

Entendendo alguns mecanismos de resistência a inseticidas tendo como exemplo o pulgão-verde *Myzus persicae* (SULZER, 1776) (HEMIPTERA: APHIDIDAE).

Understanding some mechanisms of resistance to insecticides having an example of the green peach aphid *Myzus persicae* (SULZER, 1776) (HEMIPTERA: APHIDIDAE).

DOI:10.34117/bjdv7n1-461

Recebimento dos originais: 01/01/2021

Aceitação para publicação: 18/01/2021

Márcio Pereira

Formação acadêmica: Doutor

Instituição: Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo - Campus São Roque

Endereço: Rod. Prefeito Quintino de Lima, 2100 - Paisagem Colonial - São Roque - SP - CEP: 18145-090

E-mail: marciopr56@yahoo.com.br

Cátia Jacira Martins de Moura

Formação acadêmica: Mestre

Instituição: Instituto Biológico - São Paulo

Endereço: Av. Conselheiro Rodrigues Alves, 1252 - Vila Mariana, São Paulo - SP, 04014-002

E-mail: catiaaleixo@yahoo.com.br

RESUMO

O uso intensivo de inseticidas tem causado diversos problemas para o ambiente além de selecionar pragas resistentes a esses produtos, exigindo um aumento da concentração e número de aplicações. O pulgão-verde *Myzus persicae* é um exemplo de inseto que apresenta populações resistentes a várias classes desses defensivos agrícolas. O entendimento dos mecanismos usados por esses pulgões para superar a ação de diferentes inseticidas a que são expostos permite entender melhor como esse mesmo processo ocorre em outras espécies de insetos. A proposta dessa revisão foi selecionar e avaliar pesquisas consideradas relevantes sobre mecanismos de resistência a inseticidas apresentados por *M. persicae*, publicados no período de 1990 a 2020.

Palavras-chave: Resistência, *Myzus persicae*, pulgão-verde.

ABSTRACT

The intensive use of insecticides has caused several problems for the environment besides selecting pests resistant to these products, requiring an increase in concentration and number of applications. The green aphid *Myzus persicae* is an example of an insect that presents populations resistant to several classes of these agricultural defenses. The understanding of the mechanisms used by these aphids to overcome the action of different insecticides to which they are exposed allows a better understanding of how this same process occurs in other species of insects. The purpose of this review was to select and

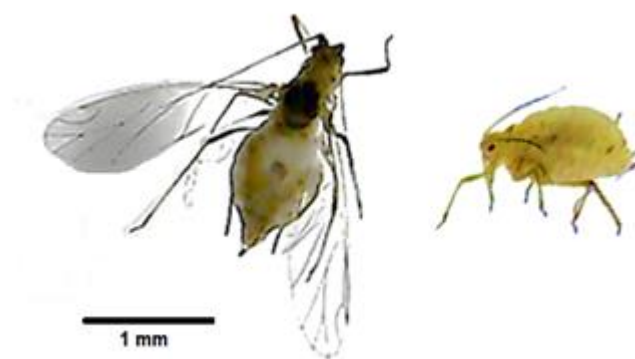
evaluate studies considered relevant to mechanisms of resistance to insecticides presented by *M. persicae*, published between 1990 and 2020.

Keywords: Resistance, *Myzus persicae*, green peach aphid.

1 INTRODUÇÃO

O pulgão-verde, *Myzus persicae* (Sulzer, 1776) (Hemiptera: Aphididae), é um inseto polífago, extremamente cosmopolita (SALAS-ARAIZA et al., 2016) e uma praga economicamente importante em todo o mundo (WANG et al., 2018). O tamanho médio nessa espécie é de 2 mm de comprimento, apresentando adultos alados e ápteros também (BLACKMAN; EASTOP, 2015). Os adultos ápteros possuem coloração verde-clara, enquanto os adultos alados são verdes, com cabeça, antena e tórax pretos (Figura 1) (MOURA et al., 2013).

Figura 1. Formas alada e áptera de *Myzus persicae*. Adultos ápteros possuem coloração verde-clara, enquanto os adultos alados são verdes, com cabeça, antena e tórax pretos.



Se esses insetos encontrarem sempre plantas hospedeiras, não necessitam recorrer à reprodução sexuada e conseqüente postura de ovos. Nesse caso dão origem diretamente às ninfas (reprodução por partenogênese). As ninfas são menores do que os adultos e apresentam coloração verde-clara a marrom (MOURA et al., 2013). Contudo, se não encontrarem plantas hospedeiras, os ovos são postos pelas formas sexuadas em plantas do gênero *Prunus*. No início da primavera, as ninfas vão alimentar-se da seiva das flores, folhas e caules. No verão, dispersam-se por outras culturas. Em regiões temperadas do mundo, onde *Prunus persica* está disponível e as temperaturas de outono são baixas, *M. persicae* apresenta a fase sexual de inverno no pessegueiro e as gerações de verão partenogênicas (assexuais) em um grande número de hospedeiros herbáceos secundários

de verão. Em países sem pessegueiros e / ou com clima mais quente, a reprodução sexuada desse pulgão continua ao longo do ano.

Essa espécie de pulgão apresenta uma gama de hospedeiros de mais de 400 espécies em 40 famílias de plantas diferentes, sendo uma importante praga de muitas espécies de Cucurbitaceae, Brassicaceae, Solanaceae, Malvaceae, de plantas de pomar e culturas cultivadas, plantas ornamentais e plantas daninhas, além de muitas outras plantas cultivadas economicamente importantes (BLACKMAN; EASTOP, 2000; BASS et al., 2014). No Brasil *M. persicae* ocorre frequentemente em plantas crucíferas, cucurbitáceas e solanáceas, sendo considerada uma das principais pragas das plantações de algodão, tabaco, mamão, batata, tomate, berinjela e pimenta (GALLO et al., 2002; VIEIRA et al., 2016).

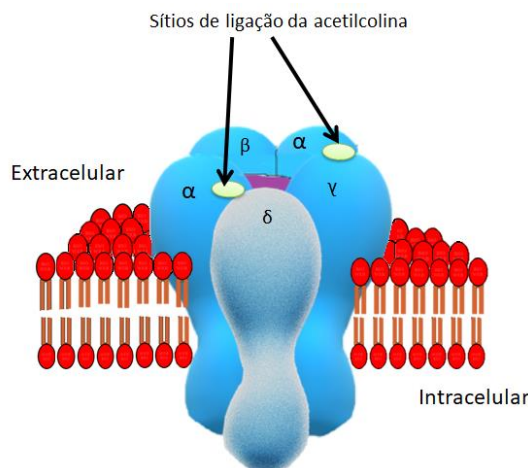
M. persicae é de grande importância econômica devido aos danos diretos ocasionados pela contínua sucção de seiva o que provoca o enfraquecimento das plantas, levando a parte da folha atacada a crescer menos que a parte não atacada, além das folhas ficarem muito deformadas (ZAPATA et al., 2016). Esses insetos geralmente se instalam no início do desenvolvimento da cultura e suas colônias impedem o crescimento das plantas, induzindo o estresse hídrico que causa a murcha das folhas, botões florais e frutos jovens (BLACKMAN; EASTOP, 2007). Além dos danos diretos, este inseto provoca também danos indiretos, pois atua como vetor de mais de 120 fitopatógenos (CHAGAS FILHO et al., 2005; KASPROWICZ et al., 2008) e mais 400 viroses em plantas hospedeiras (de LITTLE et al., 2016; WANG et al., 2018).

Geralmente o controle dessa praga é realizado por aplicações de produtos químicos (ANDREI, 1996; DEVONSHIRE et al., 1998; COSTA et al., 2014). Dentre os inseticidas utilizados para essa função destacam-se os neonicotinóides, organofosforados, carbamatos, piretróides sintéticos e ciclodienos (BASS et al., 2014; PUINEAN et al., 2013; SLATER et al., 2012).

Os neonicotinóides representam um grupo relativamente novo de inseticidas. Começaram a ser desenvolvidos no início da década de 1970 como resultados de pesquisas para entender o mecanismo envolvido nas propriedades inseticidas do composto natural nicotina, que havia sido usado por vários séculos para controlar pragas de insetos (FULTON et al., 2013). Esses inseticidas atuam como agonistas dos receptores de acetilcolina (Figura 2), promovendo a abertura dos canais de sódio na membrana das células pós-sinápticas (MOREIRA et al., 2012). Essa ação gera uma hiperatividade nervosa, seguida de colapso do sistema nervoso e morte de inseto. Essa classe de inseticida

foi introduzida no início dos anos 90 para combater a resistência generalizada em pragas de insetos e aumentar a saúde e a segurança e por ser altamente seletiva para os receptores nicotínicos de insetos quando comparados aos de mamíferos (TOMIZAWA; CASIDA, 2003), uma vez que estes compostos têm pouca ou nenhuma afinidade para os receptores de acetilcolina nicotínicos de mamíferos (nAChRs).

Figura 2. Esquema de receptor de acetilcolina. Os neonicotinóides atuam como agonistas dos receptores de acetilcolina, promovendo a abertura dos canais de sódio.

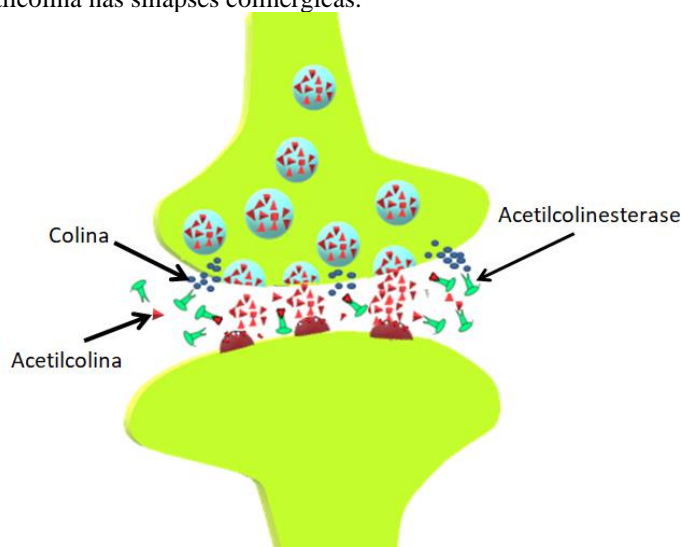


Algumas características como a persistência mais longa dos neonicotinóides no ambiente, alta solubilidade em água, escoamento e lixiviação potencial, bem como a sua toxicidade muito alta para polinizadores estão recentemente causando preocupações de instituições reguladoras em todo o mundo quanto ao uso desse tipo de inseticida. Atualmente eles foram suspensos ou recomendados como agrotóxicos apenas para algumas monoculturas, longe de áreas próximas a apicultores (BERNAL et al., 2010). Os produtos Tiametoxam, Imidacloprida, Fipronil, Clotianidina destacam-se entre aqueles que podem ser mais tóxicos para as abelhas, sendo que o uso deles passa por reavaliação inclusive no Brasil.

Os inseticidas organofosforados começaram a ser sintetizados e usados em larga escala na década de 1940, durante a Segunda Guerra Mundial, para proteger soldados de pragas que transmitem doenças como a malária em regiões tropicais e subtropicais da Ásia e da África (CASTRO et al., 2017). Os organofosforados são compostos orgânicos degradáveis contendo ligações carbono-fósforo. São ésteres, amidas ou derivados tiol de ácido fosfórico (ácido tiosfosfórico, ácido ditiosfosfórico e outros), contendo várias combinações de carbono, hidrogênio, oxigênio, fósforo, enxofre e nitrogênio (ESPINOZA-NAVARRO et al., 2017). São utilizados principalmente no controle de

pragas como uma alternativa para hidrocarbonetos clorados, que persistem no meio ambiente. Estes compostos apresentam extrema afinidade com as enzimas acetilcolinesterases, responsáveis por hidrolisar o neurotransmissor acetilcolina (Figura 3), que regula a transmissão nervosa (CASTRO et al., 2017; OLA-DAVIES et al., 2018). Ao se ligarem à enzima, essa classe de inseticida provoca o acúmulo de acetilcolina na fenda sináptica, gerando uma hiperatividade nervosa e consequente colapso do sistema nervoso (MOREIRA et al., 2012; BUNYA et al., 2016, Castro et al., 2017). Também ocorre a dessensibilização do receptor de acetilcolina que cessa o impulso nervoso levando o inseto a morte (SUCEN, 2001; ELDEFRAWI et al., 1982; MOREIRA et al., 2012). Eles também podem apresentar toxicidade devido à inibição concentração-dependente do influxo de Ca^{2+} evocado por despolarização no bulbo sináptico, mesmo em concentrações abaixo daquelas capazes de inibir a acetilcolinesterase (MEIJER et al, 2014; OLA-DAVIES et al., 2018).

Figura 3. Esquema do funcionamento da Acetilcolinesterase. Essa enzima é responsável por hidrolisar o neurotransmissor acetilcolina nas sinapses colinérgicas.



Devido à sua potência, por não se acumularem em tecidos e por serem biodegradáveis esses inseticidas têm sido bastante utilizados na área da saúde. Entretanto, por apresentarem persistência curta no solo, esses inseticidas necessitam reposição periodicamente (BEATY; MARQUARDT, 1996; SUCEN, 2001).

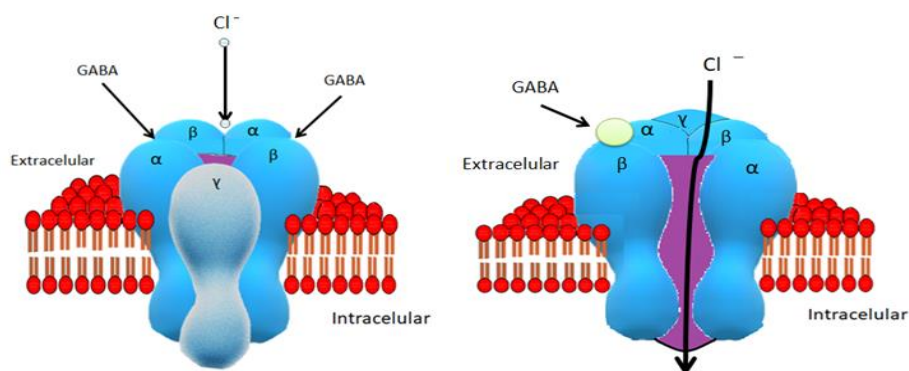
Os carbamatos são praguicidas orgânicos derivados do ácido carbâmico. Os carbamatos também causam inibição da acetilcolinesterase, com atividades neurotóxicas semelhante às causadas pelos organofosforados, embora sejam menos persistentes, pois a

ligação deste inseticida à enzima é mais instável e com rápida recuperação (CÁRDENAS et al., 2010; TORO-OSORIO et al., 2017).

Os primeiros carbamatos foram colocados no mercado por volta de 1950 (CASIDA; QUISTAD, 1998). Três classes de carbamatos são conhecidas: carbamatos inseticidas (e nematicidas), carbamatos herbicidas e carbamatos fungicidas. Os mais conhecidos são carbaril-metomil, carbofuran, metiocarb, primicarb, indoxacarb, alanicarb e furatiocarb (SUCEN, 2001). Assim como os organofosforados, os carbamatos também são inibidores das enzimas acetilcolinesterases, embora a ligação deste inseticida à enzima seja mais instável (BEATY; MARQUARDT, 1996; SUCEN, 2001; MOREIRA et al., 2012).

Os piretróides são compostos naturais obtidos a partir do piréto, extraídos do crisântemo (ELLIOT et al., 1973; MOREIRA et al., 2012) ou a maioria deles, análogos sintéticos, como a aletrina, resmetrina, cipermetrina, etc. (ZERBA, 1988; MOREIRA et al., 2012), que foram introduzidos no mercado em 1976. Eles agem interferindo na transmissão dos impulsos nervosos, tanto mantendo abertos os canais de sódio das membranas dos neurônios, como antagonizando os efeitos do ácido gama-aminobutírico (GABA) por meio do bloqueio do canal de cloreto e nos receptores gabaérgicos. O ácido gama-aminobutírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibidor no sistema nervoso central (Figura 4). Os inseticidas, ao se ligarem aos receptores do canal de cloreto, impedem a ativação pelo GABA dificultando o fluxo de íons cloreto através da membrana, com isso, a ausência de inibição sináptica se mantém causando hiperexcitação do sistema nervoso central (BLOONQUIST, 1993; KASHIWAQUI; GUERREIRO, 2015). Dessa forma os piretróides afetam o sistema nervoso periférico e central do inseto, estimulando as células nervosas a produzir descargas repetitivas e, eventualmente, causando paralisia.

Figura 4. Esquema de receptores GABA. Essas estruturas são compostas por cinco partes (subunidades) que está disposto para formar um canal de cloreto. Quando o GABA se une ao receptor (figura à esquerda), o canal de cloreto é aberto, o que implica uma maior entrada desse íon.



Esse tipo de inseticida possui alta potência, sendo necessárias menores quantidades do produto ativo para provocar a morte do inseto, resultando em menor contaminação durante suas aplicações (MOREIRA et al., 2012). Podem apresentar também o efeito repelente espantando os insetos ao invés de eliminá-los (BEATY; MARQUARDT, 1996; SUCEN, 2001; MOREIRA ET AL., 2012). Estes compostos apresentam também fotoestabilidade, sem comprometimento de sua biodegradabilidade e toxicidade seletiva, devido à especificidade de sítios alvos (CASIDA; QUISTAD, 1998, SUCEN, 2001). Além disso, esses produtos admitem a adição de outros compostos que potencializam sua ação (efeito sinérgico), barateando o custo de suas aplicações (MOREIRA et al., 2012).

Os ciclodienos também atuam como antagonistas de canais de cloro mediados pelo ácido gamaamino-butírico (GABA) (ZAMBOLIM et al., 2003). Estes produtos possuem amplo espectro de ação, com utilização em diversas culturas agrícolas e suas características físico-químicas conferem alta persistência associada à característica de bioconcentração. Por essa razão são altamente tóxicos aos seres vivos, inclusive ao homem (KASHIWAQUI; GUERREIRO, 2015).

Os primeiros ciclodienos aldrin, dieldrin e endrin, assim como outros produtos organoclorados foram proibidos em alguns países do mundo já na década de 70 após conhecimento acerca das características de persistência ambiental desses produtos (CETESB, 2008). No Brasil, atualmente somente os fenilpirazóis tem registro para uso na agricultura.

O uso intensivo de inseticidas para controlar *M. persicae* por muitos anos selecionou populações que são resistentes a várias classes desses defensivos agrícolas. O entendimento dos mecanismos usados por esses pulgões para superar a ação de diferentes inseticidas a que são expostos permite entender melhor como esse mesmo processo ocorre em outras espécies de insetos. Atualmente, entender a base molecular dos mecanismos de resistência a inseticidas torna-se crítico para um combate mais efetivo às pragas. Portanto o objetivo dessa revisão é discutir alguns mecanismos de resistência de insetos a agrotóxicos tendo como exemplo o pulgão-verde *Myzus persicae*.

2 MATERIAL E MÉTODOS

A metodologia escolhida foi a de revisão de literatura, que se baseou em identificar, selecionar e avaliar pesquisas consideradas relevantes sobre mecanismos de resistência a inseticidas apresentados por *M. persicae*. Os dados foram coletados nas bases SciELO, ScienceDirect e Periódicos CAPES. Definiram-se como critérios de inclusão:

artigos experimentais, artigos de revisão, teses, de língua portuguesa e inglesa, publicados no período de 1990 a 2020.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O uso intensivo de inseticidas tem causado diversos problemas, entre eles, a contaminação do solo, das plantas, da água, do homem e todos os microrganismos vivos e inimigos naturais que fazem parte do agrossistema (BOIÇA-JUNIOR et al., 2011; NAKATA et al., 2005). Além dos problemas citados existe ainda o desenvolvimento de resistência das pragas a esses produtos, exigindo um aumento da concentração e número de aplicações (COSTA et al., 2014),

Segundo a Organização Mundial de Saúde, resistência é definida como o desenvolvimento de uma habilidade em uma linhagem de algum organismo para tolerar doses de um produto tóxico que é letal para a maioria dos indivíduos em uma população normal da mesma espécie (MOREIRA et al., 2012).

A resistência é um fenômeno estritamente genético, com mutações que afetam as proteínas alvos dos inseticidas e/ou o seu metabolismo (LI et al., 2007). A grande capacidade reprodutiva dos insetos, associada ao seu tempo de vida rápido favorece o aparecimento de uma grande gama de características que podem ser selecionadas por pressões naturais ou artificiais do ambiente, o que permite o surgimento de populações com diferentes características genéticas (MOREIRA et al., 2012). Dessa forma os indivíduos com mutações vantajosas relacionadas ao fenótipo de resistência possuem maior probabilidade de sobreviverem a tratamentos com inseticidas e contribuir com uma prole maior que aqueles indivíduos suscetíveis, resultando no aumento da frequência do gene que confere resistência nas próximas gerações (BEATY; MARQUARDT, 1996).

O uso intensivo de inseticidas para controlar *M. persicae* por muitos anos levou a populações a se tornarem resistentes a várias classes de inseticidas. A excepcional capacidade de *M. persicae* de se adaptar a novas plantas hospedeiras sugere que esse inseto possui uma série de mecanismos metabólicos que os permite superar os compostos secundários produzidos pelas várias espécies de plantas das quais esses pulgões se alimentam, além de explicar sua grande capacidade de se tornar resistente a inseticidas.

O primeiro relato de resistência nesta espécie data de 1955 (ANTHON, 1955; FONTAINE et al., 2011), com resistência agora reportada à maioria das classes de inseticidas, incluindo os organofosfatos, carbamatos, piretróides, ciclodienos e

neonicotinóides (BASS et al., 2014), tornando *M. persicae* uma das espécies mais amplamente e fortemente resistente a inseticidas em todo o mundo.

Trabalhos com mais de 40 anos mostraram que *M. persicae* tem uma notável capacidade de desenvolver estratégias que evitam ou superam o efeito tóxico de inseticidas por meio de mecanismos bioquímicos, moleculares e comportamentais de resistência descritos nesta espécie até o momento.

A resistência a inseticidas por parte dos insetos pode ser causada por diferentes mecanismos, tais como: 1- modificações comportamentais, onde o inseto reconhece a presença do inseticida e evita contato com ele (MBOGO et al., 1996; MATHENGE et al., 2001); 2- redução na penetração cuticular, associada a modificações na sua composição (STONE; BROWN, 1969); 3- resistência metabólica, por aumento da capacidade de metabolização desses produtos, através de enzimas de detoxificação (HEMINGWAY, 2000); e 4- modificação nos sítios alvos dos inseticidas (FFRENCH-CONSTANT et al., 2004).

3.1 MODIFICAÇÕES COMPORTAMENTAIS:

Segundo Zaluck e Furlong (2017) a "resistência comportamental" deve ser baseada em mudanças hereditárias e não simplesmente comportamentos de aversão ou aprendidos ou baseados em simples repelência ou evitação. Ainda segundo esses autores, esse tipo de mecanismo de resistência deve envolver alterações nos receptores de sabor / odor. Embora alguns estudos tenham mostrado alterações nesses tipos de receptores (por exemplo, baratas), a demonstração inequívoca da resistência comportamental a inseticidas é rara.

Fray et al. (2014) realizaram uma comparação do comportamento de dispersão dos indivíduos da linhagem FRC e 5191A de *M. persicae* resistentes a neonicotinóides com o de linhagem suscetível ao inseticida (US1L). Esse estudo revelou que os pulgões FRC passaram uma maior proporção de tempo no tecido foliar não tratado do que os indivíduos das outras duas linhagens em um teste de escolha. Ainda segundo esses autores, tal comportamento faz com que pulgões se dispersem mais rapidamente das folhas tratadas com neonicotinóides para o material vegetal não tratado. Trabalhos anteriores mostram que uma estirpe suscetível de pulgões também mostrou uma resposta migratória significativa das folhas tratadas com imidacloprida para folhas não tratadas, sugerindo que as diferenças no comportamento podem não estar necessariamente ligadas ao estado de resistência do afídeo (NAUEN, 1995). De qualquer forma são necessários trabalhos

adicionais para confirmar essa hipótese, já que apenas um único clone suscetível foi usado no estudo.

3.2 REDUÇÃO NA PENETRAÇÃO CUTICULAR, ASSOCIADA A MODIFICAÇÕES NA SUA COMPOSIÇÃO:

Modificações na cutícula do inseto podem retardar a penetração de moléculas inseticidas dentro do corpo dos insetos. Até agora, dois mecanismos de resistência à penetração foram descritos, o espessamento da cutícula e a alteração da composição da cutícula. Modificações cuticulares são atribuídas à superexpressão de genes ou proteínas diversificadas, que pertencem a componentes estruturais (principalmente proteínas cuticulares), enzimas que catalisam reações enzimáticas (CYP4G16 e lacase 2) ou transportadores ABC que promovem a translocação cuticular (BALABANIDOU et al, 2018).

Em ensaios de penetração de inseticidas através da cutícula *in vivo* utilizando imidacloprida [3H] confirmaram que existem diferenças significativas na absorção da cutícula em indivíduos da linhagem 5191A de *M. persicae*. PUINEAN et al. (2010) recuperaram mais da metade da dose inicial de imidacloprida da cutícula de indivíduos resistentes 50h após contato com inseticida, comparado com apenas 22% em linhagens suscetíveis. O mecanismo pelo qual a penetração de inseticida é alterada na linhagem 5191A não foi determinado e pode resultar de alterações na estrutura da cutícula, composição ou ambos. Resultados sugerem que a penetração reduzida de inseticida foi um mecanismo adicional de resistência, uma vez que a linhagem em estudo também apresentou expressão aumentada de CYP6CY3, que notavelmente é eficiente no metabolismo da nicotina para metabólitos menos tóxicos *in vitro* e também pode desintoxicar os neonicotinóides imidacloprida e clotianidina, embora com eficiência muito menor (BASS et al., 2013).

Entretanto tanto a expressão aumentada de CYP6CY3 e / ou a reduzida penetração conferem resistência limitada a neonicotinóides em situação de campo quando esses inseticidas são aplicados nas doses recomendadas (BASS et al., 2014).

3.3 RESISTÊNCIA METABÓLICA, POR AUMENTO DA CAPACIDADE DE METABOLIZAÇÃO DESSES PRODUTOS, ATRAVÉS DE ENZIMAS DE DETOXIFICAÇÃO.

A variação do número de cópias nos genomas de insetos é uma fonte rica de polimorfismos potencialmente adaptativos que podem permitir transcrição elevada de enzimas associadas à resistência a inseticidas (WEETMAN et al., 2018). A duplicação ou amplificação de genes que codificam enzimas de desintoxicação tem mostrado um papel importante na evolução da resistência a inseticidas (BASS et al., 2013; ZIMMER et al., 2018), sendo que a duplicação de genes desempenha uma função adaptativa como resultado de seus efeitos sobre a dosagem do produto desses genes, sem ser uma fonte de novidade funcional (SCHMIDT et al., 2010; PUINEAN et al., 2010; WEETMAN et al., 2018). Dentro desse tipo de resistência é importante destacar a superprodução de carboxilesterases, duplicação e mutação do gene da subunidade do receptor GABA, superexpressão do citocromo P450 CYP6CY3 e a glicosilação de toxinas por difosfato de uridina (UDP) -glicosiltransferases (UGTs) (PAN et al., 2019).

3.4 RESISTÊNCIA A INSETICIDAS ORGANOFOSFORADOS, CARBAMATOS E PIRETRÓIDES POR SUPERPRODUÇÃO DE CARBOXILESTERASES.

As carboxilesterases (COEs) são uma das principais famílias de enzimas envolvidas na desintoxicação de inseticidas em insetos (FENG et al., 2018). Estudos demonstram que duas carboxilesterases hidrolisam e sequestram o inseticida antes que ele possa atingir o local alvo no sistema nervoso de insetos (DEVONSHIRE; MOORES, 1982; DEVONSHIRE et al., 1983, BASS et al., 2014). Mudanças qualitativas (mutações ocorrendo nos sítios ativos de COEs) e mudanças quantitativas (genes COE superexpressos e atividades aumentadas de COE) resultantes da amplificação gênica são os mecanismos predominantes implicados no desenvolvimento de resistência aos inseticidas em insetos (LI et al., 2007, ZHANG et al., 2010). Estudos indicam que os genes estruturais E4 e FE4 (com apenas um dos dois parálogos usualmente amplificados em afídeos) foram a base genética da superprodução (DEVONSHIRE; SAWICKI, 1979; FIELD et al., 1988). O primeiro mecanismo de resistência a inseticidas descrito em *M. persicae* foi justamente a superprodução de carboxilesterases desintoxicantes (E4 ou FE4) que conferem resistência primariamente a membros dos organofosforados (OP), (mono-metil) carbamato e, em muito menor grau, classes de piretróides. Este mecanismo foi relatado inicialmente há mais de 40 anos por Needham e Sawicki, 1971. A superexpressão

de carboxilesterases também foi detectada em muitas espécies de insetos resistentes, incluindo *Aphis gossypii*, *Culex quinquefasciatus*, *Bemisia tabaci*, *Musca doméstica*, *Boophilus microplus*, *Aedes aegypti* e *Helicoverpa armigera* (CAO et al., 2008; VAUGHAN; HEMINGWAY, 1995; ALON et al., 2008; FOSTER et al., 2003; ZHANG et al., 2010; HERNANDEZ et al., 2002; POUPARDIN et al., 2014; WU et al., 2011).

Existem duas características interessantes a serem ressaltadas no caso da amplificação dos genes estruturais E4 e FE4. A primeira é que o nível de amplificação mostrou-se altamente correlacionado com o fenótipo de resistência (FIELD et al., 1999). Um aumento de quatro vezes no número de cópias do gene (até um máximo de aproximadamente 80 cópias) leva a pulgões sucessivamente mais resistentes. Outro aspecto interessante da resistência resultante dos genes E4 amplificados é que ela pode ser instável e “revertida”, sendo que pode ocorrer uma perda repentina de expressão do gene da esterase e a resistência a inseticidas em uma única geração (FFRENCH-CONSTANT et al., 1988; FIELD, 2000; FIELD et al., 1989), evitando uma produção dispendiosa da enzima esterase na ausência de seleção de inseticida. Os detalhes dos mecanismos de amplificação de E4 e FE4 ainda não são completamente conhecidos (BASS et al., 2014).

3.5 RESISTÊNCIA AOS INSETICIDAS CICLODIENOS DEVIDO À DUPLICAÇÃO E MUTAÇÃO DO GENE DA SUBUNIDADE DO RECEPTOR GABA.

Alguns ciclodienos ainda são usados no combate aos afídeos em uma variedade de culturas, apesar desses produtos terem perdido importância recentemente devido à resistência de pragas. O uso difundido de ciclodienos selecionou populações de insetos com uma mutação A302S no alelo Rdl. Essa mutação ocasiona mudanças no receptor GABA, um canal de cloreto dependente de ligante que responde ao neurotransmissor ácido γ -aminobutírico (GABA), o principal neurotransmissor inibidor do sistema nervoso (FFRENCH-CONSTANT et al., 2000). Aparentemente a substituição da alanina 302 por uma glicina confere resistência por afetar diretamente o local de ligação mudando a conformação adequada para a ligação do inseticida ao receptor (FFRENCH-CONSTANT et al., 1998). Foram identificadas em uma ampla gama de espécies de insetos, com dois alelos resistentes (A302S e A302G) (FFRENCH-CONSTANT et al., 2000; BASS et al., 2014). Em *M. persicae* existem até quatro alelos Rdl: o alelo selvagem A (codificando A302), alelo G (glicina302), alelo S (serinaTCG302) e alelo S' (serinaAGT302) (ANTHONY et al., 1998). Entretanto apenas o alelo G (lócus 1) parece conferir resistência ao endossulfan (inseticida e acaricida de grande toxicidade e banido de 62 países, mas

largamente utilizado na Austrália e Índia), com clones heterozigotos A / G mostrando um nível intermediário de resistência (ANTHONY et al., 1998). Tem sido relatado que as mutações A2'S e A2'G na região M2 da membrana do receptor GABA Rdl também conferem aos insetos resistência ao lindano além dos ciclodienos (NAKAO, 2017).

3.6 SUPEREXPRESSION DO CITOCROMO P450 CYP6CY3 E RESISTÊNCIA À NICOTINA E A INSETICIDAS NEONICOTINÓIDES.

As enzimas do citocromo P-450 representam uma grande e diversificada família de proteínas com funções importantes no metabolismo de moléculas endógenas (hormônios esteróides, lipídios, etc.) e xenobióticos (produtos naturais, drogas, pesticidas, etc.). Em insetos, eles estão envolvidos em muitos casos de resistência a inseticidas. A superexpressão genes P450 por meio de vários mecanismos de indução e superexpressão constitutivos resultam em altos níveis de resistência a inseticidas (LIU et al., 2015).

No início dos anos 1990 os neonicotinóides se tornaram um dos pilares do controle de *M. persicae* em muitas culturas uma vez que a eficiência dessa classe de inseticida não era afetada por mecanismos de resistência que evoluíram para os compostos mais antigos (NAUEN; DENHOLM, 2005). Entretanto em 2007, uma linhagem de *M. persicae nicotianae* (5191A) foi coletada em culturas de tabaco na Grécia exibindo resistência de 30 a 60 vezes (em bioensaios tópicos) a diferentes neonicotinóides quando comparado a uma cepa suscetível de referência (PHILIPPOU et al., 2009; PUINEAN et al., 2010). Ainda segundo esses autores, bioensaios com inseticidas utilizando inibidores enzimáticos sugerem que a desintoxicação mediada por P450 desempenha um papel primário na resistência, embora mecanismos adicionais possam também contribuir. A resistência foi associada a múltiplas duplicações de um único gene P450 (CYP6CY3), com pulgões resistentes carregando 18 cópias do gene em comparação com as duas cópias encontradas em pulgões suscetíveis (CASIDA, 2011). A superexpressão é devida, pelo menos em parte, à amplificação gênica (PUINEAN et al., 2010). Estudos posteriores sugeriram que CYP6CY3 é notavelmente eficiente no metabolismo da nicotina para metabólitos menos tóxicos in vitro e também pode desintoxicar os neonicotinóides imidacloprida e clotianidina, embora com eficiência muito menor (BASS et al., 2013). As monooxigenases do citocromo P450 representam um mecanismo chave de desintoxicação na resistência aos neonicotinóides também em outras espécies de afídeos como *Aphis gossypii*.

De qualquer forma a superexpressão de CYP6CY3 parece ter sido um pré-requisito para o deslocamento do hospedeiro de *M. persicae* para o tabaco e pré-ajustou *M. persicae nicotianae* para resistir a inseticidas neonicotinóides (MARGARITPOULOS et al., 2009). Ainda segundo esses mesmos autores, estudos sobre a estrutura genética global de populações de *M. persicae* sugeriram que a adaptação ao tabaco surgiu como um recente evento evolutivo único, originário do leste da Ásia, onde as raças adaptadas ao tabaco foram descritas pela primeira vez.

3.7 GLICOSILAÇÃO DE TOXINAS POR DIFOSFATO DE URIDINA (UDP) - GLICOSILTRANSFERASES (UGTS).

A glicosilação de toxinas por UGTs é um mecanismo de desintoxicação particularmente importante, uma vez que catalisam a conjugação de uma ampla gama de pequenos xenobióticos lipofílicos e endobióticos com açúcares para produzir glicosídeos, que são solúveis em água e podem ser eficientemente excretados (PAN et al., 2019). Até o momento é conhecido o envolvimento de UGTs na desintoxicação de xenobióticos secundários de plantas em *Manduca sexta* (AHMAD; HOPKINS, 1992) *Helicoverpa assulta* (AHN; BADENES-PÉREZ; HECKEL; 2011, AHN et al., 2011), *Spodoptera littoralis* (WOUTERS et al., 2014) e *Helicoverpa armigera* (KREMPL et al., 2016). Foi confirmado que as enzimas codificadas pelos UGTs altamente expressos podem contribuir para a desintoxicação da nicotina ou de seus metabólitos primários em *M. persicae nicotianae* (PAN et al., 2019).

4 MODIFICAÇÃO NOS SÍTIOS ALVOS DOS INSETICIDAS

4.1 MUTAÇÃO DA ENZIMA ACETILCOLINESTERASE E INSENSIBILIDADE AOS INSETICIDAS DIMETIL CARBAMATOS E ORGANOFOSFORADOS.

Os dimetilcarbamatos pirimicarbe e triazamato são usados contra populações de *M. persicae* com altos níveis de resistência à esterase e possuem excelentes perfis de seletividade como afidicidas (FOSTER et al., 2002). No entanto uma série de mutações pontuais comuns / compartilhadas na acetilcolinesterase (AChE) confere resistência a inseticidas organofosforados e carbamatos na maioria dos insetos (LEE et al., 2015). No início da década de 1990, foi notada em populações de *M. persicae* da Grécia uma insensibilidade do sítio alvo, a enzima acetilcolinesterase (AChE). Essa enzima termina a transmissão do impulso nervoso pela hidrólise rápida do neurotransmissor acetilcolina nas sinapses colinérgicas. No caso de linhagens de *M. persicae* resistentes notou-se uma

mutação pontual no gene *ace-1* que causa uma substituição de um único aminoácido S431F na sequência proteica prevista da enzima insensível (BASS et al., 2014). Essa substituição determina a orientação dos ligantes no sítio ativo, afetando fortemente a ligação do pirimicarbe à AchE (BENTING; NAUEN, 2004) e ocasionando a resistência (ANDREWS et al., 2002, 2004; NABESHIMA et al., 2003). A AchE modificada (MACE) leva a uma insensibilidade específica 100 vezes maior ao carbamato de dimetila, pirimicarbe (MOORES et al., 1994).

São conhecidos casos de resistência devido à mutação da enzima acetilcolinesterase também em *Drosophila melanogaster* e *Musca domestica*. Entretanto estudos sobre uma possível homologia entre essas espécies e *M. persicae* não revelaram quaisquer diferenças de aminoácidos entre os clones de pulgões resistentes e suscetíveis (JAVED et al., 2003). No entanto, estudos mostram que muitos insetos, incluindo *M. persicae*, têm dois genes *ace*, sendo que o gene que codifica o alvo inseticida é denominado *ace-1*. Atualmente sabe-se que nessas espécies o *ace-1* não é o ortólogo do *D. melanogaster* / *M. domestica* (denominado *ace-2*) (ANDREWS et al., 2004; BASS et al., 2014).

De qualquer forma essas mutações resultam na redução da eficiência catalítica da enzima e levam a uma desvantagem na sobrevivência (LEE et al., 2015). Entretanto, ainda segundo esses mesmos autores, o ácaro-aranha e alguns insetos parecem ter solucionado esse problema com a superexpressão da AChE neuronal devido a uma duplicação relativamente recente do gene AChE (*ace*).

4.2 MUTAÇÃO DO CANAL DE SÓDIO CONTROLADO POR VOLTAGEM E RESISTÊNCIA A INSETICIDAS PIRETRÓIDES.

O DDT e os inseticidas piretróides estão entre as primeiras neurotoxinas identificadas que atuam nos canais de sódio dependentes de voltagem (ZHOROV; DONG, 2017). Sabe-se que esses produtos causam fluxo prolongado de correntes de sódio em axônios devido a disparos repetitivos e/ou despolarização da membrana no sistema nervoso.

Entretanto a resistência a inseticidas piretróides também pode ser causada por um mecanismo de resistência do sítio-alvo denominado "resistência à knockdown" ou *kdr* (MARTINEZ-TORRES et al., 1999). O mecanismo *kdr* ocorre quando há uma substituição de leucina por fenilalanina (L1014F) no segmento transmembrana IIS6 do canal de sódio, que possui 4 domínios transmembrana com 6 subunidades cada

(MARTINEZ-TORRES et al., 1997, 1999). Essa modificação leva a uma seletiva modificação na sensibilidade do canal de sódio, o qual é considerado o principal sítio de ação de piretróides e do DDT. Essa característica é encontrada em muitas espécies de pragas resistentes a piretróides. Os indivíduos resistentes kdr usualmente também apresentam altos níveis de esterase E4 (o que contribui para a resistência a piretróides). O mecanismo kdr foi relatado pela primeira vez em *M. persicae* em 1997 (MARTINEZ-TORRES et al., 1997, 1999). Nessa espécie de afídeo a mutação do mecanismo kdr isoladamente confere uma resistência de 35 vezes ao piretróide deltametrina e resistência cruzada ao DDT (que compartilha o mesmo sítio alvo). Essa mesma resistência é aumentada em mais 15 vezes nos pulgões com altos níveis adicionais de esterase (MARTINEZ-TORRES et al., 1999).

Os mecanismos que levam à resistência no caso do mecanismo kdr ainda não são totalmente compreendidos. A modelagem molecular de canais de sódio de insetos sugeriu que o local da mutação L1014F não é parte do sítio de ligação do piretróide e pode conferir resistência por meio de um efeito conformacional que torna menos provável a abertura do canal de sódio (O'REILLY et al., 2006; DAVIES; WILLIAMSON, 2009). Uma hipótese alternativa que foi recentemente sugerida com base na modelagem computacional e análise mutacional de um canal de sódio do mosquito (*Aedes aegypti*) é que os canais de sódio do inseto possuem dois sítios de ligação para piretróides com mapeamento L1014F (DU et al., 2013). De qualquer forma são necessárias evidências adicionais para demonstrar se o canal de sódio de *M. persicae* tem um local de ligação a dois piretróides ou um único local que é alostericamente modificado por L1014F (BASS et al, 2014).

4.3 MUTAÇÃO DO RECEPTOR NICOTÍNICO DE ACETILCOLINA (NACHR) E RESISTÊNCIA A INSETICIDAS NEONICOTINÓIDES.

Em 2009, indivíduos da linhagem *M. persicae* (FRC) foram coletados em pessegueiros no sul da França, mostrando resistência extremamente potente a neonicotinóides (BASS et al., 2011; Slater et al., 2011). Os bioensaios sugeriram alteração do sítio alvo neonicotinóide, o receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR), que é um canal iônico controlado por neurotransmissores. Uma mutação pontual única, R81T na subunidade $\beta 1$ do nAChR de *M. persicae* confere resistência, uma vez que faz com que o sítio de ligação neonicotinóides seja completamente perdido (BASS et al., 2011).

Um trabalho mais recente demonstrou que outras classes de inseticidas que atuam no nAChR também são afetadas pela mutação R81T incluindo as sulfoximinas (Sulfoxaflor) e butenolidas (Fluopyradifurona) (CUTLER et al., 2013).

Como já foi dito anteriormente, a mutação R81T que confere resistência aos inseticidas neonicotinóides em *Myzus persicae* foi detectada pela primeira vez na França. Porém, desde então, espalhou-se por grande parte do sul da Europa e norte da África, e hoje representa uma séria ameaça à sustentabilidade do controle de pulgões (CHARAABI et al., 2018). Populações de *Myzus persicae* homozigotas que apresentam uma mutação pontual R81T no receptor nicotínico apresentaram suscetibilidade significativamente menor à imidacloprida (inseticida neonicotinóide) em comparação com a população de referência com taxas de resistência variando de 22,1 a 63,5 vezes (MEZEI et al., 2020).

Abordagens eletrofisiológicas e moleculares têm demonstrado em *Locusta migratória* (ZHANG et al., 2017), *Acyrtosiphon pisum* (LIU et al., 2013), *Manduca sexta* (VERMEHREN et al., 2001), *Drosophila melanogaster* (DUPUIS et al., 2012; PYAKUREL et al., 2018; SOMERS, et al., 2015) a presença de vários subtipos nAChR com diferentes afinidades para os inseticidas neonicotinóides. Aparentemente mutações nas subunidades nAChR afetam como os inseticidas estimulam a liberação de dopamina (PYAKUREL et al., 2018). Dessa forma a subunidade nAChR $\alpha 1$ ou $\beta 2$ têm liberação significativamente menor de dopamina estimulada por neonicotinóides, mas sem alterações na liberação estimulada por nicotina. O modo preciso de ação dos neonicotinóides nos nAChRs de insetos ainda precisa ser elucidado.

5 CONCLUSÃO

Espécies extremamente adaptáveis como *M. persicae*, fornecem uma advertência contra o desenvolvimento da resistência a inseticidas e os consequentes perigos da dependência generalizada e de longo prazo de um suprimento muito limitado de classes de inseticidas. É urgente conhecer os mecanismos como essa resistência se desenvolve nos insetos. Estratégias baseadas na alternância de novos modos de ação de inseticidas aliado a outras formas de manejo de pragas, sempre adaptadas às condições locais, têm o potencial de manter os insetos abaixo dos limiares de dano econômico e reduzir a intensidade da seleção de novos mecanismos de resistência.

É recomendado também que programas de monitoramento sejam implementados para detectar mudanças na suscetibilidade que possam anunciar o surgimento de novos genes e mecanismos de resistência, de tal forma que diretrizes regionais de manejo sejam

desenvolvidas e disseminadas por meio de canais adequados de comunicação e que todos os produtores tenham acesso a essas informações.

REFERÊNCIAS

AHMAD SA, HOPKINS TL. Phenol b-glucosyltransferase and b-glucosidase activity in the tobacco hornworm larva *Manduca sexta* (L.): Properties and tissue localization. *Arco. Insect Biochem. Physiol.* 1992; 21 : 207–224. doi: 10.1002 / arch.940210305.

AHN SJ, BADENES-PÉREZ FR, HECKEL DG. Um especialista em planta hospedeira, *Helicoverpa assulta*, é mais tolerante à capsaicina de *Capsicum annuum* do que outras espécies noctuidas. *J. Insect Physiol.* 2011; 57 : 1212–1219. doi: 10.1016 / j.jinsphys.2011.05.015.

AHN SJ, BADENES-PÉREZ FR, REICHELT M., SVATOŠ A., SCHNEIDER B., GERSHENZON J., HECKEL DG Metabolic detoxification of capsaicin by UDP glycosyltransferase in three *Helicoverpa* species. *Arco. Insect Biochem. Physiol.*, 2011; 78 : 104–118. doi: 10.1002 / arch.20444.

ALON M, ALON F, NAUEN R, MORIN S. Organophosphates' resistance in the B-biotype of *Bemisia tabaci* (Hemiptera: aleyrodidae) is associated with a point mutation in an ace1-type acetylcholinesterase and overexpression of carboxylesterase. *Insect biochem. Mol. Biol.*, 2008; 38: 940-949

ANDREI E. Compêndio de defensivos agrícolas. 5a ed. São Paulo: Andrei, 1996. 506 p.

ANDREWS MC, CALLAGHAN A, BASS C, WILLIAMSON MS, FIELD LM, MOORES GD. A single amino acid substitution found in pirimicarb-insensitive acetylcholinesterase of the peach-potato aphid, *Myzus persicae* (Sulzer). In: Cholinergic Mechanisms: Function and Dysfunction, St Moritz, Switzerland; 2002.

ANDREWS MC, CALLAGHAN A, FIELD LM, WILLIAMSON MS, MOORES GD. Identification of mutations conferring insecticide-insensitive AChE in the cotton-melon aphid, *Aphis gossypii* Glover. *Insect Mol. Biol.*, 2004;13: 555-561.

ANTHON EW. Evidence for green peach aphid resistance to organophosphorous insecticides. *J. Econ. Entomol.*, 1955; 48: 56-57.

ANTHONY N, UNRUH T, GANSER D, FFRENCH-CONSTANT R. Duplication of the Rdl GABA receptor subunit gene in an insecticide-resistant aphid, *Myzus persicae*. *Mol. Gen. Genet.*, 1998; 260: 165-175.

BALABANIDOU V, GRIGORAKI L, VONTAS J. Insect cuticle: a critical determinant of insecticide resistance. *Current Opinion in Insect Science*, 2018; 27: 68-74.

BASS C, PUINEAN AM, ANDREWS MC, CULTER P, DANIELS M, ELIAS J, LAURA PAUL V, CROSSTHWAITE AJ, DENHOLM I, FIELD LM, FOSTER SP, LIND R, WILLIAMSON MS, SLATER R. Mutation of a nicotinic acetylcholine receptor b subunit is associated with resistance to neonicotinoid insecticides in the aphid *Myzus persicae*. *BMC Neurosci.*, 2011; 12: 51.

BASS C, ZIMMER CT, RIVERON JM, WILDING CS, WONDJI CS, KAUSSMANN M, FIELD LM, WILLIAMSON MS, NAUEN R. Gene amplification and microsatellite polymorphism underlie a recent insect host shift. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2013; 110: 19460-19465.

BASS C, PUINEAN AM, ZIMMER CT, DENHOLM I, FIELD LM, FOSTER SP, GUTBROD O, NAUEN R, SLATER R, WILLIAMSON MS. The evolution of insecticide resistance in the peach potato aphid, *Myzus persicae*. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 2014; 51: 41-51.

BEATY BJ, MARQUARDT WC. 1996. The biology of diseases vectors. University Press of Colorado, 1996. 632 p.

BENTING J, NAUEN R. Biochemical evidence that an S431F mutation in acetylcholinesterase-1 of *Aphis gossypii* mediates resistance to pirimicarb and omethoate. *Pest Manag. Sci.*, 2004; 60: 1051-1055.

BERNAL J, GARRIDO-BAILÓN E, DEL NOZAL MJ, GONZÁLEZ-PORTO AV, MARTÍN-HERNÁNDEZ R, DIEGO JC, JIMÉNEZ JJ, BERNAL JL, HIGES M. Overview of pesticide residues in stored pollen and their potential effect on bee colony (*Apis mellifera*) losses in Spain. *J. Econ. Entomol.*, 2010; 103: 1964-71.

BLACKMAN RL, EASTOP VF. 2000. Aphids on the World's Crops, an Identification and Information Guide. 2 nd. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd., 2000. 466 p.

BLACKMAN RL, EASTOP VF. 2015. Aphids on the World's Plants: An online identification and information guide. Disponível em: <http://www.aphidsonworldsplants.info/>. Acesso em: 15 jul. 2019.

BLACKMAN RL, EASTOP VF. Taxonomic issues. In: VAN EMDEN, H.F.; HARRINGTON, R. (eds.) Aphids as crop pests. CAB International, Wallingford, UK; 2007. p. 1-22.

BLOONQUIST JR. 1993. Toxicology, mode of action, and target site-mediated resistance to insecticides acting on chloride channels. *Comparative Biochemistry and Physiology*, 106 (2): 301-314.

Boiça-Junior AL, Tagliari SRA, Pitta RM, de Jesus FG, Braz LT. 2011. Influência de genótipos de couve (*Brassica oleracea* L. var. *acephala* DC.) na biologia de *Plutella xylostella* (L., 1758) (Lepidoptera: Plutellidae). *Ciência e Agrotecnologia*, 2011; 35 (4): 710-717.

BUNYA N, SAWAMOTO K, BENOIT H, BIRD SB. The effect of parathion on red blood cell acetylcholinesterase in the wistar rat. *Journal of Toxicology*, 2016: 1-6.

CAO CW, JING Z, GAO XW, PEI L, GUO HL. Differential mRNA expression levels and gene sequences of carboxylesterase in both deltamethrin resistant and susceptible strains of the cotton aphid, *Aphis gossypii*. *Insect Sci.*, 2008;15, 209-216.

CÁRDENAS O, SILVA E, ORTIZ J. Uso de plaguicidas inibidores de acetilcolinesterasa en once entidades territoriales de salud en Colombia, 2002-2005. *Biomédica*, 2010; 30(1): 95-110.

CASIDA JE. Neonicotinoid Metabolism: Compounds, Substituents, Pathways, Enzymes, Organisms, and Relevance. *J Agric Food Chem.*, 2011; 59 (7): 2923–2931.

CASIDA JE, QUISTAD GB. Golden age of insecticide: Past, present, or Future?. *Ann. Rev. Entomol.*, 1998; 43: 1-16.

CASTRO AA, PRANDI IG.; KUCA K, RAMALHO TC. Enzimas degradantes de organofosforados: Base molecular e perspectivas para biorremediação enzimática de agroquímicos. *Ciência e agrotecnologia*, 2017; 41 (5): 471-482.

COMPANHIA DE TECNOLOGIA DE SANEAMENTO AMBIENTAL (CETESB). 2008. Aldrin, dieldrin e endrin. São Paulo-SP: CETESB, 2008. 98p.

CHAGAS FILHO NR, MICHELOTTO MD, SILVA RA, BUSOLI AC. 2005. Desenvolvimento ninfal de *Myzus persicae* (Sulzer, 1776) (Hemiptera: Aphididae) sobre berinjela em diferentes temperaturas. *Bragantia*, 2005; 64(2): 257-262.

CHARAABI K, BOUKHRIS-BOUHACHEM S, MAKNI M, DENHOLM I. Occurrence of target-site resistance to neonicotinoids in the aphid *Myzus persicae* in Tunisia, and its status on different host plants, *Pest Management Science*, 2018; 74(6): 1297-1301.

COSTA, EMR, MARCHESE A.; MALUF WR, SILVA AA. Resistência de genótipos de couve-manteiga ao pulgão-verde e sua relação com a cerosidade foliar. *Revista Ciência Agrônômica* (UFC. Online), 2014; 45: 146-154.

CUTLER P, SLATER R, EDMUNDS AJ, MAIENFISCH P, HALL RG, EARLEY FG, PITTERNA T, PAL S, PAUL VL, GOODCHILD J, BLACKER M, HAGMANN L, CROSTHWAITE A.J. Investigating the mode of action of sulfoxaflor: a fourth-generation neonicotinoid. *Pest Manag. Sci.*, 2013; 69: 607-619.

DAVIES TGE, WILLIAMSON, M.S. Interactions of pyrethroids with the voltagegated sodium channel. *Bayer. Crop. J.*, 2009; 62: 159-178.

DEVONSHIRE AL, SAWICKI RM. Insecticide-resistant *Myzus persicae* as an example of evolution by gene duplication. *Nature*, 1979; 280: 140-141.

DEVONSHIRE AL, MOORES GD. 1982. A carboxylesterase with broad substrate specificity causes organophosphorus, carbamate and pyrethroid resistance in peach-potato aphids (*Myzus persicae*). *Pest. Biochem. Physiol.*, 1982; 18: 235-246.

DEVONSHIRE AL, MOORES GD, CHIANG C. The biochemistry of insecticide resistance in the peach-potato aphid, *Myzus persicae*. In: MIYAMOTO J, KEARNEY PC. (Eds.), *Pesticide Chemistry, Human Welfare and the Environment: Proceedings of the 5th International Congress of Pesticide Chemistry*. Pergamon Press; 1983, p. 191-196.

DEVONSHIRE AL, FIELD LM, FOSTER SP, MOORES GD, WILLIAMSON MS, BLACKMAN RL. The evolution of insecticide resistance in the peach-potato aphid, *Myzus persicae*. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.*, 1998; 353:1677–1684.

DE LITTLE SC, EDWARDS O, VAN ROOYEN AR, WEEKS A, UMINA PA. Discovery of metabolic resistance to neonicotinoids in green peach aphids (*Myzus persicae*) in Australia. *Pest Manag. Sci.*, 2016; 73: 1611–1617.

DU Y, NOMURA Y, SATAR G, HU Z, NAUEN R, HE SY, ZHOROV BS, DONG K. 2013. Molecular evidence for dual pyrethroid-receptor sites on a mosquito sodium channel. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2013; 110(29): 11785-11790.

DUPUIS J, LOUIS T, GAUTHIER M, RAYMOND V. Insights from honeybee (*Apis mellifera*) and fly (*Drosophila melanogaster*) nicotinic acetylcholine receptors: From genes to behavioral functions. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2012; 36 (6), 1553-1564.

ELDEFRAWI AT, MANSOUR N, ELDEFRAWI ME. Insecticides affecting acetylcholine receptor interactions. *Pharmac. Theor.*, 1982; 16: 45-65.

ELLIOT, M.; FARNHAM, A.W.; JANES, N.F.; NEEDHAM, P. H; PULMAN, D. A. Potent pyrethroid insecticides from modified cyclopropan acids. *Nature*, 1973; 244-456.

ESPINOZA-NAVARRO, PONCE-LAROSA C.; BUSTOS-OBREGÓN E. Organophosphorous pesticides: Their effects on biosentinel species and humans. control and application in Chile. *Int. J. Morphol.*, 2017; 35(3):1069-1074.

FENG X, LI M, LIU N. 2018. Carboxylesterase genes in pyrethroid resistant house flies, *Musca domestica*. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 2018; 92: 30-39.

FFRENCH-CONSTANT RH, DEVONSHIRE AL, WHITE RP. Spontaneous loss and reselection of resistance in extremely resistant *Myzus persicae* (Sulzer). *Pest. Biochem. Physiol.*, 1988; 30: 1-10.

FFRENCH-CONSTANT RH, PITTENDRIGH B, VAUGHAN A, ANTHONY N. Why are there so few resistance-associated mutations in insecticide target genes? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.*, 1998; 353(1376): 1685–1693.

FFRENCH-CONSTANT RH, ANTHONY N, ARONSTEIN K, ROCHELEAU T, STILWELL G. Cyclodiene insecticide resistance: from molecular to population genetics. *Annu. Rev. Entomol.*, 2000; 45: 449-466.

FFRENCH-CONSTANT RH, DABORN PJ, LE GOFF G. The genetics and genomics of insecticide resistance. *Trends Genet.*, 2004; 20: 163-170,

FIELD L.M. Methylation and expression of amplified esterase genes in the aphid *Myzus persicae* (Sulzer). *Biochem. J.*, 2000; 349: 863-868.

FIELD LM, DEVONSHIRE AL, FORDE BG. Molecular evidence that insecticide resistance in peach-potato aphids (*Myzus persicae* Sulz.) results from amplification of an esterase gene. *Biochem. J.*, 1988; 251: 309-312.

FIELD LM, DEVONSHIRE AL, FFRENCH-CONSTANT RH, FORDE BG. Changes in DNA methylation are associated with loss of insecticide resistance in the peachpotato aphid *Myzus persicae* (Sulz.). *FEBS Lett.*, 1989; 243: 323-327.

FIELD LM, BLACKMAN RL, TYLER-SMITH C, DEVONSHIRE AL. Relationship between amount of esterase and gene copy number in insecticide-resistant *Myzus persicae* (Sulzer). *Biochem. J.*, 1999; 339: 737-742.

FONTAINE S, CADDoux L, BRAZIER C, BERTHO C, BERTOLLA P, MICOUD A, ROY L. Uncommon associations in target resistance among French populations of *Myzus persicae* from oilseed rape crops. *Pest Manag Sci.*, 2011; 67: 881-885.

FOSTER SP, DENHOLM I, DEVONSHIRE AL. Field-simulator studies of insecticide resistance to dimethylcarbamates and pyrethroids conferred by metabolic and target site-based mechanisms in peach-potato aphids, *Myzus persicae* (Hemiptera: Aphididae). *Pest Manag. Sci.*, 2002; 58: 811-816.

FOSTER SP, YOUNG S, WILLIAMSON MS, DUCE I, DENHOLM I, DEVINE GJ. Analogous pleiotropic effects of insecticide resistance genotypes in peach-potato aphids and houseflies. *Hered. (Edinb)*, 2003; 91 (2): 98-106.

FRAY LM, LEATHER SR, POWELL G, SLATER R, MCINDOE E, LIND RJ. Behavioural avoidance and enhanced dispersal in neonicotinoid-resistant *Myzus persicae* (Sulzer). *Pest Manag. Sci.*, 2014; 70: 88-96.

FULTON, M.H.; KEY, P.B.; DELORENZO, M.E. Insecticide Toxicity in Fish. *Fish Physiology.*, 2013; 33: 309-368.

GALLO D, NAKANO O, SILVEIRA NETO S, CARVALHO RPL, BATISTA GC, BERTI FILHO E, PARRA JRP, ZUCCHI RA, ALVES SB, VENDRAMIM JD, MARCHINI LC, LOPES JRS, OMOTO C. Manual de Entomologia Agrícola. Piracicaba: Ceres; 2002. 920p.

HEMINGWAY J. The molecular basis of two contrasting metabolic mechanisms of insecticide resistance. *Insect Biochem. Mol. Biol.*, 2000; 30: 1009-1015.

HERNANDEZ R, GUERRERO FD, GEORGE JE, WAGNER GG. Allele frequency and gene expression of a putative carboxylesterase encoding gene in a pyrethroid resistant strain of the tick *Boophilus microplus*. *Insect biochem.*, 2002; 32: 1009-1016.

JAVED N, VINER R, WILLIAMSON MS, FIELD LM, DEVONSHIRE AL, MOORES GD. Characterization of acetylcholinesterases, and their genes, from the hemipteran species *Myzus persicae* (Sulzer), *Aphis gossypii* (Glover), *Bemisia tabaci* (Gennadius) and *Trialeurodes vaporariorum* (Westwood). *Insect Mol. Biol.*, 2003;12: 613-620.

KASPROWICZ L, MALLOCH G, PICKUP J, FENTON B. Spatial and temporal dynamics of *Myzus persicae* clones in fields and suction traps. *Agricultural and Forest Entomology*, 2008; 10(2): 91-100.

KASHIWAQUI MM, GUERREIRO JC. Inseticidas antagonistas do GABA: Potencialidades e riscos para o manejo integrado de pragas. *Journal of Agronomic Sciences*, 2015; 4: 186-200.

KREMPL C, SPORER T, REICHEL T M, AHN SJ, HEIDEL-FISCHER H, VOGEL H, HECKEL DG, JOUBEN N. Reglucosylation of the benzoxazinoid DIMBOA with inversion of stereochemical configuration is a detoxification strategy in lepidopteran herbivores. *Angew. Chem.* 2016; 53, 11320–11324.

LEE SH, KIM YH, KWON DH, CHA DJ, KIM JH. Mutation and duplication of arthropod acetylcholinesterase: Implications for pesticide resistance and tolerance. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 2015; 120: 118-124.

LI X, SCHULER MA, BERENBAUM MR. Molecular mechanisms of metabolic resistance to synthetic and natural xenobiotics. *Annu. Rev. Entomol.*, 2007; 52: 231-253.

LIU Y, LIN K, LIU Y, GUI F, WANG G. Nicotinic Acetylcholine Receptor Gene Family of the Pea Aphid, *Acyrtosiphon pisum*. *Journal of Integrative Agriculture*, 2013; 12 (11), 2083-2091.

LIU, N.; LI, M.; GONG, Y.; LIU, F.; LI, T. Cytochrome P450s – Their expression, regulation, and role in insecticide resistance. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 2015; 120: 77-81

MARGARITOPOULOS JT, KASPROWICZ L, MALLOCH GL, FENTON B. Tracking the global dispersal of a cosmopolitan insect pest, the peach potato aphid. *BMC Ecol.*, 2009; 9: 1-13.

MARTINEZ-TORRES D, DEVONSHIRE AL, WILLIAMSON MS. Molecular studies of knockdown resistance to pyrethroids: cloning of domain II sodium channel gene sequences from insects. *Pestic. Sci.*, 1997; 51: 265-270.

MARTINEZ-TORRES D, FOSTER SP, FIELD LM, DEVONSHIRE AL, WILLIAMSON MS. A sodium channel point mutation is associated with resistance to DDT and pyrethroid insecticides in the peach-potato aphid, *Myzus persicae* (Sulzer) (Hemiptera: Aphididae). *Insect Mol. Biol.*, 1999; 8: 339-346,

MATHENGE EM, GIMNIG JE, KOLCZAK M, OMBOK M, IRUNGU LW, HAWLEY W. A. Effect of permethrinimpregnated nets on exiting behavior, blood feeding success, and time of feeding of malaria mosquitoes (Diptera: Culicidae) in western Kenya. *J. Med. Entomol.*, 2001; 38: 531-536.

MBOGO, C. N., BAYA, N. M., OFULLA, A. V. O.; GITHURE JI, SNOW RW. The impact of permethrinimpregnated bednets on malaria vectors of the Kenyan coast. *Med. Vet. Entomol.*, 1996; 10, 251-259.

MEIJER M, HAMERS T, WESTERINK RHS. Acute disturbance of calcium homeostasis in PC12 cells as a novel mechanism of action for (sub)micromolar concentrations of organophosphate insecticides. *Neurotoxicology*, 2014; 43: 110-116.

MEZEI I, BIELZA P, SIEBERT M W, TORNE M, GOMEZ L E, VALVERDE-GARCIA P, BELANDO A, MORENO I, GRÁVALOS C, CIFUENTES D, SPARKS T C. Sulfoxaflor efficacy in the laboratory against imidacloprid-resistant and susceptible populations of the green peach aphid, *Myzus persicae*: Impact of the R81T mutation in the nicotinic acetylcholine receptor. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 2020; 166 1045825.

MOORES GD, DEVINE GJ, DEVONSHIRE AL. Insecticide-insensitive acetylcholinesterase can enhance esterase-based resistance in *Myzus persicae* and *Myzus nicotianae*. *Pest. Biochem. Physiol.*, 1994; 49, 114-120,

MOREIRA MF, MANSUR JF, MANSUR JF. Resistência e Inseticidas: Estratégias, Desafios e Perspectivas no Controle de Insetos. In: Mario Alberto da Silva Neto. (Org.). Resistência e Inseticidas: Estratégias, Desafios e Perspectivas no Controle de Insetos. 1ed. Rio de Janeiro: INCT-EM; 2012, p. 1-23.

MOURA AP, GUIMARÃES J A, FERNANDES FR, MICHEREFF FILHO M. Recomendações técnicas para o manejo integrado de pragas da cultura do alho. Brasília: Embrapa Hortaliças (Circular Técnica 118); 2013.

NABESHIMA T, KOZAKI T, TOMITA T, KONO Y. An amino acid substitution on the second acetylcholinesterase in the pirimicarb-resistant strains of the peach potato aphid, *Myzus persicae*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003; 307: 15-22.

NAKAO T. Mechanisms of resistance to insecticides targeting RDL GABA receptors in planthoppers. *NeuroToxicology*, 2017; 60: 293-298.

NAKATA H, HIRAKAWA Y, KAWAZOE M, NAKABO T, ARIZONO K, ABE SI, KITANO T, SHIMADA H, WATANABE I, LI W, DING X. Concentration and composition of organochlorine contaminants in sediments, soils, crustaceans, fishes and birds collected from Lake Tai, Hanzhou Bay and Shanghai city region, China. *Environmental Pollution*, 2005; 133(1): 415-429.

NAUEN R. Behaviour modifying effects of low systemic concentrations of imidacloprid on *Myzus persicae* with special reference to an antifeeding response. *Pestic. Sci.*, 1995; 44: 145-153.

NAUEN R, DENHOLM I. Resistance of insect pests to neonicotinoid insecticides: current status and future prospects. *Arch. Insect Biochem. Physiol.*, 2005; 58: 200-215.

NEEDHAM PH, SAWICKI RM. Diagnosis of resistance to organophosphorus insecticides in *Myzus persicae*. *Nature*, 1971; 230: 125-126.

OLA-DAVIES OE, AZEEZ OI, OYAGBEMI AA, ABATAN MO. Acute coumaphos organophosphate exposure in the domestic dogs: Its implication on haematology and liver functions. *International Journal of Veterinary Science and Medicine*, 2018; 6(1): 103-112.

O'REILLY AO, KHAMBAY BPS, WILLIAMSON MS, FIELD LM, WALLACE BA, DAVIES TGE. Modelling insecticide-binding sites in the voltage-gated sodium channel. *Biochem. J.*, 2006; 396: 255-263.

PAN Y, XU P, ZENG X, LIU X, SHANG Q. Characterization of UDP-Glucuronosyltransferases and the Potential Contribution to Nicotine Tolerance in *Myzus persicae*. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 3637; doi:10.3390/ijms20153637

PHILIPPOU D, FIELD LM, MOORES GD. Metabolic enzyme(s) confer imidacloprid resistance in a clone of *Myzus persicae* (Sulzer) (Hemiptera: Aphididae) from Greece. *Pest Manag. Sci.*, 2009; 66: 390-395.

POUPARDIN R, SRISUKONTARAT W, YUNTA C. Identification of carboxylesterase genes implicated in temephos resistance in the dengue vector *Aedes aegypti*. *PLoS Negl. Trop.*, 2014; 8: e2743.

PUINEAN AM, FOSTER SP, OLIPHANT L, DENHOLM I, FIELD LM, MILLAR NS, WILLIAMSON MS, BASS C. Amplification of a cytochrome P450 gene is associated with resistance to neonicotinoid insecticides in the aphid *Myzus persicae*. *Plos Genet.*, 2010; 6(6): e1000999.

PUINEAN AM, ELIAS J, SLATER R, WARREN A, FIELD LM, WILLIAMSON M.S, BASS C. Development of a high-throughput real-time PCR assay for the detection of the R81T mutation in the nicotinic acetylcholine receptor of neonicotinoid-resistant *Myzus persicae*. *Pest Manag. Sci.*, 2013; 69: 195-199.

PYAKUREL P, SHIN M, VENTON BJ. Nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) mediated dopamine release in larval *Drosophila melanogaster*. *Neurochemistry International*, 2018; 114: 33-41.

ROJAS RODRÍGUEZ AE, TORO-OSORIO BM, DÍAZ-ZAPATA JA. Niveles de colinesterasa sérica en caficultores del Departamento de Caldas, Colombia. *Rev. salud pública*, 2017; 19(3): 318-324.

SALAS-ARAIZA MD, GONZÁLEZ-MÁRQUEZ MA, MARTÍNEZ-JAIME OA. Relation the number of individuals with *Brevicoryne brassicae* temperature and his parasitoid *Diaretiella rapae* in broccoli of Bajío, Mexico. *Revista Mexicana de Ciencias Agrícolas*, 2016; 7(2): 463-469.

SCHMIDT JM, GOOD RT, APPLETON B, SHERRARD J, RAYMANT GC, BOGWITZ MR, MARTIN J, DABORN PJ, GODDARD ME, BATTERHAM P, ROBIN C. Copy number variation and transposable elements feature in recent, ongoing adaptation at the *Cyp6g1* locus. *PLoS Genet.*, 2010; 6(6): e1000998.

SLATER R, PAUL VL, ANDREWS M, GARBAY M, CAMBLIN P. Identifying the presence of neonicotinoid resistant peach-potato aphid (*Myzus persicae*) in the peach growing regions of southern France and northern Spain. *Pest Manag. Sci.*, 2011; 68: 634-638.

SLATER R, PAUL VL, ANDREWS M, GARBAY M, CAMBLIN P. Identifying the presence of neonicotinoid resistant peach-potato aphid (*Myzus persicae*) in the peach-growing regions of southern France and northern Spain. *Pest Manag. Sci.*, 2012; 68: 634-638.

SOMERS J, NGUYEN J, LUMB C, BATTERHAM P, PERRY T. In vivo functional analysis of the *Drosophila melanogaster* nicotinic acetylcholine receptor D α 6 using the insecticide spinosad. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 2015; 64: 116-127.

STONE BF, BROWN AW. Mechanisms of resistance to fenthion in *Culex pipiens fatigans* Wied. *Bull World Health Organ*, 1969; 40: 401-408.

SUCEN - Superintendência de Controle de Epidemias , 2001. Segurança em controle químico de vetores; disponível em:

http://www.sucen.sp.gov.br/saude_trabalhador/texto_seguranca_e_controle_quimico.htm
m>Acesso em: 20 de jun. de 2020.

TOMIZAWA M, CASIDA JE. Selective toxicity of neonicotinoids attributable to specificity of insect and mammalian nicotinic receptors. *Annu. Rev. Entomol.*, 2003; 48: 339-364.

VAUGHAN A, HEMINGWAY J. Mosquito carboxylesterase Est 21 (A2): cloning and sequence of the full-length cDNA for a major insecticide resistance gene worldwide in the mosquito *Culex quinquefasciatus*. *J. Biol. Chem.*, 1995; 270: 17044-17049.

VERMEHREN A, QAZI S, TRIMMER BA. The nicotinic α subunit MARA1 is necessary for cholinergic evoked calcium transients in *Manduca* neurons. *Neuroscience Letters*, 2001; 313 (3): 113-116.

VIEIRA ERD, SOARES MA, SILVA EB, ASSIS JÚNIOR SL, BARROSO GA. First record of *Myzus persicae* (Sulzer, 1776) in *Eucalyptus urophylla* S. T. Blake. *Arquivos do Instituto Biológico*, 2016; 83: 1-2, e0382015.

WANG Z-H, GONG Y-J, CHEN J-C, SU X-C, CAO L-J, HOFFMANN AA, WEI S-J. Laboratory selection for resistance to sulfoxaflor and fitness costs in the green peach aphid *Myzus persicae*. *Journal Journal of Asia-Pacific Entomology*, 2018; 21(1):408-412.

WEETMAN D, DJOGBENOU LS, LUCAS E. Copy number variation (CNV) and insecticide resistance in mosquitoes: evolving knowledge or an evolving problem? *Current Opinion in Insect Science*, 2018; 27: 82-88.

WOUTERS FC, REICHELT M., GLAUSER G., BAUER E., ERB M., GERSHENZON J., VASSAO DG Reglucosylation of the benzoxazinoid DIMBOA com inversão da configuração estereoquímica é uma estratégia de desintoxicação em herbívoros lepidópteros. *Angew. Chem.* 2014; 53 : 11320–11324.

WU S, YANG Y, YUAN G, CAMPBELL PM, TEESE MG. RUSSELL, R.J, OAKESHOTT, J.G; WU, Y. Overexpressed esterases in a fenvalerate resistant strain of the cotton bollworm, *Helicoverpa armigera*. *Insect biochem. Mol. Biol.*, 2011; 41, 14-21.

ZALUCKI MP, FURLONG MJ. Behavior as a mechanism of insecticide resistance: evaluation of the evidence. *Current Opinion in Insect Science*, 2017; 21: 19-25.

ZAMBOLIM L, CONCEIÇÃO MZ, SANTIAGO T. O que os engenheiros agrônomos devem saber para orientar o uso de produtos fitossanitários. 3ª edição. Viçosa: UFV; 2003. 376 p.

ZAPATA N, VAN DAMME EJM, VARGAS M, DEVOTTO L, SMAGGHE G. Insecticidal activity of a protein extracted from bulbs of *Phycella australis* Ravenna against the aphids *Acyrtosiphon pisum* Harris and *Myzus persicae* Sulzer. *Chilean journal of agricultural research*, 2016; 76(2): 188-194.

ZERBA E. Insecticidal activity of pyrethroids on insects of medical importance. *Parasit. Today*, 1988; 4: 53-57.

ZHANG L, SHI J, SHI X, LIANG P, GAO J, GAO X. Quantitative and qualitative changes of the carboxylesterase associated with beta-cypermethrin resistance in the housefly, *Musca domestica* (Diptera: muscidae). *Comp. Biochem. Physiol-B Biochem. Mol. Biol.*, 2010; 156: 6-11.

ZHANG Y, LIU Y, BAO H, LIU Z. Alternative splicing in nicotinic acetylcholine receptor subunits from *Locusta migratoria* and its influence on acetylcholine potencies. *Neuroscience Letters*, 2017; 638(18): 151-155.

ZHOROV BS, DONG K. Elucidation of pyrethroid and DDT receptor sites in the voltage-gated sodium channel. *NeuroToxicology*, 2017; 60: 171-177.

ZIMMER CT, GARROOD WT, SINGH KS, RANDALL E, LUEKE B, GUTBROD O, MATTHIESEN S, KOHLER M, NAUEN R, DAVIES TGE, BASS C. Neofunctionalization of Duplicated P450 Genes Drives the Evolution of Insecticide Resistance in the Brown Planthopper. *Current Biology*, 2018; 28(2): 268-274.e5.