BIOMATEMÁTICA
U N I C A M P

MODELAGEM MATEMÁTICA PARA O SURGIMENTO DE RESISTÊNCIA À APLICAÇÃO DE FUNGICIDAS EM DOENÇAS DE PLANTAS - O ESTUDO DE UM PROGRAMA COM O USO DE UM ÚNICO FUNGICIDA

L. L. Vendite
Departamento de Matemática Aplicada
Caixa Postal 6065 - IMECC-UNICAMP
13081, Campinas, SP, Brasil

MODELAGEM MATEMÁTICA PARA O SURGIMENTO DE RESISTÊNCIA À APLICAÇÃO DE FUNGICIDAS EM DOENÇAS DE PLANTAS - O ESTUDO DE UM PROGRAMA COM O USO DE UM ÚNICO FUNGICIDA

L. L. Vendite
Departamento de Matemática Aplicada
Caixa Postal 6065 - IMECC-UNICAMP
13081, Campinas, SP, Brasil

1. Introdução

A utilização do controle químico é um dos principais agentes no combate às doenças de plantas no campo. A sua eficiência e viabilidade econômica são fatores que tornam essa medida de controle, na maioria das vezes, como indispensável. Até a década de 1960, o controle químico às doenças de plantas era baseado no uso de *fungicidas convencionais*, que não têm uma ação específica. Eles funcionam apenas como protetores e são aplicados preventivamente e, não podem penetrar no tecido das plantas pois constituem um grande fator de toxicidade. A partir de 1970, com o uso de *fungicidas sistêmicos* o controle químico praticamente foi revolucionado. Esses fungicidas agem de uma maneira preventiva ou curativa, são seletivos e atuam contra a doença sem serem fitotóxicos às culturas tratadas [6].

Com o uso do controle químico em doenças de plantas , constatou-se que um dos mais importantes fatores responsáveis pelo insucesso do controle era, como no caso da terapia antibiótica e quimioterápica [3,10] a resistência aos fungicidas. Os fungos como bactérias, células cancerígenas são geneticamente instáveis e os mesmos podem ter a capacidade de tornar-se resistentes a fungicidas através de de mutações. No caso de fungicidas convencionais os casos encontrados no campo eram por volta de 10 gêneros e de fungicidas sistêmicos esse número já ascendia a aproximadamente 35 gêneros [2]. Evidentemente o desenvolvimento de populações de fungos resistentes a fungicidas pode acarretar muitos inconvenientes, tanto ao usuário que pode perder sua produção, tanto ao fabricante que terá todo seu investimento ameaçado dada a ineficácia do controle químico.

2. A importância da modelagem matemática no fenômeno da resistência a fungicidas

Tendo em vista que a mutação em direção à fungicida – resistência é um fenômeno inevitável e que este fato influência de forma determinante a resposta ao controle químico, podemos então entender quão importante é o estudo da evolução da população de fungos resistentes, o momento em que presumivelmente ela começa a se manifestar, a sua frequência, e a resposta obtida logo após a aplicação do fungicida. Já se considera como fato concreto que as mutações, responsáveis pela fungicida - resistência nas populações de fungos, aparecem espontaneamente ou são induzidas e a sua frequência é definida variando de 10^{-4} a 10^{-9}.

Esse trabalho permite expressar a relação entre as populações de fungos sensíveis e resistentes logo após cada aplicação de fungicida, a evolução no tempo dessas populações e o momento que o usuário deve interromper a aplicação.

O modelo teórico considerado é uma adaptação do trabalho de Vendite [10] feito para o estudo da resistência celular a quimioterápicos em 1986.

O emprego da modelagem matemática [1, 2, 4, 5, 8] tem sido fundamental para o desenvolvimento de estratégias para se combater a resistência a fungicidas em doenças de plantas, uma vez que as dificuldades são grandes nas investigações sobre resistência a fungicidas no campo experimental.

3. O modelo e sua interpretação

Construímos um modelo determinístico sujeito a impulsos a tempo fixo. Consideremos $N_0 = N(0)$ a medida (área da lesão ou número de fungos da população presente em uma plantação) antes do início da 1ª aplicação de um certo fungicida. Temos ainda que $S_0 = S(0)$ representa a população de fungos sensíveis e $R_0 = P(0)$ a população de fungos resistentes e $N_0 = S_0 + R_0$. Suponhamos ainda que os elementos de S_0 tem tendência a se mutar em direção a R_0 (adquirindo uma resistência genética ao fungicida) com uma frequência constante igual a α $(10^{-4} < \alpha < 10^{-9})$. Ainda por hipótese, esse fungicida será aplicado repetidas vezes, sempre se empregando a mesma dosagem em intervalos constantes de T dias.

Podemos assumir ainda que cada dose de fungicida elimina uma fração constante F de fungos sensíveis da população total de fungos sensíveis.

Assim sendo a população de fungos sensíveis de N_0 logo após a 1ª aplicação é dada pela relação

$$S_0^+ = S_0 - FS_0 = (1-F)S_0 \tag{3.1}$$

e após T dias antes da 2ª aplicação, a população de fungos sensíveis N_1 será dada

$$\begin{aligned} S_1 &= S_0^+ e^{r_S T} \cdot e^{-\alpha r_S T} = S_0^+ e^{(1-\alpha) r_S T} \\ &= (1-F) S_0 e^{(1-\alpha) r_S T} \end{aligned} \tag{3.2}$$

onde S_0^+ cresce para S_1 exponencialmente com taxa de infecção r_S (no sentido de Vanderplank [9]) durante o intervalo entre as duas doses e $S_0^+ e^{-\alpha r_S T}$ representa a parte de fungos sensíveis que após a 1ª dose adquiriram resistência com taxa de mutação α.

E, a população de fungos resistentes R_1 de N_1 será dada por

$$R_1 = R_0 e^{r_R T} + (e^{r_S T} - e^{r_S (1-\alpha) T}) S_0^+ \tag{3.3}$$

e

$$N_1 = N_0^+ e^{rT} = (N_0 - FS_0)e^{rT} \tag{3.4}$$

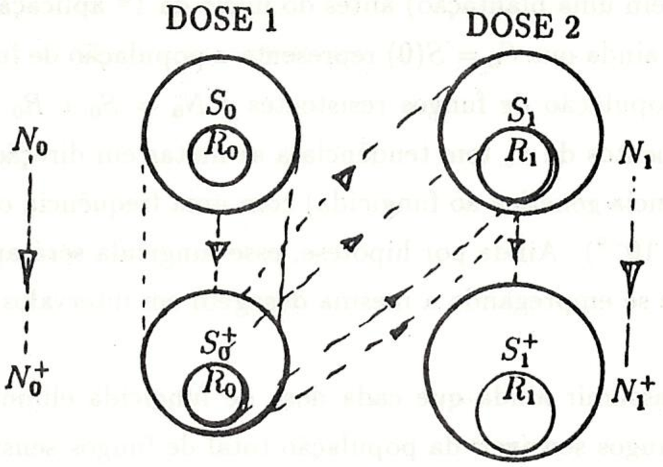

Fig. 1 - Diagrama do Modelo

Portanto isso é equivalente a considerarmos o sistema linear sujeito a impulsos a tempo fixo [7]

$$\begin{cases} \dfrac{dS}{dt} = r_S(1-\alpha)S \\ \\ \dfrac{dR}{dt} = r_R R + \alpha r_S S \end{cases} \tag{3.5}$$

com $S(0) = S_0^+ > 0$ e $R(0) = R_0 \geq 0$.

A cada intervalo de período T fixo o fungicida reduz a população $S(kT)$ a $(1-F)S(kT)$, $k = 1, 2, 3\ldots$ ou na forma padrão

$$\begin{cases} \dfrac{dx}{dt} = Ax, \quad t \neq kT \quad k = 0, 1, 2, 3, \ldots \\ \\ \Delta x|_{t=kT} = x(kT)^+ - x(kT)^- = Bx(kT) \end{cases}$$

onde

$$A = \begin{pmatrix} r_S(1-\alpha) & 0 \\ r_S\alpha & r_R \end{pmatrix}$$

e

$$B = \begin{pmatrix} -F & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \quad \text{e } x(t) = \begin{pmatrix} S(t) \\ R(t) \end{pmatrix} \quad x(0) = \begin{pmatrix} S_0^+ \\ R_0 \end{pmatrix}$$

logo podemos escrever a solução para t entre kT e $(k+1)T$:

$$x(t) = e^{(t-kT)A} \, [(I+B)e^{TA}]^k x(0) \tag{3.6}$$

Assim basta analisarmos o comportamento dos autovalores da matriz monodrômica $X(T) = (I+B)e^{TA}$ para se conhecer o comportamento das soluções.

Faremos essa análise em termo do ponto de equilíbrio $(0,0)$ para verificar a possibilidade de eliminação total da população de fungos.

De (3.6) temos que

$$X(t) = (I+B)e^{TA} = \begin{pmatrix} 1-F & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} e^{r_S(1-\alpha)T} & 0 \\ e^{r_S T} - e^{r_S(1-\alpha)T} & e^{r_R T} \end{pmatrix}$$

e temos a matriz

$$X(T) = \begin{pmatrix} (1-F)e^{r_S(1-\alpha)T} & 0 \\ e^{r_S T} - e^{r_S(1-\alpha)T} & e^{r_R T} \end{pmatrix}.$$

Resolvendo-se a equação característica $\det(X(T) - \lambda I) = 0$, temos que

$$\lambda_1 = (1-F)e^{r_S(1-\alpha)T}$$
$$\lambda_2 = e^{r_R T}$$

Então para $F > 1 - e^{-r_S(1-\alpha)T}$ temos que $\lambda_1 < 1$, ou seja, a população de fungos sensíveis tende a extinção. Como $\lambda_2 = e^{r_R T}$ e $r_R > 0$, temos que λ_2 é sempre maior que 1 e então existe solução ilimitada (e é um caso de instabilidade, ou seja, ao insistirmos com o mesmo tipo de fungicida a população de fungos será toda resistente.

4. Estimativa para S, R

$$x(nT) = X(nT) \cdot x_0 = (x(T))^n X_0 \tag{4.1}$$

Então

$$S_n = S(nT) = \lambda_1^n S(0) = (1-F)^n e^{r(1-\alpha)\lambda T} S(0) \tag{4.2}$$

$$\begin{aligned} R_n &= R(nT) = \frac{(\lambda_1^n - \lambda_2^n)(\lambda_2(1-F) - \lambda_1)}{(\lambda_1 - \lambda_2)} S(0) + \lambda_2^n R(0) \\ &= \frac{((1-F)^n e^{r_S(1-\alpha)nT} - e^{r_R nT})(e^{r_R T} - e^{r_S(1-\alpha)T})}{(1-F)e^{r_S(1-\alpha)T} - e^{r_R T}} S(0) + e^{r_R nT} R(0) \end{aligned} \tag{4.3}$$

Como $\lambda_1 < 1$ então $\lambda_1^n \to 0$ quando $n \to \infty$ e portanto $S(nT) \to 0$, ou seja, a população de fungos sensíveis tende a extinção enquanto $R(nT)$ crescerá até atingir um limite de infecção generalizada na população de plantas. É claro que se considerarmos a redução a níveis de controle satisfatório, ou seja, quando a população resistente é cerca de 10% do total da área atingida pela infecção, o problema pode ser controlado. Assim sendo, o emprego de somente um fungicida resulta eficaz em certos casos.

5. Apêndice: Algumas observações para um controle químico eficaz

(a) *O número de indivíduos da população resistente antes da 1ª aplicação*

Podemos estudar o comportamento da resistência sem a presença do fungicida. Isto significa que para cada medida N e frequência α de mutação, existe a possibilidade de se conhecer o número de elementos resistentes já atuantes na população. Com isso será possível ter uma idéia mais precisa do programa a ser empregado.

Para isso basta considerarmos a seguinte equação

$$\frac{dR}{dN} = \frac{R}{N} + \alpha\left(1 - \frac{R}{N}\right) \tag{5.1}$$

sendo $\frac{R}{N}$ fração resistente existente na população de fungos, e quando $R = 0$, $N = 1$.

Assim sendo

$$R = N(1 - N^{-\alpha}) \tag{5.2}$$

e como $\alpha \ell n N$ é um número muito pequeno, então

$$R = \alpha N \ell n N \tag{5.3}$$

Logo uma população com $N = 10^8$ fungos e com uma frequência de mutação de $\alpha = 10^{-5}$ terá uma população resistente R_0 igual a $1,8 \times 10^4$ fungos resistentes.

(b) *O número de doses para o Nadir*

O Nadir é o ponto em que a população total de fungos para de regredir e consequentemente a infecção retorma o crescimento. Se isso ocorre após a i-ésima dose, então i é o mínimo n tal que $N(nT) \geq N((n-1)T)$.

Isso é interpretado como sendo o momento em que devemos interromper a série de aplicações e fazer a troca do tipo de fungicida onde o resíduo da população de fungos é sensível a essa segunda química.

A partir de (4.2) e (4.3) podemos escrever $N(nT) = S(nT) + R(nT)$ e supondo $r = r_R = r_S$ (válido em geral para fungicidas sistêmicos) teremos

$$N(nT) = \frac{F(1-F)^n e^{r(1-\alpha)nT}}{e^{rT} - (1-F)e^{r(1-\alpha)T}} S_0 + e^{rnT} R_0 \tag{5.4}$$

Usando a condição $N(nT) \geq N((n-1)T)$ para se atingir o ponto nadir teremos que

$$n \geq \frac{\ell n(1-e^{rT})\{\frac{(F-1+(1-F)e^{-r\alpha T})N_0 - F(1-F)e^{r\alpha T}R_0\}}{(1-(1-F)e^{-r\alpha T})F(1-F)e^{-r\alpha T})F(1-F)e^{-r\alpha T}(N_0-R_0)}}{\ell n(1-F) - r\alpha T} \tag{5.5}$$

Assim é possível determinar o momento exato onde o fungicida não faz mais efeito.

Exemplo: Sejam $N_0 = 10^{10}$ fungos $r = 0,023$ (taxa de crescimento da infecção), $\alpha = 10^{-6}$ (taxa de mutação) e $T = 21$ dias, (o intervalo entre cada dose).

Então substituindo em (5.5) teremos que após a 14ª aplicação a população de fungos para de decrescer e a infecção retoma o crescimento.

Conclusão

Neste trabalho mostramos a importância de se estudar a fungicida-resistência proveniente de mutações espontâneas, com uma propriedade intrínseca de uma população de fungos. O modelo aqui construído indica diversos fatores que podem influenciar na eficácia de um controle químico, tais como: o tamanho da população, o grau de resistência no início do tratamento, a frequência de mutações etc.

Os resultados teóricos aqui encontrados, no mínimo sugerem uma direção para que o usuário possa se orientar na escolha de seu programa. O próximo passo é de se estudar um programa envolvendo mais um fungicida aplicado exatamente no momento em que o primeiro não faz mais efeito, tendo com isso um controle completo sobre a doença de planta.

Bibliografia

[1] Chin, K. M. - A simple model of selection for fungicide resistance in plant phatogen populations - Phytopathology 77: 666-669 (1987).

[2] Delp. C. J. - Coping with resistance to plant désease control agents. Plant Des. 64: 652-657 (1980).

[3] Goldie J. H.; Coldman. - A mathematical model for relating the drug sensitivy of tumours to their spontaneous mutation rate. Cancer Treatment Rep. 63 : 1727-1733 (1979).

[4] Josepovits, G. and Dobrovolszky. A. - A novel mathematical approach to the prevention of fungicide resistance - Pestic. Scie: 17-22 (1985).

[5] Kadish. D., and Cohen. Y. - Fitness of Phytophthora infestants isolates from metalaxyl-sensitive and resistant populations. Phytopathology 78: 912-915 (1988).

[6] Kimati H. - Resistência de fungos a fungicidas e a importância do monitoramento - Agrotécnica CIBA - GEIGY 5-7 (1990).

[7] Samoilenko A.M., and Perestyuk N.A. - The stability of solution of differential equations with instantaneous variations. Diffrential'nye Uravnega, 13: 1981-1992 (1987).

[8] Skylakares, G. 1982 - Epidemological factor affecting the rate of selection of biocide-resistant genotypes of plant pathogenic fungi. Phytopathology 72: 271-273.

[9] Vanderplank, J. E. - Plant diseases: Epidemics and Control. Academic Press, New York 349 (1963).

[10] Vendite L.L. - Un modello matematico per lo studio della resistenza tumorale ai farmaci anti-reoplastici. I. - Trattamento con un solo farmaco. Pillola e Mammella 3 : 314-319 (1986) Firenze.