

A resistência dos fungos como consequência da utilização de fungicidas sistêmicos: mecanismos de resistência, monitoramento e estratégias anti-resistência

República Federativa do Brasil

Presidente

Fernando Henrique Cardoso

Ministério da Agricultura e do Abastecimento

Ministro

Marcus Vinícius Pratini de Moraes

Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária

Presidente

Alberto Duque Portugal

Diretores

Dante Daniel Giacomelli Scolari

Elza Angela Battaggia Brito da Cunha

José Roberto Rodrigues Peres

Centro de Pesquisa Agroflorestal de Rondônia

Chefe Geral

Nelson Ferreira Sampaio

Chefe Adjunto de Administração

Eliete de Jesus Barbosa Lima

Chefe Adjunto de P & D

Samuel José de Magalhães Oliveira

A resistência dos fungos como consequência da utilização de fungicidas sistêmicos: mecanismos de resistência, monitoramento e estratégias anti-resistência



Alvanir Garcia

Id.
7002



Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária
Centro de Pesquisa Agroflorestal de Rondônia
Ministério da Agricultura e do Abastecimento

Embrapa Rondônia. Documentos, 45

Exemplares desta publicação podem ser solicitados à:
Embrapa Rondônia
BR 364, KM 5,5, Caixa Postal 406
Telefones: (069) 222-1985 e 222-3080
CEP 78.900-970 - Porto Velho - RO

Tiragem: 200 exemplares

Comitê de Publicações

Claudio Ramalho Townsend - Presidente
Samuel José de Magalhães Oliveira
José Nilton Medeiros Costa
Angelo Mansur Mendes
Calixto Rosa Neto
Marília Locatelli
Ademilde de Andrade Costa - Secretária

Unidade:	CPAF-Ro
Valor aquisição:	
Data aquisição:	
N.º N. Fiscal/Fatura:	
Fornecedor:	
N.º OCS:	DOAGAO
Origem:	6094.1/03
N.º Registro:	

Normalização: Léa Aparecida Fonseca - Biblioteca/DIN
Simara Gonçalves Carvalho – Biblioteca/DIN
Editoração eletrônica: Marta Pereira e João Porto (estagiários)
Revisão gramatical: Wilma Inês de França Araújo

GARCIA, A. A resistência dos fungos como consequência da utilização de fungicidas sistêmicos: mecanismos de resistência, monitoramento e estratégias anti-resistência. Porto Velho: Embrapa Rondônia, 1999. 28p. (EMBRAPA-CPAF Rondônia. Documentos, 45).

1. Fungicida - fungo – resistência. I. Título. II. Série

CDD 632.952

© Embrapa – 1999

Sumário

1. Introdução	5
2. Conceito	6
3. Origem da resistência de fungos aos fungicidas, aquisição de resistência em condições de campo e resistência cruzada	7
3.1. Origem da resistência de fungos aos fungicidas	7
3.2. Aquisição de resistência em condições de campo	11
3.3. Resistência cruzada	19
4. Mecanismos de resistência dos fungos	20
4.1. Decréscimo na permeabilidade	20
4.2. Aumento na desintoxicação	20
4.3. Decréscimo da afinidade do sítio de ação	20
4.4. Adaptação por evitamento	21
5. Monitoramento da resistência e sua importância	21
6. Estratégias anti-resistência dos fungos aos fungicidas de ação sistêmica	22
7. Conclusões	23
8. Referências bibliográficas	24

A resistência dos fungos como consequência da utilização de fungicidas sistêmicos: mecanismos de resistência, monitoramento e estratégias anti-resistência

Alvanir Garcia¹

1. Introdução

A partir do surgimento dos fungicidas sistêmicos, cuja sistemicidade em termos de modernidade, revolucionou a agricultura, proporcionando-lhe opções mais avançadas para o controle eficaz de fungos causadores de doenças. Porém, à medida que o homem aprimorou suas estratégias de controle, também os fitopatógenos passaram por várias alterações genéticas repercutidas no aparecimento de formas resistentes à algumas moléculas químicas. Os primeiros casos relatados sobre resistência de fungos à fungicidas sistêmicos, coincide com apenas um ano do lançamento do fungicida benomyl para o controle do míldio das cucurbitáceas (*Sphaerotheca fuliginea*) (Schroeder & Provvidenti, 1969), seguido por Bollen & Scholten (1971), que relatam a resistência do fungo *Botrytis cinerea* ao benomyl, na cultura do ciclame. A partir daí, vários casos de resistência têm sido relatados em todo o mundo.

Como reflexo desse processo, os casos de resistência, que até 1970 limitavam-se a menos de 10 gêneros de fungos, passaram a cerca de 64 em 1988 (Delp, 1988). A proporção geométrica do desenvolvimento da resistência pelos fungos aos fungicidas sistêmicos praticamente impôs às indústrias químicas, a criação em 1982, de instituição denominada como a FRAC (Fungicide Resistance Action Committee), com o objetivo de monitorar a resistência e estabelecer estratégias anti-resistência para os principais fungicidas, incluindo os benzimidazoles (Urech & Egli, 1991).

O manejo da resistência deve-se constituir em alternativa para prolongar o tempo de permanência dos fungicidas em nível de campo. Dentre as estratégias de manejo da resistência utilizada, o uso de

¹Eng. Agr., M.Sc., Embrapa Rondônia, Caixa Postal 406. CEP 78900-970. Porto Velho, RO.

fungicidas sistêmicos em combinação, mistura no tanque ou em uso alternado com outros de grupos quimicamente diferentes, é altamente recomendada.

2. Conceito

A resistência pode ser definida como o ajuste estável e hereditário de um fungo a um fungicida. De tal ajuste, resulta uma considerável redução na sensibilidade do patógeno (Koller & Scheinpflug, 1987), ao composto químico (Forcelini, 1994). Essa redução varia de acordo com o binômio fungo-fungicida envolvido, podendo ser parcial ou total.

A resistência depende de três tipos de fatores: aqueles relativos ao fungo, os relativos ao fungicida e à sua utilização prática (aplicação).

Os fatores relativos ao fungo, consistem na ocorrência de mutantes resistentes, no número elevado de gerações por safra e na aptidão para competir e sobreviver no ambiente. Resumindo, maiores taxas de reprodução e de variabilidade genética conferem ao fungo maiores chances de adaptação a um novo fungicida.

Com relação aos fatores relativos ao fungicida, trata-se do modo de ação específico, como característica dos fungicidas sistêmicos, por exemplo os inibidores da biossíntese do ergosterol, que atuam sobre reações de demetilação do C14, na célula fúngica (Zambolim et al., 1997). Ou seja, quanto mais específica a afinidade fungicida-fungo (modo de ação), maior a probabilidade de resistência, visto que a alteração de apenas um gene pode tornar o fungo insensível ao produto químico.

Os fatores relativos ao uso dos fungicidas constituem-se no uso contínuo e generalizado de um mesmo fungicida e estão relacionados a dose, intervalo e número de aplicações. Ou seja, a ocorrência de mutantes resistentes é proporcional à frequência de uso do produto, o que é consequência da pressão de indução por ele exercida.

O agravamento desses fatores pode ocorrer pelo manejo deficiente da cultura, associado às condições climáticas favoráveis aos patógenos.

3. Origem da resistência de fungos aos fungicidas, aquisição de resistência em condições de campo e resistência cruzada

3.1. Origem da resistência de fungos aos fungicidas

O surgimento de raças resistentes aos fungicidas sistêmicos, ocorreu logo após seu uso em escala comercial. Em todos os grupos de produtos sistêmicos, há casos de aquisição de resistência, embora sejam mais comuns a certos fungicidas do que à outros.

A resistência adquirida pelos organismos é explicada em parte, como consequência de mudanças no genoma do fungo e também devido a fatores não genéticos. As mudanças genéticas na célula fúngica, que se originam de mutações, podem ser distribuídas na população. Em alguns casos, a resistência é governada por genes recessivos e, em outros, por genes dominantes.

Como todos os organismos vivos, os fungos geneticamente, através da ação de fatores que determinam alterações nas suas populações, como por exemplo, através da mutação, podem tornar-se resistentes à fungicidas específicos que atuam em um ou poucos processos metabólicos vitais.

A adaptabilidade do mutante depende do gene ou genes que sofrem mutações para resistência. Dois aspectos mencionados por Caten (1982), dão suporte ao importante papel das mutações como fonte de variabilidade em fungos fitopatogênicos: o primeiro é o fato de que grande parte desses organismos são haplóides, e o segundo é a alta taxa de multiplicação assexuada que a maioria deles apresenta. A haploidia permite a rápida expressão de alelos mutantes para virulência, enquanto a multiplicação assexuada, assegura que um alelo, inicialmente raro na população, aumenta rapidamente, quando sob pressão de seleção.

Outro fator determinante de alterações populacionais de fungos, é a recombinação sexual, que aumenta sua variabilidade genética pela quebra de combinações já existentes, e pela formação de novas combinações genéticas, por exemplo: a geração de novas associações de fatores de virulência em *Phytophthora infestans* (Laviola & Gallegly, 1968). A heterocariose também constitui-se em fator importante como fonte de variabilidade em fungos fitopatogênicos, porém, de ocorrência natural mais restrita. A parassexualidade, segundo estudos de

Pontecorvo (1956), com *Aspergillus nidulans*, constitui-se num mecanismo de recombinação genética, cujo processo forma-se um núcleo diplóide pela fusão ao acaso de dois núcleos haplóides, seguido de "crossing-over" mitótico.

Os tipos recombinantes aparecem pela separação ocasional dos núcleos diplóides em seus componentes.

A herança citoplasmática também figura como importante fonte de variabilidade em fungos fitopatogênicos, pela presença de um sistema genético na mitocôndria e pela ocorrência de RNA (ácido ribonucleico) de fita dupla com atividade genética. Há indicações de envolvimento de transposons ou fragmentos de DNA (ácido desoxirribonucleico), que podem mover-se de um sítio em uma molécula de DNA ou cromossomo, para outro sítio, no mesmo cromossomo ou em um cromossomo diferente, na alta variabilidade apresentada por certos fungos, como no caso de *Magnaphorte griasea* (Ou & Ayad, 1968; Wu, 1990).

A pressão de seleção exercida pelos genes de resistência das populações das plantas hospedeiras sobre os fatores de virulência correspondentes do patógeno, pode determinar alterações nas populações desse patógeno. Vanderplank citado por Azevedo 1993, comentou essa situação, em relação às raças de *Puccinia graminis f. sp. tritici* que ocorriam no sul dos Estados Unidos e no México, em cultivares de trigo de inverno, não possuidoras de um gene de resistência denominado "Sr6", afirmando que há uma correspondência exata entre a intensidade de uso de um ou mais genes de resistência no hospedeiro e a freqüência de virulência predominante na população do patógeno.

A ação dessa seleção estabilizadora também explica a dinâmica populacional de parasitas não obrigatórios, os quais possuem uma fase saprofítica em seu ciclo de vida.

Dependendo da força dos genes de resistência, quanto maior o número de genes de virulência correspondentes no patógeno, menor será a sua capacidade de sobrevivência na ausência do hospedeiro.

A seleção estabilizadora é o fundamento básico para o manejo da evolução de patógenos.

O fluxo de genes é outro fator determinante de alterações em fungos fitopatogênicos, pois refere-se aos mecanismos que resultam no movimento de genes de uma população para outra, incluindo a migração, o movimento de gametas, a extinção de populações inteiras

seguida de recolonização, e o movimento de segmentos extranucleares de DNA (DNA mitocondrial, plasmídeos etc.), (Mac Donald et al., 1989a). O fluxo de genes pode, muitas vezes ser responsável pela ausência de diferenciação geográfica entre populações de determinados patógenos: por exemplo, a análise isoenzimática de diferentes isolados de *Uromyces appendiculatus*, em feijão, revelou um alto grau de similaridade entre populações do patógeno, geograficamente distantes (Casela & Guimarães, 1996).

Outro fator que pode determinar alterações em fungos fitopatogênicos é a deriva genética que refere-se à flutuação nas frequências gênicas, causadas pela amostragem ao acaso de gametas durante a reprodução. Todas as outras forças que podem gerar mudanças nas frequências gênicas, tais como: mutação, seleção e migração, devem ser consideradas em consonância com a deriva genética, já que o processo de amostragem ocorre em todas as populações (Wolf & McDermot, 1994). A deriva afeta igualmente todos os genes e, portanto, toda a população. Entretanto, a magnitude das alterações nas frequências gênicas dependerá do tamanho efetivo dessa população. Se a população for menor, as flutuações nas frequências gênicas serão mais significativas e a possibilidade de fixação de um determinado alelo será maior (Hartl & Clark, 1989).

Muito se avançou no conhecimento sobre a variabilidade de agentes causadores de doenças através da resistência genética. O monitoramento contínuo da estrutura de virulência no campo, é também necessário para o desenvolvimento de estratégias de controle mais eficiente e de maior durabilidade.

Uma das razões do aparecimento dessas formas resistentes na população de organismos sensíveis aos fungicidas sistêmicos diz respeito ao modo de ação destes compostos.

Estudos conduzidos por Hastie & Georgopoulos (1971) sobre a resistência ao benomyl, induzida por radiação ultravioleta com uma raça de *Aspergillus nidulans*, indicaram que a tolerância à esse fungicida em cada raça, era determinada pela mutação de um simples gene. Se esses genes antes da mutação eram importantes condicionadores de competitividade (patogenicidade, capacidade de esporulação e sobrevivência), então, o mutante teria baixa adaptabilidade, caso contrário, continuaria com sua adaptabilidade inalterada. A adaptabilidade do mutante tem estreita correlação com a forma de ação do fungicida (Kimati, 1987).

Delp (1980), reporta que para os benzimidazoles, os problemas de resistência iniciaram-se devido não somente ao uso intensivo dos produtos, mas também, pelo fato deles atuarem em um sítio específico do metabolismo dos patógenos, e pela maioria dos fungos possuírem estirpes resistentes na sua população original. O fato da resistência aos benzimidazoles ser resultante de um processo de seleção natural, é também relatado por Guini (1991).

Quando um fungicida chega ao sítio de ação sem ser detoxificado, a tolerância ao fungicida pode ser devido a falta de afinidade dos inibidores com o sítio de ação (Dekker, 1977).

Trabalhos de Davidse & Flach (1977) com *Aspergillus nidulans*, provaram que a afinidade do benzimidazole com a tubulina foi o principal fator determinante da atividade do fungicida no organismo. Quanto maior a afinidade do benzimidazole com a tubulina, maior a sensibilidade do organismo ao fungicida. Por outro lado, uma mutação que reduza a afinidade de ligação entre a tubulina e o benzimidazole, não afetando o funcionamento normal da tubulina, origina uma linhagem resistente.

Quanto maiores forem as taxas de reprodução e de variabilidade genética, maiores serão as chances de adaptabilidade do fungo ao fungicida. Por outro lado, quanto mais específica for a afinidade fungicida - fungo (modo de ação), maior será a probabilidade de resistência por parte do fungo, visto que a alteração de apenas um gene pode tornar o fungo insensível ao produto químico.

Com relação ao uso do fungicida, a ocorrência de mutantes resistentes é proporcional à frequência de uso do produto, o que é consequência da pressão de indução exercida pelo fungicida. Estima-se que células fúngicas mutantes, espontâneas ou induzidas, resistentes a fungicidas sistêmicos, surgem numa proporção de 1 em 10^4 a 1 em 10^9 (Kimati, 1995).

Os microorganismos facilmente adquirem resistência aos fungicidas sistêmicos, em razão destes possuírem modo de ação específico e de atuarem em somente um sítio do metabolismo dos fitopatógenos. Sendo comum a denominação dos fungicidas protetores, como inibidores de sítios múltiplos e os sistêmicos, como inibidores específicos.

3.2. Aquisição de resistência em condições de campo

Segundo Zambolim et al.,(1997) a utilização de fungicidas sistêmicos tende a aumentar a pressão de seleção, contribuindo ainda mais para o aparecimento de novas raças resistentes na população dos microorganismos na natureza. A pressão de seleção tende a aumentar nos seguintes casos:

- a) se um fungicida sistêmico ou fungicidas sistêmicos relacionados quimicamente são aplicados repetidamente, por exemplo: Benomyl, Tiofanato Metílico, Metalaxyl, etc.;
- b) se o fungicida é aplicado em concentrações letais ou subletais nas diferentes partes da planta, continuamente. Este é o caso, quando um fungicida é aplicado frequentemente ou quando o suprimento contínuo do fungicida é mantido através de aplicação no solo, nas sementes e nas partes aéreas;
- c) se o fungicida é usado numa área isolada, em casa de vegetação, em telados de plástico ou em grandes extensões, onde haja competição das diferentes raças dos organismos.

Para que haja redução da possibilidade da emergência de raças resistentes em condições de campo, mais de um fungicida com diferentes mecanismos de ação deve ser aplicado, de preferência alternadamente. A Tabela 1, apresenta os principais fungos sensíveis, insensíveis e os que desenvolveram certo grau de resistência.

As Peronosporaceas, são incapazes de sintetizar esteróis sendo portanto sensíveis à eles.

Staub et al., (1979) relatam o desenvolvimento de resistência por alguns isolados de *Phytophthora infestans* ao metalaxyl (Fenylamidas). Davidse et al., (1984) demonstraram que a resistência apresentada ao metalaxyl envolve a modificação do local de ação do produto em isolados de *Phytophthora megasperma f. sp. medicaginis*. Nesse caso, a RNA-polimerase foi insensível ao metalaxyl. O nível de resistência das acylalaninas pode variar consideravelmente, isolados de *Plasmopora viticola* resistentes, são exemplos desse fato.

Os primeiros casos de resistência a acylalaninas (metalaxyl) surgiram na Europa, em Israel, em 1980, quando foi utilizado para o controle de requeima e míldio das cucurbitáceas, em locais onde o produto foi utilizado em formulação simples (Davidse et al., 1981; Katan, 1982).

TABELA 1. Fungos sensíveis, insensíveis e resistentes aos principais fungicidas sistêmicos de modo de ação específico.

Nome Técnico	Produto Comercial	Fungos sensíveis	Fungos insensíveis e/ou resistentes*
Carboxin Pyracarbolid	Vitavax	Ustilago nuda, Rhizoctônia Solani, Uromyces phaseoli e Hemilélia vastatrix	Fusarium oxysporum, Ustilago maydis, U. hordei, Puccinia horiana*
Benomyl Thiabendazol Carbendazin Tiofanato Métílico	Benlate Tecto Derosal Cercobyn Topsin	Isariopsis, Monilinia, Peronospora, Colletotrichum, Septoria, Fusarium, Ustilago, Uncinula, Gloeosporium, Phomopsis, Diplodia, Tilletia, Plasmopora, Cercospora, Ceratocystis, Venturia, Sclerotinia, Rhizoctonia,	Helminthosporium, Alternária, Stemphylium, Taphrina, Geotrichum, Pythium, Phytophthora, Rhizopus, Cescospora beticola, C. arachidicola, C. musae, Cercosporidium personatum, Botrytis squamosa, Colletotrichum coffeanum, Fusarium oxysporum, Penicillium, Itálicum, Venturia inaequalis, Verticillium dahliae, Sclerotinia fructicola, Erysiphe Cichoracearum.
Metalaxyl Oxadixyl	Ridomil Sandofan	Phytophthora, Pythium, Pseudoperonospora, Pythiopsis cymosa (Saprolegnasles) e Lagenidium giganteum Lagenidiales e Alternária	Botrytis cinerea Ascomicetos, Basidiomycetos e alguns isolados de Phytophthora infestans e P. megasperma f. sp. medicaginis, P. citricola Plasmopora viticola, Pseudoperonospora cubensis.
Prothiocarb	Previcur	Pythium e Phytophthora	Não há relatos sobre fungos insensíveis ou com desenvolvimento de resistência aos Carbamatos.
Hymexazol (Isoxazole)	Tachiga-ren	Fusarium, Aphanomyces, Corticium, Typhula e Pythium	Não há relatos sobre ocorrência de fungos insensíveis ou com desenvolvimento de resistência ao Isoxazole.

TABELA 1. Continuação.

Nome Técnico	Produto Comercial	Fungos sensíveis	Fungos insensíveis e/ou resistentes*
Cymoxanil	Curzate M	Plasmopara vitícola e Phytophthora spp.	Não há relatos sobre ocorrência de fungos com desenvolvimento de resistência aos Cymoxanil. Phytophthora infestans
Fosetyl-Al Efosite-Al	ou Aliette	Phytophthora spp, Phoma, Pythium e Peronospora	Não há relatos sobre o desenvolvimento de resistência aos Etyl-fosfonatos.
Tridemorph	Calixin	Peronospora, Erysiphe Pseudoperonospora Plasmopora.	Pythium spp. Não há relatos sobre o desenvolvimento de resistência às Morfolinas
Pyrazophos Kitazin	Afugan Kitazin	Uncínula, Puccinia Mycosphaerella, Uromyces e Cladosporium	Não há relatos sobre ocorrência de fungos insensíveis ou com desenvolvimento de resistência aos organofosforados.
Imazalil	Fungador	Pyrenophora, Phoma, Tilletia	Pythium e Phytophthora
Procloraz	Sportak	Septoria, Fusarium Mycosphaerella e Sphaerotheca,	Não há relatos sobre ocorrência de outros fungos insensíveis aos Imidazoles.
Triflumizole	Sisthane	Septoria. Pseudocercospora, Pyrenophora, Erysiphe,	Psudocercospora Herpotricoides, Tilletia foetida e Aspergillus Nidulans.
Triforine	Saprol	Monilinia Rhynchosporium, Gibberella, Uncínula	Não há relatos de ocorrência de fungos insensíveis às Piperazinas.
Buthiobate Pirifenox	Rondo Rondo M	Mycosphaerella Sclerotinia, Ustilago, Colletotrichum, Leptosphaeria, Helminthosporium e Podosphaeria	Cladosporium Cucumerinum e Basidiomicetos. Não há relatos de ocorrência de desenvolvimento de resistência às Piridinas.

Tabela 1. Continuação.

Nome Técnico	Produto Comercial	Fungos sensíveis		Fungos insensíveis e/ou resistentes*
Fenarimol Ethirimol	Rubigan Milgo	Puccinia, Podosphaeria, Ustilago, Leptosphaeria, Monilinia, Gymnospermum	Erysiphe, Venturia, Uromyces,	Não há relatos sobre a ocorrência de fungos insensíveis às Pirimidinas Aspergillus. Nidulans
Triadimefon Triadimenol	Bayleton Baytan	Nectria, Drechslera Helminthosporium, Mycosphaera, Diplocarpun, Ascochyta, Albugo Colletotrichum, e Cylindrocladium	Tranzschelia	Oomicetos Puccinia graminis Erysiphe graminis f. sp. hordei, Venturia inaequalis, Sclerotinia homeocarpa e Pyrenophora teres.
Propiconazol	Tilt	Venturia, Sphaerotheca Podosphaeria, Uromyces, Oidium, Microcyclus, Uncinula, Puccinia Diplocarpon e Monilinia.	Erysiphe,	Não há relatos sobre ocorrência de fungos insensíveis ou com desenvolvimento de resistência ao Propiconaloz.
Tricyclazol Cyproconazol Flutriazol	Bim Alto 100 Impact	Peronospora, Monilinia, Ustilago, Venturia, Typhula, Podosphaera, Mycosphaerella, Pyrenospora Tilletia, Erysiphe, Leptosphaera, Puccinia, Fusarium, Microcyclus, Drecheslera, Uncinula e Bluméria		Não há relatos sobre ocorrência de fungos insensíveis ou com desenvolvimento de resistência ao tricyclazol Cyproconazol e ao Flutriazol.
Tebuconazol	Folicur	Bipolaris, Tagonospora, Drecheslera, Puccinia	Tilletia, Ustilago,	Não há relatos sobre ocorrência de fungos insensíveis ou com desenvolvimento de resistência ao
Difenoconazol	Score	Cercospora, Alternária,		resistência
	Spotless	Erysiphe, Podosphaeria, Pyricularia,	Venturia Septoria	Tebuconazol e aos demais triazóis listados.
Diniconazol Fluzilazole	Punch	Pyrenophora, Sphaerotheca, Uncinula, Hemileia, Microcyclus, Mycosphaerella, e Rhynchosporium,		

Segundo Holmes & Channon (1984), populações de *Phitophthora infestans* ocorrem naturalmente em baixa freqüência na população deste patógeno. Em países onde as acylalaninas como o metalaxyl ou o ofurace foram misturados com um ditiocarbamato, populações resistentes aos fungicidas também foram detectadas. Uma característica observada nestes isolados, não foi somente o alto grau de resistência ao fungicida, mas também a competitividade, a qual desenvolve na ausência de pressão de seleção (Cohen et al., 1983; Davidse et al., 1983; Joseph & Coffey, 1984). Isolados de *P. capsici* e *P. citricola*, resistentes ao metalaxyl, são muito mais competitivos do que os isolados sensíveis a esse produto, fato observado por Joseph & Coffey (1984), tanto em populações da parte aérea, quanto em populações do solo.

Em Israel, Reuveni et al., (1980) constataram a resistência de populações de *Pseudoperonospora cubensis* ao metalaxyl em 1979. Os autores observaram também que, entre 1982 e 1985, a porcentagem de isolados resistentes, recuperados em cultivos de pepino, aumentou de 31% para 100%.

A partir de 1985, isolados resistentes não foram mais recuperados pelo fato dos agricultores estarem utilizando a mistura de metalaxyl + mancozeb desde 1982.

Os fungicidas imidazoles (procloraz, triflumizole e imazalil), mostraram de uma maneira geral, alta sistemicidade nas plantas, sem contudo apresentarem nenhuma fitotoxicidade, porém com elevada ação de controle contra grande número de doenças fúngicas.

Em condições de campo, a probabilidade de se obterem estirpes insensíveis do fungo é muito menor quando se usam inibidores que atuam em vários pontos do ciclo biológico do fungo, como o imazalil, do que com inibidores que atuam em um ponto específico.

Trabalhos realizados na Grécia demonstraram a efetividade do imazalil no controle de *Tilletia foetida* por um longo tempo. Subseqüentemente, surgiu a primeira evidência de que os tratamentos de sementes foram se tornando menos efetivos.

Testes realizados com o imazalil sozinho, ou em combinação com outros fungicidas, confirmaram o desenvolvimento de raças do fungo com reduzida sensibilidade.

Conforme Van Tuyl (1977), a determinação de freqüências de mutação e a análise genética de genes para resistência, tem sido repor-

tadas até o momento, somente para resistência a imazalil em *Aspergillus nidulans*.

Schneider et al., (1985) demonstraram que a taxa de mutação de *Pseudoperonospora herpotrichoides* na presença de procloraz parece ser baixa, e os fatores de resistência são restritos, não significando, porém, que o risco de desenvolvimento da resistência inexistente. Conforme Buchenauer et al., (1984) é possível selecionar isolados de *P. herpotrichoides* resistentes ao procloraz em laboratório, usando técnicas de irradiação ultra-violeta. Todavia, a frequência de mutação é baixa, quando comparada àquela dos benzimidazoles, os fatores de resistência são limitados e a habilidade de competir dos isolados resistentes, parece ser menor do que àquela dos isolados normais. De maneira geral, com o objetivo de minimizar os riscos de desenvolvimento de resistência dos patógenos de cereais ao procloraz, é recomendado que não mais de duas pulverizações foliares desse produto sejam realizadas, por safra e por cultura.

No Brasil, alguns casos de resistência ao metalaxyl já foram comprovados. Essa resistência foi observada nas culturas da batata, do tomate e da uva, para os patógenos *Phitophthora infestans* e *Plasmopora viticola* (Nogueira et al., 1988).

Os problemas de resistência a acylalaninas podem também ocorrer com as populações de patógenos do solo. O uso isolado e repetido de metalaxyl é desaconselhável. Shew 1985, observou uma mudança na sensibilidade e na tolerância de populações de *Phytophyhora parasitica*, em solos de cultivo do fumo, tratados durante quatro anos seguidos com metalaxyl. Esse mesmo autor não encontrou nenhuma evidência de alta resistência entre os isolados amostrados. Bruin & Edgington (1981), constataram a presença de isolados de *P. capsici* resistentes ao metalaxyl, em pimentão. Esses isolados apresentaram alto grau de patogenicidade. Existem poucos estudos que explicam o fenômeno da resistência em condições naturais, evidenciando a necessidade de mais trabalhos sobre o assunto.

A resistência às pirimidinas, fungicidas que atuam em apenas um sítio bioquímico da cadeia de ergosterol nos fungos, e por isso, apresentam o risco de proporcionar o aparecimento de biótipos resistentes. Mutantes de *Aspergillus nidulans* resistentes à pirimidina fenarimol já foram relatados (Waard & Gieskes, 1977). No entanto, decorrido um considerável tempo desde a introdução dessa classe de fungicidas, observou-se apenas a constatação de diminuição na ativi-

dade do fungicida contra *Penicillium* spp., em citros, e no controle de oídio em cereais e em cucurbitáceas.

Casos de resistência aos fungicidas sistêmicos, mais precisamente aos benzimidazóis têm sido relatados em todo o mundo (Tabela 2).

TABELA 2. Resistência adquirida por fungos aos fungicidas benzimidazoles.

Fungicida	Patógeno	Cultura	Referência bibliográfica
Benomyl	<i>Botrytis cinerea</i>	ciclame	Bollon & Scholten, 1971
	<i>Botrytis cinerea</i>	crisântemo	Watson & Koons, 1973
	<i>Botrytis cinerea</i>	alface/tomate	Müller & Fletcher, 1970
	<i>Botrytis cinerea</i>	abobora	Lida, 1975
	<i>Botrytis squamosa</i>	cebola	Ghini & Kimati, 1989
	<i>Cercospora apii</i>	aipo	Berger, 1973
	<i>C. arachidicola</i>	amendoim	Littrell, 1974
	<i>C. beticola</i>	beterraba	Georgopoulos & Dovas, 1973
	<i>Cercosporidium personatum</i>	amendoim	Clark et al., 1974/ Mariotto, 1985
	<i>Cylindrocladium scoparium</i>	eucalipto	----
	<i>Colletotrichum musae</i>	banana	Alfenas et al., 1987
	<i>Erysiphe graminis</i>	<i>Poa pratensis</i>	Griffiee, 1973
	<i>E. cichoracearum</i>	melão	Vargas, 1973
	<i>Fusarium Oxysporum</i>	----	Paulus et al., 1972
	<i>f.sp. gladioli</i>	gladiolo	----
	<i>Penicillium corymbiferum</i>	lírio	Magier & Wilfret, 1974
	<i>Sclerotinia homeocarpa</i>	turfa	Bollen, 1971
	<i>Septória leucanthemi</i>	margarida	Warren et al., 1974
	<i>Sphaerotheca fuligínea</i>	abóbora	Paulus & Netzen, 1974
V	<i>Venturia inaequalis</i>	maçã	Schroeder & Provvidenti, 1969
	<i>Verticillium malthousei</i>	cogumelo	----
	<i>V. dahliae</i>	moranguinho	Lida, 1975
	<i>Penicillium digitatum</i>	citrus	West et al., 1974

TABELA 2. Continuação.

Fungicida	Patógeno	Cultura	Referência bibliográfica
Thiabendazol	<i>P. italicum</i>	citrus	Amonymous, 1973
			Harding, 1972
			Harding, 1972
Tiopfanato metílico	<i>Botrytis</i> spp	beringela	
	<i>Erysiphe cichoracearum</i>	beringela	Tezuka & Kiso, 1975
	<i>Penicilium italicum</i>	citrus	Lida, 1975
	<i>Penicillium fructigenum</i>	citrus	
	<i>Sphaerotheca humili</i>	moranguinho	
	<i>Venturis inaequalis</i>	maçã	

Modificada por Dekker, J. (1977).

No Brasil, os grandes problemas enfrentados pelos fungicidas específicos para o controle de oomicetos são ainda a utilização dos mesmos, de forma curativa, em subdosagens e o "timing" errado de aplicação. Devido à eficácia comprovada desses produtos, os mesmos são utilizados na maioria das vezes quando as infecções já estão estabelecidas, levando o usuário a questionar a eficácia dos produtos. O uso preventivo e correto dos fungicidas antioomicetos deve ser uma preocupação constante, ao se adotar qualquer método de controle químico.

Os fungicidas do grupo dos triazoles, apresentam modo de ação específico e induzem facilmente a ocorrência de mutantes em laboratório, e por serem amplamente utilizados no controle de patógenos (cereais, frutíferas e olerícolas) apresentam vários ciclos anuais (Koller & Scheinpflug, 1987; Smidt & Koller, 1990). Tais fatores, classificam os triazoles como fungicidas altamente propensos à ocorrência de resistência, não fosse a menor capacidade de competição apresentada pelos mutantes resistentes a nível de campo (Dekker, 1985). O uso freqüente e isolado de compostos inibidores da demetilação do C¹⁴ pode levar esses mutantes ao nível de estabilidade que determina a resistência, com a conseqüente perda de fungitoxicidade.

3.3. Resistência cruzada

Segundo Dekker (1977), o termo resistência cruzada é utilizado, quando a mudança em um fator genético resulta em resistência a diferentes fungicidas. Esse fato usualmente, ocorre entre compostos que apresentam um modo de ação similar. Em casos raros, uma mutação pode aumentar a tolerância a um fungicida e diminuir a tolerância a outro. Esse fenômeno é chamado resistência cruzada negativamente correlacionada. Existe uma correlação positiva quando o mutante é menos sensível, ou menos resistente à ambos os produtos, do que a raça original do patógeno. O termo resistência cruzada é usado somente em casos de correlação positiva.

A resistência cruzada não pode ser assumida sem a evidência de que a sensibilidade à ambos os produtos fungicidas seja controlada pelo mesmo gene. Georgopoulos (1982), reporta que em estudos realizados por Van Tuyl (1977), houve uma correlação positiva entre os geradores de carbendazin e o thiabendazole (benzimidazois). O mecanismo responsável pela existência dessa correlação é bem conhecido, isto é, as diferenças de sensibilidade "in vivo", são refletidas nas diferenças de afinidade da tubulina pelos fungicidas benzimidazoles, conforme trabalho de Davidse & Flach (1977).

Estudos realizados em diversas populações de *Pythium* spp. e *Phytophthora* spp. resistentes ao metalaxyl, demonstraram aparente resistência a outras fenylamidas (bityrolactonas, thiobutyrolactonas e oxazolidononas) evidenciando ser essa resistência do tipo cruzada (Bower & Coffey, 1985; Bruin & Edgington, 1981; Joseph & Coffey, 1984). A resistência cruzada para outros fungicidas pertencentes as acylalaninas ocorreram em várias situações analisadas (Cleargeau et al., 1985; Davidse et al., 1981).

Segundo Koller & Scheinpflug (1987) e Staub (1991), devido a reação cruzada entre fungicidas do mesmo modo de ação não realizar mistura e/ou alternância de triazoles, imidazoles, de piridinas, de pirimidinas e de piperazinas.

A resistência permanente do triforine contra o patógeno *Cladosporium cucumerinum*, foi observada após os esporos do fungo terem sido submetidos à radiação ultravioleta e selecionados na presença do triforine (Fuchs et al., 1977). Esses mesmos autores, também relataram que a raça de *C. cucumerinum*, resistente ao triforine,

apresentou resistência cruzada a outros fungicidas sistêmicos inibidores da biossíntese de ergosterol, como o Denmert (buthiobate), o rubigan (fenarimol), o fungazil (imazalil), o bayleton (triadimefon) e o trimidal (triarimol). Além desses fungicidas, Georgopoulos (1982), relata o mesmo fenômeno com a morfolina tridemorph, com o baycor (bitertanol) e com o sportak (procloraz).

4. Mecanismos de resistência dos fungos (Zambolim et al., 1997)

4.1. Decréscimo na permeabilidade

Este fenômeno ocorre em certos grupos de compostos, onde o produto químico não atinge o local da ação devido ao decréscimo na permeabilidade da membrana do protoplasma do organismo resistente.

4.2. Aumento na desintoxicação

A desintoxicação pode ocorrer devido as modificações na molécula com concomitante perda da ação do fungicida, após a entrada na célula fúngica.

Há casos em que pode ocorrer o inverso da desintoxicação. O organismo pode converter um composto inativo num produto ativo (com ação fungicida), que se denomina síntese letal. Este tipo de conversão tem se observado "in vitro".

4.3. Decréscimo da afinidade do sítio de ação

Quando o fungicida alcança o local de ação sem ser metabolizado pelo organismo, a resistência pode ser explicada baseando-se na falta de afinidade do inibidor no sítio reativo. Por exemplo, quando um fungicida atua primariamente sobre uma enzima particular, pequena mudança nessa enzima como resultado de mutação genética, pode causar perda de afinidade ao fungicida e, consequentemente, surgir a resistência.

4.4. Adaptação por evitamento

Este fenômeno ocorre quando um fungicida bloqueia a reação num determinado sítio de ação no metabolismo, e o fungo se adapta a esta situação, mudando seu metabolismo de tal modo que o local bloqueado não seja utilizado. Há vários exemplos na literatura, explicando este fenômeno (Zambolim et al., 1997).

Em determinados organismos, a resistência é adquirida pelo fenômeno da compensação. Este mecanismo, ocorre quando por exemplo, uma enzima (sítio primário da ação de um fungicida) essencial ao metabolismo de um organismo, é bloqueada por um fungicida. Pelo mecanismo da compensação os organismos aumentariam a quantidade da enzima inibida.

Em síntese, a aquisição de resistência de um organismo a um produto químico é um fato comprovado, que varia grandemente com os diferentes grupos de fungicidas, com o mecanismo de resistência e o tipo de organismo.

5. Monitoramento da resistência e sua importância

Após o advento dos fungicidas sistêmicos, o monitoramento da resistência tornou-se indispensável. Tecnicamente o surgimento de populações de fungos resistentes, compromete qualquer programa de tratamento com fungicidas (Kimati, 1987).

Esse mesmo autor, reporta ainda, que a detecção do problema resulta em gastos inúteis, e em perdas consideráveis na produção, para o usuário e no descrédito das companhias fabricantes desses produtos.

Staub & Sozzi (1984), relatam que a maioria das indústrias agroquímicas está dedicando esforços ao monitoramento da resistência a campo e que este pode auxiliar o desenvolvimento e a introdução de novos fungicidas, acessando riscos de resistência e estabelecendo base de dados de sensibilidade do produto; a análise de falhas de eficiência do produto após o seu lançamento no mercado; a checagem da eficiência das estratégias anti-resistência; e a determinação da instabilidade da resistência, ano após ano, após a retirada do fungicida.

6. Estratégias anti-resistência dos fungos aos fungicidas de ação sistêmica

A estratégia geral para se evitar problemas de resistência, quando esperados, em relação ao uso de um determinado produto, este não deve ser usado de forma alguma, para doenças que podem ser adequadamente controladas com fungicidas protetores ou outros meios de controle. Outra limitação do uso de fungicidas sistêmicos, diz respeito a sua influência.

Segundo Koller & Scheinpflug (1991); Urech & Egli (1991), é recomendado para evitar-se o processo de resistência quando:

- 1) são utilizados fungicidas com base em recomendações oficiais, com relação a doses, épocas e estádios de aplicação;
- 2) em combinações patógeno-hospedeiro que requeiram freqüentes aplicações;
- 3) iniciar os tratamentos com fungicidas protetores, reservando os sistêmicos para aplicações estratégicas ao longo do ciclo da doença;
- 4) evitar aplicações sucessivas do mesmo produto;
- 5) utilizar misturas de fungicidas sistêmicos e protetores;
- 6) devido a reação cruzada entre fungicidas do mesmo modo de ação, não realizar mistura e/ou alternância de triazoles com imidazoles, pirimidinas, piridinas e piperazinas.

Segundo as recomendações da FRAC (Fungicide Resistance Action Committee: Grupo de Ação sobre a Resistência a Fungicidas - Urech & Egli, 1991), com o propósito de se prolongar a eficácia dos fungicidas com maior probabilidade de resistência, e de limitar as perdas na produtividade, quando de sua ocorrência. Esse grupo de ação, estabeleceu estratégias anti-resistência para quatro grupos de fungicidas vulneráveis: os benzimidazoles, os dicarboxiamidas, as fenilamidas e os inibidores de dimetilação (DMI'S), portanto, para se evitar a resistência de fungos a esses fungicidas, deve-se observar que: em áreas de alta pressão de uma doença ou de um patógeno de alto risco, numa mesma safra e para uma determinada cultura, não devem ser feitas aplicações repetidas de um mesmo fungicida, fungicidas DMI ou fungicidas que pertençam a um mesmo grupo, e que possam permitir a resistência cruzada por parte dos patógenos; a utilização alternada ou combinação de fungicidas sistêmicos com

outros (protetores) evitará o problema de resistência cruzada e que, a não ser possível a alternância ou combinação, a aplicação de determinados grupos de fungicidas deve ser reservada às fases mais críticas do desenvolvimento da cultura.

De um modo geral, os fungicidas sistêmicos são os que têm apresentado maiores problemas de resistência por parte dos microorganismos e somente devem ser usados contra doenças; que a população do patógeno resistente aumenta lentamente ou pode ser controlada com a combinação de fungicidas e métodos culturais, cujo controle possa ser obtido a uma baixa pressão de seleção (1 ou 2 pulverizações/estação), (Dekker, 1981).

Para que haja redução da possibilidade da emergência de raças resistentes em condições de campo, mais de um fungicida com diferentes mecanismos de ação devem ser aplicados, de preferência, alternadamente.

O uso de fungicidas sistêmicos deve ser restrito no tempo e no espaço, de maneira a se obter controle econômico de uma doença, adotando-se método (s) de aplicação racional (ais) para que a pressão de seleção não aumente desnecessariamente.

A pressão de seleção pode ser diminuída: restringindo a aplicação do fungicida vulnerável a períodos críticos; reduzindo a quantidade aplicada e a freqüência de aplicação a um mínimo necessário para controle econômico; escolhendo um método de aplicação que minimize a duração da exposição do patógeno ao fungicida; limitando a área tratada com qualquer fungicida isoladamente, e, restringindo a multiplicação de formas resistentes pelo uso de um segundo fungicida (em mistura), de preferência um inibidor inespecífico.

7. Conclusões

Numa determinada área onde a natureza expressa normalmente o equilíbrio populacional entre os seres vivos que nela habitam, a população de um patógeno também normalmente, obedece a esses padrões de equilíbrio. Porém, qualquer mudança nesse ambiente, induz uma resposta diferencial da população nela existente, e consequentemente, um novo equilíbrio deve ser estabelecido.

Muito embora venham a ocorrer formas resistentes, apesar do modo específico de ação e do uso extensivo, o risco do aparecimento de resistência aos fungicidas sistêmicos ainda é considerado como moderado. Isto é, devido a baixa taxa de estabilidade alcançada pelos mutantes resistentes, cujas proporções atingidas são muito pequenas ($<1/10^8$) e geralmente pouco adaptadas ao ambiente.

Porém, com a persistência do uso contínuo de um mesmo fungicida ou de grupos que comungam propriedades afins em determinadas áreas de cultivo e de subdoses, os genes de resistência poderão ser acumulados nos patógenos, tornando-os mais bem adaptados aos fungicidas sistêmicos e ao meio ambiente.

A aquisição dessa forma de resistência será estendida aos demais compostos afins (resistência cruzada) pelos fungos, pondo em risco uma geração de produtos com ação sistêmica, mais poderosa e importante para a agricultura contemporânea e futura.

8. Referências bibliográficas

- AZEVEDO, L.A. Fungicidas Anticomietor. **Revisão Anual de Patologia de Plantas**, v.1, p.319-347, 1993.
- BOLLEN, G.; SCHOLTEN, G. Acquired resistance to benomyl and some other systemics fungicides in a strain *Botrytis cinerea* in cyclamen. **Netherland Journal of Plant Pathology**, v.77, n.6, p.83-90, 1971.
- BOWER, L. A.; COFFEY, M. D. Development of tolerance to phosphorus acid, fosetyl-Al, and metalaxyl in *Phytophthora infestans*. **Phytopathology**, v.70, p.597-601. 1985.
- BRUIN, G.C.A.; EDGINGTON, L.V. Adaptive resistance in peronosporales to metalaxyl. **Canadian Journal Plant Pathology**, n.3, p.201-206, 1981.
- BUCHENAUER, H.; KUTZNER, B.; KOHTS, T. Wirkung verschiedener triazol-fungicide auf das wachstum von getreidekeimlingen und tomatenpflanzen sowie auf die gibberellin-gehalte und den lipidstoffwechsel von gerstenkeimlingen. **Z. Pfl. Krankh. Pfl. Schutz**, v.91, p.506-524. 1984.
- CASELA, C.R. Especialização fisiológica de fungos fitopatogênicos. **Revisão Anual de Patologia de Plantas**, v.4, p.75-93, 1996.
- CATEN, C.E. Genetic basis for variation in fungi. In: INTERNATIONAL WORKSHOP ON THE GENETICS OF HOST-PARASITE INTERACTIONS IN FORESTRY, 3., Wageningen, Netherlands, 1980.

- Proceedings...** Wageningen: PUDOC, 1982. p. 213-233.
- CLERGEAU, M.; IRHIR, H.; MOREAAU, C.; PIGANEAU, B.; STAUB, T.H.; DIRIWATERCHTER, G. Etude comparée de l'action préventive et du pouvoir systémique de quelques fongicides nouveaux (phosphite, prothiocarb, pyroxychlore) sur poivron vis-à-vis de *Phytophthora capsici* (Leon). **Phytiatr. Phytopharmacological**, v.26, p.73-83, 1977.
- COHEN, Y.; REUVENI, M. Occurrence of metalaxyl resistant isolates of *Phytophthora infestans* in potato fields in Israel. **Phytopathology**, v.73, p.925-927, 1983.
- DAVIDSE, L.C.; FLACH, W. Differential binding of methyl benzimidazol-2-yl-carbamate to fungal tubulin as mechanism of resistance to this antimycotic agent in mutant strains of *Aspergillus nidulans*. **Cell Biologycal**, v.72, p.174-193. 1977.
- DAVIDSE, L.C.; LOOIJEN, D.; TURKENSTEEN, L.J.; VANDERWAL, D. Occurrence of metalaxyl resistant strains of *Phytophthora infestans* in Dutch potato fields. **Netherlands Journal of Plant Pathology**, n.85, p.65-80, 1981.
- DAVIDSE, L.C.; DANIAL, D.S.; VAN WESTEN, C.J. Resistance to metalaxyl in *Phytophthora infestans* in Netherlands. **Netherlands Journal of Plant Pathology**, n.89, p.1-20, 1983.
- DAVIDSE, L.C.; HOFMAN, A.E.; VELTHUIS, G.C.M. Specific interference of metalaxyl with endogenous RNA polymerase activity in isolated nuclei from *Phytophthora megasperma f. sp. medicaginis*. **Experimental Mycology**, n.7, p.344-361, 1984.
- DEKKER, J. **Resistance**. In: MARSH, R.W. ed. Systemic fungicides. 2. ed. London: Logman, p.176-197, 1977.
- DEKKER, J. **Strategies for avoiding resistance to fungicides**. In: JENKYN, J.F.; PLUMB, R.T. Strategies for the control of cereal diseases. Oxford: Blackwell, p.123-133, 1981.
- DEKKER, J. The development of resistance to fungicides. Program Pesticide. **Biochemical Toxicological**, n.4, p.165-218, 1985.
- DELP, C.P. Coping with resistance to plant disease control agents. **Plant Disease**, v.64, p.652-657, 1980.
- DELP, C.P. Strategies for dealing with fungicide resistance problems. In: BRITISH CROP PROTECTION CONFERENCE PEST AND DISEASES. 1981. Brighton. **Proceeding**. Croydon: BCPC, v.3, p.865-871, 1981.

- DELP, C.P. **Fungicide resistance in North America**. St. Paul: APS Press. 1988.
- FORCELINI, C.A. Fungicidas inibidores da síntese de esteróis. I. Triazoles. **Revisão Anual de Patologia de Plantas**, v.2, p.335-355. 1994.
- FUCHS, A; RUIG, S.P. de; TUYL, J.M. van; VRIES, F.W. de. Resistance to triforine: a nonexistent problem. **Netherlands Journal Plant of Pathology**, v.83, p.129-205. 1977. Suplemento, 1.
- GEORGOPOULOS, S.G. **Cross-resistance**. In: DEKKER. J.; GEORGOPOULOS, S.G. ed. **Fungicide resistance in crop protection**. Wageningen: PUDOC, 1982. p.53-59.
- GUINI, R. **Resistência de fungos a fungicidas do grupo dos benzimidazoles e dicarboximidas: uma revisão**. Jaguariuna: EMBRAPA-CNPDA. 37p. (EMBRAPA-CNPDA. Documentos, 8) 1991.
- HARTL, D.L.; CLARK, A.L. **Principles of population genetics**. Sunderland: Sinauer Associates, 1989.
- HASTIE, A.C.; GEORGOPOULOS, S.G. Mutational resistance to fungitoxic benzimidazole derivatives in *Aspergillus nidulans*. **Journal General Microbiological**, n.67, p.371, 1971.
- HOLMES, S.J.I.; CHANNON, A.G. Studies on metalaxyl resistant *Phytophthora infestans* in potato crops in southwest Scotland. **Plant Pathology**, n.33, p.347-354, 1984.
- KATAN, T. Cross resistance of metalaxyl – resistant *Pseudoperonospora cubensis* to other acylalanine fungicides. **Canadian Journal Plant Pathology**, n.4, p.387-388, 1982.
- KIMATI, H. Resistência de fungos a fungicidas e a importância do monitoramento. **Agrotécnica**, n.1, p.5-7. 1987.
- KIMATI, H. **Controle químico**. In: BERGAMIN FILHO, A.; KIMATI, H.; AMORIM, L.; ed. **Manual de Fitopatologia: princípios e conceitos**. 3.ed. São Paulo: Agronômica Ceres, v.1, 1995.
- KOLLER, W.; SCHEINPFLUG, H. Fungal resistance to sterol biosynthesis inhibitors: a new challenge. **Plant Disease Report**, v.71, n.12, p.1066-1074. 1987.
- LAVIOLA, C.; GALLEGLY, M.E. Homothalasm, hetrothalism and interspecific hybridation in the genus *Phytophthora*. **Phytopathology**, v. 58, p.1004-1021, 1968.
- JOSEPH, M.C.; COFFEY, M.D. Development of laboratory resistance to metalaxyl in *Phytophthora citricola*. **Phytopathology**, v.74, p.1411-1414. 1984.

- McDONALD, B.A.; McDERMOTT, J.M.; GOODWIN, S.B.; ALLARD, R.W. The population biology of host-pathogen interactions. **Annual Review Phytopathology**, v.27, p.77-94, 1989.
- NOGUEIRA, E.M.C.; TOLEDO, A.C.D; DE SORDI, I.M.P. Plasmopara *viticola* resistente ao metalaxyl no estado de São Paulo. **Fitopatologia Brasileira**, v.13, p.103. Resumos, 1988.
- OU, S.H.; AYAD, M.D. Pathogenic races of *Pyricularia oryzae* originating from single lesions and monocodial cultures. **Phytopathology**, v.58, p.179-182, 1968.
- PONTECORVO, G. The parasexual cycle in fungicide. **Annual Review Microbiological**, v.10, p.393-400, 1956.
- REUVENI, M.; EYAL, H.; COHEN, Y. Development of resistance to metalaxyl in *Pseudoperonospora cubensis*. **Plant Disease Report**, v.64, n.14, p.1108-1109, 1980.
- SCHNEIDER, A.; KREMER-SCHILLINGS, W.; DROSHN, G. Sportak alpha-eine fungizid-kombination gegen parasitären halmbruch in weizen. **Ges. Pflanzen**, v.37, p.23-29. 1985.
- SCHROEDER, W.T.; PREVIDENTI, R. Resistance to benomyl in powdery mildew of cucurbits. **Plant Disease Report**, v.53, n.5, p.271-275.1969.
- SHEW, H.D. Responce of *Phytophthora parasitica* var. *nicotinae* to metalaxyl exposure. **Plant Disease Report**, v.69, n.7, p.559-562, 1985.
- SMIDT, F.D.; KOLLER, W. The expression of resistance of *Ustilago avenae* to the sterol demethylation inhibitor triadimenol is na induced responce. **Phytopathology**, v.80, p.584-590. 1990.
- STAUB, T.H.; DAHEMEN, H.; URECH, P.; SCHWINN, F.J. Failure to select for in vivo resistance in *Phytophthora infestans* to acylalanine fungicides. **Plant Disease Report**, v.63. n.6, p.385-389, 1979.
- STAUB, T.; SOZZI, D. Fungicide resistance: continuing challenge. **Plant Disease Report**, v.68, n.10, p.1026-1031. 1984.
- STAUB, T. Fungicide resistance: practical experience with antiresistance strategies and the role of integrated use. **Annual Review Phytopathology**, v.29, p.421-442, 1991.
- URECH, P.A.; EGLI, T.A. FRAC. Grupo de Ação de Resistência a Fungicidas: reflexão dez anos após sua criação. **Summa Phytopathologica**, v.17, p.85-89. 1991.
- TUYL, J.M. van. Genetics of fungal resistance to systemics fungicides. Mendelingen. **Landbouwhogeschool Wageningen**, v.77, p.1-136, 1977.

- WAARD, M.A.; GIESKES, S.A. Characterization of fenaricianol - resistant mutants of *Aspergillus nidulans*. **Netherlands Journal Plant of Pathology**, v.83, p.177-188, suppl.1, 1977.
- WOLF, M.S.; McDERMOTT, J.M. Population genetics of plant pathogen interactions: the example of the Erysiphe graminis-Hordeum vulgare pathosystem. **Annual Review Phytopathology**, v.32, p.89-111, 1994.
- WU, B.C. **Studies on the mechanisms of variation in Pyricularia oryzae (Magnaporthe grisea)**. Texas: College Station, Texas A&M University. 1990. Tese de Doutorado.
- ZAMBOLIM, L.; Vale, F.R. do; SILVA, M.B. da. **Curso de proteção de doenças - módulos 5.5: introdução ao uso dos fungicidas**. Brasília: ABEAS, 1997.



***Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária
Centro de Pesquisa Agroflorestal de Rondônia
Ministério da Agricultura e do Abastecimento***

BR 364 km 5,5 – C. Postal: 406 - CEP 78900-970 – Porto Velho / RO

Fone: (0xx69)222-3080 Fax (069)222-3857 / 222-3070

www.cpafrro.embrapa.br E-mail: sac@cpafro.embrapa.br

**Ministério da
Agricultura e do
Abastecimento**

