

- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA -

Seletividade de herbicidas às culturas pelo uso de protetores químicos¹

Selectivity of herbicides to crops by using chemical safeners

Leandro Galon^{2*}, Cleber Daniel de Goes Maciel³, Dirceu Agostinetto⁴, Germani Concenção⁵,
Pedro Valério Dutra de Moraes⁶

Resumo - Protetores químicos podem ser utilizados para aumentar a tolerância de culturas a herbicidas, sendo aplicados como tratamento de sementes, em mistura ou formulado juntamente com o herbicida. Os mecanismos de ação dos protetores, conhecidos como *safeners*, estão relacionados à redução da absorção e/ou translocação, a metabolização e a competição com o local de ação dos herbicidas. Os objetivos desta revisão foram descrever formas de utilização, modo de ação, limitações e perspectivas futuras na utilização de *safeners* como ferramenta visando aumentar a seletividade. O uso de *safeners* permite obter controle mais eficiente das plantas daninhas, por proporcionar tanto o aumento de doses dos compostos que apresentam impacto significativo sobre a cultura, como pelo uso de herbicidas não seletivos às culturas, tornando-as mais seguras a aplicação e aumentando o espectro de controle de plantas daninhas. Por outro lado, o uso de *safeners* visando elevar a dose aplicada dos herbicidas, além das estabelecidas nos respectivos registros, pode acarretar a maximização da contaminação ambiental, das culturas e também do aplicador.

Palavras-Chave: Controle químico, plantas daninhas, tolerância, antídoto.

Abstract - Chemical safeners may be used to increase the tolerance of crops to herbicides, when applied as seed treatment, as well as in mixed or formulated joint to the herbicide. The mechanisms of action of these safeners are related to the reduction in the absorption and/or translocation, metabolization and to the competition with the site of herbicides action. This review aims to describe the ways of use, action mode, limitations and future perspectives for using safeners as an additional tool to increase the selectivity. Safeners use allows obtaining higher efficiency control of weed species, because provides both dose increasing of compounds that show which moderately impact over crops, and for the use of herbicides non selective to the crops, increasing the safety of application as well as the range of weed species controlled. By

¹ Recebido para publicação em 16/12/2011 e aceito em 21/02/2012.

² Professor da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Campus Erechim, Curso de Agronomia, Av. Dom João Hoffmann, 313, CEP.: 99700-000, Erechim, RS. Email: galonleandro@ig.com.br (* autor para correspondência)

³ Professor Universidade Estadual de Maringá (UEM), Depto Ciências Agronômicas, Campus Regional de Umuarama (CAU/UEM), CEP.: 87507-190, Estrada da Paca s/n; Bairro São Cristovão; Umuarama, PR. E-mail: cdgmaciel2@uem.br.

⁴ Professor da Universidade Federal de Pelotas (UFPel), Faculdade de Agronomia Eliseu Maciel (FAEM), Departamento de Fitossanidade (DFs), Campus Capão do Leão, Caixa Postal 354, CEP.: 96010-900, Pelotas, RS. Email: agostinetto@ig.com.br.

⁵ Pesquisador em Herbologia da Embrapa Agropecuária Oeste (CPAO), Dourados, MS. E-mail: germani@cpao.embrapa.br.

⁶ Pós-Doutorando – Plant and Soil Sciences, University of Kentucky, Lexington, KY, USA. Email: pvdmoaes@gmail.com.

other side, the use of safeners aiming to increase the applied doses of herbicides, besides the ones established in respective registers, may result in optimization of environmental contamination, of crops and also of the personnel involved in the application.

Key words: Chemical control, weed, tolerance, *safener*.

Introdução

Pesquisadores, técnicos e agricultores tem buscado aperfeiçoar os sistemas de cultivo para garantir o êxito técnico e econômico de suas atividades agrícolas, no âmbito de mercado cada vez mais exigente e competitivo (USITC, 2011). Neste contexto, o recobrimento das sementes como técnicas de tratamentos em pré-semeadura, atualmente tem sido amplamente adotado visando proteger contra agentes bióticos e abióticos, fornecimento de nutrientes, oxigênio, reguladores de crescimento, assim como permitir semeadura de precisão e utilização de herbicidas não seletivos (Sampaio & Sampaio, 1994).

A exigência de técnicas diferenciadas para a aplicação de herbicidas, em especial os que apresentam elevada eficiência de controle das plantas daninhas, sem causar fitointoxicação às culturas, levaram pesquisadores a buscar alternativas. Assim, surgiram os protetores químicos ou antídotos, também conhecidos como “*safeners*”, que são substâncias utilizadas para proteger sementes de espécies cultivadas, evitando injúrias que prejudiquem a emergência e alterem o estande, assim como seu próprio desenvolvimento. Os *safeners* exibem elevado grau de especificidade botânica e química, protegendo, mas não revertendo às culturas das injúrias e/ou danos causados pelos herbicidas, sem alterar o controle das plantas daninhas (Robinson et al., 1994; Jablonkai & Dutka, 1995; Cataneo, 2001; Abu-Qare & Duncan, 2002; Ferreira & Cataneo, 2002).

A interação antagônica entre os herbicidas 2,4-D e 2,4,5-T, impulsionou pesquisas para o

desenvolvimento de substâncias químicas que pudessem proteger as plantas das possíveis injúrias causadas (Hoffman, 1953). No ano de 1971, as propriedades do anidrido naftálico foram descobertas e comercializado o primeiro *safener*, para a proteção contra efeitos fitotóxicos de herbicidas do grupo dos tiocarbamatos na cultura do milho (Hoffman, 1978; Davies & Caseley, 1999). Atualmente, além do anidrido naftálico, vários outros *safeners* estão sendo comercializados e utilizados tanto no tratamento de sementes de espécies cultivadas, como diretamente na composição da formulação de herbicidas.

O método químico é o mais utilizado para o controle das plantas daninhas nos mais diferentes sistemas de produção agrícola, em função da praticidade, alta eficiência, rapidez e segurança (Dan et al., 2011). Entretanto, dependendo das condições edafoclimáticas, assim como do nível de susceptibilidade das culturas, os herbicidas podem causar injúrias e/ou redução de desenvolvimento, tornando necessárias ações estratégicas para assegurar a seletividade em níveis desejáveis.

Esta breve revisão teve como objetivo descrever formas de utilização, modo de ação, limitações e perspectivas futuras do uso de *safeners* para evitar possíveis injúrias causadas pelos herbicidas às culturas.

Formas de utilização dos *safeners* como protetores químicos

A utilização de *safeners* pode ser feita de várias maneiras, sendo mais usuais os tratamentos de sementes ou em misturas com herbicidas, como componentes das suas

formulações, para serem aplicados ao solo ou em pós-emergência (Hatzios & Hoagland, 1989; Oliveira Jr. & Constantin, 2001). Quando misturados em formulações prontas, a relação de dose entre *safener* e herbicida pode variar de 1:6 até 1:30, respectivamente, indicando ser pequena mas suficiente a quantidade do *safener* utilizada para inibir os efeitos fitotóxicos dos herbicidas (Hoffmann, 1962; Hatzios & Hoagland, 1989; Davies & Caseley, 1999). No entanto, a escolha do método de aplicação depende do modo de ação do herbicida, da substância química, da cultura onde a mistura será aplicada e também da planta daninha a ser controlada, já que o mecanismo de ação destes agentes é pontual e bastante específico.

Quando um determinado *safener*, além dos danos a cultura, também reduzir a eficiência de controle, devido a antagonismo ou competição pelo mesmo sítio de ação com o herbicida, este deverá ser aplicado em separado, normalmente como tratamento de sementes. Por outro lado, quando reduzir apenas a fitointoxicação sobre a cultura sem interferir na eficácia do herbicida, pode ser formulado juntamente com o herbicida, sendo este o método mais prático (Roman & Pinto, 2003). Desta forma, a possibilidade ou não de ocorrência de antagonismo dependerá dos herbicidas associados aos *safeners*, da espécie de planta daninha a ser controlada e das condições ambientais no momento da aplicação (Shaw & Arnold, 2002). Por exemplo, o *safener* anidrido naftálico tem especificidade limitada, e quando aplicado ao solo confere proteção também às plantas daninhas; e por esta razão, tem sido principalmente utilizado no tratamento de sementes, na dosagem de 0,5% de peso/peso (Guneyli, 1971; Hoffman, 1978; Abu-Qare & Duncan, 2002). Segundo Zama & Hatzios (1986), a presença de um grupo dicarboxílico anidrido e pelo menos um anel aromático ligado ao anidrido são essenciais para atividade protetora do anidrido naftálico e de seus

análogos. De forma contrária, o flurazole é um *safener* efetivo tanto aplicado no solo, como quando utilizado no tratamento de sementes (Ellis et al., 1980).

Os *safeners* existentes no mercado são utilizados principalmente na proteção das culturas do sorgo, milho, arroz, fumo, algodão e cereais de inverno, contra injúrias dos herbicidas dos grupos tiocarbamatos, chloroacetanilidas, chloroacetamidas, sulfoniluréias e ariloxifenoxipropionatos e isoxazolidinonas (Tabela 1). Estas culturas são cultivadas em todo o mundo, assim como as mais consumidas, seja na forma “*in natura*” ou industrializada, necessitando assim da obtenção de elevados índices de produtividade, o que pode ser obtido, além de outros fatores, com o controle eficiente das plantas daninhas. Segundo Alves (2004), Maciel (2004) e Silva (2007), o uso dos *safeners* permite maior seletividade no controle de plantas daninhas botanicamente similares à cultura; viabiliza a utilização de herbicidas com mecanismos de ação alternativos e/ou mais antigos e de menor custo; aumenta a seletividade à cultura para novos produtos em desenvolvimento; possibilita ser utilizado como ferramenta alternativa no controle de plantas daninhas resistentes a herbicidas; assim como, aumenta a curva de dose-resposta de alguns herbicidas.

De forma geral, no início da descoberta dos seus benefícios, a grande maioria dos *safeners* foi direcionada principalmente à proteção contra ação de herbicidas aplicados em pré-plantio incorporado e pré-emergência da cultura e plantas daninhas, como por exemplo, os tiocarbamatos e cloroacetanilidas. Recentemente, devido à preferência do agricultor por herbicidas seletivos utilizados em pós-emergência, alguns *safeners* têm sido desenvolvidos para aplicação em pós-emergência e proteção, por exemplo, de cereais de inverno contra ação de herbicidas sulfoniluréias e ariloxifenoxipropionatos; e

culturas como, milho e arroz à sulfoniluréias, imidazolinonas, ciclohexadiona, entre outros (Davies & Caseley, 1999; Hatzios, 2000; Silva, 2007). Portanto, o desafio maior tem sido viabilizar *safeners* com amplo espectro de ação para diversas culturas, e que sejam efetivos para diferentes condições de aplicação..

Tabela 1. Exemplos de *safeners* que atuam como protetores químicos identificados por herbicidas, culturas e modo de aplicação.

<i>Safener</i>	Herbicida	Cultura	MD
Anidrido naftálico	tiocarbamatos, chloroacetanilidas, butylate, EPTC, vernolate, metsulfuron, diclofop, clomazone, mesotrione+atrazine, sulfentrazone, isoxaflutole	milho, sorgo, arroz, aveia, trigo, cevada, feijão	TS ¹
Benoxacor	metolachlor	milho	AMH ²
Cloquintocet-metyl	clodinafop-progaryl	trigo	AMH
Cyometrinil	metolachlor	sorgo	TS
Dichlormid	chloroacetamidas, EPTC, sethoxydim, butylate chlorsulfuron, vernolate	milho	PPI ³
Dietil fenil fosforotioato	clomazone	arroz, algodão	TS
Dicloroacetil glicina	acetochlor, alachlor, metolachlor	milho	TS
Dimepiperate	bensulfuron-methyl	arroz	TS
Fenchlorazole-ethyl	fenoxaprop-ethyl	trigo	AMH
Fencloirim	pretilachor	arroz	AMH
Flurazole	alachlor, tiocarbamato	sorgo, milho	TS
Fluxofenim	metolachlor	sorgo	TS
Furilazole	halosulfuron-metyl	cereais	AMH
Isoxadifen	fenoxaprop-p-ethyl	arroz e aveia-branca	AMH
Mefenpyr-diethyl	fenoxaprop-ethyl	cereais de inverno	AMH
MG 191	tiocarbamatos	milho	AMH
Oxabetrinil	metolachlor	sorgo	TS
Éter de oxime	chloroacetanilidas	sorgo	
Propargil	clodinafop	cereais	FH ⁴

¹TS: tratamento de semente; ²AMH: aspergido em mistura com herbicida; ³PPI: pré-plantio incorporado; ⁴FH: formulado com o herbicida. MD: Modo de Aplicação.

Além de proporcionarem maior seletividade às culturas para herbicidas já utilizados, os *safeners* podem também viabilizar a tolerância a herbicidas antes considerados letais. Assim, herbicidas específicos utilizados para o controle de uma determinada espécie podem ser recomendados a outras sem que ocorram danos significativos. Esta proteção pode ser estendida, por exemplo, para culturas em sucessão/rotação, em situações onde são utilizados herbicidas que possuem longo período residual, permitindo maior flexibilidade na escolha de culturas para a rotação.

Outra oportunidade de uso dos *safeners* seria em locais onde existem falhas de controle de plantas daninhas por razões técnicas ou econômicas, que não são facilmente resolvidos pela aplicação de herbicidas seletivos convencionais (Davies, 2001). Por exemplo, os *safeners* são ideais para facilitar o controle de plantas daninhas com características morfofisiológicas semelhantes às das culturas que infestam, assim como para prover opções de controle de plantas daninhas em culturas secundárias (*Minor crops*) que devido ao pequeno valor de mercado, geralmente não são alvo para o desenvolvimento e registro de produtos específicos.

Os *safeners* previnem, mas não são capazes de reverter, danos de herbicidas às culturas. A tecnologia de protetores químicos até o presente teve sucesso comercial mais evidente em culturas monocotiledôneas (classe das Liliopsidas), como por exemplo, a utilização de dietholate no tratamento de semente de arroz irrigado, visando proteger a cultura do efeito fitotóxico provocado pelo herbicida clomazone (Mistura et al., 2008; Sanchotene et al., 2010), mesmo quando aplicado em baixas dosagens. No entanto, para o dietholate tem se observado que a germinação e emergência do arroz podem ser comprometidas, causando até 30% de redução do estande da cultura. De acordo com Mistura et al. (2008), o dietholate causa injúrias na germinação e desenvolvimento da parte aérea, raiz e coleóptilo do arroz.

Sprague et al. (1999c), ao estudarem formulações de herbicidas contendo *safeners* em mistura ao isoxaflutole, relataram que apenas o R-29148 (3-(dicholoroacetyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-oxazolidine) apresentou redução satisfatória das injúrias causadas pelo isoxaflutole em alguns híbridos de milho. O tratamento de sementes de milho com anidrido naftálico em diferentes dosagens e posterior aplicação em pré-emergência dos herbicidas

clomazone (Kruse & Kapusta, 1992; Maciel et al., 2000) e isoxaflutole (Alves et al., 2000; Souza et al., 2004; Maciel et al., 2012) também proporcionou reduções significativas das injúrias de branqueamento na cultura. De forma contrária, Rizzardi & Serafini (2001) relatam que o tratamento de sementes de aveia branca com anidrido naftálico ($5,0 \text{ g kg}^{-1}$) não promoveu aumento da seletividade de isoxaflutole ($52,5 \text{ g ha}^{-1}$) e clomazone (1000 g ha^{-1}) aplicados em pré-emergência, mas também não influenciou negativamente no controle de azevém. Silva et al. (2011) constataram que apesar do safener fluxofenim utilizado no tratamento da cultivar de trigo ter conferido uma maior tolerância ao herbicida S-metolachlor, ocorreu fitointoxicação visual e redução do estande de plantas.

Para as espécies eudicotiledôneas (classe das Magnoliopsidas) foi alcançado sucesso com uso de protetores aos herbicidas EPTC cultura do feijoeiro (Blair, 1979), metribuzin na cultura da soja, chloramben para a cultura do pepino (Phatak & Varvina, 1989) e clomazone em algodão (Yazbek Jr. et al., 2004).

Modo de ação dos protetores químicos

Apesar do efeito protetor dos *safeners* já terem sido comprovados, os mecanismos fisiológicos e bioquímicos exatos envolvidos na seletividade ainda não estão completamente esclarecidos (Ezra et al., 1983). Segundo Kotoula-Syka & Hatzios (1996), os *safeners* protegem culturas da classe das Liliopsidas do dano causado por herbicidas (Tabela 1), devido à redução na possibilidade das moléculas do produto em atingir e se ligar ao seu local de ação. Entretanto, a hipótese geral de que os *safeners* promovem rápida metabolização do herbicida ou interação com estes nos locais de ação, têm sido postulados como sendo as mais prováveis. Os principais modos de ação dos

protetores químicos e sua seletividade às culturas são apresentados a seguir.

Ação sobre a atividade das enzimas do complexo P-450s

Safeners com este mecanismo de ação são conhecidos por induzir a atividade de um complexo de enzimas denominado citocromo P-450s monooxigenase (Siminszky, 2006; Riechers et al., 2010). Entretanto, apesar de estudos *in vivo* com microsossomos isolados confirmarem que as atividades P-450s são induzidas por *safeners*, há evidência suportando a expressão “regulador-proteção” de P450s específico no nível de transcrição é comparativamente escassa (Persans et al., 2001), e mais ainda para informações de pós-transcrição e nível da abundância da proteína (Riechers et al., 2010).

Os complexos de enzimas P-450s catalisam reações que levam a rápida desintoxicação metabólica de herbicidas chloroacetanilidas, ariloxifenoxipropionatos, sulfoniluréias, imidazolinonas, isoxazolidinonas e sulfonamidas, protegendo da ação fitotóxica para algumas culturas da classe das Liliopsidas (Mougin et al., 1991; Riechers et al., 2010).

O anidrido naftálico e outros *safeners* são comumente usados para induzir a atividade do citocromo P-450 dentro dos microsossomos extraídos de espécies como, milho e trigo, que são as que rapidamente metabolizam herbicidas específicos *in vivo* (Potter et al., 1995). Segundo Werck-Reichhart et al. (2000), as P450s são monoxigenases que inserem átomos de oxigênio dentro de moléculas hidrofóbicas, tornando-as mais reativas e hidrossolúveis. Algumas funções essenciais da P-450 são conservadas na maioria das espécies de plantas, incluindo a síntese de hormônios, esteróis e oxigenação de ácidos graxos. Entretanto,

provavelmente a maioria, esta envolvida em aspectos do metabolismo secundário, que diferem de planta para planta, sendo uma das razões da seletividade dos herbicidas.

Hatzios (1997) relataram que estudos com variedades do milho resistentes ao bentazon, baseado na atividade de pelo menos duas P-450, revelaram que uma esta mais associada com o metabolismo e seletividade de vários herbicidas, enquanto a outra parecer ser mais específico ao bentazon. Persans et al. (2001) constataram indução da P-450 transcrito em milho junto com anidrido naftálico, aplicado isoladamente e/ou em combinação com o herbicida triasulfuron, demonstrando especificidade nos tecidos e desenvolvimento regular da cultura.

De forma contrária, Sanchotene et al. (2010) mencionaram existir evidências de que o *safener* dietholate e o inseticida phorate, utilizados no tratamento de sementes de arroz atuem como inibidores da atividade enzima citocromo P-450, impedindo que a mesma ative o herbicida clomazone, proporcionando maior seletividade quando comparado à testemunha que não recebeu proteção. Segundo Ferhatoglu et al. (2005), a produção desses metabólitos está diretamente relacionada com as reações de oxidação e redução que ocorrem nas plantas. A oxidação é catalisada pela enzima citocromo P-450 mono-oxigenase, que por sua vez tem sua atividade inibida pelo dietholate e por alguns inseticidas do grupo químico dos organofosforados, interferindo na catalisação da NADPH e na produção de metabólitos ativos do clomazone, envolvidos na rota não mevalonato responsável pela síntese dos carotenóides.

Ação sobre reações de hidroxilação

Reações de hidroxilação são muito importantes para a ativação, detoxificação e

seletividade de vários herbicidas em plantas (Inclendon & Hall, 1997). Resultados de pesquisa sobre o mecanismo de ação dos *safeners* indicam o aumento de enzima de hidroxilação e glicolização, assim como pela GST e GSH serem responsáveis por proteção contra herbicidas (Farago et al., 1994). Por exemplo, o fenclorazole-ethyl protege plantas de trigo contra injúrias do herbicida fenoxaprop-ethyl, pois ocorre uma reação inicial de desesterificação no seu metabolismo, inibindo a atividade fitotóxica (Hall et al., 2001). Os mesmos autores ainda relataram que a transformação do herbicida a outro produto não tóxico na planta, pode ser devido ao processo de metabolização, ou pela conjugação com glutatona ou com glicose.

No metabolismo dos herbicidas tiocarbamatos e chloroacetanilidas acredita-se ocorrerem em função de uma catalise da mistura de enzimas de oxidação. Algumas publicações sugerem que os *safeners* podem induzir a atividade de enzimas, realçando a oxidação e hidroxilação dos herbicidas. Entretanto, não existe nenhuma evidência conclusiva correlacionando a indução dessas enzimas pela ação de *safeners* (Abu-Qare & Duncan, 2002).

Ação sobre reações de conjugação de herbicidas pela glutatona (GSH)

Muitas classes de herbicidas são inicialmente conjugadas com GSH ou GTS no citoplasma, e, posteriormente, isolados nos vacúolos das plantas. O efeito de *safeners* sobre o metabolismo da GSH deve-se à elevação de sua quantidade produzida pelas plantas, de modo direto ou indireto pela regulação do assimilador de sulfato reduzindo a cisteína. Essa ativação envolve a enzima chave na biosíntese de GSH e a indução da atividade da glutatona redutase (Hatzios, 2001). Entretanto, a eficácia dos *safeners* não esta

claramente correlacionada com os efeitos citados acima (Hirasi & Molin, 2001).

O aumento no metabolismo de herbicidas pela conjugação através da glutatona pode ser obtido através uso de *safeners* e também pelo incremento na atividade da enzima glutatona S-transferase (GSTs), que catalisa a reação e protege principalmente algumas culturas da classe das Liliopsidas. Esse grupo de plantas contém múltiplas formas GSTs, apresentando substrato específico variável, que pode ser induzidos pelos *safeners* (Hatzios & Burgos, 2004).

Culturas tais como, milho, sorgo e arroz têm pouca tolerância aos herbicidas tiocarbamatos e cloroacetamidas. Todavia, o pré-tratamento com *safeners*, tais como flurazole, dichlormid, benoxacor, fenclorim e anidrido naftálico aumentam a tolerância das plantas a esses herbicidas por induzirem, seletivamente, a atividade das enzimas GSTs e, portanto, elevarem a taxa de desintoxicação devido à conjugação da GSH com metabólitos de herbicidas (Hatzios, 2001; Abu-Qare & Duncan, 2002; Hatzios & Burgos, 2004; Brazier-Hicks et al., 2008). Por exemplo, mono e di-GSH conjugados de benoxacor foram identificados em suspensão de células de milho em meio de cultura (Miller et al., 1996), assim como dois ciclos consecutivos da conjugação de GSH com fenclorim em arroz foram demonstrados em meio de cultura de células de *Arabidopsis* (Brazier-Hicks et al., 2008), indicando *safeners* serem metabolizados via conjugação com GSH.

De acordo com McGonigle et al. (2000), as GSTs estão presentes em todo tipo de tecidos das plantas, desde o início da embriogenese até a sua senescência. Entre os herbicidas conjugados pelas GSTs incluem os pertencentes aos grupos das sulfonilureias, imidazolinonas, aryloxyphenoxypropionatos, triazinas e chlorocetanilinas.

Alves (2004) constatou que o uso do anidrido naftálico no tratamento de sementes de milho aumentou a atividade de GSTs em até 310%, sendo este aumento dependente do tipo de híbrido utilizado (simples, duplo ou triplo) e da época de coleta das plantas. Este resultados corroboram com os obtidos por Krausz & Kapusta (1992) e Maciel et al. (2000), ao utilizarem pré-tratamento de sementes de milho com 0,5% (p/p) de anidrido naftálico e aplicação do herbicida clomazone, e com Alves et al. (2000) ao trabalharem com duas doses de anidrido naftálico (0,2% e 0,5% p/p) e aplicação do herbicida isoxaflutole, onde para ambas condições houve aumento de seletividade da cultura do milho. Silva (2011) também constatou aumento da atividade da GST em plântulas de sorgo e trigo submetidas ao pré tratamento de sementes com o safener fluxofenim e a aplicação do herbicida S-metolachlor.

Ação sobre a reação de glicosilação

Em muitos casos o metabolismo oxidativo de herbicidas em plantas esta envolvido com a aril ou alquil hidroxilação, onde normalmente os produtos desta hidroxilação são submetidos à rápida conjugação com glicose (Lamoureux & Rusness, 1991). As enzimas responsáveis pela conjugação com glucose são as glycosyl-transferases (GTs), que similarmente as GSTs, podem conjugar diretamente a herbicidas por glicosilação de específicos grupos funcionais de moléculas lipofílicas, tais como -OH, -COOH, -NH₂ e -SH (Yuan et al., 2007).

A mistura em tanque de BAS-145138 com chlorimuron-ethyl protegeu parcialmente a cultura do milho contra a ação deste herbicida, sendo que as injúrias decresceram na proporção que o herbicida foi sendo metabolizado, hidroxilado, glicosilado e conjugado com glutatona (Lamoureux & Rusness, 1991). No entanto, Kreuz et al. (1991) relataram que o

safener cloquintocet-mexyl intensificou a reação de hidroxilação e glicosilação, envolvendo o metabolismo do herbicida clodinafop-propargil na cultura do trigo.

Ação sobre a absorção e translocação

Os *safeners* podem agir reduzindo a absorção e a translocação dos herbicidas para os locais de ação na planta (Gronwald et al., 1987). Porém, estudos sobre os efeitos de *safeners* nestes processos produzem uma série de resultados contraditórios. Davies & Caseley (1999), mencionaram o herbicida metolachlor causando baixa nível de injúrias quando foi realizado o tratamento com o *safener* cyometrinil, o que pode ser atribuído à diminuição na taxa de transpiração. Segundo os autores, este fato reflete a habilidade de cyometrinil em prevenir a inibição da formação de cera epicuticular, quando associada com o tratamento de metolachlor. Evidência adicional que rejeita a relevância de efeitos em absorção e translocação vem do fato que em alguns casos, os *safeners* agirem até mesmo quando aplicados após os herbicidas. Em decorrência destas circunstâncias, os *safeners* não poderiam interferir no processo de absorção dos herbicidas.

Limitações de usos de safeners como protetores químicos

A performance dos *safeners* pode ser influenciada por fatores ambientais tais como temperatura, umidade, textura e estrutura do solo, bem como pela sua dosagem de utilização. Segundo Hatzios (1984), a aplicação de anidrido naftálico em doses elevadas causou danos às culturas, e mesmo nas doses recomendadas foram identificados sintomas de injúrias severas após sua aplicação nas culturas do milho e sorgo. Posteriormente, ao comparar

o desempenho do anidrido naftálico na proteção do milho contra o herbicida EPTC, em solo arenoso, argiloso ou sedimentado, o autor observou desempenho semelhante em todos os solos avaliados.

A performance do dichlormid pode ser afetada pelo método de incorporação ao solo, assim como pela forma em que a semente é tratada, tipo de equipamento utilizado na semeadura e comportamento do herbicida a ser utilizado (Burt, 1976). Nesse sentido, Burt & Buzio (1980) mencionaram diferença no grau de solubilidade entre o EPTC e o dichlormid causada pela lixiviação dos dois componentes com remoção das substâncias químicas da zona tratada em diferentes proporções na presença de chuvas pesadas ou irrigação, causando danos às plantas cultivadas (sorgo e arroz) e protegendo as plantas daninhas do efeito herbicida. Yenne & Hatzios (1990) também constataram redução significativa na taxa de emergência de sorgo tratado com os *safeners* oxabetrinil e cyometrinil, onde devido às condições desfavoráveis do solo aos protetores, ocorreu rápida decomposição dos mesmos e exposição ao herbicida metolachlor, com alta mortalidade de plântulas.

Os *safeners* podem retardar a penetração de oxigênio na semente, dificultando a germinação. Folster et al. (1987) verificaram que a velocidade de emergência foi menor em sementes de cenoura e rabanete revestidas com o *safener* piperonyl. Já Mistura et al. (2008) encontraram menores teores de clorofila A, clorofila total e carotenóides em tecidos de folhas de arroz irrigado tratadas com dietholate.

Perspectivas futuras do uso dos safeners para herbicidas

O uso de *safeners* proporciona um novo enfoque aos problemas relacionados à

seletividade de herbicidas às culturas. Porém, existem alguns desafios que concernem principalmente na elucidação de seus mecanismos de ação, assim como no entendimento de suas interações com os herbicidas, condições edafoclimáticas e atuação nas plantas.

A utilização de *safeners* possui grandes perspectivas de crescimento comercial, pois além de viabilizarem herbicidas já existentes no mercado, podem ampliar o uso em culturas consideradas sensíveis, uma vez que estes compostos atuam no fenótipo das plantas, ou seja, apresentando baixa atividade biológica intrínseca, não transferindo a tolerância aos seus descendentes. Entre as perspectivas promissoras encontram-se conferir seletividade às culturas com características fenotípicas semelhantes às plantas daninhas, além de permitir seletividade parcial e/ou total a herbicidas não seletivos, favorecendo a adoção de herbicidas com mecanismos de ação alternativos e/ou mais antigos e de menor custo ao agricultor. Para o controle de biótipos de plantas daninhas resistentes a herbicidas, a associação de *safeners* a herbicidas alternativos também constitui uma estratégia viável para ampliar as opções da rotação de produtos com diferentes mecanismos de ação (Maciel, 2004; Alves, 2004; Silva, 2011).

De maneira geral, os *safeners* desenvolvidos até o momento, apresentaram reduzida eficácia na proteção das espécies eudicotiledôneas (Magnoliopsidas), fato que demanda maior número de estudos para seu entendimento. No entanto, aqueles utilizados em monocotiledôneas (Liliopsidas) são responsáveis por induzirem atividades metabólicas, e com o conhecimento do seu mecanismo de atuação, foi possível desenvolver vários *safeners* comerciais amplamente utilizados (Droog, 1997).

Há evidências que o protetor anidrido naftálico induz citocromo P-450s em feijão e

que em ervilha o mesmo protetor atue na atividade enzimática da GSTs (EDWARDS, 1996). Acredita-se que protetores regulem a expressão de genes responsáveis por aumentar os níveis de RNA mensageiro que codifiquem GSTs em milho (JEPSON et al., 1994). Estima-se também, que protetores modulem a atividade de fatores de transcrição que interagem com elementos reguladores, na região promotora de genes que codificam enzimas metabólicas. Porém, evidências para estas interações de protetores com tais mecanismos de regulação não estão completamente esclarecidas necessitando de estudos posteriores.

A atividade dos protetores se determinada por compatibilidade na seleção do herbicida e da cultura. Embora se tenha progredido no desenvolvimento de protetores contra efeitos fitotóxicos dos herbicidas não seletivos, são necessários mais trabalhos para formular e desenvolver protetores seguros que elevem a confiança de uso desta ferramenta pelos profissionais do setor agrícola. Isto poderia inclusive fornecer alternativa a utilização de cultivares transgênicas com resistência a herbicidas.

Considerações finais

O desenvolvimento de novos *safeners* permitirá o uso de herbicidas atualmente não seletivos às culturas, tornando mais segura à aplicação e, conseqüentemente, aumentando o espectro de controle de plantas daninhas, e até mesmo servindo como alternativa a adoção de cultivares transgênicas. Além disso, a obtenção de *safeners* pela regulação da expressão de genes envolvidos com o metabolismo dos herbicidas, também permitirá reduzir os custos para produção e melhorar a seletividade a várias culturas. Entretanto, ainda há uma necessidade de novas pesquisas para elucidar os mecanismos de ação dos *safeners*, assim

como do desenvolvimento de formulações que não afetem o estabelecimento da cultura, que sejam menos suscetíveis a condições ambientais e eficientes quando aplicados por vários métodos.

Referências

ABU-QARE, A.W.; DUNCAN, H.J. Herbicide safener: uses, limitations, metabolism, and mechanisms of action. **Chemosphere**, v.48, n.9, p.965-74, 2002.

ALVES, E. **Atividade da enzima glutathione S-transferase induzida por herbicidas e anidrido naftálico em milho e efeito do safener na germinação e vigor das sementes**. 2004. 79p. Tese (doutorado em Agronomia/Agricultura) - Faculdade de Ciências Agrônômicas, Universidade Estadual Paulista, Botucatu.

BLAIR, A.M. The interaction of protectants with EPTC on field bean and triallate on wheat. **Annals Applied Biology**, v.6, n.92, p.105-109, 1979.

BRAZIER-HICKS, M. et al. Catabolism of glutathione conjugates in Arabidopsis thaliana – Role in metabolic reactivation of the herbicide safeners fenclorim. **Journal of Biological Chemistry**, v.283, n.30, p.21102-21112, 2008.

BURT, G.W. Factors affecting thiocarbamate injury to corn II. Soil incorporation, seed placement, leaching and breakdown. **Weed Science**, v.24, n.8, p.327-330, 1976.

BURT, G.W.; BUZIO, C.A. Leaching of EPTC and R-25788 in soil. **Weed Science**, v.28, n.6, p.241-246, 1980.



- CATANEO, A.C. **Estudos fisiológicos e bioquímicos da ação do mefenpyr-diethyl na desintoxicação do herbicida fenoxaprop-p-ethyl em cultivares de trigo (*Triticum aestivum* L.)**. Botucatu, 2001. 88p. Tese (Livro Docência em Ciências Biológicas/Área de Bioquímica). Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista.
- DAN, H.A. et al. Seletividade de clomazone isolado ou em mistura para a cultura do algodoeiro. **Planta Daninha**, v.29, n.3, p.601-607, 2011.
- DAVIES, J.; CASELEY, J.C. Herbicide safeners: a review. **Journal of Pesticide Science**, v.55, n.11, p.1043-1058, 1999.
- DAVIES, J. Herbicide safeners - commercial products and tools for agrochemical research. **Journal of Pesticide Science**, n.4, v.1, p.10-15, 2001.
- DROOG, F. Plant glutathione S-transferases, a tale of theta and tau. **Journal of Plant Growth Regulation**, v.16, n.2, p.95-107, 1997.
- EDWARDS, R. Characterization of glutathione transferases and glutathione peroxidases in pea (*Pisum sativum*). **Physiologia Plantarum**, v.98, n.3, p.594-604, 1996.
- ELLIS, F.J. et al. Effectiveness of a new safener for protecting sorghum (*Sorghum bicolor* L.) from metolachlor injury. **Weed Science**, v.30, n.1, p.70-73, 1980.
- FARAGO, S.; BRUNOLD, C.; KREUZ, K. Herbicide safeners and glutathione metabolism. **Physiologia Plantarum**, v.91, n.3, p.537-542, 1994.
- FERHATOGLU, Y. et al. The basic for safening of clomazone by phorate insecticide in cotton and inhibitors of cytochrome P450s. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, v.81, n.1, p.59-70, 2005.
- FERREIRA, L.C.; CATANEO, A.C. Aspectos bioquímicos da ação “de safeners”. **Boletim informativo da SBCPD**. São Paulo: SBCPD, v.8, n.2, p.5-6, 2001.
- FOLSTER, E.; POTZ, H.; SCHILDMEYER, A. Do pelleted seeds germinate later. **Horticultural Science**, v.57, n.11, p.895, 1987.
- GRONWALD, J.W. et al. Effect of herbicide antidotes on glutathione content and glutathione S-transferase activity of sorghum shoots, **Pesticide Biochemistry and Physiology**, v. 29, n.1, p.66-76, 1987.
- GÜNEYLI, E. Factors affecting the action of 1,8-naphthalic anhydride in corn treated with S-ethyl dipropylthiocarbamate (EPTC). **Dissertation and Abstracts International**, v.32, p.1957-58, 1971.
- HALL, J.C.; HOAGLAND, R.E.; ZABLOTOWICZ, R.M. Pesticide Biotransformation in Plants and Microorganisms: Similarities and Divergencies. **American Chemical Society**, 2001. 448p.
- HATZIOS, K.K. Biochemical and physiological mechanisms of herbicide antidotes. In: DUKE, S.O. (Ed.), **Biochemical and physiological mechanism of herbicide action**. Florida: Tallahassee, 1984. cap. 1, p.7-30.
- HATZIOS, K. K. Regulation of enzymatic systems detoxifying xenobiotics in plants: a brief overview and directions for future research. In: HATZIOS, K.K. (Eds.) **Regulation of enzymatic systems detoxifying xenobiotics in plants**. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1997. p. 1-5.

- HATZIOS, K.K.; HOAGLAND, R.E. Crop safeners for herbicides: Development, uses, and metabolisms of action. **Academic Press**: San Diego, 1989, 404p.
- HATZIOS, K.K. Herbicide safeners and synergists. In: ROBERTS, T. (ed.). **Metabolism of Agrochemicals in Plants**. Chicester: Wiley, 2000. p.259-294.
- HATZIOS, K.K. Functions and regulation of plant glutathione S-transferases. In: HALL, J. C.; HOAGLAND, R.E.; ZABLOTOWICZ, R. M. (eds). **Pesticide biotransformation in plants and microorganisms: Similarities and divergences**. Washington: American Chemical Society, 2001, p.218-239.
- HATZIOS, K.K.; BURGOS, N. Metabolism-based herbicide resistance: regulation by safeners **Weed Science**, v.52, n.3, p.454-467, 2004.
- HIRASI, K.; MOLIN, W.T. Effect of flurazole and other safeners for chloroacetanilide herbicides on cysteine synthase in sorghum roots. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, v.71, n.2, p.116-123, 2001.
- HOFFMAN, O.L. Inhibition of auxin by 2,4,6-trichlorophenoxy acetic acid. **Plant Physiology**, v.28, n.4, p.622-628, 1953.
- HOFFMANN, O.L. Chemical seed treatments as herbicide antidotes. **Weeds**, v.10, n.4, p.322-323, 1962.
- HOFFMAN, O.L. Herbicide antidotes: from concept to practice. In: PALLOS, F.M., CASIDA, J.E. (eds.), **Chemistry and Action of Herbicide Antidotes**. New York: Academic Press, 1978. p.1-13.
- INCLEDON, B.J.; HALL, J.C. **Enzymatic deesterification of xenobiotics in plants**. In: HATZIOS, K.K. (ed). Regulation of glutathione enzymatic systems detoxifying xenobiotics in plants. Dordrecht: Kluwer, 1997. cap.4, p.67-82.
- JABLONKAI, I.; DUTKA, F. Uptake, translocation and metabolism of MG-191 safener in corn (*Zea mays* L.). **Weed Science**, v.43, n.1, p.169-174, 1995.
- JEPSON, I. et al. Cloning and characterization of maize herbicide safener-induced cDNAs encoding subunits of glutathione S-transferase isoforms I, II and IV. **Plant Molecular Biology**, v.26, n.6, p.1855-1866, 1994.
- KREUZ, K.; GAUDIN, J.; STINGELIN, J. Metabolism of the aryloxyphenoxypropionate herbicide CGA 184927 in wheat, barley, and maize: Differential effects of the safener CGA 185072. **Zeitschrift fur Naturforschung**, v.46, n.8, p.901-905, 1991.
- LAMOUREUX, G.L.; RUSNESS, D.G. The effect of BAS-145138, safener on chlorimuron ethyl metabolism and toxicity in corn. **Zeitschrift fur Naturforschung**, v.46, n.8, p.882-886, 1991.
- McGONIGLE, B. et al. A genomics approach to the comprehensive analysis of glutathione s-transferase gene family in soybean and maize. **Plant Physiology**, v.124, n.3, p.1105-1120, 2000.
- MACIEL, C.D.G. **Uso do anidrido naftálico para reduzir os efeitos fitotóxicos de herbicidas em gramíneas**. 2004. 108p. Tese (doutorado em Agronomia/Agricultura) - Faculdade de Ciências Agrônômicas, Universidade Estadual Paulista, Botucatu.
- MACIEL, C.D.G. et al. Corn seed treatment with naphthalic anhydride against isoxaflutole

- phytotoxication. **Journal of Food, Agriculture & Environment**, v.10, n.1, p.612-616. 2012.
- MILLER, K.D. Identification of metabolites of the herbicide safener benoxacor isolated from suspension-cultured *Zea mays* cells 3 and 24 hours after treatment. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**. v.44, n.10, p.3335-3341, 1996.
- MISTURA, C.C. et al. Influência do protetor de sementes dietil fenil fosforotioato sobre plântulas de arroz (*Oryza sativa* L.). **Revista Brasileira de Agrociência**, v.14, n.2, p.231-238, 2008.
- MOUGIN, C.P. et al. Interaction of various agrochemicals with cytochrome P-450-dependent monooxygenases of wheat cells. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, v.40, n.1, p.1-11, 1991.
- OLIVEIRA JR, R.S.; CONSTANTIN, J. **Plantas Daninhas e seu Manejo**. Guaíba: Editora Agropecuária, 2001. 362p.
- PERSANS, M.W.; WANG, J.; SCHULER, M.A. Characterization of maize cytochrome P450 monooxygenases induced in response to safeners and bacterial pathogens. **Plant Physiology**, v.125, n.2, p.1126-1138, 2001.
- PHATAK, S.C.; VARVINA, C.D. Growth regulators, fungicides, and agrochemicals safeners. In: HATZIOS, K.K., HOAGLAND, R.E. (eds.), **Crop Safeners for Herbicides: Development, Uses and Mechanisms of Action**. San Diego: Academic Press, 1984. cap.6, p.299-315.
- POTTER, S.; MORELAND, D.E.; KREUZ, K. Induction of cytochrome P450 genes by ethanol in maize. **Drug Metabolic Drug Interactive**, v.12, n.5, p.317-328, 1995.
- RIECHERS, D.E.; KREUZ, K.; ZHANG, Q. Detoxification without intoxication: herbicide safeners activate plant defense gene expression. **Plant Physiology**, v. 153, n. 1, p. 3-13, 2010.
- ROBINSON, D.K.; MONKS, D.W.; BURTON, J.D. Effect of BAS 145 138, CGA 154 281, and naphthalic anhydride seed treatments on sweet corn (*Zea mays*) tolerance to nicosulfuron. **Weed Science**, v.42, n.4, p.614-617, 1994.
- ROMAN, E.S.; PINTO, J.J.O. Antídotos no herbicida. **Revista Cultivar**, v.1, n.2, p.16-18, 2003.
- SANCHOTENE, D.M. et al. Efeito do protetor dietholate na seletividade de clomazone em cultivares de arroz irrigado. **Planta Daninha**, v.28, n.2, p. 339-346, 2010.
- SANCHOTENE, D.M. et al. Phorate e dietholate protegem o arroz da fitotoxicidade do clomazone em doses elevadas. **Planta Daninha**, v.28, n.4, p. 909-912, 2010.
- SAMPAIO, T.G.; SAMPAIO, N.V. Recobrimento de sementes. **Informativo ABRATES**, v.4, n.3, p.20-52, 1994.
- SHAW, D.R.; ARNOLD, J.C. Weed control from herbicide combinations with glyphosate. **Weed Tecnology**, v.16, n.1, p.1-6, 2002.
- SILVA, J.R.V. et al. Uso de fluxofenim em trigo como protetor ao herbicida S-metolachlor. **Arquivos do Instituto Biológico**, v.78, n.3, p.401-407, 2011.
- SIMINSZKY, B. Plant cytochrome P450-mediated herbicide metabolism. **Phytochemistry Reviews**, v.5, n.2-3, p. 445-458, 2006.
- USITC – United States International Trade Commission. **China's agricultural trade:**

conditions and effects on US exports.

Washington DC, 2011. Investigation No. 332-518, USITC Publication 4219.

YAZBEK JÚNIOR, W.; FOLONNI, L.L. Efeito de protetor de sementes na seletividade de herbicida na cultura do algodoeiro (*Gossypium hirsutum* L.). **Revista Ecosistema**, v.29, n.1, p.33-38, 2004.

YENNE, S.P.; HATZIOS, K.K. Influence of oxime ether safeners on glutathione content and glutathione related enzyme activity in seeds and seedlings of grain sorghum. **Zeitschrift fur Naturforschung**, v.45, n.6, p.96-106, 1990.

YUAN, J.S.; TRANEL, P.J.; STEWART, J.R. Non-target-site herbicide resistance: a family business. **Trends in Plant Science**, v.12, n.1, p.6-13, 2007.

WERCK-REICHHART, D.; HEHN, A.; DIDIERJEAN, L. Cytochromes P450 for engineering herbicide tolerance. **Trends in Plant Science**, v.5, n.3, p.116-123, 2000.

ZAMA, P., HATZIOS, K.K. Comparative effects of CGA-92914, cyometrinil and flurazole on select metabolic processes of isolated soybean leaf cells. **Journal Plant Growth Regulator**, v.5, n.1, p.59-72, 1986.