

Documentos

ISSN 1516-4691

Abril, 2009

76

Análise de Sensibilidade do Modelo de Caprio para Simulação da Evolução de Resistência de Pragas a Toxinas BT

Documentos 76

Análise de Sensibilidade do Modelo de Caprio para Simulação da Evolução de Resistência de Pragas a Toxinas BT

**Aline de Holanda Nunes Maia
Durval Dourado Neto**

Exemplares dessa publicação podem ser solicitados à:

Embrapa Meio Ambiente
Rodovia SP 340 - km 127,5 - Tanquinho Velho
Caixa Postal 69 13820-000, Jaguariúna, SP
Fone: (19) 3311-2650 Fax: (19) 3311-2640
sac@cnpma.embrapa.br
www.cnpma.embrapa.br

Comitê de Publicação da Unidade

Presidente: *Ariovaldo Luchiari Júnior*

Secretário-Executivo: *Luiz Antônio S. Melo*

Secretário: *Sandro Freitas Nunes*

Bibliotecária: *Maria Amélia de Toledo Leme*

Membros: *Ladislau Araújo Skorupa, Heloisa Ferreira Filizola, Adriana M. M. Pires, Emília Hamada e Cláudio M. Jonsson*

Normalização Bibliográfica: *Maria Amélia de Toledo Leme*

Editoração Eletrônica: *Alexandre Rita da Conceição*

1ª edição eletrônica
(2009)

Todos os direitos reservados.

A reprodução não-autorizada desta publicação, no seu todo ou em parte, constitui violação dos direitos autorais (Lei nº 9.610).

Maia, Aline de Holanda Nunes.

Análise de sensibilidade do modelo de caprio para simulação da evolução de resistência de pragas a toxinas BT. / Aline de Holanda Nunes Maia e Durval Dourado Neto. – Jaguariúna: Embrapa Meio Ambiente, 2009.

25 p. : il. — (Embrapa Meio Ambiente. Documentos; 76)

1. Modelo de simulação. 2. Praga - Resistência a inseticida.
I. Maia, Aline de Holanda Nunes. II. Dourado Neto, Durval. I. Título.
II. Série.

CDD 511.8

© Embrapa 2009

Autores

Aline de Holanda Nunes Maia

Engenheira Agrônoma, Doutora em Agronomia, Embrapa Meio Ambiente, Rod. SP 340, km 127,5 – Caixa Postal 69, Tanquinho Velho, 13.820-000 Jaguariúna, SP.
E-mail: ahmaia@cnpma.embrapa.br

Durval Dourado Neto

Engenheiro Agrônomo, Pós-Doutor em Física do Solo e Modelagem em Agricultura, Universidade de São Paulo, Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz, Departamento de Produção Vegetal. Avenida Pádua Dias, 11. Caixa Postal 9 Cep.13418-900 Piracicaba, SP.

Sumário

Introdução	06
Material e Métodos	08
Modelo Determinístico de Caprio	08
Análise de Sensibilidade	09
Resultados e Discussão	11
Conclusões	23
Referências	24

Análise de Sensibilidade do Modelo de Caprio para Simulação da Evolução de Resistência de Pragas a Toxinas BT

Aline de Holanda Nunes Maia

Durval Dourado Neto

Introdução

A evolução de resistência em populações de pragas alvo de toxinas Bt expressas em culturas transgênicas é um dos principais riscos associados à adoção dessa tecnologia. A estratégia de manejo atualmente adotada em países como EUA, Canadá e Austrália, para retardar esse processo é o uso de refúgios estruturados e materiais genéticos que expressam as toxinas Bt em alta dose (FEDERAL INSECTICIDE, FUNGICIDE AND RODENTICIDE ACT SCIENTIFIC ADVISORY PANEL, 1998; INTERNATIONAL LIFE SCIENCE INSTITUTE, 1998). Os refúgios são áreas ocupadas por plantas hospedeiras da praga alvo, preferencialmente, do mesmo híbrido ou variedade da cultura transgênica, mas que não expressem a toxina (INTERNATIONAL LIFE SCIENCE INSTITUTE, 1998; ANDOW et al., 1998).

O uso de modelos de simulação como ferramentas para auxiliar na definição de tamanho e arranjo espacial dos refúgios foi amplamente discutido no painel (*Scientific Advisory Panel Meeting*) promovido pela FIFRA (*Federal Insecticide, Fungicide and Rodenticide Act*) sobre avaliação de riscos e benefícios de culturas Bt inseticidas (FEDERAL INSECTICIDE, FUNGICIDE AND RODENTICIDE ACT SCIENTIFIC ADVISORY PANEL, 2000). Essa abordagem científica permite integrar toda a informação biológica disponível; sem esses modelos as agências reguladoras teriam pouca base científica para escolher entre diferentes opções de manejo. Devido à complexidade da evolução da resistência, experimentos para estudar a evolução desse processo, em condições de campo, são praticamente impossíveis do ponto de vista operacional

(PECK et al., 1999). Além disso, em muitos países, a legislação não permite a realização de experimentos com culturas transgênicas. Em tais situações, a modelagem é a única alternativa possível para fornecer projeções quantitativas, com base científica, sobre os riscos associados ao processo.

O modelo determinístico de Caprio (19986) foi desenvolvido para simular a evolução da resistência em populações de pragas alvo da toxinas Bt. Gera estimativas pontuais da frequência do alelo de resistência (*FreqR*) ao longo das gerações da praga e o número de gerações (*Nger*) até *FreqR* exceder uma frequência crítica (*FreqR**). A frequência crítica é uma frequência do alelo R na população da praga alvo, acima da qual ocorrem danos econômicos à cultura em decorrência da ação dos indivíduos resistentes à toxina.

Um dos parâmetros chave do modelo de Caprio é a frequência inicial do alelo de resistência (*FreqInicial*) na população da praga alvo. Quando um ou mais parâmetros do modelo são representados por uma distribuição de probabilidade e são utilizadas as ferramentas de análise de incertezas (ANDERSON & HATTIS, 1999; HOFFMAN & KAPLAN, 1999; ABRAHAMSSON, 2002), a informação resultante sobre a evolução da resistência passa a ser apresentada em termos de um conjunto de valores possíveis para *FreqR*, ou seja, a distribuição empírica de *FreqR* ao final de cada geração da praga. Utilizando essa abordagem, diferentes cenários podem ser comparados quanto ao risco de evolução da resistência. Esse tipo de informação é útil para a tomada de decisão sobre o tamanho de refúgio a ser adotado, seu arranjo espacial e a opção de controlar ou não as pragas nessa área.

Incorporar incertezas a um grande número de parâmetros, isto é, representar esses parâmetros via distribuições de probabilidade, exige grande esforço computacional, principalmente quando esses parâmetros, tratados como variáveis aleatórias, não são independentes. Na presença de dependência entre variáveis, análise de incertezas requer a especificação de estruturas de correlação (ABRAHAMSSON, 2002). A análise de sensibilidade do modelo fornece subsídios para escolha dos parâmetros a serem tratados como estocásticos com base na influência de variações nos parâmetros sobre as estimativas de interesse produzidas pelo modelo.

O objetivo deste trabalho foi avaliar a sensibilidade das estimativas geradas pelo modelo determinístico de Caprio a variações nos parâmetros frequência inicial do alelo de resistência (*FreqInicial*) e dominância funcional da resistência (*FDRes*).

Material e Métodos

Modelo Determinístico de Caprio

Os fundamentos teóricos do modelo determinístico de Caprio estão descritos de modo sucinto em Caprio (2001) e no relatório de um grupo de especialistas em manejo da resistência em insetos indicado pelo subcomitê IRI (*Insect Resistance Management*) estabelecido pelo *Health and Environmental Sciences Institute/International Life Sciences Institute* (INTERNATIONAL LIFE SCIENCE INSTITUTE, 1998) para definir estratégias de manejo da resistência de pragas alvo a toxinas Bt expressas em milho transgênico.

Para simular a evolução da resistência a toxinas Bt na população de uma praga alvo, utilizando o modelo determinístico de Caprio, são necessárias informações relacionadas à expressão da toxina na planta transgênica, à bioecologia da praga alvo e à estratégia de manejo escolhida (Tabela 1). Diferentes cenários podem ser construídos variando valores dos parâmetros e/ou variáveis de decisão. As variáveis de decisão estão relacionadas com os fatores operacionais que influenciam a evolução da resistência.

A principal variável de decisão nesse contexto é a proporção da área total ocupada pelo refúgio (*AreaDeRefugio*). Outras variáveis de decisão como aplicação de inseticidas no refúgio e arranjo espacial do refúgio são informadas de modo implícito, embutidas nos índices de sobrevivência e dispersão: o índice de sobrevivência da praga alvo, durante a fase imatura, na área de refúgio, depende da eficiência do inseticida aplicado, quando esta estratégia for adotada; o arranjo espacial do refúgio implicará em maior ou menor grau de dispersão nas fases de pré e pós-acasalamento, mensurado por meio de índices de dispersão.

Tabela 1. Parâmetros bioecológicos da praga que são utilizados no modelo determinístico de Caprio (INTERNATIONAL LIFE SCIENCE INSTITUTE, 1998; CAPRIO 2001; MAIA E DOURADO-NETO, 2004).

Parâmetro	Descrição
<i>FreqInicial</i>	Freqüência inicial do alelo de resistência (<i>R</i>) na população da praga alvo
<i>FreqRCriticaTran</i>	Freqüência crítica do alelo <i>R</i> na área da cultura transgênica
<i>SFIimatRef</i>	Sobrevivência da praga alvo durante a fase imatura, na área de refúgio
<i>CoefEndogamia</i>	Coefficiente de endogamia da população da praga alvo.
<i>SFIimatSStran</i>	Sobrevivência da subpopulação <i>SS</i> durante a fase imatura na área da cultura transgênica
<i>SFIimatRRtran</i>	Sobrevivência da subpopulação <i>RR</i> durante a fase imatura na área da cultura transgênica
<i>SFIimatRStran</i>	Sobrevivência da subpopulação <i>RS</i> durante a fase imatura na área da cultura transgênica
<i>DispPRErand</i>	Proporção de indivíduos de cada <i>habitat</i> que se dispersam de forma aleatória na área total antes do acasalamento
<i>DispPOSrand</i>	Proporção de indivíduos com dispersão pré-acasalamento restrita aos respectivos <i>habitats</i> de origem que se dispersam de forma aleatória na área total após o acasalamento

Análise de Sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade para a freqüência do alelo *R* ao longo das gerações (*FreqR*) e para o número de gerações da praga (*Nger*) até a *FreqR* atingir a freqüência crítica. Em todos os casos foram considerados os parâmetros *FreqInicial* e *DFres*, escolhidos com base nos resultados de Storer et al. (2003). Esses autores, examinando o efeito dos parâmetros de um modelo de simulação estocástico espacial da evolução de resistência de *Helicoverpa zea* a toxinas Bt expressas em milho e algodão transgênico, concluíram que os parâmetros que causam maior impacto nas estimativas de *FreqR* são *FreqInicial* e *DFres*. Em todas as análises, foi quantificada a variação na variável resposta de interesse em função da variação de um parâmetro, considerando os demais fixos.

A análise de sensibilidade foi realizada utilizando o software RriskBt, desenvolvido em linguagem Visual basic (MAIA & DOURADO-NETO, 2003). Nesse software foi implementado um modelo para estimar risco de resistência incorporando análise de incertezas ao modelo determinístico de Caprio (MAIA, 2003).

O parâmetro $DFRes$ não aparece explicitamente nos dados de entrada, mas é função dos índices de sobrevivência dos diferentes genótipos. Na análise de sensibilidade de $FreqR$ (ou $Nger$) a variações em $DFRes$, os índices de sobrevivência dos genótipos RR e SS na área da cultura transgênica ($SFImatRRtran$ e $SFImatSStran$) foram considerados 1 e 0,001, respectivamente. A relação entre os índices de sobrevivência dos três genótipos depende de $DFRes$, que por sua vez depende da concentração da toxina expressa nos tecidos da planta e de fatores ambientais (BOURGUET et al., 2000). O índice de sobrevivência na subpopulação com genótipo SR ($SFImatRS$), para cada valor de $DFRes$, foi calculado de acordo com a seguinte equação, de acordo com Bourguet et al (2000):

$$SFImatRS = SFImatSS + DFRes.(SFImatRR - SFImatSS) \quad (1)$$

O intervalo de valores possíveis para $FreqInicial$ ($0, 2 \cdot 10^{-3}$) foi estabelecido com base em Bourguet et al. (2003) que estimaram a probabilidade de $FreqInicial$ exceder 10^{-3} numa população qualquer como variando entre 40 e 70%, de acordo com pressupostos sobre o equilíbrio entre mutação e seleção. Para $DFRes$, o intervalo foi obtido variando a sobrevivência dos indivíduos SR entre 0,001 e 0,005, o que corresponde a valores de $DFRes$ de 0 e $4 \cdot 10^{-3}$, respectivamente. Esses valores de $DFRes$ correspondem a um cenário em que a variedade ou híbrido transgênico expressa a toxina em alta dose.

Em cada cenário (Tabela 2), foram escolhidas seis gerações para a análise sensibilidade de $FreqR$ a variações em $FreqInicial$: a primeira geração, a geração na qual $FreqR$ atinge a frequência crítica, a geração imediatamente anterior a esta, e mais três gerações intermediárias. Foram construídos gráficos de $FreqR$ em função de $FreqInicial$ para cada uma das gerações. O mesmo procedimento foi utilizado para $DFRes$. Para $Nger$, foram construídos, isoladamente, gráficos em função de $FreqInicial$ e da $DFRes$ em cada cenário. Foram ajustados modelos de regressão não linear para descrever o efeito de $FreqInicial$ sobre $Nger$ para $DFRes$ fixada em $1,001 \cdot 10^{-3}$.

Tabela 2. Descrição dos cenários utilizados na análise de sensibilidade, caracterizados pelo tamanho da área de refúgio (*AreaDeRefugio*) e valores de sobrevivência da praga alvo (*SFimatRef* durante a fase imatura nessa área.

Cenário	<i>AreaDeRefugio</i> (%)	<i>SfimatRef</i> (%)
I	0	-
II	5	100
III	20	20 ¹

¹ Considera-se aplicação de inseticida com 80% de eficiência para a fase imatura da praga alvo.

Resultados e Discussão

Os resultados da análise de sensibilidade de *FreqR* e *NGer* a variações em *FreqInicial* e *DFRes* correspondentes aos cenários I a III são apresentados nas seções seguintes. As gerações escolhidas para análise de sensibilidade de *FreqR*, de acordo com os resultados do modelo determinístico, são listadas na Tabela 3.

Tabela 3. Gerações da praga alvo utilizadas na análise de sensibilidade de *FreqR* a *FreqInicial* e *DFRes*.

Cenário	Parâmetro	Gerações
I	<i>FreqInicial</i>	1, 3, 4, 5, 6 e 15
II	<i>FreqInicial</i>	1, 15, 42, 43, 100 e 367
III	<i>FreqInicial</i>	1, 15, 40, 41, 100 e 292
I	<i>DFRes</i>	1, 2, 3, 4, 5 e 6
II	<i>DFRes</i>	1, 8, 15, 42, 43 e 61
III	<i>DFRes</i>	1, 8, 15, 40, 41 e 61

Os resultados da análise de sensibilidade de *FreqR* a variações em *FreqInicial* no intervalo $(0, 2 \cdot 10^{-3})$, em seis gerações (Tabela 3), considerando *DFRes* igual a 0,00101 indicam o mesmo padrão em todos os cenários (Figs. 1, 2 e 3). Inicialmente a relação entre *FreqR* e *FreqInicial* é quase linear, indicando que variações de mesma magnitude em *FreqInicial* em qualquer faixa do intervalo $(0, 2 \cdot 10^{-3})$ tem a mesma influência sobre as estimativas de *FreqR*. Ao longo das gerações, o padrão torna-se sigmóide: variações em *FreqInicial*, no início ou fim do intervalo, têm menor impacto sobre as estimativas de *FreqR* que em uma faixa intermediária.

Na geração em que *FreqR* atinge o valor 0,99, segundo o modelo determinístico, a sensibilidade de *FreqR* aos valores de *FreqInicial* é nula. Na geração em que isso ocorre, independente do valor de *FreqInicial* no intervalo $(0, 2 \cdot 10^{-3})$ uma fração superior a 99% da população da praga será constituída de indivíduos resistentes. Mesmo em situações onde há pouca informação sobre *FreqInicial* é possível estimar o número de gerações em que 99% da população será resistente ($NGer_{max}$), independente do valor desse parâmetro dentro do intervalo considerado. Nos cenários I, II e III, os valores de ($NGer_{max}$) foram 15, 367 e 292, respectivamente (Figs. 1, 2 e 3).

No cenário I, observa-se que para *FreqInicial* igual ao ponto médio do intervalo $(0, 2 \cdot 10^{-3})$, na geração 3, *FreqR* é inferior a 0,50 e na geração 4 já ultrapassou esse valor (Fig. 1), o que é consistente com o resultado do modelo determinístico para esse mesmo cenário, em que o número de gerações para atingir a frequência crítica é igual a 4. Nos resultados para os demais cenários, essa correspondência se mantém (Fig. 2 e Fig. 3).

A influência de variações em *FreqInicial* sobre *NGer* está caracterizada na Fig. 4. Nos três cenários, a sensibilidade apresentou o mesmo padrão, caracterizado pelo decréscimo da sensibilidade ao longo do intervalo $(0, 2 \cdot 10^{-3})$, descrito pelo seguinte modelo potencial $NGer = \alpha \cdot (FreqInicial)^\beta$, em que α e β são parâmetros empíricos do modelo. Os valores de β para os cenários I, II e III foram 0,2524; 0,4857 e 0,4870, respectivamente, indicando menor nível de sensibilidade de *NGER* a *FreqInicial*, em termos absolutos, no cenário com refúgio 0% (Cenário I) quando comparado aos cenários II e III, que apresentaram níveis de sensibilidade semelhantes.

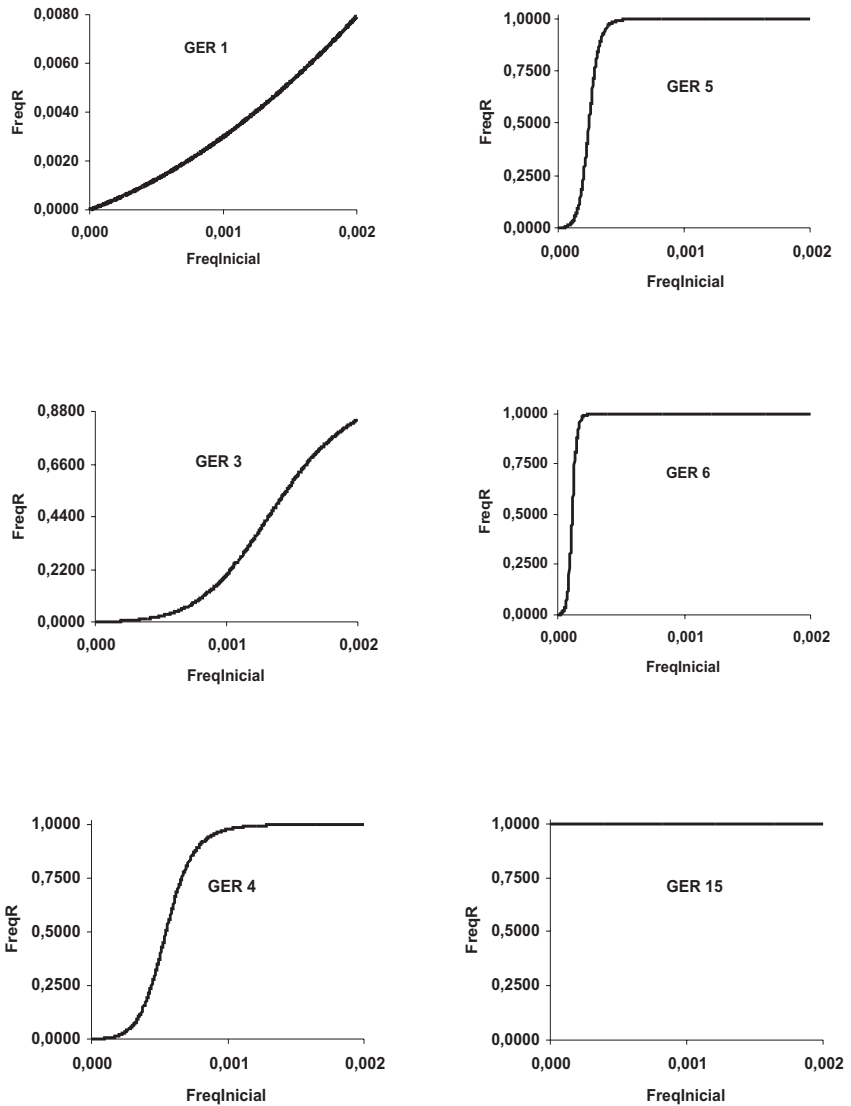


Fig. 1. Sensibilidade da estimativa de *FreqR* a variações de *FreqInicial* no intervalo de 0, a 2.10^{-3} , para as gerações 1, 3, 4, 5, 6 e 15, no cenário sem área de refúgio

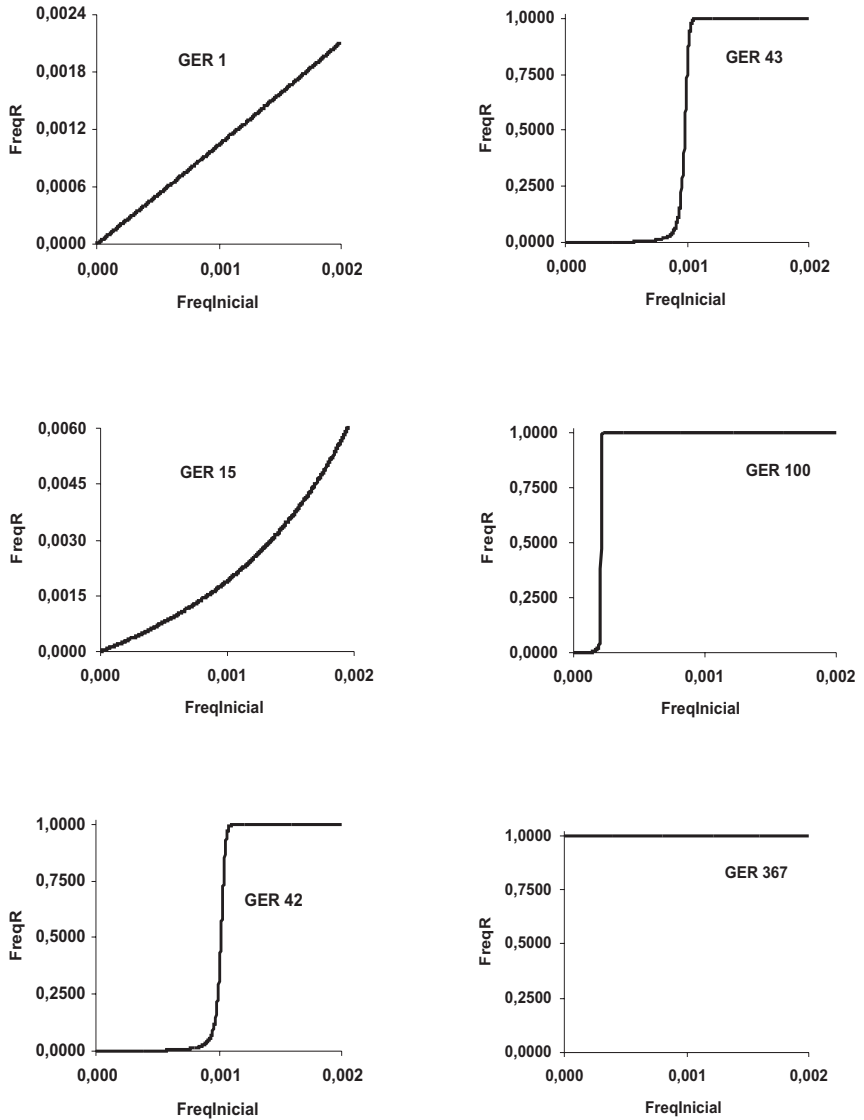


Fig. 2. Sensibilidade da estimativa de $Freq_R$ a variações de $Freq_{Inicial}$ no intervalo de 0 a $2 \cdot 10^{-3}$, para as gerações 1, 15, 42, 43, 100 e 367, no cenário com área de refúgio igual a 5%

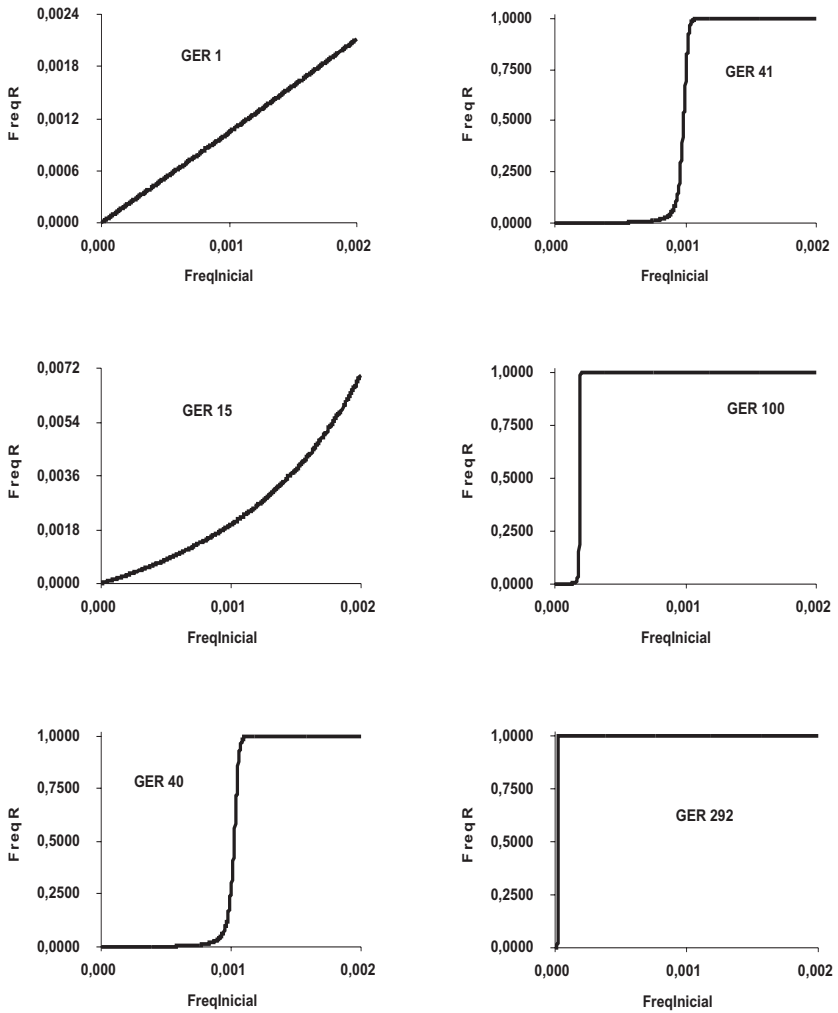


Fig. 3. Sensibilidade da estimativa de $Freq_R$ a variações de $Freq_{Inicial}$ no intervalo de 0, a 2.10^{-3} , para as gerações 1, 15, 40, 41, 100 e 292, no cenário com área de refúgio igual a 20%, com aplicação de inseticida.

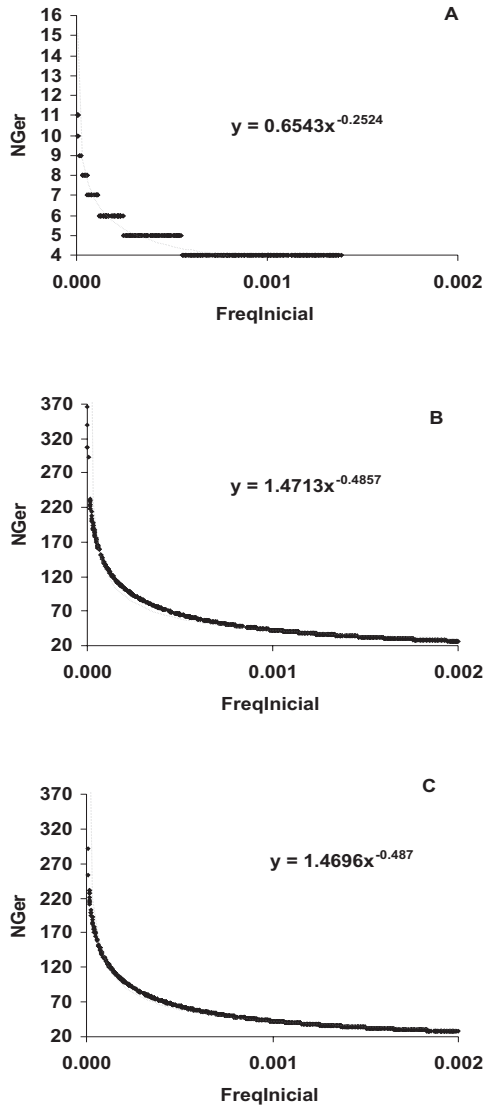


Fig. 4. Sensibilidade da estimativa de $NGer$ a variações de $FreqInicial$ no intervalo de 0 a $2 \cdot 10^{-3}$, nos cenários sem área de refúgio (A), refúgio de 5% (B) e refúgio de 20% com aplicação de inseticida

Os valores de sensibilidade relativa média, razão entre a amplitude do intervalo de $NGer$ e a estimativa de $NGer$ obtida utilizando o modelo determinístico ($NGer^*$), foram 2,00; 7,86 e 6,28 para os cenários I, II e III, respectivamente, indicando que também em termos relativos, a sensibilidade de $NGer$ a $FreqInicial$ é menor no cenário I.

A sensibilidade de $FreqR$ a variações em $DFRes$ muda ao longo das gerações, comportamento também observado com relação a $FreqInicial$. No cenário I, os padrões de variação de $FreqR$ diferiram, em algumas gerações, dos padrões observados nos cenários II e III. Nesses cenários, ocorreram padrões lineares seguidos de padrões sigmoidais (Figs. 5, 6 e 7), semelhantes aos observados nas curvas de sensibilidade a $FreqInicial$.

Observa-se que $FreqR$ não tende a zero quando $DFRes$ decresce para zero, como ocorre para $FreqInicial$. $DFRes$ nula ocorre quando a mortalidade dos indivíduos SR é igual a dos SS , o que não implica em $FreqR$ nula ao longo das gerações.

Tabela 4. Sensibilidade de $NGer$ a variações nos parâmetros $FreqInicial$ e $DFRes$ expressa como a razão entre a amplitude de $NGer$ e a estimativa de $NGer$ obtida utilizando o modelo determinístico ($NGer^*$)

Cenário	Parâmetro	Mínimo	Máximo	Amplitude	$NGer^*$	Sensibilidade relativa média
I	$FreqInicial.$	3	11	8	4	2,00
I	$DFRes$	3	4	1	4	0,25
II	$FreqInicial.$	27	365	338	43	7,86
II	$DFRes$	27	60	33	43	0,767
III	$FreqInicial.$	26	390	364	41	6,280
III	$DFRes$	26	57	31	41	0,756

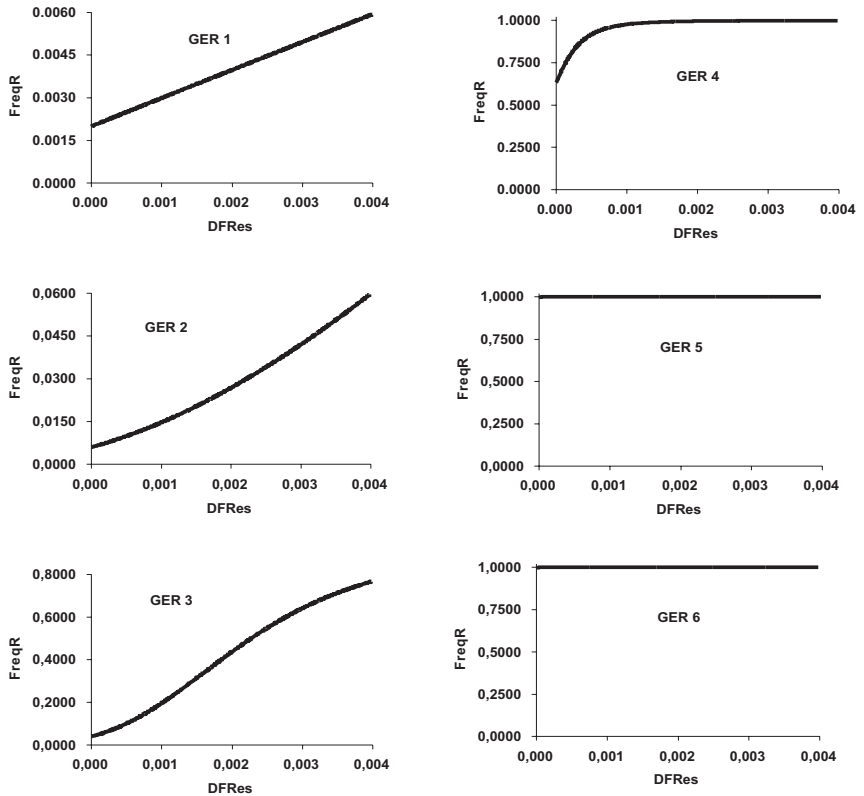


Fig. 5. Sensibilidade da estimativa de $FreqR$ a variações de $DFRes$ no intervalo de 0 a $4 \cdot 10^{-3}$, para as gerações 1 a 6, no cenário sem área de refúgio

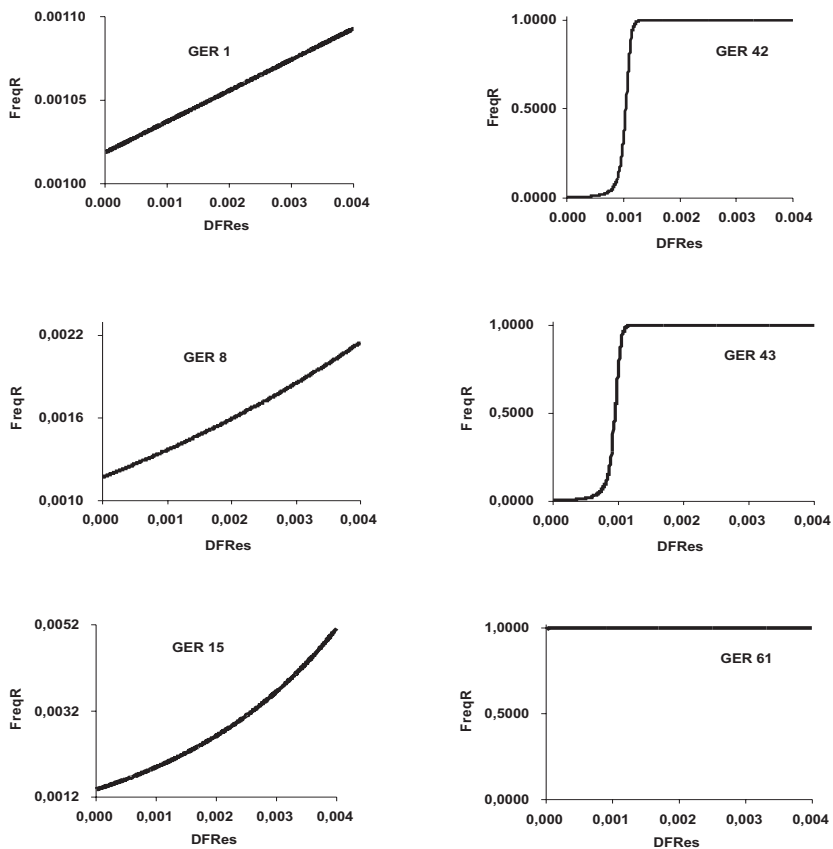


Fig. 6. Sensibilidade da estimativa de $FreqR$ a variações de $DFRes$ no intervalo de 0 a $4 \cdot 10^{-3}$, para as gerações 1, 8, 15, 42, 43 e 61 no cenário com área de refúgio igual a 5%

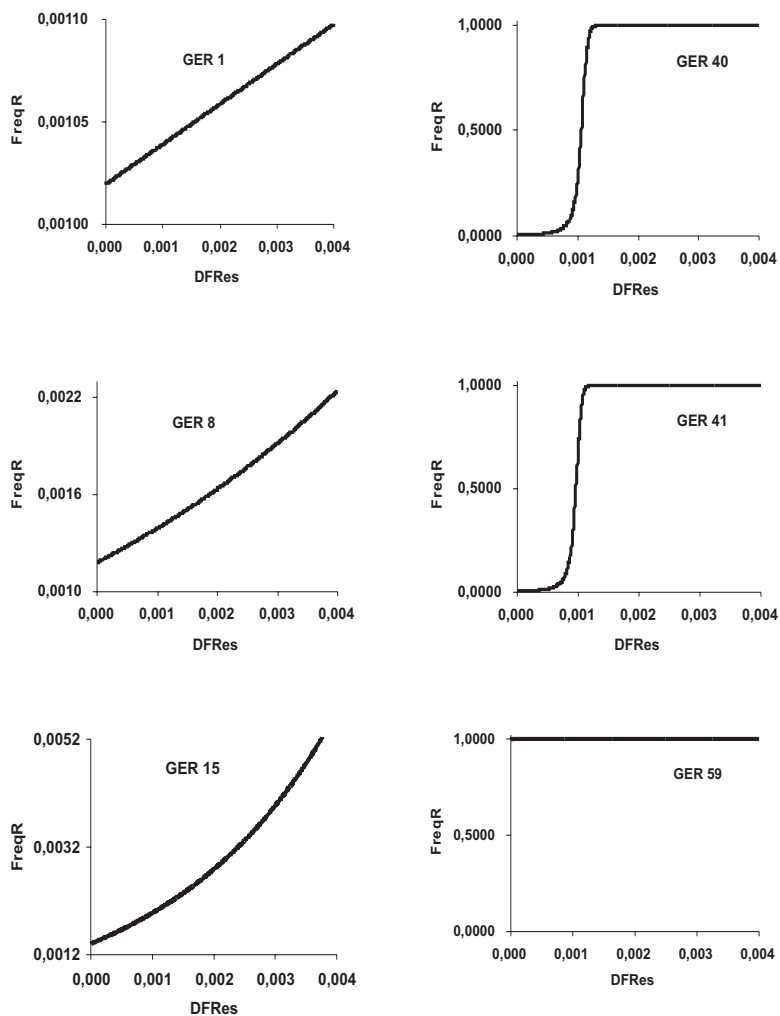


Fig. 7. Sensibilidade da estimativa de $FreqR$ a variações de $DFRes$ no intervalo de 0 a $4 \cdot 10^{-3}$, para as gerações 1, 8, 15, 40, 41 e 59, no cenário com área de refúgio igual a 20%, com aplicação de inseticida

Nos cenários I, II e III, descritos na Tabela 2, após as gerações 5, 61 e 59, respectivamente, as estimativas de *FreqR* são superiores a 0,99 e não são mais afetadas por variações em *DFRes* no intervalo considerado (0 a $4 \cdot 10^{-3}$).

A sensibilidade de *NGer* a variações em *DFres* nos cenários I, II e III é apresentada na Figura 8. No cenário I, o número de gerações até *FreqR* atingir 0,50 variou apenas de 3 a 4 quando *DFRes* variou de 0 a $4 \cdot 10^{-3}$, o que corresponde a um valor de sensibilidade relativa média de 0,25. Em todos os cenários, as sensibilidades relativas médias a *DFRes* foram significativamente inferiores às respectivas sensibilidades relativas médias referentes a *FreqInicial* (Tabela 4), apesar de a amplitude do intervalo de variação estabelecido para *DFRes* (0 , $4 \cdot 10^{-3}$) ser o dobro da amplitude do intervalo para *FreqInicial* (0 , $2 \cdot 10^{-3}$).

Para uma discussão mais detalhada sobre o modelo de Caprio, análise de sensibilidade e incertezas de *FreqInicial* e *DFRes*, ver Maia (2003) e Maia e Dourado-Neto (2004).

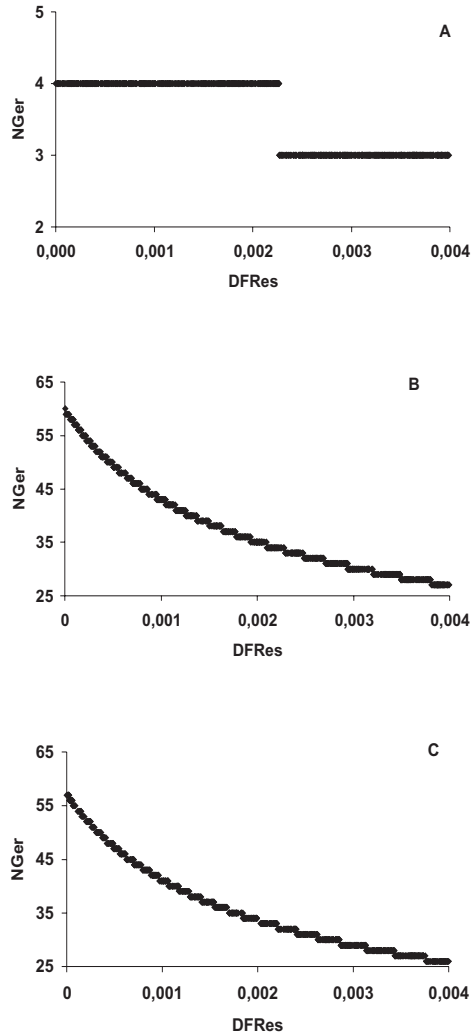


Fig. 8. Sensibilidade da estimativa de $NGer$ a variações no parâmetro dominância funcional da resistência ($DFRes$) no intervalo de 0 a 4.10^{-3} , nos cenários sem área de refúgio (A), refúgio de 5% (B) e refúgio de 20% com aplicação de inseticida (C)

Conclusões

A análise de sensibilidade de *FreqR* a variações nos parâmetros *FreqInicial* ou *DFres* possibilita estimar a geração a partir da qual a estimativa de *FreqR* independe da variação do parâmetro em questão dentro de um intervalo de valores possíveis preestabelecido.

As estimativas da frequência do alelo *R* e de *NGer* têm maior sensibilidade a variações nos valores de *FreqInicial* que a variações em *DFres*, considerando os intervalos de valores possíveis estabelecidos para esses parâmetros. Assim, no caso de incorporação de incerteza a apenas um parâmetro do modelo, *FreqInicial* deve ser o parâmetro escolhido.

Referências

- ABRAHAMSSON, M. **Uncertainty in quantitative risk analysis: characterization and methods of treatment.** Lund: Lund University, 2002. (Report, n.1024).
- ANDERSON, E.L.; HATTIS, D. Foundations: uncertainty and variability. **Risk Analysis**, v. 19, n. 1, p. 47-49, 1999.
- ANDOW, D.A.; ALSTAD, D.N.; PANG, Y.H.; BOLIN, P.C.; HUTCHISON, W.D. Using an F2 screen to search for resistance alleles to *Bacillus thuringiensis* toxin in European corn borer (Lepidoptera: Crambidae). **Journal of Economic Entomology**, v. 91, n. 3, p. 579-584, 1998.
- BOURGUET, D.; GENISSEL, A.; RAYMOND, M. Insecticide resistance and dominance levels. **Journal of Economic Entomology**, v. 93, n. 6, p.1588-1595, 2000.
- BOURGUET, D.; CHAUF AUX, J.; SÉGUIN, M.; BUISSON, C.; HINTON, J.L.; STODOLA, T.J.; PORTER, P.; CRONHOLM, G.; BUSCHMAN, L.L.; ANDOW, D.A. Frequency of alleles conferring resistance to Bt maize in French and US corn belt populations of the European corn borer, *Ostrinia nubilalis*. **Theoretical and Applied Genetics**, v. 106, p. 1225-1233, 2003.
- CAPRIO, M.A. Evaluating resistance management for multiple toxins in presence of external refuges. **Journal of Economic Entomology**, v. 91, n. 5, p. 1021-1031, 1998a.
- CAPRIO, M.A. **Non random mating model.** 1998b. Disponível em: <http://www.msstate.edu/Entomology/PgJava/ILSI_model.html>. Acesso em 10 jun. 2001.
- CAPRIO, M.A. Source-sink dynamics between transgenic and non-transgenic habitats and their role in the evolution of resistance. **Journal of Economic Entomology**, v. 94, n. 3, p. 698-705, 2001.
- FEDERAL INSECTICIDE, FUNGICIDE AND RODENTICIDE ACT SCIENTIFIC ADVISORY PANEL. **Subpanel on *Bacillus thuringiensis* (Bt) plant pesticides: final report.** Arlington, 1998. 60 p. (Transmittal Docket, n. OPPS-00231).

FEDERAL INSECTICIDE, FUNGICIDE AND RODENTICIDE ACT SCIENTIFIC ADVISORY PANEL. **Sets of scientific issues being considered by the environmental protection agency regarding:** Bt plant-pesticides risk and benefit assessments; final report, Arlington, 2000. 78 p. (SAP Report, n. 2000-07, March 2001).

HOFFMAN, F.O.; KAPLAN, S. Beyond the domain of direct observation: How to specify a probability distribution that represents the "State of Knowledge" about uncertain inputs. **Risk Analysis**, v. 19, p. 131-134, 1999.

INTERNATIONAL LIFE SCIENCE INSTITUTE – HEALTH AND ENVIRONMENTAL SCIENCE INSTITUTE. **An evaluation of the insect resistance management in Bt field corn: a science based framework for risk assessment and risk management:** report of an expert panel. Washington: ILSI Press, 1998. 78 p.

MAIA, A. H. N. **Modelagem da evolução da resistência de pragas a toxinas bt expressas em culturas transgênicas:** quantificação de risco utilizando análise de incertezas. 2003. 108f. Tese (Doutorado em Agronomia) - ESALQ - USP, Piracicaba.

MAIA, A. H. N.; DOURADO NETO, D. Probabilistic tools for assessment of pest resistance risk associated to insecticidal transgenic crops. **Scientia Agricola**, v. 61, n. 5, p. 481-485, 2004.

PECK, S.L.; GOULD, F.; ELLNER, S.P. Spread of resistance in spatially extended regions of transgenic cotton: implications for management of *Heliothis virescens* (Lepidoptera: Noctuidae). **Journal of Economic Entomology**, v. 92, n. 1, p. 1-16, 1999.

STORER, N. P.; PECK, S. L.; GOULD, F.; VAN DUYN, J. W.; KENNEDY, G. G. Sensitivity analysis of spatially-explicit stochastic simulation model of the evolution of resistance in *Helicoverpa zea* (Lepidoptera: Noctuidae) to Bt transgenic corn and cotton. **Journal of Economic Entomology**, v. 96, n. 1, p.173-187, 2003.