gerações curtas e esporulação abundante, requer tratamentos repetidos com fungicidas, e ocorre em ambientes de casas de vegetação fechadas. O modo pelo qual o 'risco fungicida' e o 'risco doença' se combinam para determinar o risco geral da resistência prática encontra-se ilustrado na Fig. 3.



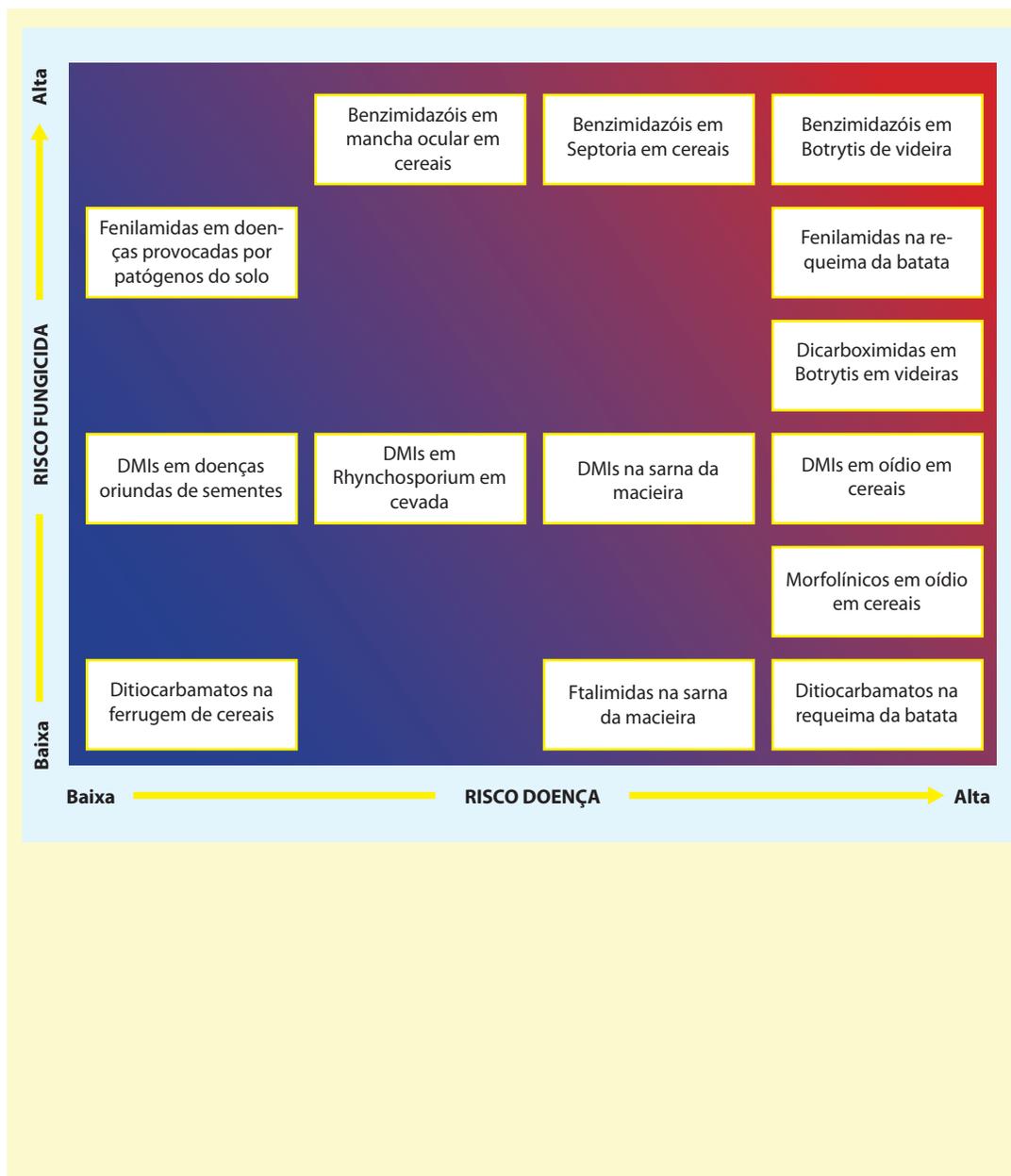


Diagrama matricial para exemplificar como os riscos de resistência, separados e muitas vezes com graus distintos, estão associados com o uso de uma determinada classe de fungicidas, e com o controle de uma determinada doença-alvo. As estimativas são aproximadas e baseadas na experiência atual. A cor azul indica risco menor e a vermelha, risco maior.



ESTRATÉGIAS DE MANEJO

Argumento teórico, evidência experimental, e experiência prática indicam que o desenvolvimento da resistência é favorecido grandemente pelo uso contínuo de um único fungicida com mecanismos de ação específicos. Por outro lado, sua utilização ocasional intercalada com o uso de produtos que não são relacionados dificilmente levará a qualquer tipo de problema. Na prática, no entanto, as estratégias devem combinar conservação de longo prazo da efetividade do fungicida sob risco com a quantidade de uso que seja suficiente tanto para satisfazer o fazendeiro como para prover um retorno razoável para o fabricante. Projetar e implantar um programa bem equilibrado, não é uma tarefa fácil.

As estratégias devem ser aplicadas uniformemente para se obter um benefício biológico completo e também assegurar que qualquer desvantagem comercial de curto prazo e vantagens de longo prazo sejam compartilhadas com todos os fabricantes do mesmo grupo de fungicidas. Portanto, para que qualquer estratégia tenha chance de se tornar bem sucedida, esta deve ser arquitetada de comum acordo e dependerá do comprometimento de todas as empresas envolvidas para que seja implementada. O fazendeiro também deve compreender e considerar a estratégia aceitável. Atingir este objetivo, com base em dados e compreensão limitados do fenômeno é o difícil e principal alvo do FRAC.

As abordagens que foram feitas para os diferentes grupos de fungicidas serão discutidas adiante, consideraremos inicialmente e brevemente o conjunto de estratégias para o manejo da resistência que estão disponíveis. Embora discutidos individualmente, a utilização integrada de combinações de diferentes estratégias é factível, benéfica e freqüentemente implementada.

1. Não empregue produto isoladamente. Aplique o produto em mistura com um ou mais fungicidas de tipos diferentes, ou como um componente em rotação ou alternância de diferentes tratamentos com fungicidas.

Os compostos 'companheiros' ou 'parceiros' aplicados em qualquer uma destas formas diluirão a pressão de seleção exercida pelo fungicida 'sob risco' e inibirão o crescimento de qualquer biótipo resistente que eventualmente se desenvolva. O composto 'companheiro' pode ser um composto mais antigo, com ação em sítios múltiplos, e baixo risco de indução de resistência. Este pode ser um fungicida que atua em um único sítio que não se relaciona com seu parceiro através de resistência cruzada ou (na ausência de resistência conhecida) pelo modo de ação semelhante. O emprego de mistura de dois fungicidas



que possuem ação em sítio único pode apresentar risco de seleção de linhagens com resistência dupla. No entanto, as chances de ocorrência simultânea de duas mutações devem ser muito pequenas quando comparadas com aquelas para o aparecimento de uma única mutação (e.g. 10⁻¹⁸ ao invés de 10⁻⁹). Desenvolvimento consecutivo de resistência pode ocorrer, mas parece muito mais provável que este desenvolvimento ocorra se estes dois componentes fossem utilizados separadamente e seqüencialmente. Estes tipos de estratégias são largamente recomendados pelas indústrias e também por empresas de consultorias. Os fabricantes têm favorecido o uso de misturas formuladas de fungicidas ('pré-preparadas'). Se um fungicida sob risco não é comercializado isoladamente, a utilização da mistura é a única opção para o fazendeiro e a implementação da estratégia estará assegurada. Além disso, o controle de patógenos requer apenas um ou dois tratamentos por ano de modo que a abordagem rotacional não é apropriada. As misturas, claro, também são comercializadas para outros propósitos, tais como a ampliação da faixa de patógenos que pode ser controlada ou o incremento do controle através do aumento da duração da proteção. Questões difíceis, como qual a taxa de aplicação seriam apropriadas para cada componente da mistura, já foram temas de debates freqüentes. Uma relativa diminuição das taxas recomendadas separadamente é feita com freqüência para manter os custos baixos. Decididamente, é importante manter o composto 'companheiro', se este for um material mais antigo, a um nível no qual este ainda exerça uma ação independente efetiva.

Vários modelos matemáticos foram publicados sobre a previsão da taxa de desenvolvimento de resistência em relação a diferentes regimes de aplicação de fungicidas, e são discutidos nas referências [44, 52, 53]. Estas revelam que os dois princípios básicos fundamentais do manejo de resistência são a redução da taxa de crescimento de ambos os tipos, susceptíveis e resistentes, e a redução da taxa de crescimento do tipo resistente com relação ao tipo susceptível [53]. A maioria das estratégias que são empregadas envolve um ou ambos efeitos. Todos os modelos indicam que o uso de misturas e rotação pode retardar, mas não prevenir o desenvolvimento de variantes resistentes. Os modelos favorecem uma ou outra destas abordagens em graus distintos, dependendo das diversas assunções que foram incorporadas.



Dados experimentais relacionando a efetividade das estratégias de mistura e rotação são limitados. Estudos em câmaras de crescimento e túneis de plástico com *Phytophthora infestans*, ou em um caso de *Pythium aphanidermatum*, mostraram que aplicações de misturas de fungicida a base de fenilamidas com mancozeb, ou mancozeb mais cimoxanil reduziram o desenvolvimento de resistência às fenilamidas, quando comparados com os resultados da aplicação das fenilamidas isoladamente [2, 54, 55, 56].

Enquanto estudos como estes, em pequena escala, realizados em condições controladas e com inóculos preparados, podem dar resultados claros e reproduzíveis, existe também a necessidade de se testar estratégias contra as populações bem maiores e diferentes que ocorrem no campo.

Experimentação no campo com estratégias de manejo da resistência são particularmente difíceis, requerendo parcelas grandes, com repetição, e tratamentos e avaliações por muitos anos sucessivos. A variação das condições de infecção e pressão da doença de um ano para o outro, a disponibilidade irregular de amostras adequadas do patógeno, ingresso de inóculo externo na área experimental e outras dificuldades freqüentemente levam a resultados não conclusivos. Um experimento em campo com *Cercospora beticola* mostrou que alternar benomil e um fungicida a base de estrôncio retardava o desenvolvimento de resistência ao benomil [21]. Em vários estudos com oídio de cereais (*Erysiphe graminis* f. sp. *tritici* e *hordei*), foi observado que a aplicação de mistura de fungicidas triazóis com morfolínicos ou amino-pirimidinas retardava o desenvolvimento de resistência de um ou de ambos fungicidas aplicados, o que não ocorria após aplicações seqüenciais de cada fungicida isoladamente [57-60]. Os efeitos da alternância de fungicidas foram menos regulares, resultando em benefício similar ou pequeno benefício de acordo com este estudo em particular.

Mostrou-se que o desenvolvimento de resistência de *Botrytis cinerea* a dicarboximidas em morangos cultivados em túneis e de *Polyscytalum pustulans* e *Helminthosporium solani* em batatas aos tiabendazóis era retardado pela aplicação de certas misturas de fungicidas [61, 62]. Experimentos com oídio em videiras (*Uncinula necator*) tratadas com mistura de triadimenol com enxofre ou dinocap com cerca da metade das taxas na concentração que são aplicadas normalmente, não mostraram diminuição da evolução da resistência ao triadimenol; no entanto, alternância nas taxas de concentração integral realmente reduziu o desenvolvimento de resistência [63]. No geral, experimentos no



campo parecem corroborar a adoção de estratégias de misturas e rotação de fungicidas, mas como existem algumas inconsistências e a faixa de doenças e fungicidas que apresentaram resultados positivos é de certa forma limitada, a realização de um maior número de trabalhos deve ser encorajada.

A experiência prática também sugere que ambas estratégias de mistura e rotação de fungicidas retardam o desenvolvimento de resistência e exemplos serão discutidos adiante. No entanto, avaliações conclusivas completas destas estratégias em escala comercial são difíceis de conduzir porque áreas comparáveis sem aplicação das estratégias são raras.

2. Restrinja o número de tratamentos aplicados por safra, e aplique apenas quando for estritamente necessário. Use outros fungicidas subsequente.

Esta abordagem, do mesmo modo que a rotação, reduz o número total de aplicações do fungicida sob risco, e portanto deve reduzir a seleção em alguma extensão. Pode também favorecer o declínio de linhagens resistentes que apresentam déficit de adaptabilidade. No entanto, os tratamentos que ainda são aplicados consecutivamente, geralmente coincidem com os estágios mais ativos de epidemias, quando a pressão de seleção está no seu nível mais alto.

Portanto, qualquer atraso na resistência pode não ser proporcional à redução no número de pulverizações. Por outro lado, uma quebra substancial na utilização de fungicidas quando o patógeno ainda está se multiplicando pode permitir um reaparecimento de formas mais suscetíveis. Exemplos serão considerados mais adiante

3. Mantenha a dose recomendada pelo fabricante.

Por muitos anos e em algumas ocasiões, os fazendeiros diminuíram as taxas de aplicação de fungicidas em condições nas quais a pressão da doença era normalmente baixa, ou quando os riscos de perdas financeiras por performance reduzida não eram muito grandes. Os serviços de consultoria e institutos de pesquisa, na busca de métodos com menor emprego de insumos por razões econômicas e ambientais, estavam, então, conduzindo experimentos com doses reduzidas e recomendando sua utilização em certas situações. Por outro lado, o FRAC conserva-se firme na posição de que as doses recomendadas devem ser mantidas, não só porque estas manterão o fator de segurança

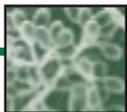


intrínseco e assegurarão os níveis de segurança declarados sob uma abrangente faixa de condições, mas particularmente, porque o FRAC considera que a redução da dose pode aumentar o desenvolvimento de resistência.

No ponto de vista do autor, a posição referente aos efeitos de redução da dose no desenvolvimento de resistência ainda não está esclarecido de modo algum. Os modelos mencionados acima indicam que a diminuição da dose de um fungicida sob risco pode retardar o desenvolvimento da resistência codificada por gene maior através da efetividade geral, do aumento do número de sobreviventes susceptíveis e conseqüentemente, diminuindo a velocidade da seleção de formas resistentes que podem sobreviver a doses integrais.

Com relação à resistência multi-estágio, no entanto, tem-se argumentado que a diminuição da dose pode aumentar o desenvolvimento da resistência através do favorecimento de formas com nível baixo de resistência que poderiam ser inibidas pela dose integral. As formas com nível baixo de resistência poderiam, então, sofrer mutação ou através de recombinação sexual produzir níveis mais altos de resistência. Na prática, as doses que, na realidade, atingem os organismos-alvos variam grandemente no espaço e tempo, produzindo misturas muito complexas de diferentes seqüências de exposição. Portanto, poderia ser igualmente argumentado que a diminuição da dose pode retardar a resistência multi-estágio através da aplicação de uma faixa de concentrações pré-reduzidas que não providenciaria os degraus para que pressão de seleção subisse a níveis mais altos.

Os dados experimentais relativos a doses diferentes são limitados e confusos. Em um experimento em câmara de crescimento, a seleção para resistência aos fungicidas triazóis de oídio de cevada diminuiu através da redução das concentrações do fungicida [64]. Ressalta-se que, no campo, o trabalho é mais difícil de ser conduzido, em parte porque os graus de efetividade, que devem ser críticos, variam muito entre safras e ao longo de uma safra. Em alguns experimentos conduzidos pelo autor e colaboradores, taxas decrescentes de aplicação pareciam ter reduzido o desenvolvimento de resistência ao triadimefon em oído em cevada [65], mas em outros experimentos com *Botrytis* em morangos e mancha ocular em trigo a alteração de doses do fungicida fez pouca diferença no desenvolvimento da resistência [61, 66]. Quando uma mistura de benomil-mancozeb foi aplicada para controlar a sarna da macieira, o desenvolvimento da resistência ao



benomil foi retardado através da redução da concentração de benomil e aumento da concentração de mancozeb [67]. Outro trabalho mais recente indicou que dividindo a taxa de aplicação de triadimenol pela metade aumentou-se o desenvolvimento da resistência de oídio em videira na França [63], e que aplicações subdivididas (dose mais baixa, mas mais freqüente) da mistura fenpropimorph e fenpropimorph-propiconazol levaram a diminuições significativas da susceptibilidade de oídio em trigo ao fenpropimorph na Alemanha e na Holanda [68, 69]. No entanto, a redução da dose de fenpropimorph não afetou a susceptibilidade de oídio em cevada no Reino Unido.[70].

Portanto, existem evidências que suportam o ponto de vista do FRAC relativo aos perigos de reduzir a dose, particularmente no caso de fungicidas DMI e morfolínicos. No entanto, alguns destes dados se referem especificamente a esquemas de aplicações subdivididas. É importante distinguir os esquemas das aplicações subdivididas conduzidos em cronogramas de periodicidade normais, de modo que a dose total por safra seja reduzida. Esta última é uma abordagem que deve apresentar menor risco de resistência do que o emprego mais freqüente das aplicações subdivididas, mas é claro, apresenta um risco maior de diminuição geral do controle da doença. Ainda não está claro se na prática, resistência por um gene maior e resistência poligênica respondem de modos distintos às alterações na dose. Há necessidade urgente de muito mais estudos neste importante tópico dos efeitos da dose no desenvolvimento da resistência para que se possa obter uma base mais sólida para recomendações aos agricultores.

4. Evite utilização para erradicação.

Uma das vantagens dos fungicidas sistêmicos é que estes podem erradicar ou curar as infecções existentes. Esta propriedade auxilia seu uso em situações limiaries, nas quais aplicações são feitas apenas quando certa quantidade de doença, economicamente aceitável, já se desenvolveu, de modo a prevenir que sua dispersão. No entanto, evitar a utilização de fungicidas sistêmicos desta maneira, já foi recomendado em duas instâncias diferentes como estratégia anti-resistência.

O FRAC recomenda que o uso de fenilamidas para erradicação seja evitado, pois estas, agora, são sempre aplicadas no controle de doenças em folhas em misturas associadas com um fungicida multi-sítio 'companheiro'. Este último não age como um erradicante,



de modo que as fenilamidas estão agindo isoladamente quando a mistura é aplicada em infecções existentes. Evitar erradicação pode possivelmente retardar a resistência por razões de aplicação mais amplas. Esperar que uma população limiar do patógeno apareça, geralmente implica que muitas lesões esporulantes (ocupando até 5% da área foliar) são expostas ao fungicida. A oportunidade para seleção nesse caso seria muito maior do que se o fungicida tivesse sido aplicado de modo profilático para manter a população permanentemente baixa.

Presumivelmente, foi com este risco em mente que o FRAC desencorajou a utilização de DMIs em algumas culturas frutíferas. Até onde vai o conhecimento do autor, não existe evidência experimental, comparando o risco de resistência de cronogramas profiláticos com programas baseados em população limiar, e pesquisa nesta área seria útil.

5. Manejo integrado de doenças.

Este é um aspecto particular do conceito geralmente referido como MIP (Manejo Integrado de Pragas). O uso integrado de todos os tipos de medidas contra doenças em plantas cultivadas não é só altamente desejável no campo econômico e ambiental, como também é uma estratégia importante para evitar ou retardar a resistência aos fungicidas. O uso de variedades de plantas resistentes a doenças, agentes de controle biológico e práticas apropriadas de higiene, como rotação de culturas e remoção de partes doentes em culturas perenes, reduz a incidência de doenças e permite a utilização mais espaçada de fungicidas, e diminui a seleção de formas resistentes aos fungicidas. Da mesma forma, a aplicação de fungicidas reduz o risco de desenvolvimento de tipos patogênicos com virulência alterada e o conseqüente desaparecimento de variedades resistentes a doenças.

Infelizmente, métodos que não empregam compostos químicos no controle de doenças são freqüentemente fracos ou não estão disponíveis, de modo que a aplicação de fungicidas é predominante ou mesmo a única medida contra muitas doenças (requeima da batata, oídio em videiras, Mal de Sigatoka em bananas, cárie em trigo, para citar alguns).

A situação está melhorando lentamente. Por exemplo, a recente introdução de muito mais variedades de cevada com o gene *mlo* resistente ao oídio no Reino Unido permitiu que fungicidas fossem usados mais espaçadamente no controle desta doença [71]. A abordagem menos intensiva do manejo de culturas aráveis que está em pesquisa em



muitos países [72] também deve auxiliar no combate à resistência aos fungicidas.

6. Diversidade química.

A disponibilidade de uma variedade de diferentes tipos de fungicidas para controle de cada uma das principais doenças em plantas cultivadas é altamente benéfica, tanto para o meio ambiente como para superar problemas de resistência. O uso continuado de um ou poucos tipos de compostos ao longo de muitos anos apresenta um risco muito maior de efeitos colaterais e favorece a resistência dos organismos-alvo. Portanto, é crucial que invenções químicas e desenvolvimento de novos produtos sejam mantidos. Afortunadamente, as autoridades responsáveis por registros de produtos químicos estão sinalizando que estão dispostos a aceitar diversidade, desde que os novos compostos mantenham padrões de segurança. Um novo fungicida não tem que ser necessariamente superior aos existentes para ter valor. Este tem que ser efetivo e, no contexto de resistência, deve agir contra

linhagens que são resistentes aos fungicidas existentes. Esta última propriedade é usualmente associada com novos modos de ação, e idealmente deveria apresentar mais de um sítio de ação para diminuir o risco de evolução da resistência ao novo fungicida. Porém, o desenvolvimento de novos membros de fungicidas altamente ativos, pertencentes à classe de fungicida existente, que retêm o mesmo mecanismo primário de ação, pode ser de alguma utilidade no manejo da resistência. Isto pode ser exemplificado pelo mais novos fungicidas triazóis, como o tebuconazol, que são mais potentes em geral e contra os quais fatores de resistência menores são exibidos [41, 73]. Sua introdução parece ter diminuído, em certa extensão os problemas de resistência aos triazóis de oídio em cereais.

A retirada de fungicidas, por exemplo, captafol e binapacril, por razões de segurança, tem sido necessária de tempos em tempos, mas reduziu as opções de estratégias para se evitar resistência. Espera-se que novas baixas de registros não ocorram. Restrições para a utilização de etilenobisditiocarbamatos (EBDCs), como mancozeb, já operam em muitos países e possivelmente estas restrições podem se tornar mais comuns e severas. Este é um prospecto preocupante com relação ao manejo de resistência aos fungicidas. É de se notar que na Suécia produtos com base apenas em EBDCs foram proibidos



Oídio em pepino causado por *Sphaerotheca fuliginea*. As folhas saudáveis estavam na planta tratada com dimethirimol via raízes. Neste caso, a população de oídio era susceptível ao dimethirimol, mas tornou-se resistente rapidamente em muitos países. (Zeneca)



recentemente, enquanto produtos contendo EBDCs junto com outros fungicidas ainda são comercializados e utilizados.

IMPLEMENTAÇÃO DE ESTRATÉGIAS DE MANEJO

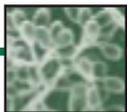
Enquanto a pesquisa do setor público e as organizações de consultoria têm contribuído muito para o estabelecimento de medidas contra a resistência aos fungicidas, a indústria agroquímica tem que arcar com a principal responsabilidade de planejar e implantar estas medidas, incluindo é claro, seus riscos financeiros.

Quando a resistência aos fungicidas surgiu como um problema de grande monta, os fabricantes envolvidos tiveram que agir da melhor maneira a seu alcance contra uma situação imprevista.

A resistência aos fungicidas benzimidazóis surgiu em 1969-70, apenas um ou dois anos após sua primeira introdução. As empresas adotaram uma abordagem discreta, atendendo as reclamações com auxílio de consultorias externas e colocando avisos gerais sobre a existência de linhagens resistentes e avisos se isentando de responsabilidades no rótulo e bula do produto. Os resultados de monitoramentos ou estudos conduzidos, naquela época pelas empresas, não eram publicados havia 10 anos, e nenhuma recomendação sobre manejo de resistência havia sido publicada.

A resistência ao dimethirimol apareceu inicialmente na Holanda em 1970, no segundo ano de uso. Essa situação, com o uso quase universal e durante o ano todo de um fungicida sistêmico, altamente específico para controlar oídio em pepino, com vigorosa esporulação, em casas de vegetação, foi o cenário ideal para o desenvolvimento de resistência. A empresa montou rapidamente um programa de monitoramento sistemático, obtendo clara evidência de resistência prática, retirou o produto de circulação em regiões afetadas e publicou dados relevantes [74].

Sinais de resistência em oídio em cevada a composto relacionado ao ethirimol foram encontrados subseqüentemente no Reino Unido, e o mesmo fabricante publicou dados novamente, bem como o Instituto de Melhoramento de Plantas [Plant Breeding Institute] (PBI) em Cambridge [75,76]. Com consultoria do PBI, a empresa introduziu a estratégia de



retirar o produto para uso em cevada de inverno para interromper seu ciclo de utilização por um ano.

Esta operação durou cerca de cinco anos e aparentemente deu resultado, pois a resistência, demonstrada por vários monitoramentos não piorou e um grau eficaz de controle da doença em cevada de primavera (naquela época a cultura mais importante) foi mantido. Quando uma gama mais ampla de tratamentos alternativos entrou em uso no final dos anos 1970, a aplicação do composto em cevada de inverno foi re-introduzida e o nível de resistência diminuiu [77]. Como a empresa envolvida era a única fabricante dos dois fungicidas a base de pirimidina, foi possível iniciar e implantar ativamente grandes mudanças no emprego de estratégias de modo uniforme e sem depender de outras empresas.

Não se encontrou uma rápida solução para os grandes problemas de resistência aos fungicidas carboxanilidas morfolínicos, introduzidos na mesma época que os fungicidas benzimidazóis e 2-amino-pirimidinas. Entretanto, em 1980, uma vigorosa resistência ao metalaxil, um fungicida relativamente novo contra oomicetos ocorreu em certos países, e sinais de resistência às dicarboximidas também começaram a aparecer. Esta situação provocou crescente preocupação e fez com que um grupo de cientistas da indústria, que estavam fazendo um curso sobre resistência aos fungicidas em Wageningen em 1980, propusessem a formação de um Grupo intra-empresas que cooperaria na investigação de problemas de resistência e estabelecimento de medidas para contra atacá-los. Na reunião em Bruxelas, em 1981, patrocinada pelo GCPF (antigo GIFAP), representantes das empresas acordaram uma pré-constituição do *modus operandi* do FRAC.

Desde então, o FRAC tem sido muito ativo em compartilhar informação confidencial das empresas na incidência de resistência, no planejamento de estudos relevantes, com insumos acordados pelas empresas, e na divulgação de recomendações consensuais para as indústrias agroquímicas, consultores e fazendeiros. [78, 79]. O Comitê também apoiou, em conjunto com a FAO, cursos sobre manejo de resistência aos fungicidas em países em desenvolvimento, produziu um tutorial de slides de 35 mm [slides], organizou workshops nos Estados Unidos, e em conjunto com o Comitê de Ação contra a Resistência a Inseticidas [Insecticide Resistance Action Committee], produziu um vídeo educacional “O





Folhas de macieira com lesões provocadas pela sarna que é causada por *Venturia inaequalis*.

A resistência aos benzimidazóis e dodine causou problemas consideráveis no controle desta doença.

(K J Brent)

Paradoxo da Resistência” que está disponível em vários idiomas. Eventualmente, o FRAC buscou informações e consultoria de cientistas do setor público, mas é essencialmente uma organização industrial.

O FRAC decidiu operar através de grupos de trabalho, um para cada classe de fungicidas para as quais se conhece resistência, e que são fabricados por mais de uma empresa ou que têm um fabricante potencial com produto em desenvolvimento. Existem quatro grupos de trabalho conduzindo trabalhos com fungicidas benzimidazóis, fenilamidas, dicarboximidas, e inibidores da biossíntese de esterol (IBEs, que incluem DMI e morfolínicos). Recentemente, o FRAC decidiu formar mais um Grupo de Trabalho para conduzir trabalhos com o novo fungicida a base de anilino pirimidinas. Os resultados dos grupos de trabalho serão discutidos resumidamente nas seções a seguir.

Benzimidazóis

Infelizmente, este Grupo foi formado mais de 10 anos depois do estabelecimento da resistência a esta classe de fungicidas. A esta altura, muitos do grande número de espécies de patógenos-alvo havia produzido populações notavelmente resistentes, que eram em geral, 100-500 vezes menos suscetíveis do que as populações originais. Estas populações resistentes estavam associadas a vários problemas de controle de doenças que surgiram em várias culturas em muitos países. A extensão do desenvolvimento da resistência dependia em grande parte da pressão da doença e da intensidade do uso de benzimidazóis.

No norte da França o controle de *Botrytis* em videiras com fungicidas benzimidazóis deteriorou rapidamente durante os anos 1970, enquanto no sul da França e Itália estes fungicidas ainda eram efetivos contra *Botrytis* em videiras e eram empregados em alternância com outros tipos de fungicidas [13].

O monitoramento para resistência aos benzimidazóis tem sido basicamente conduzido independentemente por organizações do setor público e relatos de novos casos continuam a aparecer. Enquanto muitos patógenos se adaptaram rapidamente a fungicidas benzimidazóis, por exemplo, *Botrytis* spp., outros demoraram dez anos antes que fossem detectados (p. ex. *Pseudocercospora herpotrichoides*, que causa mancha ocular em cereais [20]) ou mesmo 15 anos (p. ex. *Rhynchosporium secalis*, que causa escaldadura em cevada [80]).



Ao longo dos anos, as empresas envolvidas isoladamente e serviços de consultoria têm encorajado, com vigor, o uso de misturas ou alternância com fungicidas não benzimidazóis.

Freqüentemente esta ação era realizada tarde demais. Geralmente, quando a resistência aos benzimidazóis já está estabelecida, ela se torna persistente. A principal exceção ocorre no controle de Sigatoka negra, no qual a resistência aos benzimidazóis declina depois que a sua utilização é interrompida, para que se re-introduza uma combinação ou alternância com outro fungicida, que se provou efetiva. [13].

Um exemplo de utilização antecipada da estratégia do emprego de misturas é a aplicação de benzimidazóis para controlar mancha ocular por *Cercospora* em amendoim nos Estados Unidos. No estados do sudeste, onde só se utilizava benomil, a resistência prática apareceu rapidamente. No Texas, onde misturas de benzimidazóis - mancozeb eram usadas desde o início, não houve desenvolvimento de resistência exceto em um ensaio em parcelas no qual um benzimidazol foi aplicado isoladamente e repetidamente [13]. O Grupo de Trabalho do FRAC tem apoiado a utilização de misturas ou alternância de fungicidas de modo geral, mas aparentemente, não fez nenhum tipo de recomendação específica, nem iniciou projetos de monitoramento.

A comercialização de fungicidas benzimidazóis ainda é considerável, apesar da incidência abrangente da resistência. Na ausência de dados, é difícil dizer qual a extensão de efetividade dos fungicidas benzimidazóis atualmente em uso e se sua utilização na escala atual é totalmente justificável. A aplicação de fungicidas benzimidazóis em populações resistentes às vezes agrava a doença. [81]. Um levantamento completo, e recente relativo ao uso corrente e efetividade de fungicidas benzimidazóis, certamente teria grande valor.

Uma abordagem especial e interessante para se superar a resistência aos benzimidazóis é a aplicação da mistura do benzimidazol carbendazim, com diethofencarb no controle de *Botrytis* em videiras e outras culturas. Diethofencarb apresenta resistência cruzada negativa com relação aos benzimidazóis. Notavelmente, este composto inibe apenas linhagens do patógeno-alvo que são resistentes aos benzimidazóis e não afeta as linhagens suscetíveis a benzimidazóis. Na prática, a mistura formulada carbendazim - diethofencarb



Bolor verde e azul em laranjas causado por *Penicillium digitatum*. A resistência aos fenóis, benzimidazólicos e sec-butilamina tem causado problemas, mas o advento de novos fungicidas e a adoção de programas de manejo da resistência permitiram que controle satisfatório fosse mantido de forma geral. (J W Eckert, Universidade da Califórnia)



produziu um bom controle de Botrytis, não importando se as populações do patógeno fossem resistentes aos benzimidazóis ou não. No entanto, o desenvolvimento e dispersão de linhagens resistentes a ambos fungicidas estão causando alguns problemas [82, 83].

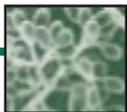
Fenilamidas

Estes fungicidas foram introduzidos pela primeira vez em 1977. Diferentemente de outros fungicidas sistêmicos, eles agem contra patógenos oomicetos. Além disso, eles são altamente específicos com relação a este aspecto, não apresentando nenhum efeito sobre outras classes de fungos.

Em 1980 ocorreram os primeiros casos de resistência, repentina e séria, contra metalaxil aplicado em pepinos para controle de oídio (*Pseudoperonospora cubensis*) em Israel e aplicado em batatas em certos países europeus para controle da requeima da batata (*Phytophthora infestans*). No ano seguinte, o desenvolvimento da resistência também foi detectado em oídio em videiras (*Plasmopara viticola*) na França e no sul da África, e em bolor azul de fumo (*Peronospora tabacina*) na América Central. Estes eventos não eram esperados, pois os resultados de experimentos com 'training' conduzidos pelo fabricante pareciam indicar um risco de baixo grau. A ocorrência dramática em 1980 de problemas de resistência prática com um fungicida novo e promissor, que já estava interessando outros fabricantes, foi talvez, a influência mais forte para a formação do FRAC.

Reconhecendo que a resistência em *Phytophthora infestans* estava associada com o uso isolado de metalaxil e que esta não havia ocorrido em países como o Reino Unido, onde apenas misturas formuladas com mancozeb eram utilizadas, o fabricante retirou imediatamente o produto contendo o composto isolado para uso contra doenças foliares e recomendou que misturas com fungicidas com ação em sítios múltiplos deveriam ser usadas. Subseqüentemente, o Grupo de Trabalho de Fenilamidas do FRAC produziu um conjunto de normas completo. De forma abreviada, estas normas são:

- Use apenas aplicações protetoras e não use aplicações curativas ou erradicantes;
para aplicação foliar, use apenas misturas pré-preparadas com fungicida parceiro residual; este último deve estar na proporção de 3/4 da dose total, as fenilamidas devem estar na dose recomendada pelo fabricante;
- Não use tratamentos via solo para controlar doenças foliares



- Limite pulverizações a 2- 4 por cultura por ano, e não exceda o intervalo de 14 dias;
- Use apenas no início da safra ou no período de crescimento ativo da cultura, e então mude para um produto que não contenha fenilamidas;
- Não utilize em sementeiras de batata ou em viveiros.

O FRAC, embora tenha tido que enfrentar difíceis negociações, conseguiu assegurar a implantação uniforme destas normas por todas as empresas envolvidas e a maior parte da utilização desta classe de fungicidas continua a ser empregada em todas as doenças-alvo. A aplicação das recomendações do FRAC, de fato, não retardou o desenvolvimento e dispersão de variantes resistentes de *P. infestans*, que são detectáveis imediatamente em muitas culturas em todos os países que utilizam o fungicida. No entanto, existem evidências obtidas de experimentos em campo de que misturas fenilamida - mancozeb continuam a apresentar performance superior ao mancozeb aplicado isoladamente [17], mesmo em situações de re-introdução nas quais a fenilamida isolada era aplicada originalmente e foi retirada [22]. As razões para esta observação não são totalmente compreendidas. A utilização de testes com inóculo constituído de múltiplos esporos aplicado sobre disco foliar pode ter conduzido a resultados superestimados da frequência de mutantes resistentes. Como as células de hifas e de esporângios dos oomicetos são multinucleadas, é possível que a proporção de núcleos com genes para resistência seja um fator crítico. A razão fundamental para a manutenção da atividade de misturas com metalaxil no campo, que também tem sido observada no controle de oídio em alface, *Bremia lactucae* [84], merece estudo mais detalhado.

Contra patógenos oomicetos, a aplicação de compostos químicos é o único método efetivo de controle e não existe campo para abordagem por MIP (Manejo Integrado de Pragas). Uma exceção é o oídio em alface. Populações deste fungo resistentes ao metalaxil são compostas apenas por poucos e específicos tipos patogênicos. Cultivares que carregam genes para resistência específica contra um destes tipos patogênicos foram espalhados estrategicamente em combinação com tratamento com fenilamidas em estratégia de controle integrado e de manejo da resistência bem sucedidos [85].



Folhas de batata com queimeira causada por *Phytophthora infestans*. Embora formas resistentes a fenilamidas estejam amplamente dispersas, fenilamidas ainda são usadas efetivamente em mistura ou em sistema de rotação com mancozeb e outros fungicidas.





Videiras infestadas por *Botrytis cinerea*. Resistência aos fungicidas benzimidazóis e dicarboximidas afetou seriamente o controle em algumas regiões. Novos fungicidas parecem promissores.

Linhagens resistentes de diferentes tipos patogênicos ainda surgem de tempos em tempos, portanto a manutenção de levantamentos e modificação das recomendações é necessária.

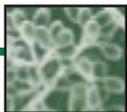
Dicarboximidas

Os fungicidas desta classe têm sido empregados desde meados dos anos 1970, principalmente no controle de fungos do gênero *Botrytis*, *Sclerotinia* e *Monilinia*. Eles foram, em grande parte, substituídos por fungicidas benzimidazóis, que em muitas situações não são mais efetivos devido à resistência. Variantes resistentes aparecem freqüentemente em culturas em laboratório e após cerca de 3 anos de uso intensivo, linhagens resistentes também foram detectadas no campo. Os isolados do campo apresentaram diferentes graus de resistência e patogenicidade e outros fatores de adaptação diminuíram na medida que o grau de resistência aumentava. A proporção de linhagens resistentes varia muito com a época do ano, as linhagens resistentes diminuem após interrupção do tratamento com dicarboximida e aumenta de novo quando o tratamento é retomado. Problemas práticos de controle associados a populações moderadamente resistentes ocorreram, mas inicialmente estes eram localizados e apresentavam graus variáveis. Durante os anos 1980, as dificuldades aumentaram gradualmente, principalmente em videiras em algumas partes da Europa, onde *Botrytis* é o mais prevalente, e mesmo em locais onde foram usadas misturas, o controle se mostrou às vezes inadequado. A resistência prática não foi encontrada em outros patógenos além de *Botrytis*.

O Grupo de Trabalho de dicarboximidas do FRAC fez as seguintes recomendações:

- Não aplique mais do que duas ou três vezes por cultura e por safra;
- Deixe as aplicações para épocas nas quais a pressão de infecção por *Botrytis* for alta;
- Mantenha períodos prolongados sem pressão de seleção.
- Quando a resistência estiver estabelecida utilize misturas para estabilizar o controle de *Botrytis*, empregando as regras para uso de dicarboximida isoladamente.

Apesar do uso abrangente destas normas, a resistência prática em diferentes graus

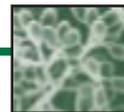


está agora espalhada em videiras, e problemas esporádicos surgem em algumas outras culturas.

Infelizmente, compostos companheiros como captan, thiram, diclofluanida e clorotalonil não oferecem controle adequado por completo, isoladamente ou em mistura com um fungicida dicarboximida. No entanto, uso rigoroso das normas parece reter um grau de atividade da dicarboximida, o que é valioso na ausência de boas alternativas [86]. A estratégia de uso descontínuo de dicarboximidás (e de carbendazim/diethofencarb), definida por resultados anuais no final da safra, é realizada na região de Champagne na França [83]. Não existem cultivares resistentes a *Botrytis* de plantas cultivadas e a maior esperança para o futuro está na introdução controlada de novos tipos de fungicidas, alguns desenvolvidos recentemente, como anilino-pirimidinas (pirimetanil, ciprodinil e mepanipirim), e o fungicida fenilpirrólico, fludioxonil, parecem promissores.

IBEs (inibidores da biossíntese de esterol)

Esta grande classe de fungicidas compreende dois grupos distintos, os inibidores da desmetilação do esterol (DMIs, e.g. triazólicos, imidazólicos, fenarimol, triforine), e os morfolínicos e fungicidas relacionados (e.g. tridemorph, fenpropimorph, fenpropidin). Até recentemente, este Grupo de Trabalho considerava apenas os DMIs. Como alguns monitoramentos, relativamente recentes, detectaram um grau de declínio na susceptibilidade aos morfolínicos, o Grupo decidiu em 1982 ampliar seu escopo para incluir todos os IBEs. Os DMIs foram usados pela primeira vez nos anos 1970 e os primeiros representantes foram triforine, triadimefon e imazalil. Desde então, pelo menos mais 30 DMIs foram utilizados na agricultura. Quando o Grupo de Trabalho do FRAC foi formado em 1982, havia muito poucos relatos sobre resistência aos DMIs. Estes fungicidas possuem modo de ação sítio específico, e mutantes eram obtidos com facilidade através de tratamento mutagênico em laboratório. No entanto, estes mutantes apresentavam patogenicidade e outros atributos adaptativos baixos e o desenvolvimento de resistência prática era considerado improvável [48]. A resistência prática de fato desenvolveu-se em vários patógenos durante os anos 1980, mas de modo relativamente lento e com severidade flutuante, do modo como se afirma ser a resistência poligênica. Os problemas



de resistência prática e que foram definidos de maneira mais clara são aqueles que ocorrem em oídio em cevada, pepino e videira, com algumas indicações para a Sigatoka negra em banana, a sarna da macieira e algumas outras doenças. Durante os anos 1980, o FRAC manteve uma estreita vigilância da situação, mas só em 1987 foram feitas as seguintes recomendações:

- Não utilize aplicações repetidas de DMI isoladamente;
- Para doenças de culturas que necessitam aplicações múltiplas, como por exemplo pomares e grandes culturas, use misturas ou alternância com fungicidas que não apresentem resistência cruzada;
- Se não é possível usar misturas ou alternância de fungicidas, reserve DMI para a parte crítica da safra;
- Use o produto conforme recomendação do rótulo e bula. Não utilize doses reduzidas;
- Use outras medidas como variedades resistentes, boas práticas agrícolas, higiene da planta.

As recomendações para setores específicos de plantas cultivadas também foram feitas e amplificam as recomendações acima. Uso erradicante é desencorajado para macieiras e videiras.

Estas recomendações parecem apropriadas e não são muito restritivas. Elas poderiam, com vantagem, ter sido introduzidas alguns anos antes. A firmeza do aviso contra taxas de aplicação reduzidas poderia ser aberta a questionamento, pois, como foi discutido anteriormente, as evidências para embasar esta recomendação são muito fracas, e pode-se argumentar que doses mais baixas poderiam até retardar a resistência em algumas circunstâncias.

O papel crucial do tratamento intensivo com fungicidas na produção de bananas, os sérios problemas causados por resistência aos fungicidas benzimidazóis em seu principal patógeno, *Mycosphaerella fijiensis* var. *difformis*, e a importância de assegurar um acordo relativo ao uso de estratégias entre as grandes empresas de produção de fungicidas em diferentes países, foram as considerações que levaram à formação de um grupo especial do FRAC para uso de IBE em bananas. Em uma reunião em janeiro de 1993, o Grupo concordou que a resistência a DMI foi um fator que contribuiu para um



Teste de crescimento de tubo germinativo em linhagem susceptível de *Mycosphaerella fijiensis* var. *difformis* (patógeno de Sigatoka negra em banana). Esporos da direita foram expostos a 5 ppm de benomil. (FRAC)



declínio observado no controle de Sigatoka negra em certos países. Técnicas melhoradas de monitoramento foram discutidas e as recomendações para utilização foram revisadas. Estas últimas incluíam:

- Use a dose recomendada completa quando aplicado isoladamente, e a pelo menos 3/4 em misturas com outros fungicidas sistêmicos (e.g. tridemorph a 2/3 da taxa, e benomil a taxa completa);
- Alterne DMIs com outros fungicidas sistêmicos; repetição de aplicações com DMI, puro ou como mistura, deve se restringir a duas pulverizações consecutivas;
- Não aplique mais do que oito pulverizações com DMI puro por ano, ou dez aplicações em misturas;
- Não aplique mais do que doze pulverizações com tridemorph isoladamente ou em mistura com DMI;
- Sempre aplique os fungicidas sistêmicos em óleo ou em emulsões óleo-água (estes aumentam a ação do fungicida e também exercem efeito independente na doença);
- Quando a pressão da doença for mais baixa, manter um período de pelo menos dois meses sem aplicar DMI, coordenado preferencialmente com outras e entre propriedades agrícolas.

O autor participou desta reunião e pôde observar como foi difícil para os delegados de diferentes empresas e países atingir um acordo unânime e que fosse assumido por todos, para todas estas recomendações. Resta observar como estas recomendações serão implementadas e o quão efetivas elas serão. O grande número de tratamentos que ainda são permitidos mostra como o controle de Sigatoka negra é difícil. A profundidade do comprometimento do Grupo de Trabalho, que incluiu agricultores e membros da indústria agroquímica, para preservar a efetividade dos DMIs e tridemorph foi impressionante. Embora tenham sido usados extensivamente por muitos anos, os fungicidas morfolínicos e aqueles relacionados a piperidina, continuam a apresentar boa performance e nenhum caso de resistência prática foi relatado na literatura [47]. Considerando-se a quantidade de uso, sua potência, as altas taxas de multiplicação dos principais patógenos-alvo



Sigatoka negra em bananas causado por *Mycosphaerella fijiensis* var. *difformis*. Linhagens resistentes aos benzimidazóis estão dispersas extensamente e evidências de resistência incipiente a fungicidas DMI levaram à ação imediata para adoção de estratégias de manejo acordadas internacionalmente. (K J Brent)



(p. ex. oídio e *M. fijiensis*) e a facilidade para a geração de mutantes resistentes em laboratório, a estabilidade se sua performance é notável. Alguns relatos sobre redução de susceptibilidade têm surgido nos últimos anos. Isolados do campo com leve resistência não apresentaram resistência cruzada com fungicidas DMI, que agem num passo distinto da biossíntese do esterol. Estratégias de manejo não foram implementadas pelo FRAC, com exceção da restrição do número de aplicações de tridemorph em bananas, destacado acima.

É interessante que vários estudos revelaram resistência cruzada entre isolados de oídio em cevada e trigo com relação a fenpropimorph e fenpropidin, mas aparentemente a resistência cruzada observada foi pequena. [47, 71, 87]. Este padrão se correlaciona bem com a informação sobre mecanismos de ação, pois considera-se que fenpropimorph e fenpropidin inibem principalmente o passo de redução Δ 14-15, e tridemorph, o passo de isomerização do Δ 8-7 da biossíntese de esterol [47, 71]. No entanto, existem evidências de sítios de ação adicionais, e uma ação em sítios múltiplos acoplados com a natureza flexível e a configuração múltipla da cadeia de carbono poderia ser responsável pela durabilidade da ação dos fungicidas morfolínicos [47].

O FUTURO

Embora de modo algum, tenha sido totalmente bem sucedido, o manejo de resistência aos fungicidas tem, sem dúvida, prevenido ou retardado perdas de controle de doenças. Quando a resistência prática se desenvolve, ela é reconhecida e atacada prontamente, de forma que o desperdício de tratamentos ineficientes seja evitado. A equipe do FRAC e do setor público têm funções importantes no desenvolvimento e implementação do manejo de resistência e continuará a fazê-lo.

Grupos de fungicidas novos e importantes estão surgindo dos laboratórios industriais e é vital preservar as suas atividades que são extremamente necessárias. É reconfortante saber que estudos sobre dados basais e atividades de avaliação e desenvolvimento de estratégias estão sendo realizados nas empresas envolvidas. É vital que a formação de Grupos de Trabalho do FRAC para as novas classes de fungicidas seja realizada no estágio



inicial, diferentemente do que ocorreu no passado, para todas as classes de fungicidas nas quais mais de uma empresa esteja envolvida. A formação recente do Grupo de Trabalho para anilino-pirimidinas, antes do surgimento de qualquer problema de resistência é um exemplo encorajador.

Existem na Europa propostas para que autoridades de registro requeiram protocolos dos métodos de testes de susceptibilidade, dados basais sobre a faixa de susceptibilidade original, e uma declaração sobre a avaliação de risco de resistência e estratégias de manejo como parte do 'pacote' de registro [88]. Como esta informação deve estar disponível e como evidências para eficácia já é um requerimento para registro, estes requerimentos parecem ser bem razoáveis. Isto também pode ser uma forma de disciplina para a empresa e levar a um aumento na compreensão do manejo da resistência entre as autoridades.

No entanto, existe o perigo da inflexibilidade. À medida que aumenta a experiência de uso de um novo produto, pode ser necessário mudar a estratégia usual rapidamente, e é essencial que esta alteração não seja inibida por atrasos burocráticos. Qualquer categorização oficial de fungicidas ou de tratamentos com fungicidas como, baixo risco, alto risco, etc.. deve ser evitada tendo em vista a incerteza atual do conhecimento relativo a previsão do desenvolvimento de resistência e efetividade das estratégias de manejo. Seria de grande ajuda, como discutido anteriormente, uma resposta rápida e positiva das autoridades de registro para novos tipos de fungicidas, que aumentaria a diversidade e possibilitaria um controle satisfatório de doenças como *Botrytis* em videiras e *Mycosphaerella* em bananas, nas quais os tratamentos atuais são inadequados ou em número muito pequeno. Uma resposta mais positiva da parte de algumas autoridades responsáveis pelos registros para o pedidos de registro de misturas pré-preparadas também auxiliaria o manejo de resistência.

Cientistas industriais e do setor público que trabalham com resistência têm geralmente, mantido um bom relacionamento. Em algumas ocasiões, ocorreram controvérsias entre os dois setores, o que é saudável, pois aguçou o pensamento e as tomadas de decisões em ambos os lados.

Embora no passado, tenha havido exemplos de atitudes defensivas, do tipo 'esconder a cabeça na areia' dentro das empresas agroquímicas, e atitudes alarmistas, do tipo



‘profetas do apocalipse’, no meio acadêmico, estas atitudes diminuíram acentuadamente com relação às observações sobre resistência aos fungicidas.

De tempos em tempos, empresas patrocinam projetos de pesquisa em resistência. No entanto, existe campo para uma interação mais forte e contínua. Portanto, a futura política do FRAC, declarada recentemente, para maior abertura e contato com pesquisadores e consultores do setor público e destinação de verbas para projetos de pesquisa, é muito bem-vinda, e espera-se que seja implementada ativamente. A dificuldade com relação a projetos de pesquisa é que as empresas não tendem a aceitar bem o compartilhamento de verbas para uma pesquisa na qual o composto modelo pertence a uma outra empresa. A empresa também pode não querer que seu produto seja objeto de uma investigação caso resultados indesejáveis sejam obtidos. Estas dificuldades podem se mostrar difíceis de serem superadas em algumas situações.

Existem alguns casos correntes de destinação de verbas de agroindústria para pesquisa de resistência, como por exemplo no Reino Unido, a Autoridade para Cereais Cultivados em Casa ‘Home Grown Cereals Authority’, projeto que é muito apropriado e deveria ser incentivado no mundo todo. É possível se obter fundos para projetos de manejo de resistência em países em desenvolvimento através de agências de ajuda internacionais, desde que propostas merecedoras sejam formuladas.

Pesquisas adicionais são extremamente necessárias sobre o ‘comportamento’ em campo ou ‘epidemiologia’ de biótipos resistentes, e na sua interação com o uso de diferentes estratégias. Estas pesquisas fornecerão uma base mais sólida para o manejo efetivo da resistência, que ainda depende demais de opiniões. Os efeitos de alteração da dose, tanto em cronogramas normais quanto nos de aplicações subdivididas requerem especificamente mais estudos com relação à resistência discreta e multi-estágio. Evidência genética para conceitos importantes como resistência por genes maiores e resistência poligênica é em grande parte baseada em estudos de mutantes obtidos em laboratório e mais trabalho é necessário com isolados em campo. Resultados conflitantes com relação ao número de genes envolvidos na resistência em oídio em cevada aos DMIs e 2-amino-pirimidinas precisam ser resolvidos com urgência. A utilização de sondas gênicas, que agora estão disponíveis, deve auxiliar a pesquisa destes tópicos.

No passado, muitos trabalhos de monitoramento, particularmente aqueles conduzidos



por empresas , não eram publicados na sua totalidade. Tais informações, incluindo os dados basais, têm valor a longo prazo e deveriam ser publicados em periódicos científicos. O FRAC publica um 'Newsletters' [jornal científico para comunicação de resultados de forma concisa] e contendo relatórios sobre status resumidos e recomendações, de tempos em tempos, no Boletim do GCPF (antigo GIFAP), e mais recentemente em separado no 'Newsletters' sobre Resistência do GCPF [GCPF Resistance Newsletters]. Estas publicações são muito úteis, mas elas ainda não são consultadas por todos os pesquisadores do setor público, e também, valeria a pena considerar a publicação em periódicos sobre proteção às plantas cultivadas, talvez em uma forma mais completa.

Um 'Newsletters' em Controle Químico [Chemical Control Newsletters], publicado pela ISPP e apoiado pelo FRAC, oferecia meio rápido de comunicação de resultados e notícias entre trabalhadores desta área. Infelizmente, a sua produção foi interrompida há alguns anos. Reativar este 'Newsletters', talvez ampliado para incluir itens sobre resistência aos inseticidas e herbicidas, seria uma ação bem-vinda. Um 'Newsletters' sobre Resistência no Manejo de Pragas é publicado pela Universidade do Estado de Michigan, mas tem ênfase em resistência aos inseticidas. A comunicação e discussão de resultados e recomendações através de simpósios ocasionais, workshops, e cursos de treinamento em resistência aos fungicidas e seu manejo deve continuar. O papel do FRAC tem sido importante e espera-se que seja mantido.

A oferta de variedades resistentes a doenças e o desenvolvimento de agentes de controle biológico, certamente avançarão e reforçarão a abordagem MIP. Cautela é necessária para manter a efetividade destes componentes biológicos do MIP, com uso de estratégias semelhantes àquelas utilizadas para compostos químicos. A habilidade de patógenos de superar resistência varietal é bem conhecida, o primeiro relato de desenvolvimento de resistência de um patógeno fúngico (*Botrytis cinerea*) a um agente de controle biológico (*Bacillus subtilis* CL27) apareceu recentemente [89].

No entanto, não há dúvidas de que os métodos de controle químico sempre serão necessários para manter um rendimento confiável e de boa qualidade das culturas. Para preservar os bons fungicidas que já possuímos e proteger os novos produtos, atenção ao manejo de resistência e trabalho adicional para melhorá-lo deve continuar. Mais esforços,



maior interação entre indústria, pesquisa e serviços de consultoria do setor público e autoridades de registro, e aumento na publicação de informações, são todos justificáveis. No entanto, o tom deve ser de moderação, pois a parte do leão das verbas restritas para Pesquisa e Desenvolvimento deve ser direcionada para invenções na área de proteção química e biológica às plantas cultivadas.

K J Brent.,
Abril de 1995

AGRADECIMENTOS

Eu sou grato a todas as pessoas que me ajudaram de diversas maneiras na preparação desta monografia. Eu devo agradecer, especialmente, Dr. Phil Russell (AgrEvo), Dr. Tony Skidmore (Zeneca) e Dr. Pierre Urech (Ciba) pelo apoio e conselhos inestimáveis.





K J Brent OBE PhD C Biol FI Biol ARAgS

Após se formar pela Universidade de Londres em Botânica e Microbiologia, Keith Brent trabalhou por cerca de vinte anos na ICI, atualmente, Zeneca. No início, ele estudou a bioquímica do crescimento e desenvolvimento de fungos filamentosos, nos laboratórios da Akers Research Laboratories, Welwyn. Mais tarde mudou-se para Later Jealott's Hill Research Station, onde liderou a pesquisa de descoberta e desenvolvimento de fungicidas e teve de enfrentar os primeiros problemas com resistência aos fungicidas. Em 1979, ele foi designado Chefe da Divisão de proteção às plantas cultivadas na Long Ashton Research Station, Universidade de Bristol, onde ele também se tornou Vice-Diretor.

Desde 1992, ele trabalha como consultor independente para proteção às plantas cultivadas e na pesquisa e extensão de manejo agrícola. Outras atividades incluem ensino em cursos internacionais sobre resistência aos fungicidas em 7 países e a organização de Conferências em Brighton para o Conselho Britânico para proteção de plantas cultivadas.

GLOBAL CROP PROTECTION FEDERATION



G l o b a l
Crop
Protection
F e d e r a t i o n

GLOBAL CROP PROTECTION FEDERATION

Avenue Louise 143, B1050 Brussels, Belgium
Telephone: + 32/2/542 04 10 Facsimile: + 32/2/542 04 19
e-mail info@gcpf.org