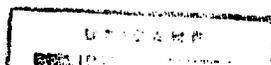


UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
DEPARTAMENTO DE MATEMÁTICA APLICADA

**MODELAGEM MATEMÁTICA PARA O
CRESCIMENTO DE POPULAÇÕES DE
FUNGOS E O DESENVOLVIMENTO DA
RESISTÊNCIA A FUNGICIDAS**

Cláudia Galarda Varassin

IMECC
setembro de 1996



**MODELAGEM MATEMÁTICA PARA O CRESCIMENTO DE POPULAÇÕES
DE FUNGOS E O DESENVOLVIMENTO DA RESISTÊNCIA A FUNGICIDAS.**

Este exemplar corresponde à redação final
da tese devidamente corrigida e
defendida pela Sra. *Cláudia Galarda Varassin*
e aprovada pela Comissão Julgadora.

Campinas, 06 de setembro de 1996.

Prof. Dr. 
Laércio Luis Vendite

Dissertação apresentada ao Instituto de Matemática,
Estatística e Computação Científica, UNICAMP,
como requisito parcial para obtenção do título de
MESTRE em Matemática Aplicada.

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO IMECC DA UNICAMP**

Varassin, Cláudia Galarda

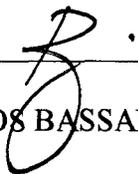
**V422m Modelagem matemática para o crescimento de populações de
fungos e o desenvolvimento da resistência a fungicidas / Cláudia
Galarda Varassin -- Campinas, [S.P. :s.n.], 1996.**

Orientador : Laércio Luis Vendite

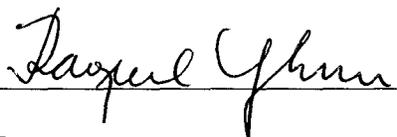
**Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas,
Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica.**

**1. População - Crescimento. 2. Fitopatologia. 3. Fungos. 4.
Biomatemática. 5. Epidemias. I. Vendite, Laércio Luis. II.
Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Matemática,
Estatística e Computação Científica. III. Título.**

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada em 06 de Setembro de 1996
pela Banca Examinadora composta pelos Profs. Drs.



Prof (a). Dr (a). RODNEY CARLOS BASSANEZI



Prof (a). Dr (a). RAQUEL GHINI



Prof (a). Dr (a). LAÉRCIO LUIS VENDITE

A Lilian e Plínio,

e ao Sérgio,

dedico.

Agradecimentos

Ao professor Laércio pelo acompanhamento deste trabalho, pelas sugestões, pelo apoio e sobretudo pela sua amizade.

Aos professores Rodney e Joni por possuírem o dom de ensinar com clareza e paixão incentivando e auxiliando os iniciantes em biomatemática.

À pesquisadora Raquel Ghini pelas valiosas críticas, sugestões e explicações feitas ao longo deste trabalho.

Ao professor Hyun, pelo auxílio e sugestões na etapa final deste trabalho.

Aos professores do departamento de fitopatologia da ESALQ, Hiroshi Kimati e Lilian Amorim por terem sido tão solícitos em me receber e pacientes em sanar algumas de minhas dúvidas.

Ao CNPq, pelo apoio financeiro prestado.

Ao professor Baracho, do departamento de genética e evolução da UNICAMP, por ter me mostrado em laboratório o crescimento de alguns fungos.

Às professoras do departamento de informática da UFES, Cristina Valli, Eliane Batitucci e Lúcia Catabriga pelo apoio e incentivo na realização deste trabalho.

Aos funcionários da subsecretaria de pós-graduação e da biblioteca do Imecc, pelo auxílio prestado de forma competente e amável.

À Berthilde por traduzir tão gentilmente para mim a difícil língua alemã.

A Andrea, Carlos, Magda, Marcos, Maurílio, Margarete, Nelson, Renata Zotin, Sávio e Silvia pelo companheirismo de sempre.

Aos amigos Amélia, Eduardo, Renata Sossae e em especial a Patrícia pelo apoio imprescindível nesta etapa final e pelos bons momentos juntos.

Ao Ary, Adriana Martini e Mariela pelo companheirismo nas minhas diversas moradas em Campinas.

Aos meus pais, pelo apoio irrestrito e pelo carinho de sempre.

As minhas irmãs, Isabela e Rebeca, por serem simplesmente as melhores irmãs do mundo.

Ao Sérgio, companheiro maravilhoso, por todos os meus sorrisos.

Índice

Introdução	3
I Os modelos matemáticos para o crescimento de populações de fungos e o fenômeno da resistência	6
I.1 Os modelos de Vander Plank	7
I.1.1 A dinâmica de crescimento de populações de fungos	8
I.2 A modelagem e o fenômeno da resistência	11
I.3 Modelos de crescimento com duas subpopulações sensível e resistente	12
I.3.1 A adaptabilidade	12
I.3.2 Os modelos de Barret, Mackenzie e Skylakakis	14
I.4 Os modelos com a aplicação de fungicidas	16
I.4.1 O modelo de Kable and Jeffery	17
I.4.2 O modelo de Skylakakis	21
I.4.3 O modelo de Levy <i>et al.</i>	24
I.4.4 O modelo de Hau	26
I.4.5 Os modelos de Milgroom e Ghini <i>et al.</i>	28
II Modelo com autoinibição, competição entre linhagens e fluxo de sensíveis para resistentes	31
II.1 O modelo e sua interpretação	31

II.1.1	Análise do modelo	34
II.2	A proporção R/S	39
II.3	A subpopulação resistente antes da aplicação de fungicidas	43
III	O efeito dos fungicidas na dinâmica populacional de linhagens sensível e resistente	50
III.1	Eficácia e persistência dos fungicidas	51
III.2	O modelo com um fungicida	53
III.3	O modelo com o uso alternado de dois fungicidas	54
III.4	O modelo com a mistura de dois fungicidas	55
III.5	Simulações	57
III.5.1	Análise dos resultados numéricos	82
IV	Conclusões	84
V	Apêndice 1	87
VI	Apêndice 2	90
VII	Referências Bibliográficas	99

Introdução

A ocorrência de doenças de plantas, especialmente as causadas por fungos patogênicos, constitui um dos grandes problemas encontrados por agricultores. Há históricos relatos de epidemias responsáveis por prejuízos incalculáveis, causando perdas na produção, que geraram sérios problemas sócio-econômicos [50].

Formas adequadas de controle têm sido fonte de investigação e estudo. Hoje em dia, a aplicação de fungicidas associada a outras estratégias de controle, como, por exemplo, o uso de cultivares resistentes e a escolha de locais adequados para o plantio, tem sido uma prática recomendada.

Efetivamente o controle químico, em grande escala, teve o seu início com a descoberta, no final do século XIX, da calda Bordalesa, mistura composta por sulfato de cobre e cal hidratada. Até a década de 60, todos os fungicidas empregados caracterizavam-se por serem inibidores de numerosos processos metabólicos vitais compartilhados por vários seres vivos. Depois da 2ª Grande Guerra, pesquisas levaram à descoberta de substâncias químicas capazes de agir seletivamente, atuando contra os patógenos visados, sem serem fitotóxicos às culturas tratadas [37]. Estes fungicidas, ao contrário dos anteriores, que não podiam penetrar nos tecidos das plantas pois seriam altamente fitotóxicos, podem se mover ao longo do sistema da planta. Foram denominados de sistêmicos.

A grande eficácia destes novos produtos comparada com a dos anteriores atraiu os agricultores na busca de formas adequadas de controlar as epidemias. Foi com o uso crescente e em grande escala destes novos fungicidas que surgiram os primeiros problemas de resistência de patógenos a fungicidas na agricultura [16].

O fenômeno de resistência nada mais é do que a expressão de uma das propriedades fundamentais dos seres vivos, a capacidade dos organismos se adaptarem às mudanças do

meio e sobreviverem nestas novas condições [15]. Esta evolução se dá, devido às mutações genéticas, que são mantidas e transmitidas para as novas gerações caso acarretem vantagens adaptativas para os indivíduos que as possuem. A aplicação de produtos químicos representa uma mudança no meio e favorece àqueles que têm uma melhor capacidade de viver neste ambiente, os chamados resistentes ao fungicida. Esta mudança, no entanto, benéfica para o fungo, é indesejável para o agricultor que tenta eliminar ou reduzir a epidemia causada pelo patógeno.

Antes do advento dos fungicidas sistêmicos, os relatos de casos de aparecimento de resistência eram raros, depois passaram a aumentar significativamente. Este crescente número pode ser explicado em termos do modo de ação dos novos fungicidas. Segundo Delp [16], os fungicidas convencionais, (também conhecidos como inibidores multi-sítios pois interferem em vários processos metabólicos vitais do patógeno), permitem pouca chance para o desenvolvimento de resistentes já que são requeridas múltiplas modificações no genoma do patógeno. Por outro lado, os inibidores sítio-específicos atuam em um ou poucos locais do metabolismo, e a resistência neste caso é mais comum, já que a alteração em um gene ou poucos genes do fungo é suficiente para induzir uma modificação no sítio de ação.

Nem sempre o uso de um fungicida sistêmico implicará na perda de eficiência em condições de campo, mesmo tendo sido comprovado a obtenção de mutantes resistentes em laboratório [13]. A adaptabilidade da linhagem resistente comparada àquela da linhagem sensível é um dos fatores determinantes para o seu aumento na população. Para algumas combinações patógeno-fungicidas, a resistência parece estar ligada a uma redução de adaptabilidade [14]. Para outras, os mutantes parecem ser tão adaptados quanto os sensíveis. De acordo com Ghini [26], a adaptabilidade de linhagens resistentes, por exemplo a benzimidazóis, varia mas a maioria dos relatos indica que a resistência não está ligada a uma menor adaptabilidade e a resistência se mantém estável em vários patógenos, por longos períodos, mesmo na ausência de fungicidas.

Outros fatores, além da adaptabilidade dos mutantes, contribuem para o aumento ou não da população resistente, entre eles podemos citar: persistência do fungicida, intervalos entre aplicações, área tratada, eficiência do produto químico, velocidade de crescimento dos patógenos e taxa de mutação. Com o objetivo de controlar o aumento de linhagens resistentes, se faz necessário descrever a dinâmica do processo, entender a influência de cada um destes fatores e tentar quantificá-los. A modelagem matemática

tem se mostrado, neste sentido, uma ferramenta de grande utilidade e importância pois permite uma melhor compreensão do fenômeno .

Neste trabalho, o objetivo é fazer uma descrição dos principais modelos que tratam da dinâmica de fungos patogênicos e da interação das subpopulações sensível e resistente, e ainda, propor uma extensão do modelo de Ghini *et al.* [27] com o intuito de estudar o efeito de diferentes dosagens e diferentes estratégias de controle no desenvolvimento de linhagens resistentes.

Para isso, introduz-se no capítulo 1, alguns modelos fazendo uma breve discussão da forma como diferentes autores tratam da adaptabilidade das linhagens, da forma de se medir o tamanho das subpopulações e do aumento relativo entre elas. Já no capítulo 2, formula-se um modelo para o crescimento de biótipos sensíveis e resistentes na ausência de fungicidas (extensão do modelo [27]) que engloba competição, autoinibição e fluxo de mutantes de um fenótipo para o outro. Faz-se uma análise detalhada do modelo, verificando o comportamento das soluções. Estuda-se também como se comporta a proporção de resistentes no meio sem fungicidas, permitindo que se calcule o tamanho relativo da subpopulação resistente em uma população a ser tratada, servindo de ponto de partida para simulações da dinâmica das subpopulações na presença de fungicidas abordada no capítulo 3. Neste último capítulo, incorpora-se no modelo, a relação entre a eficácia do fungicida com a sua concentração por meio do estudo das curvas dose-resposta, e da dinâmica de decaimento da concentração com o tempo. Através de um programa implementado no *Mathematica*, resolve-se a seqüência de sistemas de equações diferenciais que descrevem o comportamento das subpopulações sob ação de fungicidas após sucessivas pulverizações. Os ensaios numéricos são realizados para várias taxas de crescimento dos propágulos e freqüência de transferência de biótipos sensíveis para resistentes. O efeito de diferentes dosagens de fungicida sistêmico, do uso de mistura com um fungicida convencional e da alternância dos produtos, sobre o aumento da linhagem resistente é feito comparando-se as soluções das equações diferenciais resolvidas numericamente.

Capítulo I

Os modelos matemáticos para o crescimento de populações de fungos e o fenômeno da resistência

Os primeiros modelos criados para descrever a dinâmica populacional de fungos surgiram da necessidade de se conhecer o comportamento destas populações a fim de controlar as doenças que causavam. Assim, o desenvolvimento dos primeiros modelos que tratam da dinâmica de fungos patogênicos está intimamente ligado ao estudo da dinâmica de epidemias fúngicas.

As doenças resultam da interação entre o patógeno com um hospedeiro susceptível em condições ambientais favoráveis. Portanto, ao se modelar o progresso da doença ao longo do tempo, ou de forma equivalente, o aumento populacional dos patógenos, deve-se levar em consideração estes fatores, estudando a relação entre eles. Se chamarmos de P a população da espécie de fungo estudada, de H os fatores relativos ao hospedeiro (tal como a susceptibilidade, o tipo e etc...) e englobarmos em A os fatores ambientais (físicos, químicos e biológicos), a expressão geral capaz de descrever a dinâmica deverá ser do tipo:

$$P = f(P, H, A, t)$$

onde t representa o tempo.

É claro que a natureza das interações é muito complexa, e o equacionamento destas relações só é conseguido através de hipóteses simplificadoras, visando apenas descrever as tendências globais do comportamento.

I.1 Os modelos de Van der Plank

O Livro “*Plant-Diseases: Epidemiology and Control*”, de 1963, escrito por Van der Plank [56] foi um dos primeiros trabalhos publicados que apresenta modelos simples para descrever o crescimento de populações de fungos fitopatogênicos. Baseando-se nas características biológicas da evolução de doenças fúngicas, Van der Plank propôs modelos distinguindo as duas formas básicas de dinâmica: a monocíclica e a policíclica.

No que segue, vamos falar rapidamente sobre a biologia de fungos fitopatogênicos e discutir os primeiros modelos introduzidos por Van der Plank.

Os fungos fitopatogênicos

Os fungos são organismos que obtém sua alimentação a partir de matéria orgânica morta ou nutrindo-se como parasitas de hospedeiros vivos. O corpo do fungo é constituído por dois tipos básicos de estrutura: as vegetativas e as reprodutivas. O talo micelial é a estrutura vegetativa característica da maioria dos fungos. O micélio é composto por filamentos tubulares, as hifas, que desempenham importantes funções no desenvolvimento do fungo. A estrutura básica de reprodução dos fungos é o esporo. O esporo é um propágulo especializado, microscópico, que atua como um elemento de dispersão do fungo, sendo capaz de gerar um novo indivíduo. Após a germinação do esporo, o micélio começa a crescer e infectar o tecido do hospedeiro, desencadeando o processo da doença. Chama-se de inóculo o conjunto de esporos capazes de infectar uma planta [50].

Os modelos usados para descrever o desenvolvimento de populações de fungos levam em consideração o ciclo do fungo. Um ciclo envolve a dispersão dos propágulos reprodutores para um tecido hospedeiro sadio, estabelecimento deste patógeno no tecido e produção de novos esporos. O tempo necessário para se completar um ciclo corresponde a uma geração. Os chamados *patógenos policíclicos* completam vários ciclos durante um ciclo da cultura, enquanto que os chamados *monocíclicos*, completam apenas um ciclo

durante este período. Esta classificação, em monocíclicos ou policíclicos, não depende unicamente da espécie de fungo envolvido. Alguns fungos, que sob determinadas condições são policíclicos, podem vir a ser monocíclicos devido às restrições ambientais ou do próprio hospedeiro. Assim o estudo da dinâmica populacional de uma espécie de fungo patogênico só tem sentido ao se especificar a combinação patógeno/cultura/ambiente ([23],[56]).

I.1.1 A dinâmica de crescimento de populações de fungos

Quando o patógeno não produz inóculo adicional durante todo o ciclo da cultura, a variação da população só dependerá da eficácia do inóculo inicial e dos recursos disponíveis. Van der Plank modelou este tipo de dinâmica usando a seguinte equação diferencial,

$$\frac{dy}{dt} = r(k - y) \quad (1.1)$$

onde

y é a população de fungos (dado, por exemplo, por número de propágulos)

r é a taxa de crescimento

k é a capacidade de suporte do meio.

O fator $(k - y)$ representa a inibição por escassez de recursos. O meio onde os fungos se desenvolvem suporta uma capacidade limite dada no modelo pela quantidade máxima de indivíduos k . Assim, à medida que a população se aproxima deste valor ela tende a crescer mais lentamente já que a disponibilidade de recursos é menor.

O fator r representa a complexa interação entre os fungos patogênicos, a susceptibilidade da planta hospedeira, a eficácia do inóculo em infectar tecidos sadios e as condições do ambiente, entre outros. Por ser um parâmetro mensurável através do estudo da curva de crescimento e que engloba o efeito de vários fatores, se traduzindo na infecção propriamente dita, Van der Plank o denominou de **taxa aparente de infecção**. Este termo, passou a ser amplamente aceito e usado por todos aqueles que fizeram modelos em epidemiologia vegetal desde então. Esta será a terminologia usada também nos próximos modelos apresentados.

Podemos escrever 1.1 como

$$\frac{dy}{dt} = r k \left(1 - \frac{y}{k}\right)$$

chamando de $y_a = \frac{y}{k}$ teremos que $\frac{dy_a}{dt} = \frac{1}{k} \frac{dy}{dt}$ e assim obtemos o sistema normalizado,

$$\frac{dy_a}{dt} = r(1 - y_a) \quad (1.2)$$

agora, y_a é adimensional e se reporta a proporção da população relativa à capacidade de suporte.

Por simplicidade, iremos omitir o índice do sistema normalizado. A solução de 1.2 é dada por:

$$y = 1 - (1 - y_0)e^{-rt} \quad (1.3)$$

onde y_0 representa a proporção da população de fungos no instante inicial, em relação à capacidade de suporte.

Quando se trata de patógenos policíclicos que possuem várias gerações por ciclo da cultura, o aumento das populações de fungos não depende somente daqueles fatores já mencionados como: tecido hospedeiro susceptível, condições ambientais favoráveis, eficácia de infecção do inóculo, mas também depende da contribuição adicional de inóculos que vão sendo produzidos durante o desenvolvimento da população. A taxa de crescimento será tanto maior quanto maior for a quantidade de inóculo adicional que, por sua vez, é função do tamanho da população. Algumas espécies podem vir a ter muitas gerações e produzir inóculo praticamente de forma contínua. Neste caso, na fase inicial, quando a inibição intraespecífica é desprezível, pode-se escrever que $\frac{dy}{dt} = \lambda y$. Van der Plank se referiu a esta dinâmica de doenças de “*compound interest rate*” fazendo uma analogia ao termo usado em economia e opondo ao tipo monocíclico que possui taxa simples.

Incorporando ao modelo a limitação dada pela capacidade de suporte do meio, tem-se que:

$$\frac{dy}{dt} = r y k \left(1 - \frac{y}{k}\right)$$

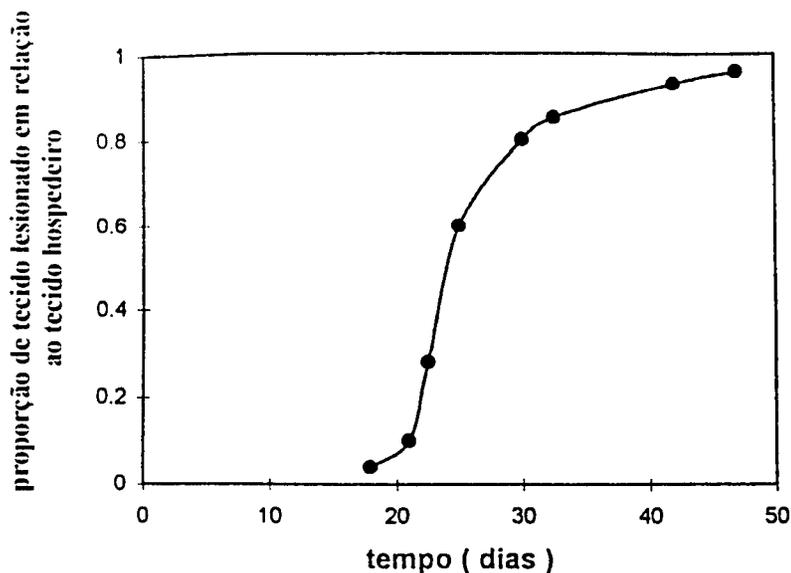


Figura 1.1: Curva de crescimento da requeima da batata causada por *Phytophthora infestans*

onde y representa o número de propágulos da população, r é a taxa aparente de infecção e k a capacidade de suporte dada através do número de propágulos máximo.

Na forma normalizada (já retirados os índices), tem-se que:

$$\frac{dy}{dt} = ry(1 - y)$$

cuja solução é a equação logística:

$$y = \frac{1}{1 + \left(\frac{1-y_0}{y_0}\right)e^{-rt}} \quad (1.4)$$

Um exemplo típico deste comportamento é o fungo *Phytophthora infestans*, causador da requeima da batata e do tomate (vide figura 1.1, reproduzida de Fry [23]).

Muitos autores ([1], [12], [48], [54], [56]) tratam o problema da dinâmica de populações de fungos fitopatogênicos sob o ponto de vista epidemiológico, ou seja, quantificam

as populações se referindo às lesões causadas. Existe, obviamente, uma íntima relação entre o tamanho da população e as lesões que estas são capazes de causar. Segundo Barret, citado por Jeger [33], a todo modelo dado em termos populacionais um modelo equivalente pode ser formulado em termos epidemiológicos. A dinâmica da doença está relacionada com a dinâmica de populações de patógenos.

Sob esta ótica epidemiológica, a variável y usada para descrever o progresso da doença, representará a área de tecido vegetal lesionado, ou o número de folhas infectadas ou qualquer medida equivalente de intensidade da doença. Na forma normalizada, os modelos ficarão:

- patógeno monocíclico: $\frac{dy}{dt} = r(1 - y)$
- patógeno policíclico: $\frac{dy}{dt} = ry(1 - y)$

y representa agora a fração da área de tecido vegetal lesionado em relação ao máximo suporte e o fator $(1 - y)$ pode ser visto como a proporção de tecido do hospedeiro ainda disponível. A taxa aparente de infecção r pode ser obtida através das curvas de crescimento. Para os patógenos monocíclicos isto é feito com a transformação da variável y em $z = \ln\left(\frac{1}{1-y}\right)$. A taxa r é a inclinação da reta $z \times t$. Para os patógenos policíclicos, a linearização é conseguida com a transformação $z = \ln\frac{y}{1-y}$.

I.2 A modelagem e o fenômeno da resistência

Com o advento dos fungicidas sistêmicos houve um aumento considerável no número de modelos em fitopatologia, pois o surgimento do problema da resistência criou a necessidade de se entender e quantificar o fenômeno.

Muitos trabalhos foram publicados e em todos eles a preocupação foi a de modelar a dinâmica do aumento de biótipos resistentes em populações de fungos policíclicos ([27], [29], [34], [35], [36], [43], [48], [49], [52], [54]). Este interesse preferencial se deve provavelmente ao fato de que o aparecimento de linhagens resistentes ocorre em patógenos que se reproduzem inúmeras vezes durante o ciclo da cultura. Segundo Uesugi, citado por Cabrini [11], fungos que se reproduzem rapidamente como o *Botrytis* e o *Oidium*

frequentemente causam problemas de resistência na prática. Além do mais, a pressão de seleção devido à presença do fungicida é maior em populações de fungos policíclicos. O controle de doenças causadas por patógenos monocíclicos é feito normalmente através de uma única aplicação de um produto químico, objetivando diminuir o inóculo inicial presente. Em epidemias policíclicas há uma produção “contínua” de esporos infectantes e, por conseguinte, são requeridas várias aplicações de fungicidas acarretando uma forte pressão de seleção em favor de isolados resistentes.

Trataremos, a partir de agora, de modelos que descrevem a dinâmica das linhagens de fungos sensíveis e resistentes policíclicos.

I.3 Modelos de crescimento com duas subpopulações sensível e resistente.

Com o intuito de entender quais são os fatores determinantes para o aumento da população da linhagem resistente, Barret [1], Ghini *et al.* [27], Josepovits e Dobrovolsky [34], Kable e Jeffery [36], Levy *et al.*[42], Mackenzie [46], Milgroom [49], Skylakakis [53], entre outros, propuseram modelos matemáticos para descrever a interação das subpopulações de fungos sensíveis e resistentes. A maioria dos autores usa, direta ou indiretamente em seus modelos, o conceito de adaptabilidade relativa ou adaptabilidade parasítica relativa. Por ser um conceito importante será discutido antes da apresentação de alguns dos modelos citados acima.

I.3.1 A adaptabilidade

A adaptabilidade é um conceito comparativo: ao estudarmos o crescimento de duas linhagens, diremos que A é mais adaptada que B, em um determinado ambiente, se a população de A aumentar mais rapidamente que a de B [14].

Em se tratando de fungos patogênicos, parâmetros de adaptação são: germinação de esporos, crescimento micelial e velocidade de colonização do tecido hospedeiro entre outros [11].

Linhagens resistentes surgem ao acaso na população devido a mutações genéticas

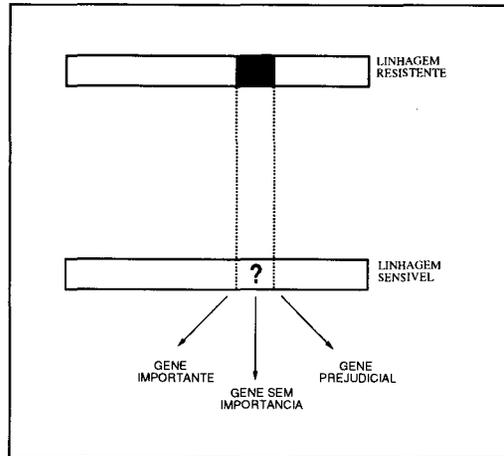


Figura I.2: Representação esquemática dos cromossomos.

que ocorrem espontaneamente com frequências entre 10^{-5} e 10^{-9} ou devido a algum mecanismo de transferência de material genético ([9], [14], [27], [38]). A mutação gera um novo indivíduo, geneticamente diferente. Dependendo do gene que sofreu mutação, a adaptabilidade do mutante, na ausência do fungicida, pode diminuir, manter-se a mesma ou aumentar em relação à linhagem original. Como regra geral, aquisição da resistência implica em uma diminuição da taxa de crescimento ([5], [6], [17], [21], [31]), mas tem-se relatado também, a presença de linhagens resistentes tão aptas quanto as selvagens ([11], [17], [31]).

A modificação na taxa de crescimento dos propágulos resistentes devido à mutação é um fato ainda não muito bem esclarecido. Segundo Bergamin [6], pode-se entender facilmente este fato se considerarmos que o gene, que conferiu resistência, não foi adicionado ao cromossomo e sim provém de uma mutação em um gene pré-existente, o qual a partir do momento que se deu a mutação deixou de executar sua antiga função. Se o gene, controlar uma importante função do metabolismo do fungo, a taxa de crescimento pode ficar diminuída. Se o gene não tiver uma função crucial para o desenvolvimento deste, a adaptabilidade do mutante se mantém. Se por ventura, aquela mutação acarretar, como efeito colateral, uma aceleração de algum processo metabólico importante para a célula, ter-se-a um aumento na taxa de crescimento (vide figura 1.2, reproduzida de Bergamin *et al.* [6]).

A aplicação de um produto químico representa uma mudança no meio e o conceito de adaptabilidade está intimamente ligado ao ambiente. A linhagem resistente que

era, por exemplo, menos adaptada se comparada à sensível, passa a ter uma vantagem seletiva. Se o mutante possuir uma alta taxa de crescimento, sua população aumentará rapidamente e poderá ultrapassar a população sensível. Se ao contrário, for muito pouco adaptada a se desenvolver, mesmo tendo a vantagem seletiva de sobrevivência naquele meio, o aumento populacional lento poderá não ocasionar problemas. Enfim, combinações diferentes de duração de pressão de seleção, diferenças de adaptabilidade entre as subpopulações sensíveis e resistentes no meio com e sem fungicida, ocasionarão resultados diferentes. Os modelos matemáticos tratam destas combinações.

I.3.2 Os modelos de Barret, Mackenzie e Skylakakis

Barret [1], Mackenzie [46] e Skylakakis [53] se interessaram em seus trabalhos em quantificar a taxa com a qual a proporção de uma linhagem em relação a outra varia com o tempo. Os modelos de Mackenzie e Skylakakis são casos particulares do modelo proposto por Barret. Para descrever a dinâmica das duas subpopulações, Barret usou as equações clássicas de competição de Lotka-Volterra,

$$\begin{cases} \frac{dN_1}{dt} = r_1 N_1 \left(1 - \frac{N_1}{k_1} - \alpha \frac{N_2}{k_2} \right) = g_1(N_1, N_2) \\ \frac{dN_2}{dt} = r_2 N_2 \left(1 - \beta \frac{N_1}{k_1} - \frac{N_2}{k_2} \right) = g_2(N_1, N_2) \end{cases} \quad (1.5)$$

onde as variáveis representam,

N_1 e N_2 : as subpopulações de indivíduos do tipo 1 e 2.

k_1 e k_2 : a capacidade de suporte do meio para cada subpopulação.

r_1 e r_2 : as taxas intrínsecas de crescimento.

α e β : os fatores de competição inter-linhagens.

O autor apresenta o modelo também sob a ótica epidemiológica, usando variáveis x e y para se referir à proporção da área infectada por indivíduos do tipo 1 e do tipo 2

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = r_x x (1 - x - \alpha y) = r_x x f_x(x, y) \\ \frac{dy}{dt} = r_y y (1 - \beta x - y) = r_y y f_y(x, y). \end{cases} \quad (1.6)$$

As taxas r_x e r_y se reportam às taxas aparentes de infecção no sentido de Van der Plank.

Partindo de 1.6 obtém-se a variação da proporção $p = \frac{x}{y}$ em relação ao tempo

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \left(\frac{x}{y} \right) &= \left(y \frac{dx}{dt} - x \frac{dy}{dt} \right) / y^2 \\ &= \frac{x}{y} \left[r_x f_x(x, y) - r_y f_y(x, y) \right]. \end{aligned} \quad (1.7)$$

Barret denominou a diferença $r_x f_x(x, y) - r_y f_y(x, y)$ de adaptabilidade relativa já que este valor quantifica a complexa interação entre as duas subpopulações e representa a medida da capacidade de sobrevivência de uma linhagem sobre a outra em cada instante t .

Quando $f_x(x, y) = f_y(x, y) = 1.0$ a variação de $p = \frac{x}{y}$ é dada simplesmente por

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{x}{y} \right) = \frac{x}{y} (r_x - r_y)$$

que corresponde à taxa obtida por Mackenzie ao propor um modelo de duas subpopulações crescendo exponencialmente.

Verifica-se que, neste caso, o aumento da proporção é exponencial,

$$p = p_0 e^{(r_x - r_y)t}$$

A taxa de substituição de uma linhagem por outra, obtida por Skylakakis é dada por

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{x}{y} \right) = \frac{x}{y} (r_x - r_y) (1 - x - y).$$

Pode-se observar que esta taxa, proveniente do modelo de crescimento com competição por tecido hospedeiro sadio com parâmetros $\alpha = \beta = 1$, é mais lenta do que aquela obtida no modelo exponencial de Mackenzie já que $(1 - x - y) < 1$.

Deve-se ter em mente, como salientou Barret, que o uso das equações 1.6 está sujeito a uma série de considerações que são, principalmente, as seguintes:

1. Os fatores abióticos são constantes, não havendo portanto mudança nos parâmetros devido a variações de umidade, temperatura, etc.
2. Qualquer mudança de densidade populacional tem um efeito instantâneo sobre o crescimento das populações.
3. Todos os indivíduos em uma população estão expostos de maneira homogênea aos mesmos fatores, incluindo o efeito de saturação.
4. A velocidade de crescimento micelial, a taxa de produção de esporos e a taxa de infecção dos tecidos sadios dos hospedeiros, são incorporadas em um único parâmetro: a taxa aparente de infecção.
5. A capacidade de suporte do meio é constante.

Sob determinadas condições as considerações assumidas podem ser satisfatórias. A hipótese, por exemplo, de uma capacidade de suporte do meio constante e taxas constantes, é razoável ao tratarmos de um patógeno que se reproduz rápido em um hospedeiro com crescimento lento, restringindo a análise a um curto período. A constância de fatores abióticos também é razoável em culturas que se desenvolvem em estufas (casas de vegetação).

I.4 Os modelos com a aplicação de fungicidas.

Nos modelos até agora apresentados a presença do fungicida e seus efeitos é apenas tratada de uma forma implícita. Mackenzie [46] e Skylakakis [53], por exemplo, ao

denominarem de linhagem forte o patógeno resistente e fraca o sensível, subentendem a presença de fungicidas, já que, sem o fungicida a adaptabilidade do resistente é em geral menor ou igual à sensível ([6],[26]). Os autores porém não mencionam explicitamente a forma como está sendo feito o controle.

Várias estratégias têm sido sugeridas para controlar o aparecimento de linhagens resistentes: o uso de um fungicida convencional em mistura ou alternância com o sistêmico, o uso de variedades de plantas resistentes, um número controlado de aplicações, uso de práticas culturais, são algumas delas ([21],[38]).

Como a experimentação destas táticas em campo é difícil, custosa e pode trazer conseqüências desastrosas, os modelos se apresentam como uma ferramenta útil para testar diferentes estratégias. Ghini *et al.*, [27] Kable and Jeffery [36], Levy *et al.* [42], Josepovits e Dolbrovolszky [34], Josepovits [35], Milgroom and Fry [48] , Milgroom [49] e Skylakakis [54], simularam o crescimento de subpopulações sensível e resistente na presença de fungicidas. Analisaremos a seguir alguns destes modelos.

I.4.1 O modelo de Kable e Jeffery.

Os autores propõem um modelo discreto [36] que se baseia nas seguintes premissas:

1. A pré-existência de uma subpopulação do organismo alvo que difere em sensibilidade ao fungicida sistêmico.
2. Uma baixa freqüência da linhagem resistente antes do início da exposição ao produto.
3. Há repetidas aplicações de fungicidas e a eficácia destas não varia de aplicação para aplicação.
4. Não há dinâmica populacional, ou seja, entre duas pulverizações as populações não crescem.
5. A ação de dois produtos tóxicos usados em misturas é modelada como independente uma da outra.
6. O sistema é fechado; não há entrada de indivíduos provenientes de outras fontes.

7. A ação do fungicida é reduzir instantaneamente, no momento da aplicação, a população por um fator $(1 - f)$, onde f é a eficácia do fungicida.

O número de sobreviventes P^+ de uma população P após a aplicação de um fungicida é dado por:

$$P^+ = P(1 - f).$$

Como a pulverização do fungicida não atinge toda a área infectada, e sim existe uma proporção (E) da população que escapa do contacto com o produto tem-se que

$$P^+ = (\text{número de indivíduos que não tem contato com o produto}) + (\text{número de indivíduos com contacto mas sobreviventes})$$

$$P^+ = EP + P(1 - E)(1 - f)$$

$$P^+ = P[1 - f(1 - E)].$$

A ação de dois fungicidas, neste modelo, é considerada independente, ou seja, se o efeito ao se aplicar um fungicida A é de reduzir a população por um fator $(1 - f_A)$ e o do fungicida B de reduzir de $(1 - f_B)$, o efeito total dos dois, em mistura, será o de reduzir por um fator $(1 - f_A)(1 - f_B)$. Incorporando o fato que E por cento escapa do contacto dos produtos químicos, o número de sobreviventes após a aplicação de mistura será

$$\begin{aligned} P^+ &= EP + P(1 - E)(1 - f_A)(1 - f_B) \\ &= P[1 - (1 - E)(f_A f_B - f_A - f_B)]. \end{aligned}$$

Se houver, na população, organismos S e R que respondem diferentemente à ação do fungicida, uns sendo mais sensíveis e outros resistentes, a eficácia de cada fungicida sobre cada biótipo é diferenciada. Denomina-se de f_{SA} e f_{SB} a eficácia do fungicida A e B respectivamente sobre sensíveis e f_{RA} e f_{RB} sobre resistentes. Estes valores de eficácia são

pontos particulares das curvas dose-resposta de cada biótipo sob o efeito de determinado fungicida ([7],[36]).

Assume-se, na modelagem, que o segundo fungicida usado na mistura, cujo objetivo é diminuir a pressão de seleção, é um fungicida convencional, de amplo espectro de ação, com a mesma eficácia sobre sensíveis e resistentes $f_{1B} = f_{2B}$.

O número de sobreviventes após a aplicação da mistura de dois fungicidas é

$$S^+ = S[1 - (1 - E)(f_{SA}f_{SB} - f_{SA} - f_{SB})]$$

$$R^+ = R[1 - (1 - E)(f_{RA}f_{RB} - f_{RA} - f_{RB})].$$

Após m sucessivas aplicações,

$$S_m^+ = S[1 - (1 - E)(f_{SA}f_{SB} - f_{SA} - f_{SB})]^m$$

$$R_m^+ = R[1 - (1 - E)(f_{RA}f_{RB} - f_{RA} - f_{RB})]^m.$$

A proporção de resistentes em relação à população total, após m pulverizações, é

$$p_m = \frac{R_m^+}{S_m^+ + R_m^+}.$$

Os autores examinaram a influência de diferentes valores de eficácia do fungicida de risco ($f_{SA} = 0.99; 0.95; 0.80$, $f_{RA} = 0.50; 0.10; 0.05; 0.010$) e diferentes valores de eficácia do fungicida convencional ($f_{SB} = f_{RB} = 0.95; 0.90; 0.80; 0.00$), com vários fatores de escape ($E = 0.00; 0.01; 0.05; 0.10; 0.30; 0.50$). Iniciando as simulações com uma proporção de patógenos resistentes em relação ao total sempre igual a 10^{-9} eles calcularam o número de aplicações necessárias para que a população total fosse 90% resistente.

Os resultados das simulações indicam que :

1. A seleção é lenta até que a proporção de população resistente atinja 1% da população total. A partir daí, após poucas aplicações, 90% da população total torna-se resistente.

2. A área atingida pelo fungicida tem um maior efeito sobre o tempo de seleção do que os fatores de eficácia.
3. Se houver uma cobertura completa pelos fungicidas não há nenhuma vantagem em se usar misturas. No entanto se a cobertura é incompleta o uso de mistura pode atrasar o aumento da população de indivíduos resistentes.
4. Quanto maior a eficácia do fungicida de risco sobre a linhagem sensível, menor é o número de aplicações para que a população fique totalmente resistente.
5. O uso alternado de um fungicida sistêmico com um convencional faz dobrar o tempo para que se atinja 90% de indivíduos resistentes na população total em relação ao tempo com o uso de mistura dos dois fungicidas com as mesmas dosagens para $E = 0$ (aplicação perfeita).

Analisando o modelo podemos verificar que, quando $E = 0$ (toda a população entra em contacto com o agente controlador), a proporção de resistentes após a aplicação de fungicida sistêmico (p_{sis}), é a mesma que a proporção após a aplicação de mistura (p_{mis}) pois

$$p_{sis} = \frac{R^+}{S^+ + R^+} = \frac{R(1 - f_{RA})}{S(1 - f_{SA}) + R(1 - f_{RA})}$$

e

$$p_{mis} = \frac{R^+}{S^+ + R^+} = \frac{R(1 - f_{RA})(1 - f_{RB})}{S(1 - f_{SA})(1 - f_{SB}) + R(1 - f_{RA})(1 - f_{RB})}$$

como

$$f_{SB} = f_{RB}$$

então

$$p_{sis} = p_{mis}.$$

Como ressaltam os autores, um modelo mais realista seria aquele que incorporaria a dinâmica de crescimento dos biótipos sensíveis e resistentes entre as pulverizações de fungicidas.

I.4.2 O modelo Skylakakis

Neste modelo [54], o crescimento das duas subpopulações na presença de fungicidas sistêmicos é simplesmente,

$$\begin{cases} S(t) = S_0 e^{r_S t} \\ R(t) = R_0 e^{r_R t} \end{cases} \quad (1.8)$$

onde

S e R representam as subpopulações sensível e resistente, respectivamente r_S e r_R as taxas aparentes de infecção das linhagens sensível e resistente em uma área tratada com o produto sistêmico.

A ação dos fungicidas é embutida nos valores de r_S e r_R ; diferentes controles implicam em diferentes taxas r_S e r_R . O fungicida sistêmico faz abaixar a taxa aparente de infecção dos sensíveis mais eficazmente que o fungicida protetor. Em contrapartida, sobre os resistentes, o sistêmico não tem efeito e o produto convencional sim.

O aumento da proporção $p = \frac{R}{S}$ é dada por:

$$p = p_0 e^{(r_R - r_S)t} \quad (1.9)$$

onde $p_0 = \frac{R_0}{S_0}$ é a proporção inicial.

Para se comparar o efeito de diferentes esquemas de pulverização, os autores propuseram o uso do tempo padrão de seleção, definido como o tempo necessário para que uma proporção \bar{p} alcance o valor $e * \bar{p}$.

O tempo padrão de seleção t_s é obtido facilmente de 1.9, dado por

$$ts = \frac{1}{r_R - r_S}.$$

Na presença da mistura de dois fungicidas, as subpopulações crescem com taxas r'_S e r'_R . Ao se considerar que o fungicida alternativo, misturado ao sistêmico, tem igual ação sobre as duas linhagens, ou seja, abaixa as taxas r_S e r_R por um mesmo fator f e ainda que o efeito deste segundo fungicida é aditivo sobre a ação do sistêmico, diminuindo ainda mais as taxas, pode-se escrever

$$r'_R - r'_S = fr_R - fr_S = f(r_R - r_S)$$

$$r'_R - r'_S < r_R - r_S.$$

O tempo de seleção padrão na mistura é:

$$ts_{mis} = \frac{1}{r'_R - r'_S}.$$

Portanto, o tempo de seleção ts_{mis} aumenta se comparado ao tempo com uso só de sistêmico, atrasando o aumento da subpopulação resistente.

Ao se usar dois fungicidas em alternância, um durante um intervalo de tempo t_1 e o outro durante um intervalo t_2 , as taxas são dadas por

	t_1 - Intervalo com uso de fungicida sistêmico	t_2 - Intervalo com uso de fungicida convencional
sensíveis	r_S	r''_S
resistentes	r_R	r''_R

Se a subpopulação S (ou R) cresce com taxa r_S durante um intervalo t_1 e com taxa r''_S durante um intervalo t_2 (ou r_R e r''_R para a subpopulação resistente), decorrido o tempo $T = t_1 + t_2$, as subpopulações S e R serão:

$$S(t) = (S_0 e^{r_S t_1}) e^{r_S'' t_2} = S_0 e^{(r_S t_1 + r_S'' t_2)}$$

$$R(t) = (R_0 e^{r_R t_1}) e^{r_R'' t_2} = R_0 e^{(r_R t_1 + r_R'' t_2)}.$$

O efeito é equivalente ao de populações S_0 e R_0 que cresceram durante o tempo T com taxas r_{Seq} e r_{Req} dadas por:

$$r_{Seq} = \frac{r_S t_1 + r_S'' t_2}{T} \quad \text{e} \quad r_{Req} = \frac{r_R t_1 + r_R'' t_2}{T}.$$

Os autores usaram as taxas equivalentes, r_{Seq} para a subpopulação sensível e r_{Req} para a resistente, de forma a poder comparar o tempo de seleção da alternância com o tempo de seleção do fungicida de risco.

Como o fungicida sistêmico é mais eficaz do que o protetor para a subpopulação sensível então $r_S'' > r_S$ e daí tem-se que

$$r_{Seq} = \frac{r_S t_1 + r_S'' t_2}{t_1 + t_2} > \frac{r_S t_1 + r_S t_2}{t_1 + t_2} = r_S.$$

Para a subpopulação resistente $r_R'' < r_R$ e assim obtém-se, de forma similar, que

$$r_{Req} < r_R.$$

Portanto

$$r_{Req} - r_{Seq} < r_R - r_{Seq} < r_R - r_S$$

e

$$ts_{alt} = \frac{1}{r_{Req} - r_{Seq}} > ts_{sis} = \frac{1}{r_R - r_S}$$

Conclui-se, assim, que ambas estratégias, alternância e mistura, retardam o desenvolvimento da linhagem resistente, porém não é possível comparar o tempo de seleção entre as duas, já que não há uma preocupação com a função de eficácia de diferentes fungicidas e nem com a forma de atuação de misturas.

De uma maneira mais geral, podemos verificar que, no estágio de crescimento exponencial, o tempo necessário para que a proporção $p_0 = \frac{R_0}{S_0}$ se altere para $\bar{p} = \frac{\bar{R}}{\bar{S}}$ é dada por:

$$t = \frac{1}{r_R - r_S} [\ln \bar{p} - \ln p_0].$$

Pode-se verificar, facilmente, como salientaram Milgroom and Fry [48], que este tempo de seleção é governado por três princípios básicos:

1. Quanto menor a proporção inicial p_0 maior será o tempo gasto para que $p = \bar{p}$.
2. A diminuição de r_S e r_R de mesma magnitude, acarreta um aumento do tempo de seleção.
3. A diminuição de r_R relativo a r_S faz com que o tempo gasto para que p_0 atinja \bar{p} aumente. A diminuição relativa das taxas ocorre, por um lado, se r_R abaixar e r_S permanecer constante, ou por outro lado, se r_S aumentar com r_R constante.

O Modelo de Skylakakis confirma estes princípios.

Os mecanismos pelos quais estes princípios podem ser atingidos são diversos, por exemplo:

- O plantio de uma variedade resistente de uma determinada cultura tem por efeito reduzir o r_S e o r_R (princípio 2).
- O uso menos freqüente de um fungicida de risco causa o aumento de r_S sem modificar o r_R (princípio 3).
- O plantio em locais adequados, desfavoráveis à doença, diminui as taxas r_S e r_R (princípio 2)

I.4.3 O modelo de Levy *et al.*

Os autores propõem neste trabalho [42], um modelo onde as duas subpopulações crescem segundo uma curva logística com taxas aparentes de infecção iguais e competem

entre si por tecido sadio do hospedeiro. Denominando de S e R as proporções da área de tecido vegetal lesionado por indivíduos sensíveis e resistentes respectivamente, a dinâmica das linhagens é dada por :

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = rS(1 - (S + R)) \\ \frac{dR}{dt} = rR(1 - (S + R)). \end{cases} \quad (1.10)$$

Na presença de fungicidas há uma redução do crescimento. Esta redução depende da proporção ativa de fungicida (A_{sis} ou A_{prot}) e da porcentagem de área coberta pelo produto (C_{sis} e C_{prot}), sendo que, no modelo, ambos os fatores decaem linearmente com o tempo após a aplicação do produto químico. Na presença do fungicida sistêmico, o crescimento da linhagem resistente não se altera pois assume-se que a resistência é total, no entanto a equação para os biótipos sensíveis se modifica , tornando-se,

$$\frac{dS}{dt} = rS(1 - (S + R))\{1 - C_{sis}(t)A_{sis}(t)\}.$$

O uso de um fungicida protetor causa uma diminuição do crescimento de sensíveis e resistentes por um mesmo fator ($1 - C_{prot}A_{prot}$). Dependendo do valor assumido por um parâmetro A (deixado livre para representar diferentes situações de ação combinada) o efeito do fungicida convencional é simulado como sendo aditivo ($0 < A < 1$) ou simplesmente como não tendo efeito adicional ($A = 0$). No meio com mistura o sistema é:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = rS(1 - (S + R))\{1 - C_{sis}A_{sis} - A * C_{prot}A_{prot}\} \\ \frac{dR}{dt} = rR(1 - (S + R))\{1 - C_{prot}A_{prot}\} \end{cases} \quad (1.11)$$

Partindo de uma proporção de tecido vegetal lesionado sempre igual a 0.05% e a duração do ciclo da cultura de 100 dias, inúmeras simulações são realizadas variando-se as taxas r ($r = 0.05; 0.2; 0.4$), a frequência inicial de resistentes ($R_0 = 5 * 10^{-12}; 5 * 10^{-9}; 5 * 10^{-6}$) e a dinâmica de decaimento dos fatores abióticos $A_{sis}, A_{prot}, C_{sis}$ e C_{prot} . Resolvendo os modelos numericamente pelas equações de diferenças correspondentes às

equações diferenciais, uma comparação das diferentes estratégias é feita através do cálculo do logaritmo da proporção de resistentes em relação a sensíveis após 10, 50 e 100 dias de tratamento.

Supondo que a sobrevivência das 2 subpopulações, entre safras é idêntica, ou seja, que a proporção se mantém constante de um ciclo para outro da cultura, os autores analisaram ainda a evolução da resistência após 3 ciclos consecutivos da cultura, com infecção inicial sempre igual a 0.05%, e compararam o uso de fungicida protetor, do fungicida sistêmico, da alternância e da mistura de produtos. Levy *et al.* verificaram que, quando o fungicida protetor não tem nenhum efeito adicional sobre o sistêmico ($A = 0$) o uso de mistura é melhor do que a alternância, porém com crescentes valores de efeito aditivo do fungicida convencional (A de 0 a 1) a alternância se mostra mais eficaz em controlar o aumento de indivíduos resistentes.

I.4.4 O modelo de Hau

Hau propõe em [30] um modelo para descrever o desenvolvimento da resistência com uma abordagem diferente, que retrata um fenômeno similar.

Devido à utilização de fungicidas sistêmicos seletivos, que atuam sobre poucos sítios alvo e não mais sobre apenas um, como até agora tem-se considerado, há um aumento gradativo da resistência ocasionado pelo aumento de várias subpopulações resistentes, geneticamente diferentes, tendo graus de sensibilidade diferentes.

O autor assume que, em uma dada população de fungos, existem n subpopulações e que através de mutações genéticas espontâneas, indivíduos de uma subpopulação passam a pertencer à outra, adquirindo ou perdendo resistência devido à mutação. Denomina-se a subpopulação $n^{\circ} 1$ a mais sensível e a $n^{\text{ésima}}$ a mais resistente.

A equação que modela o crescimento de uma subpopulação i é dada por

$$\frac{dP_i}{dt} = r_i(t)P_i \left(1 - \sum_{j=1}^n P_j/k(t) \right)$$

onde

P_i representa o tecido vegetal infectado pela subpopulação i

r_i a taxa aparente de infecção da subpopulação i

k a capacidade de suporte, dado pela quantidade de tecido vegetal hospedeiro existente.

Tanto r_i como k_i são parâmetros que variam com o tempo. A taxa aparente de infecção é constituída por 3 componentes:

$$r_i(t) = r_{esp_i} f_{clima}(t) f_{idade}(t)$$

onde r_{esp_i} é a taxa de infecção específica da subpopulação i medida para uma determinada condição ambiental, $f_{clima}(t)$ é a função que descreve a influência média do clima sobre esta taxa e $f_{idade}(t)$ é a função que descreve a modificação da taxa devido ao aumento da resistência do tecido hospedeiro com a idade. A capacidade de suporte k cresce segundo uma curva logística.

Incorporando no modelo, o fluxo de mutantes de um fenótipo para o outro, tem-se que:

$$\frac{dP_i}{dt} = \left[\left(1 - \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n \mu_{ij} \right) P_i r_i + \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n \mu_{ji} P_j r_j \right] \left(1 - \sum_{j=1}^n P_j / k(t) \right)$$

onde μ_{ij} é a taxa de mutação de uma subpopulação i para uma subpopulação j dada por,

$$\mu_{ij} = \frac{10^{-6}}{2^{|i-j|-1}} \quad \text{para } i \neq j$$

ou seja a taxa de mutação é tanto menor quanto maior for a diferença do grau de resistência entre 2 subpopulações e a taxa de i para j é idêntica a de j para i .

O autor considera que, inicialmente, as subpopulações mais adaptadas, isto é, as que possuem as maiores taxas específicas de infecção (r_{esp_i}) são as que se encontram em maiores proporções na população total. O nível de sensibilidade de cada subpopulação é dada através da medida do seu ED_{50} (dose do fungicida suficiente para inibir 50% do crescimento micelial). Assume-se que as linhagens com os maiores e menores ED_{50} são as mais raras e as menos adaptadas.

Na presença de fungicidas, há uma redução diferenciada do crescimento das diversas linhagens, já que uma dose d inibirá mais fortemente as subpopulações com os mais baixos valores de ED_{50} .

Afim de verificar o efeito de várias estratégias de controle sobre o aumento da frequência das subpopulações mais resistentes e principalmente, como ressalta o autor, entender o processo de seleção gradativa, simula-se um exemplo: o crescimento de uma população constituída por 10 subpopulações tomando valores arbitrários para os parâmetros.

A comparação das diversas estratégias (uso de um fungicida protetor, uso de um fungicida sistêmico, uso de mistura protetor/sistêmico e alternância destes 2 produtos) é feita analisando a frequência das 10 subpopulações sob a ação das diversas aplicações após 120 dias de cultivo.

A alternância se mostra melhor do que as demais estratégias, mantendo menores as subpopulações mais resistentes.

I.4.5 Os modelos de Milgroom e Ghini *et al.*

O comportamento das subpopulações sensível e resistente sob ação de fungicidas depende do tamanho destas no início do processo de controle como foi visto em [36], [42] e [54]. Em todos estes trabalhos, a escolha da proporção inicial de propágulos resistentes é arbitrária, tomando-se, em geral, frequências baixas e altas afim de realizar as simulações e analisar o aumento da proporção nas diversas situações.

Estudando o mesmo problema, Milgroom [49] e Ghini *et al.* [27] ressaltaram que a frequência inicial de propágulos resistentes existente em uma dada área de tecido vegetal lesionado depende da adaptabilidade e da taxa de mutação e de transferência de material genético dos biótipos que serão tratados. Assim, nos dois trabalhos, há uma preocupação em se relacionar a proporção inicial da subpopulação resistente na população total (sensíveis + resistentes) com as características próprias das linhagens.

Para Milgroom, o instante em que o primeiro propágulo resistente surge é uma variável randômica cuja função de probabilidade depende tanto da frequência de mutação de sensíveis para resistentes quanto do tamanho da subpopulação sensível. O autor descreve a dinâmica sob a ação de fungicida sistêmico via um modelo estocástico onde as

subpopulações têm um crescimento geométrico, ambas com taxa r e o efeito do fungicida é o de abaixar a taxa dos sensíveis. Milgroom simula diferentes combinações de eficácia, taxas r e lesões iniciais e as compara através do cálculo da proporção esperada de resistentes após 100 dias de crescimento. As simulações realizadas mostram que a proporção esperada de resistentes tem um comportamento aproximadamente quadrático com relação à eficácia do fungicida. O ponto de máximo da parábola *proporção de resistentes* \times *eficácia* é o valor de eficácia para a qual a seleção é mais rápida. Este ponto crítico varia com as taxas de crescimento r , com o tamanho inicial da população a ser tratada, com a taxa de mutação e com o instante em que o primeiro propágulo resistente surge na população. O autor conclui sugerindo que quando o valor de N_0 é baixo o uso intensivo de fungicidas altamente eficazes é a melhor estratégia a ser seguida. Porém, à medida que N_0 cresce, a tendência se inverte. Não há no entanto como se saber qual é o valor limiar para N_0 onde as estratégias se invertem.

No trabalho de Ghini *et al.* [27], assim como em [58] a abordagem é determinística. Em [27] assume-se que existem dois fenótipos com diferentes sensibilidades crescendo exponencialmente com taxas aparentes de infecção r_S e r_R e que há um fluxo de indivíduos sensíveis para resistentes com frequência constante α , causado por algum tipo de transferência de material genético ou mutação. As equações do modelo são:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = r_S S - \alpha r_S S \\ \frac{dR}{dt} = r_R R + \alpha r_S S. \end{cases} \quad (1.12)$$

Usando a relação entre as equações acima, os autores calculam o número de indivíduos resistentes em uma dada população de fungos de tamanho inicial \bar{N} antes da aplicação de fungicidas, servindo como ponto de partida para simular o comportamento das linhagens ao se aplicar um fungicida sistêmico. Verifica-se que a proporção inicial de resistentes depende da taxa de mudança de biótipos sensíveis para resistentes e da adaptabilidade destes.

Nesse artigo, a dinâmica dos propágulos sob ação de fungicidas é dada pelo sistema 1.12 sujeito a impulsos a intervalos fixos, equivalendo às perturbações devido às pulverizações. Assume-se que o fungicida age instantaneamente sobre a subpopulação sensível reduzindo-a por um fator sempre constante.

Através da análise do ponto de nadir, ponto que corresponde ao momento em que a população total de propágulos para de regredir e volta a crescer, os autores compararam o efeito de diferentes valores de eficácia, para várias taxas de crescimento e taxas de mudança.

Verificou-se que a baixa dosagem retarda o processo de desenvolvimento da sub-população resistente.

Capítulo II

Modelo com autoinibição, competição entre linhagens e fluxo de sensíveis para resistentes.

Apresentaremos agora uma extensão do modelo proposto por Ghini *et al.* [27] onde os fatores de auto-inibição e inibição inter-linhagens são incorporados.

II.1 O modelo e sua interpretação

Se assumirmos que na ausência de outra linhagem o crescimento de cada subpopulação é logístico com capacidade de suporte k , o modelo será dado pelo seguinte sistema de equações diferenciais:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = r_S S \left(1 - \frac{S}{k} - c_{SR} \frac{R}{k}\right) - \alpha r_S S \left(1 - \frac{S}{k} - c_{SR} \frac{R}{k}\right) \\ \frac{dR}{dt} = r_R R \left(1 - \frac{R}{k} - c_{RS} \frac{S}{k}\right) + \alpha r_S S \left(1 - \frac{S}{k} - c_{SR} \frac{R}{k}\right). \end{cases} \quad (2.1)$$

Neste modelo temos que:

1. k é a capacidade de suporte do meio. Dependendo de como está sendo medida

a população de fungos fitopatogênicos este valor pode ser dado por número de propágulos ou área de tecido vegetal lesionado.

2. r_S e r_R são as taxas aparentes de infecção no sentido de Van der Plank $\left[\frac{1}{\text{tempo}} \right]$.
3. c_{SR} e c_{RS} são os parâmetros que medem a intensidade de interação interlinhagens. Estes parâmetros são adimensionais e indicam a intensidade de inibição que uma subpopulação exerce sobre a outra relativa à intensidade de autoinibição.
4. α é a freqüência da mudança dos biótipos sensíveis para resistentes. Este valor indica a freqüência relativa com a qual surgem na população propágulos resistentes provenientes de propágulos originalmente sensíveis. A resistência genética adquirida se dá através de mutações espontâneas, fusão de dois núcleos, reprodução sexual e outros mecanismos. Esta freqüência está assim relacionada tanto com a probabilidade de ocorrer mutação genética quanto com a probabilidade de ocorrer qualquer tipo de transferência de material genético de um propágulo resistente para um sensível tornando o propágulo resultante resistente. Este valor pode ser estimado em laboratório.
5. O termo $\alpha r_S S(1 - S/k - c_{SR}R/k)$ representa o fluxo de sensíveis para resistentes, onde α é a freqüência da mudança dos biótipos sensíveis para resistentes.

Podemos pensar no modelo dado pelo sistema 2.1, como sendo um caso particular de um modelo de crescimento de 2 populações com competição do tipo Lotka-Volterra,

$$\frac{dN_i}{dt} = r_i N_i \left(1 - \frac{N_i}{k_i} - c_{ij} \frac{N_j}{k_j} \right)$$

na qual haveria um fluxo de indivíduos de uma população N_1 para uma N_2 ocasionado por algum fenômeno de transferência de indivíduos de uma espécie para outra com baixa freqüência α . Apesar do interesse, neste trabalho, ser o de retratar a interação entre 2 linhagens de uma mesma espécie e não entre duas espécies diferentes, o modelo será abordado de uma forma genérica, para que se possa fazer uma análise mais abrangente, contemplando várias situações.

É conveniente lembrarmos o significado dos coeficientes c_{ij} do modelo de Lotka-Volterra, para entender e discutir o tipo de interação competitiva existente entre 2 linhagens.

* Se $c_{ij} > 1$ significa que a espécie j tem um efeito inibitório sobre a espécie i , maior que o efeito inibitório exercido por sua própria espécie i (estamos considerando o fator de competição intraespecífico $c_{ii} = 1$, que corresponde ao crescimento das populações isoladas como sendo logístico). Portanto quando $c_{ij} > 1$ e $c_{ji} > 1$ o modelo retrata a situação em que a competição interespecífica é mais forte do que a intraespecífica, isto ocorrendo para ambas espécies.

* Se $c_{ij} < 1$ e $c_{ji} < 1$ estaremos nos referindo à situação inversa, onde a competição dentro da espécie é maior do que entre espécies.

* $c_{ij} < 1$ e $c_{ji} > 1$ traduz o caso em que a espécie i tem um efeito inibitório sobre a espécie j , maior do que aquele exercido pela própria espécie j e a espécie j não inibe tanto a i quanto se autoinibe. Esta seria uma situação em que a espécie j é um competidor fraco.

MacArthur e Levins ([45],[47],[2]) tentaram dar a estes parâmetros um significado biológico objetivo, baseando-se nas curvas de recursos ótimos para cada espécie. O que eles propuseram, em termos simplificados, foi medir os c_{ij} pela distância entre os nichos ecológicos de cada espécie, que é o “retrato” dos recursos por elas utilizados. Quanto maior for a distância entre os nichos menor será a competição por recursos. Assim, se os recursos considerados ótimos por uma espécie A forem os mesmos para uma espécie B estas serão altamente competitivas. Se os nichos estão muito distantes, a interação competitiva é fraca. Desta maneira a competição será máxima quando competindo com a sua própria espécie.

Ao se modelar o comportamento de duas linhagens de uma mesma espécie se estará tratando de indivíduos que são fenotipicamente muito próximos. Assim sendo, ao se tratar da interação entre sensíveis e resistentes os coeficientes c_{ij} devem ser considerados iguais ou muito próximos de 1. As interações competitivas são praticamente equivalentes entre indivíduos de uma mesma linhagem ou entre linhagens diferentes.

No que segue vamos fazer uma análise do modelo de uma forma geral, incluindo as diferentes situações e verificando o comportamento de possíveis soluções estacionárias. Ao fazer tal análise estamos assumindo que há um suprimento de nutrientes capaz de manter uma população dada na capacidade de suporte k . Este tipo de estudo pode ser utilizado para investigarmos o comportamento de possíveis soluções de equilíbrio (por exemplo no caso onde houvesse “sempre” tecido vegetal de hospedeiro disponível) e principalmente

para testar a coerência do modelo.

II.1.1 Análise do Modelo

Fazendo a seguinte mudança de variáveis,

$$S_a = \frac{S}{k}, R_a = \frac{R}{k}, \tau = r_{st} \text{ e } \rho = \frac{r_R}{r_S}$$

estaremos adimensionalizando o sistema 2.1, portanto as variáveis S_a e R_a passam a representar as proporções das populações S e R em relação à capacidade de suporte k . Omitindo os índices das variáveis S_a e R_a e denominando, por simplificação de notação, c_{SR} de c_1 e c_{RS} de c_2 , obtemos:

$$\begin{cases} \frac{dS}{d\tau} = (1 - \alpha)S(1 - S - c_1R) = f_1(S, R) \\ \frac{dR}{d\tau} = \rho R(1 - R - c_2S) + \alpha S(1 - S - c_1R) = f_2(S, R) \end{cases} \quad (2.2)$$

• Pontos de equilíbrio

Os pontos de equilíbrio de 2.2 são os pontos onde $\frac{dS}{d\tau} = 0$ e $\frac{dR}{d\tau} = 0$, ou seja dados pela solução do sistema algébrico:

$$\begin{aligned} (1 - \alpha)S(1 - S - c_1R) &= 0 \\ \rho R(1 - R - c_2S) + \alpha R(1 - S - c_1R) &= 0. \end{aligned}$$

Resolvendo o sistema para $\alpha < 1$, obtemos os seguintes pontos:

$$\begin{aligned} P_0 &= (0, 0) \\ P_1 &= (1, 0) \\ P_2 &= (0, 1) \\ P_3 &= \left(\frac{1 - c_1}{1 - c_1c_2}, \frac{1 - c_2}{1 - c_1c_2} \right). \end{aligned}$$

O ponto P_3 só existe quando $1 - c_1c_2 \neq 0$, além do mais, só tem sentido biológico se c_1 e $c_2 < 1$ ou se c_1 e $c_2 > 1$. O caso onde $c_1 = c_2$ será discutido posteriormente.

- **Análise de Estabilidade dos pontos de equilíbrio.**

Como o sistema 2.2 é quase-linear (vide apêndice 1), podemos proceder à análise de estabilidade local dos pontos de equilíbrio do sistema através do estudo dos sinais dos autovalores de sua matriz Jacobiana:

$$J(S, R) = \begin{pmatrix} (1 - \alpha)(1 - 2S - c_1R) & (1 - \alpha)(-c_1S) \\ \alpha(1 - 2S) - R(\rho c_2 + \alpha c_1) & -S(\rho c_2 + \alpha c_1) + \rho(1 - 2R) \end{pmatrix}$$

– **ponto** $P_0 = (0, 0)$

A matriz Jacobiana em P_0 é dada por

$$J_0 = \begin{pmatrix} (1 - \alpha) & 0 \\ \alpha & \rho \end{pmatrix}$$

os autovalores são $\lambda_1 = (1 - \alpha)$ e $\lambda_2 = \rho$. Como $\lambda_1 > 0$ e $\lambda_2 > 0$, o ponto P_0 é um ponto instável.

– **ponto** $P_1 = (1, 0)$

A Matriz Jacobiana em P_1 é:

$$J_1 = \begin{pmatrix} -(1 - \alpha) & -c_1(1 - \alpha) \\ -\alpha & \rho(1 - c_2) - \alpha c_2 \end{pmatrix}$$

cujos autovalores serão:

$$\lambda_{1,2} = \frac{\text{tr}J_1 \pm \sqrt{(\text{tr}J_1)^2 - 4\det J_1}}{2}.$$

Se a parte real dos autovalores de J_1 é negativa pode-se garantir a estabilidade assintótica do ponto de equilíbrio (esta é uma condição necessária e suficiente, vide apêndice 1). Isto ocorrerá se

$$\text{i) } \det J_1 > 0 \text{ e ii) } \text{tr} J_1 < 0.$$

Para a matriz J_1 temos:

$$\begin{aligned} \det J_1 &= (1 - \alpha)\rho(c_2 - 1) \\ \text{tr} J_1 &= \alpha(1 - c_1) - 1 + \rho(1 - c_2) \end{aligned}$$

Lembrando que $\rho = \frac{r_R}{r_S} > 0, 0 < \alpha \ll 1, c_1 > 0$ e $c_2 > 0$ podemos discernir dois casos,

- Se $c_2 < 1$,

$$\det J_1 = (1 - \alpha)\rho(c_2 - 1) < 0$$

O ponto P_1 é instável.

- Se $c_2 > 1$,

$$\det J_1 = (1 - \alpha)\rho(c_2 - 1) > 0$$

Se $c_1 > 1$,

$$(1 - c_1) < 0 \text{ e } (1 - c_2) < 0 \Rightarrow \text{tr} J_1 = \alpha(1 - c_1) - 1 + \rho(1 - c_2) < 0$$

Se $c_1 < 1$,

$$0 < \alpha(1 - c_1) < \alpha < 1 \text{ e } (1 - c_2) < 0 \Rightarrow \text{tr} J_1 = \alpha(1 - c_1) - 1 + \rho(1 - c_2) < 0.$$

Assim, se $c_2 > 1$, o estado de equilíbrio $P_1 = (1, 0)$, que representa a extinção da população resistente, é assintoticamente estável .

- **ponto** $P_2 = (0, 1)$

A Matriz J_2 é:

$$J_2 = \begin{pmatrix} (1 - \alpha)(1 - c_1) & 0 \\ \alpha(1 - c_1) - \rho c_2 & -\rho \end{pmatrix}$$

Os autovalores $\lambda_1 = (1 - \alpha)(1 - c_1)$ e $\lambda_2 = -\rho$ são reais. Se $c_1 > 1$, eles serão ambos negativos e o ponto P_2 será um ponto de equilíbrio assintoticamente estável.

- ponto $P_3 = \left(\frac{1 - c_1}{1 - c_1 c_2}, \frac{1 - c_2}{1 - c_1 c_2} \right)$

A Matriz J_3 é dada por:

$$J_3 = \frac{1}{c_1 c_2 - 1} \begin{pmatrix} (1 - \alpha)(1 - c_1) & (1 - \alpha)c_1(1 - c_1) \\ \alpha(1 - c_1) + c_2(1 - c_2) & \alpha c_1(1 - c_1) + \rho(1 - c_2) \end{pmatrix}.$$

Procedendo de maneira análoga à análise feita no ponto $P_1 = (1, 0)$, vamos verificar as condições de estabilidade do ponto P_3 através de

$$\text{i) } \det J_3 > 0 \text{ e ii) } \text{tr} J_3 < 0$$

$$\det J_3 = \frac{\rho(1 - \alpha)(1 - c_1)(1 - c_2)}{1 - c_1 c_2}$$

$$\text{tr} J_3 = \frac{1}{c_1 c_2 - 1} \left[(1 - c_1)(1 - \alpha(1 - c_1)) + \rho(1 - c_2) \right]$$

Vamos analisar a estabilidade apenas nos casos em que:

$$\text{i) } c_1 < 1 \text{ e } c_2 < 1 \text{ ou ii) } c_1 > 1 \text{ e } c_2 > 2$$

já que estas são as condições de existência do ponto P_3 com significado biológico.

- Se $c_1 < 1$ e $c_2 < 1$

$$(1 - c_1 c_2) > 0, \quad (1 - c_1) > 0 \text{ e } (1 - c_2) > 0 \quad \Rightarrow \det J_3 > 0$$

Temos também que

$$\begin{aligned} 0 < (1 - c_1) < 1 \text{ e } 0 < \alpha < 1 &\Rightarrow 0 < \alpha(1 - c_1) < 1 \\ \Rightarrow (1 - \alpha(1 - c_1)) > 0 &\Rightarrow (1 - c_1)(1 - \alpha(1 - c_1)) > 0 \end{aligned}$$

como

$$\rho(1 - c_2) > 0; \quad (1 - c_1)(1 - \alpha(1 - c_1)) > 0$$

e $(c_1c_2 - 1) < 0 \Rightarrow \text{tr}J_3 < 0$

O ponto P_3 é um ponto assintoticamente estável.

- Se $c_1 > 1$ e $c_2 > 1$

$$(1 - c_1c_2) < 0; \quad (1 - c_1) < 0 \text{ e } (1 - c_2) < 0 \Rightarrow \det J_3 < 0$$

O ponto P_3 é um ponto instável.

A tabela a seguir resume os resultados obtidos:

c_1	c_2	$P_0 = (0, 0)$	$P_1 = (1, 0)$	$P_2 = (0, 1)$	$P_3 = \left(\frac{1 - c_1}{1 - c_1c_2}, \frac{1 - c_2}{1 - c_1c_2} \right)$
< 1	< 1	instável	instável	instável	ass. estável
< 1	> 1	instável	ass. estável	instável	sem significado
> 1	< 1	instável	instável	ass. estável	sem significado
> 1	> 1	instável	ass. estável	ass. estável	instável

Se assumirmos que o efeito inibitório do crescimento de uma determinada linhagem sobre a outra é exatamente do mesmo tipo e intensidade que sobre a sua própria linhagem então os coeficientes $c_1 = c_2 = 1$.

Neste caso, o estado de equilíbrio do sistema adimensionalizado 2.2 será dado pela solução de

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = (1 - \alpha)(1 - S - R) = 0 \\ \frac{dR}{dt} = (\rho R + \alpha S)(1 - S - R) = 0. \end{cases} \quad (2.3)$$

Além da solução trivial ($S = 0, R = 0$), as soluções de equilíbrio serão pontos da reta,

$$1 - S - R = 0$$

ou seja, neste caso, o ponto de equilíbrio depende das condições iniciais e dos valores relativos de r_S e r_R .

II.2 A proporção R/S.

O estudo do comportamento da proporção R/S sem a presença de fungicidas é importante para o entendimento da dinâmica das subpopulações sensível e resistente pois além de permitir que se verifique o efeito ocasionado pelo fluxo de biótipos de um fenótipo para outro, auxiliará no cálculo do tamanho da subpopulação resistente R_0 em uma dada população inicial \bar{N} , como veremos mais adiante.

A partir das equações 2.1 obtém-se

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{R}{S} \right) = \frac{1}{S} \left[(1 - S - c_{SR}R)(\alpha r_S S + \alpha r_S R - r_S R) + (1 - R - c_{RS}S)r_R R \right].$$

Quando $c_{SR} = c_{RS} = 1$ temos

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{R}{S} \right) = \frac{1 - N}{S} \left[R(r_R - r_S) + \alpha r_S N \right].$$

Dependendo dos valores relativos das taxas aparentes de infecção distingüimos três casos:

(1) $r_S < r_R$

$$\frac{dp}{dt} = \frac{1 - N}{S} \left[R(r_R - r_S) + \alpha r_S N \right] > 0, \quad \forall t.$$

A proporção sempre aumenta e este aumento é tanto maior quanto maior for a diferença entre as taxas aparentes de infecção de sensíveis e resistentes e a taxa de mudança α .

$$(2) r_S = r_R$$

$$\frac{dp}{dt} = \frac{1-N}{S}(\alpha r_S N) > 0.$$

A proporção também aumenta. Quanto maior é a frequência de mutação mais rápido é este aumento. A variação da proporção, por unidade de tempo, com uma população total \bar{N} é mais lenta se comparada ao caso anterior já que $R(r_R - r_S) + \alpha R_S N > \alpha r_S N$ quando $r_S < r_R$.

$$(3) r_S > r_R$$

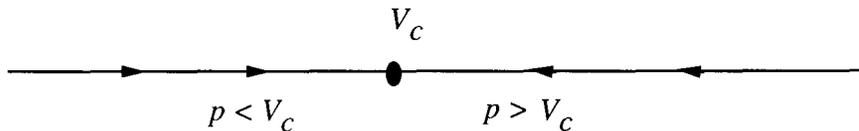
Neste caso a equação $\frac{dp}{dt}$ admite, além da solução trivial, dois pontos de equilíbrio,

$$N = 1$$

$$\frac{R}{S} = \frac{\alpha r_S}{r_S(1 - \alpha) - r_R} = V_c.$$

Verifica-se que $\frac{dp}{dt} > 0 \Leftrightarrow p < V_c$.

Representando as diferentes regiões, temos



Portanto, dependendo do valor de p inicial, uma ou outra situação ocorrerá:

- Se a proporção p for alta ($p > V_c$) a proporção irá diminuir até atingir o estado de equilíbrio onde $N = 1$ ou até atingir o valor crítico V_c .
- Se a frequência de resistentes é baixa ($p < V_c$) o fluxo de biótipos sensíveis para resistentes ocasiona o aumento da proporção.

A título ilustrativo, simulamos alguns exemplos mostrados no quadro 1.

Quadro 1. Proporção final p_f^* de resistentes em relação a sensíveis no estado de equilíbrio $N = 1$ para diferentes proporções iniciais p_i^* e diferentes taxas de infecção na ausência de fungicidas ($\alpha = 10^{-5}$, $r_S = 0.18$ e $r_R = 0.2$; $r_S = r_R = 0.2$ ou $r_S = 0.2$ e $r_R = 0.18$).

	$r_S < r_R$	$r_S = r_R$	$r_S > r_R$
$p_i = 0$	$p_f = 62.3$ crescente	$p_f = 18.6$ crescente	$p_f = 8.45$ crescente **
$p_i = 1.0$	$p_f = 70.2$ crescente	$p_f = 19.6$ crescente	$p_f = 8.6$ crescente
$p_i = 10.001$	$p_f = 140$ crescente	$p_f = 28.6$ crescente	$p_f = V_c = 10.001$ constante
$p_i = 100$	$p_f = 854$ crescente	$p_f = 118$ crescente	$p_f = 24$ decrecente ***

* todas as proporções devem ser multiplicadas por 10^{-5}

** exemplo mostrado na figura 2.1

*** exemplo mostrado na figura 2.2

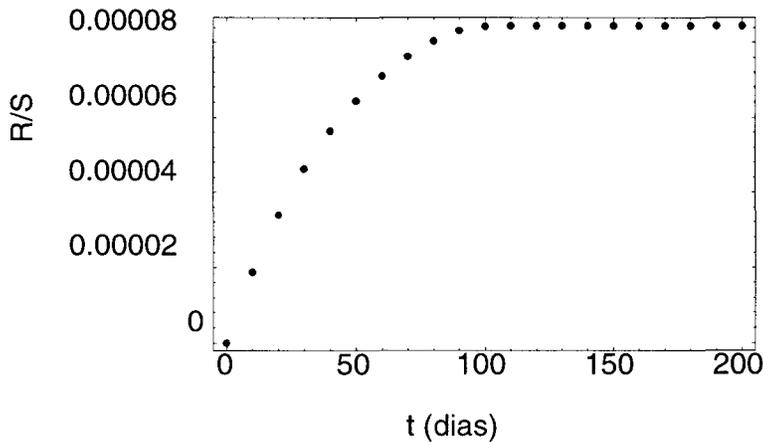


Figura II.1: A proporção R/S ($p_i = 0$).

Os resultados colocados no quadro 1 e figuras 2.1 e 2.2, foram obtidos resolvendo numericamente o sistema de equações diferenciais dado por 2.1, (com $c_{SR} = c_{RS} = 1$,

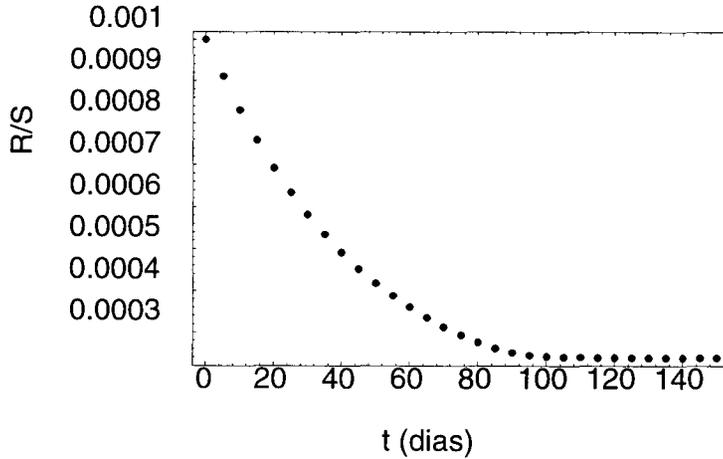


Figura II.2: A proporção R/S ($p_i = 100 * 10^{-5}$).

$\alpha = 10^{-5}$, e várias taxas de infecção), calculando a proporção R/S em vários instantes de t até que o equilíbrio fosse atingido.

Verifica-se que a variação temporal da proporção R/S no modelo onde se considera o fluxo de indivíduos de uma linhagem para outra difere não só quantitativamente do modelo onde este fluxo não é considerado mas também apresenta um comportamento qualitativamente diferente. Por exemplo, pela análise feita por Skylakakis [53], a proporção varia de acordo com

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{R}{S} \right) = \frac{R}{S} (r_R - r_S) (1 - N).$$

Neste caso, quando $r_S < r_R$ a proporção aumenta, diminui quando $r_S > r_R$ e se mantém constante quando as duas linhagens possuem igual adaptabilidade.

Assim, verifica-se que, quando a frequência de resistentes é baixa e a linhagem mutante é menos adaptada que a sensível, os resultados do modelo proposto com mutação e aqueles obtidos por Barret [1], Mackenzie [46] e Skylakakis [53] diferem. Nestas condições, o fluxo de resistentes existente devido à mutação é determinante na dinâmica das subpopulações fazendo com que a proporção R/S aumente.

II.3 A subpopulação resistente antes da aplicação de fungicidas.

Para que se possa verificar o efeito de diferentes estratégias de controle na dinâmica populacional de linhagens sensível e resistente é necessário conhecer a proporção de resistentes R em uma população dada de tamanho \bar{N} antes da aplicação de fungicidas. Tal estudo é importante não só em aplicações de agrotóxicos mas também em tratamentos quimioterapêuticos. Nos trabalhos de Ghini *et al.* [27] e de Vendite [57] uma análise da proporção R/\bar{N} é realizada de forma similar.

Consideramos o sistema de crescimento das duas linhagens,

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = r_S S(1 - N/k) - \alpha r_S S(1 - N/k) \\ \frac{dR}{dt} = r_R R(1 - N/k) + \alpha r_S S(1 - N/k) \end{cases} \quad (2.4)$$

onde $N = S + R$.

A variação da população total é dada por

$$\frac{dN}{dt} = \frac{dS}{dt} + \frac{dR}{dt} = (r_S S + r_R R)(1 - N/k) \quad (2.5)$$

e

$$\frac{\frac{dR}{dt}}{\frac{dN}{dt}} = \frac{r_R R + \alpha r_S S}{r_S S + r_R R}. \quad (2.6)$$

A proporção $\frac{R}{N}$ varia com o tempo de acordo com

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{R}{N} \right) = \frac{dR}{dt} \frac{1}{N} - \frac{dN}{dt} \frac{R}{N^2}$$

que nos leva a escrever

$$\frac{\frac{dR}{dt}}{\frac{dN}{dt}} = \frac{R}{N} + \frac{d}{dt} \left(\frac{R}{N} \right) \frac{N}{\frac{dN}{dt}}. \quad (2.7)$$

Igualando 2.6 e 2.7 temos

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{R}{N} \right) \frac{N}{\frac{dN}{dt}} + \frac{R}{N} = \frac{r_R R + \alpha r_S S}{r_S S + r_R R}.$$

Chamando de $x = \frac{R}{N}$ podemos escrever

$$\frac{dx}{dt} \frac{N}{\frac{dN}{dt}} = \frac{x(r_R - \alpha r_S) + \alpha r_S}{x(r_R - r_S) + r_S} - x.$$

Portanto, após alguns algebrismos, temos

$$\frac{dN}{N} = \frac{(r_R - r_S)x + r_S}{-x^2(r_R - r_S) + x((r_R - r_S) - \alpha r_S) + \alpha r_S} dx. \quad (2.8)$$

Chamando

$$g(x) = (r_R - r_S)x + r_S$$

$$p(x) = -x^2(r_R - r_S) + x((r_R - r_S) - \alpha r_S) + \alpha r_S$$

podemos decompor $\frac{g(x)}{p(x)}$ em frações parciais quando $r_R \neq r_S(1 - \alpha)$

$$\frac{g(x)}{p(x)} = \frac{-r_R}{(x-1)((r_R - r_S) + \alpha r_S)} + \frac{r_S - \alpha r_S}{\left(x + \frac{\alpha r_S}{(r_R - r_S)}\right)((r_R - r_S) + \alpha r_S)}.$$

Admitindo que no início do processo $N(0) = 1, R(0) = 0$ podemos obter a relação entre N e R integrando a equação 2.8, cuja solução é:

$$\frac{-r_R}{(r_R - r_S) + \alpha r_S} \ln\left(1 - \frac{R}{N}\right) + \frac{r_S(1 - \alpha)}{(r_R - r_S) + \alpha r_S} \ln\left|\frac{(r_R - r_S)R}{\alpha r_S N} + 1\right| = \ln N. \quad (2.9)$$

Se $r_S = r_R$ a equação fica bastante simplificada

$$R = N(1 - N^{-\alpha}). \quad (2.10)$$

Quando $r_S \neq r_R$, o número de propágulos resistentes em uma dada população \bar{N} é obtido calculando os zeros da função

$$\frac{-r_R}{(r_R - r_S) + \alpha r_S} \ln\left(1 - \frac{R}{\bar{N}}\right) + \frac{r_S(1 - \alpha)}{(r_R - r_S) + \alpha r_S} \ln\left|\frac{(r_R - r_S)R}{\alpha r_S \bar{N}} + 1\right| - \ln \bar{N} = f(R). \quad (2.11)$$

Estudando o comportamento da função $f(R)$ podemos verificar que

$$R_{des} = \frac{-\alpha r_S}{r_R - r_S} \bar{N}$$

é o único ponto de descontinuidade.

A região de interesse da função $f(R)$ é $R \in [0, \bar{N}]$. É necessário, dados os parâmetros, esboçar o gráfico da função, de forma que se possa identificar as regiões onde se encontram as raízes de $f(R)$ e utilizar um método numérico para obtê-la(s). Dependendo dos valores relativos r_S , r_R e α , a função $f(R)$ apresenta os seguintes comportamentos:

- Quando $r_S < r_R$ temos que

$$R_{des} < 0$$

$$\lim_{R \rightarrow R_{des}^+} f(R) = -\infty, \quad \lim_{R \rightarrow \bar{N}^-} f(R) = +\infty$$

e

$$f(0) = -\ln \bar{N}.$$

Portanto temos uma única raiz positiva (vide figura 2.3).

- Quando $r_S > r_R$

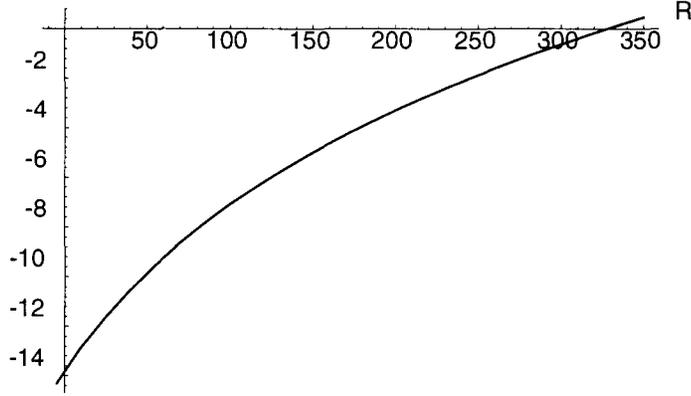


Figura II.3: A função $f(R)$ para $r_S = 0.18$, $r_R = 0.2$, $\alpha = 10^{-5}$ e $\bar{N} = 10^6$

$$R_{des} > 0$$

se $(r_R - r_S + \alpha r_S) > 0$ ou seja, a diferença relativa entre as adaptabilidades for menor que a taxa do fluxo de mutantes $(\frac{r_S - r_R}{r_S} < \alpha)$ temos que

$$\frac{-\alpha r_S}{r_R - r_S} > 1 \implies R_{des} > \bar{N}.$$

Neste caso (vide figura 2.4) o ponto de descontinuidade está fora do domínio da função e

$$\lim_{R \rightarrow \bar{N}} f(R) = +\infty, \quad e \quad \lim_{R \rightarrow 0} f(R) = -\ln \bar{N}.$$

Podemos verificar que este caso é muito próximo ao discutido anteriormente ($r_R = r_S$) pois apesar de $r_S \neq r_R$, a diferença $r_S - r_R$ é quase nula ($\frac{r_S - r_R}{r_S} < \alpha \approx r_S - r_R = 0$).

Quando há uma diferença significativa de adaptabilidade entre sensíveis e resistentes ($\frac{r_S - r_R}{r_S} > \alpha$) temos que

$$0 < R_{des} < \bar{N}$$

$$\lim_{R \rightarrow R_{des}^+} f(R) = +\infty, \quad \lim_{R \rightarrow R_{des}^-} f(R) = +\infty$$

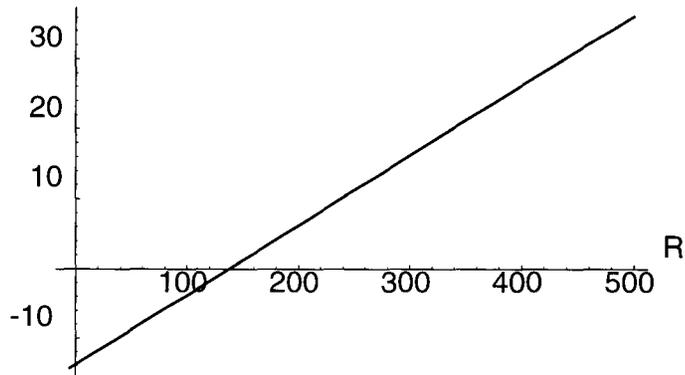


Figura II.4: A função $f(R)$ para $r_S = 0.2$, $r_R = 0.199999$, $\alpha = 10^{-5}$ e $\bar{N} = 10^6$

e
$$\lim_{R \rightarrow \bar{N}^+} f(R) = -\infty.$$

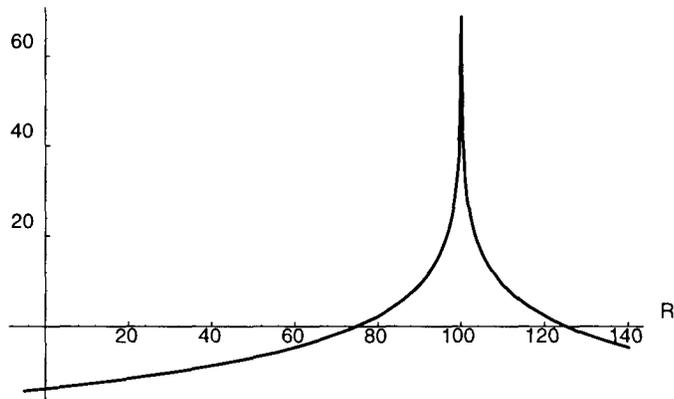


Figura II.5: A função $f(R)$ para $r_S = 0.2$, $r_R = 0.18$, $\alpha = 10^{-5}$ e $\bar{N} = 10^6$

Estamos interessados em saber o número de propágulos resistentes em uma população com \bar{N} propágulos, assumindo que no início só havia um propágulo sensível e nenhum resistente ($R/N = 0$). Assim, de acordo com o que foi visto na secção 2.2, a proporção R/S tem, neste caso, um comportamento crescente ($r_S > r_R$ e $R_0/S_0 < V_c$). A medida que a população total aumenta, R aumenta e a proporção R/S cresce continuamente mas não ultrapassa o valor crítico V_c . Como $R/N < R/S$, a proporção R/N não

não ultrapassará o valor $\frac{-\alpha r_S}{r_R - r_S}$ (valor da proporção R/N correspondente à proporção R/S crítica V_c). Assim, como pode-se ver no gráfico da figura 2.5, apesar de existirem duas raízes positivas,

$$R_1 < \frac{-\alpha r_S}{r_R - r_S} \bar{N} \quad \text{e} \quad R_2 > \frac{-\alpha r_S}{r_R - r_S} \bar{N}$$

apenas uma, a menor raiz (R_1), representa um ponto solução do sistema 2.4 com as condições iniciais $S(0) = 1$ e $R(0) = 0$. Verificamos, no esboço do gráfico (figura 2.5) que a raiz R_2 é tal que a proporção $p_2 = \frac{R_2}{N_2} > V_c$ portanto não é ponto solução do sistema 2.4 com $S(0) = 1$ e $R(0) = 0$.

Quadro 2. Proporção R/N em uma população contendo um total de $\bar{N} = 10^6$ propágulos, para várias taxas aparentes de infecção e frequências de fluxo de sensíveis para resistentes.

	$\alpha = 10^{-5}$	$\alpha = 10^{-8}$
$r_S = r_R^*$	$R = 138.1$	$R = 0.1381$
$r_S > r_R^{**}$	$R = 74.8$	$R = 0.0748$
$r_S < r_R^{***}$	$R = 327.5$	$R = 0.327$

* $r_S = r_R = 0.2$

** $r_S = 0.2, r_R = 0.18$

*** $r_S = 0.18, r_R = 0.2$

Quando $r_R = r_S(1 - \alpha)$ a equação 2.8 torna-se

$$\frac{dN}{N} = \frac{(r_R - r_S)x + r_S}{-(r_R - r_S)(x - 1)^2} dx \quad (2.12)$$

cuja solução agora é:

$$\frac{((1 - \alpha)/\alpha)x}{(1 - x)} = \ln N + \ln(x - 1). \quad (2.13)$$

Com exceção do caso $r_S = r_R$, feito o estudo gráfico da região contendo os zeros de 2.11 e 2.13, o cálculo das raízes é obtido numericamente, utilizando a rotina do método de Newton-Raphson implementada no *Mathematica*.

Afim de que possamos simular o crescimento das subpopulações tomando os parâmetros de taxa aparente de infecção para retratar a taxa com a qual as subpopulações irão se desenvolver em condições específicas, vamos usar o modelo sob o ponto de vista epidemiológico. Assim as variáveis S e R se referirão às lesões causadas por biótipos sensíveis e resistentes.

Para cada combinação patógeno/hospedeiro/ambiente, a relação entre o número de propágulos com o tamanho da área de tecido vegetal lesionado ou com a proporção da área lesionada em uma folha, planta ou plantação, deve ser estimada para que se possa calcular a proporção inicial de resistentes em uma infecção a ser tratada.

Supondo por exemplo que 10^6 propágulos correspondem a uma proporção infectada de 1%, poderemos saber naquele instante qual a proporção de área lesionada devido à infecção por propágulos sensíveis e resistentes e a partir daí prever o comportamento das subpopulações sob diferentes programas de controle.

Capítulo III

O efeito dos fungicidas na dinâmica populacional de linhagens sensível e resistente

Para se impedir o desenvolvimento de diferentes espécies de fungos nas mais diversas lavouras, existem atualmente no mercado inúmeros produtos sendo comercializados.

Os fungicidas são classificados, de uma maneira geral, como fungicidas protetores (convencionais) ou sistêmicos. Os protetores são produtos que agem inibindo vários processos metabólicos vitais do fungo e constituem os primeiros produtos químicos usados na agricultura. Recebem a denominação de protetores pois atuam formando uma camada barreira sobre a superfície da planta, impedindo o estabelecimento de propágulos patogênicos.

Os fungicidas sistêmicos possuem um modo de ação seletivo. Agem segundo princípios ativos diferentes, cada ingrediente ativo tendo um processo alvo específico, como por exemplo, interferir na síntese de proteínas ou de esteróis ou ainda de ácidos nucleicos, interferir na produção de energia, na permeabilidade celular, na mitose, etc. [13]. Pelo fato de serem específicos podem ser absorvidos pelo tecido da planta sem causar fitotoxicidade. Apesar das inúmeras vantagens que o caráter específico confere a estes fungicidas, maior eficiência, maior persistência e efeito curativo, entre outras, há a grande desvantagem do aumento da chance de desenvolvimento de resistência. Uma simples mutação em um gene pode conferir o caráter resistente.

O mecanismo de resistência adquirido pela célula fúngica ao produto sistêmico pode ser o de não permitir que o produto atinja o sítio de ação ou o de modificar diretamente o sítio alvo sensível ([13],[16]). Apesar de nem sempre se saber com exatidão os mecanismos envolvidos, alguns casos já são bem entendidos, como por exemplo os benzimidazóis, fungicidas sistêmicos controladores de importantes doenças vegetais. Os fungicidas deste grupo interferem na mitose e uma mutação em um único ou poucos genes relacionados com a formação do fuso mitótico é responsável pelo carácter resistente em várias espécies [26] .

Neste capítulo, será apresentado um modelo do desenvolvimento de duas subpopulações de fungos, a sensível e a resistente, sob ação de fungicida seletivo que intervenha em algum processo do crescimento e cuja resistência seja adquirida através de simples mutação monogênica. Será mostrado também o que ocorre quando se usa, juntamente com o fungicida seletivo, um outro do tipo convencional aplicado de forma alternada ou em mistura.

Como muitas vezes o surgimento de linhagens resistentes não é observado nos primeiros anos de uso de um fungicida, mas aparece subitamente após alguns anos de aplicação, o programa desenvolvido para calcular o tamanho das subpopulações sob diversas estratégias de controle, permitirá também que se descreva o comportamento após a aplicação contínua ao longo de várias colheitas.

III.1 Eficácia e persistência dos fungicidas

Para que se possa descrever a dinâmica populacional de fungos sensíveis e resistentes em uma área tratada com fungicida, é necessário, em primeiro lugar, conhecer a relação entre a concentração do fungicida presente e a magnitude do efeito causado por esta concentração.

A maneira com a qual os fungos fitopatogênicos reagem a diferentes concentrações de fungicidas é um fato amplamente estudado. A resposta dos microorganismos aos produtos químicos tem um comportamento típico: o efeito de inibição aumenta com o aumento da dose até um patamar máximo que corresponde a um nível de saturação e há uma região onde um pequeno acréscimo na dose ocasiona grande aumento de inibição.

Uma das funções usadas em farmacodinâmica para descrever este comportamento é uma equação do tipo ([20]),

$$\text{efeito} = \frac{\text{efeito}_{Max} * C}{K_n + C} \quad (3.1)$$

onde: C é a concentração do produto usado e K_n é a concentração na qual o produto é meio-maximamente eficaz, chamado também de EC_{50} .

Em se tratando de fungos fitopatogênicos, estudos realizados para se determinar o grau de inibição causado por uma dose x são feitos através de sucessivos experimentos. Placas com meio de cultura ou folhas de plantas saudáveis, contendo crescentes doses de fungicidas são inoculadas com o fungo. O desenvolvimento do fungo é comparado com o crescimento observado na placa ou folha, livres do fungicida (placas controle). Com os pontos, porcentagem de inibição versus concentração, é possível ajustar a curva dose resposta para aquela combinação fungo/fungicida [19].

Curvas logísticas, assim como algumas outras curvas, têm sido usadas como curvas dose-resposta [3, 22, 30] já que apresentam um comportamento similar à curva 3.1. Apesar de não haver um significado biológico explícito nos parâmetros, como é o caso da equação anterior, o modelo logístico será adotado neste trabalho. Usaremos uma função de eficácia na forma normalizada, na qual a eficácia máxima é 1 (100 %), dada por

$$\text{eficácia}(t) = \frac{1}{1 + \beta e^{-\lambda \log C(t)}}$$

onde β e λ são os parâmetros característicos da curva dose-resposta para a combinação fungo-fungicida em questão e a função da concentração $C(t)$ tem queda exponencial.

O tempo de exposição ao fungicida e a sua concentração em cada instante t , são fatores importantes na modelagem da dinâmica sob ação de fungicidas. Produtos persistentes ocasionarão forte pressão de seleção, fungicidas facilmente lixiviados não.

O decaimento da quantidade ativa de fungicida entre duas pulverizações é modelado por muitos autores, como uma exponencial negativa com taxa constante [30, 35, 43]. Vários estudos mostram que a queda exponencial é uma boa aproximação para a dinâmica de muitos pesticidas usados [10, 39].

A medida da velocidade de decaimento é dada em geral pelo parâmetro “tempo de

meia vida (T_{mv})” que corresponde ao tempo gasto para que a concentração seja a metade da concentração inicial (C_0) aplicada.

A função da concentração da dose é

$$C(t) = C_0 e^{-\left(\frac{\ln 2}{T_{mv}} t\right)}$$

Os fungicidas sistêmicos são, em geral, mais tenazes do que os fungicidas convencionais, pelo fato de serem parcialmente absorvidos pelo tecido da planta [37].

III.2 O modelo com um fungicida

Na presença do fungicida o crescimento dos propágulos sensíveis é diminuído. A redução é dada por um fator que depende da eficácia do produto aplicado e a eficácia, por sua vez, é função da concentração do fungicida presente em um dado instante t . Quando a eficácia é nula não há redução do crescimento ($f(t) = 1$) e quando é máxima (eficácia =1) a inibição é total não havendo crescimento.

O fator de redução $f(t)$ é dado por

$$f(t) = (1 - \text{eficácia}(t))$$

Por enquanto, vamos assumir que a subpopulação mutante é completamente resistente ao fungicida. Esta consideração é razoável apenas quando as concentrações aplicadas não são excessivamente altas (consideramos valores excessivamente altos aqueles muito maiores que o EC_{90} da população sensível). O comportamento sob altíssimas doses será também abordado posteriormente nas simulações.

Convém ressaltar que no modelo a taxa de transferência α não se altera na presença de fungicidas pois o fluxo de propágulos sensíveis para resistentes na presença de fungicidas é idêntico àquele sem os fungicidas já que os produtos comercialmente usados não são mutagênicos.

Cada nova pulverização representa uma perturbação no sistema. O comportamento das subpopulações no meio com fungicida fica sendo,

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = r_S f(t) S(1 - S - R) - \alpha r_S f(t) S(1 - S - R) \\ \frac{dR}{dt} = r_R R(1 - R - S) + \alpha r_S f(t) S(1 - S - R) \end{cases} \quad (3.2)$$

$kT < t \leq (k + 1)T \quad k = 0, 1, 2, \dots, n \quad n = \text{número de aplicações}$

$T = \text{intervalo entre as aplicações.}$

e

$$f(t) = \left(1 - \frac{1}{1 + \beta e^{-\lambda \log(C(t-kT))}} \right)$$

III.3 O modelo com o uso alternado de dois fungicidas

O uso de um fungicida convencional usado em alternadas aplicações com o fungicida sistêmico é uma prática aconselhada para diminuir a pressão de seleção. Ao assumirmos que as linhagens sensível e resistente respondem de forma similar ao fungicida protetor e ainda que o intervalo entre duas pulverizações é constante, temos o seguinte sistema diferencial,

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = r_S f_{S_i}(t) S(1 - S - R) - \alpha r_S f_{S_i}(t) S(1 - S - R) \\ \frac{dR}{dt} = r_R f_{R_i}(t) R(1 - R - S) + \alpha r_S f_{S_i}(t) S(1 - S - R) \end{cases} \quad (3.3)$$

para $kT < t < (k + 1)T, \quad k = 0, 1, 2, \dots, n.$

Quando k é par ($i = 1$)

$$f_{S_1}(t) = \left(1 - \frac{1}{1 + \beta_1 e^{-\lambda_1 \log(C(t-kT))}}\right)$$

$$f_{R_1}(t) = 1$$

onde β_1 e λ_1 são os parâmetros da curva dose-resposta do fungo sensível com o fungicida sistêmico.

Quando k é ímpar ($i = 2$)

$$f_{S_2}(t) = \left(1 - \frac{1}{1 + \beta_2 e^{-\lambda_2 \log(C(t-kT))}}\right)$$

$$f_{R_2}(t) = \left(1 - \frac{1}{1 + \beta_2 e^{-\lambda_2 \log(C(t-kT))}}\right)$$

onde β_2 e λ_2 são os parâmetros da curva eficácia do fungicida convencional sobre sensíveis e resistentes.

III.4 O modelo com a mistura de dois fungicidas

Misturas contendo uma combinação de um fungicida sistêmico com outro de ação inespecífica são feitas em campo pelo agricultor visando diminuir a pressão de seleção [38, 55]. Apesar do uso ser muito indicado não se pode generalizar esta estratégia como a solução ideal. Cada combinação tem características próprias e a resistência deve ainda ser controlada.

Lalancette *et al.* [41] estudando o efeito da mistura de benomyl (fungicida sistêmico) com o fungicida manconzeb (convencional) chamaram a atenção que mesmo com a aplicação de mistura houve problema de resistência. Os autores sugeriram que isto se deve a maior persistência do fungicida sistêmico, fazendo com que a população de fungos fique um período de tempo exposta somente ao produto seletivo. Os autores verificaram ainda, analisando os resultados de 2 anos consecutivos de experimentos, que abaixar a concentração do fungicida de risco na mistura era mais vantajoso para controlar a resistência do que aumentar a concentração do fungicida convencional com a desvantagem porém de

maior incidência da doença. Na verdade, o sucesso de uma ou outra estratégia depende de muitos fatores e a modelagem norteia a escolha da melhor alternativa.

O estudo da dinâmica das subpopulações sensível e resistente com o uso de misturas é complexo. Uma das maiores dificuldades está talvez em se predizer a eficácia de uma mistura. Alguns trabalhos, como o livro de Finney [22] e o artigo de Cohen e Levy [12] tratam do assunto.

Genericamente se diz que a ação biológica de uma mistura pode ser igual (aditiva), menor (antagonista) ou maior (sinérgica) que o efeito combinado dos compostos agindo em separado [12]. Quando os produtos agem segundo princípios ativos diferentes e independentes uns dos outros, o efeito final é equivalente à resposta devido a um fungicida acrescido do efeito causado pelo outro produto (ação aditiva). Se o efeito de A é o de reduzir o crescimento por um fator f_A e o efeito de B é o de reduzir por um fator f_B então o efeito final é a combinação dos 2 efeitos:

$$f_{mis_{AB}} = f_A * f_B.$$

Apesar da ocorrência de ação sinérgica não ser rara [52] trataremos neste trabalho apenas do caso de ação independente. Com exceção do modelo de Levy *et al.* [42], que trata a ação da mistura de uma forma mais genérica, todos os modelos [30, 36, 53] até agora discutidos descrevem a ação de dois produtos em combinação como sendo independentes.

O sistema de equações diferenciais que descreve as subpopulações na presença de mistura é portanto o seguinte :

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = r_S f_{S_{mis}}(t) S(1 - S - R) - \alpha r_S f_{S_{mis}}(t) S(1 - S - R) \\ \frac{dR}{dt} = r_R f_{R_{mis}}(t) R(1 - R - S) + \alpha r_S f_{S_{mis}}(t) S(1 - S - R) \end{cases} \quad (3.4)$$

para $kT < t < (k + 1)T$

onde

$$f_{S_{mis}} = (1 - \text{eficáciaA}(t))(1 - \text{eficáciaB}(t))$$

$$f_{R_{mis}} = (1 - \text{eficáciaB}(t)).$$

Vamos considerar, novamente, que a resistência é total apenas até uma determinada dosagem. Para dose altas (maiores que 100 vezes o EC_{90} da população sensível) verifica-se, através da curva dose-resposta da linhagem resistente, que há uma certa inibição.

O uso de um outro fungicida sistêmico com princípio ativo diferente daquele inicialmente usado também é aconselhado para diminuir a ocorrência de resistentes ao primeiro fungicida [38]. Se por ventura existir um produto seletivo capaz de atuar sobre o resistente, é necessário monitorar o seu uso para que o surgimento de propágulos duplamente resistentes não se torne um novo problema. O aparecimento de linhagens duplamente resistentes em campo foi relatado pela primeira vez, no Brasil, por Ghini [28].

III.5 Simulações

A fim de verificar o comportamento de diferentes estratégias de aplicação sob diferentes dosagens, um programa foi implementado no software *Mathematica*. O programa é estruturado de forma que a cada nova aplicação de fungicida a solução de 3.2, 3.3 e de 3.4 é calculada para condições iniciais dadas pelo tamanho das subpopulações de sensíveis e resistente (S e R) no final do intervalo anterior. O tamanho inicial das subpopulações S_0 e R_0 em uma dada população \bar{N} , antes da 1ª pulverização, é fornecida pela solução da equação 2.11, obtida numericamente ou diretamente dado pelas relações 2.10 e 2.13.

É através da rotina *NDSolve* que as soluções das equações diferenciais 3.2, 3.3 e de 3.4 são obtidas. O *NDSolve* calcula as soluções numericamente empregando o método de Adams predictor corretor, de ordem de 1 a 12, para problemas não rígidos e o método de diferenciação regressiva, de ordem 1 a 5, para os problemas com equações rígidas [8]. A implementação do *NDSolve* é tal que não há necessidade de se saber de antemão se o problema é rígido ou não, já que existe uma rotina específica que detecta em que classe de métodos o sistema de equações diferenciais é mais eficientemente resolvido [44]. Os programas usados são mostrados no apêndice 2.

Estimados portanto os parâmetros para uma combinação fungo-fungicida-ambiente o programa permite que se compare, naquelas condições, o efeito de várias estratégias de aplicação. Apesar de certos parâmetros serem facilmente mensuráveis, o conhecimento de

outros não é evidente e somente hipóteses sobre estes tornam a simulação factível.

Tomamos, como exemplo ilustrativo, o problema da resistência de *Botrytis squamosa* a fungicidas do grupo dos benzimidazóis. Baseando-se em dados obtidos em laboratório por Ghini ([26]), simulamos a dinâmica das linhagens sensíveis e resistentes de *Botrytis squamosa* infestando culturas que se desenvolvem em estufas e tratadas pelos fungicidas sistêmico benomyl e o convencional captafol. Convém ressaltar que o estudo é apenas uma aproximação pois, como não dispomos de dados coletados em estufas, usamos os dados de laboratório. Alguns parâmetros são hipotéticos ou tomados por analogia de casos descritos na literatura.

Com o objetivo de simular situações de infestação rápida e infestação mais lenta, foram tomados valores de taxa aparente de infecção iguais a 0.2; 0.18 (10% menor que o valor 0.2) e 0.1; 0.09 (10% menor que o valor 0.1). Estas taxas, corresponderiam, na fase exponencial do crescimento, a uma duplicação em 3.5; 3.7; 7 e 7.7 dias, respectivamente. Ajustando uma curva logística sobre os dados de crescimento micelial em meio de cultura (normalizados), fornecidos por Ghini, obtém-se uma taxa $r = 0.84$. Esta taxa, bem mais elevada do que a adotada, corresponde apenas ao crescimento micelial no meio onde as condições são ideais. Os valores adotados são de infestações sobre uma cultura fictícia. Nos casos simulados usamos $r_S = r_R$ ou $r_S > r_R$ pois aparentemente o caso de mutantes resistentes mais adaptados que os sensíveis é mais raro [11, 26]. Foram tomadas alta ($\alpha = 10^{-5}$) e baixa ($\alpha = 10^{-8}$) freqüências de transferência de indivíduos sensíveis para resistentes .

As curvas de eficácia são provenientes do estudo de inibição sobre sensíveis e resistentes feitas por Ghini. Segundo a autora, a concentração de 1 ppm (1 parte por milhão) inibe consideravelmente o crescimento da linhagem sensível de *Botrytis squamosa* em meio de cultura. Hipotetizando que este seja o seu EC_{90} e que o $EC_{99} = 10ppm$ podemos obter, via transformação $z = \frac{\text{eficácia}}{1 - \text{eficácia}}$ os valores de β e λ da curva dose-resposta logística. A curva (benomyl sobre a linhagem sensível) neste caso é :

$$\text{eficácia}(t) = \frac{1}{1 + 0.1111e^{-2.3979 \log C(t)}} \quad (3.5)$$

O $EC_{50} = 0.12ppm$ e o $EC_{90} = 1.0ppm$.

Analisando os dados de inibição do benomyl sobre a linhagem resistente, a curva

ajustada é:

$$\text{eficácia}(t) = \frac{1}{1 + 0.489e^{-1.9628 \log C(t)}} \quad (3.6)$$

O $EC_{50} = 95.0ppm$ e o $EC_{90} = 1259ppm$.

O efeito do fungicida convencional (captafol) sobre os propágulos sensíveis e resistentes tem parâmetros $\beta = 3.2184$ e $\lambda = 1.96$, que corresponde a um $EC_{50} = 4.0ppm$ e o $EC_{90} = 52.0ppm$.

Para o tempo de meia vida do fungicida sistêmico e do fungicida convencional foram adotados os valores de 6 e 3 dias respectivamente. Realizamos inúmeras simulações, variando a dosagem de fungicida sistêmico e a estratégia de controle para uma grande combinação de fatores r_S , r_R e α . Simulamos também o uso de alternância do produto seletivo com o convencional (doses variadas para o sistêmico e dose de 50 ppm para o protetor) e o uso de mistura dos 2 produtos (com doses iguais à metade daquelas empregadas na alternância).

Os resultados são mostrados nos gráficos e tabelas a seguir.

Numa primeira etapa simulou-se o crescimento das linhagens sensível e resistente sob o efeito unicamente do fungicida sistêmico, aplicado repetidas vezes, com um intervalo de 15 dias entre as aplicações.

As concentrações adotadas foram de 1 ppm (i.e. igual ao EC_{90} da linhagem sensível), 10 ppm (10 vezes o EC_{90}) e 300 ppm (dose muitas vezes superior ao EC_{90} da subpopulação sensível).

A área de tecido vegetal lesionado total inicial foi sempre tomado como sendo igual a 1% de área total do tecido sadio do hospedeiro.

Os resultados colocados nos gráficos das páginas 62 a 73 foram obtidos resolvendo sucessivas vezes o sistema de equações diferenciais 3.1 e calculando, ao final de cada período de uma pulverização, o logaritmo da população total (N) e da subpopulação resistente (R) até que o equilíbrio fosse atingido. Considerou-se que o crescimento da linhagem resistente é parcialmente inibido com a dosagem de 300 ppm. O grau de inibição depende da curva de eficácia do benomyl sobre a linhagem resistente dada por 3.6.

Os gráficos são apresentados de acordo com o quadro a seguir.

Quadro 1. Numeração dos gráficos com os resultados das simulações do crescimento das subpopulações sensível e resistente, sob a aplicação de um fungicida sistêmico com várias dosagens

taxas aparentes de infecção	α	dose	número do gráfico	taxas aparentes de infecção	α	dose	número do gráfico
$r_S = r_R = 0.2$ ou $r_S = 0.2$ e $r_R = 0.18$	10^{-5}	1 ppm	1	baixas $r_S = r_R = 0.1$ ou $r_S = 0.1$ e $r_R = 0.09$	10^{-5}	1 ppm	7
		10 ppm	2			10 ppm	8
		300 ppm	3			300 ppm	9
	10^{-8}	1 ppm	4		10^{-8}	1 ppm	10
		10 ppm	5			10 ppm	11
		300 ppm	6			300 ppm	12

O segundo conjunto de simulações realizadas é mais abrangente pois além de permitir que se observe o efeito de variar as dosagens do fungicida sistêmico permite verificar o efeito de se alternar com o fungicida sistêmico um convencional e verificar o efeito do uso da mistura dos dois produtos.

Na aplicação de misturas adotou-se doses iguais à metade daquelas adotadas na alternância, de forma que, ao final de 2 períodos de pulverização, a concentração aplicada total de fungicida convencional e de fungicida sistêmico fossem as mesmas para ambas estratégias.

Nestas simulações, partiu-se de uma proporção de área de tecido vegetal lesionado de 0.01 para todos os 4 ciclos da cultura. A proporção de resistentes, em relação à população total na área inicial lesionada, foi calculada pelas relações 2.10 ou 2.11 para o 1º ciclo.

Adotou-se como proporção R/N no início da infestação do 2º, 3º e 4º ciclo, a mesma proporção R/N observada no final do ciclo imediatamente anterior, isto porque, considerou-se que o inóculo inicial de fungos fitopatogênicos em estufas depende do histórico da epidemia, no cultivo passado.

Os resultados colocados nas tabelas 1 a 6, nas páginas 74 a 81, mostram a proporção $p = R/N$ e a proporção da área vegetal lesionada ($Lf.$) no final de cada ciclo de 60 dias, o número de aplicações necessárias para que a subpopulação resistente ultrapasse

a subpopulação sensível (n_u) e o número de aplicações necessárias para que a população torne-se totalmente resistente (n_{tot}).

Ao se simular o efeito de diferentes dosagens do fungicida sistêmico considerou-se, primeiramente, que a resistência é total, mesmo na presença da alta dose de 300 ppm (Tabelas 1 e 2). Numa segunda etapa, sob o efeito de 300 ppm, assumiu-se que a subpopulação resistente é parcialmente inibida (Tabelas 1A e 2A).

Nas tabelas 3 e 4, mostra-se o efeito do uso alternado do fungicida sistêmico (benomyl a 1 ppm e a 10 ppm) com o fungicida convencional (captafol a 50 ppm).

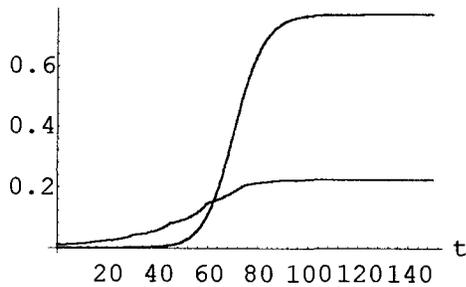
As tabelas 5 e 6 mostram os resultados observados quando se usa uma mistura de fungicida sistêmico (benomyl a 0.5 ppm e a 5 ppm) com um produto convencional (captafol a 25 ppm).

Subpopulações sensível (azul)
e resistente (vermelho)

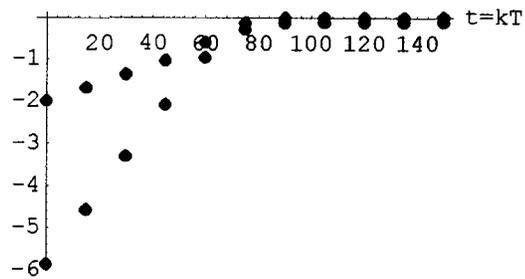
Logarítmo da população
total (preto) e da subpopulação
resistente (vermelho)

(a) $r_S=r_R=0.2$

Prop. de área lesionada

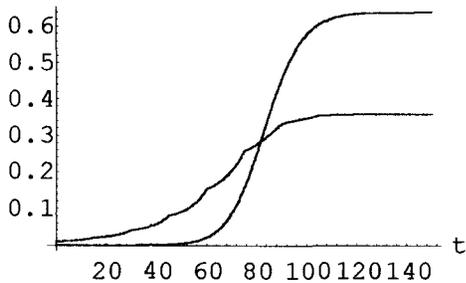


Log da Pop.

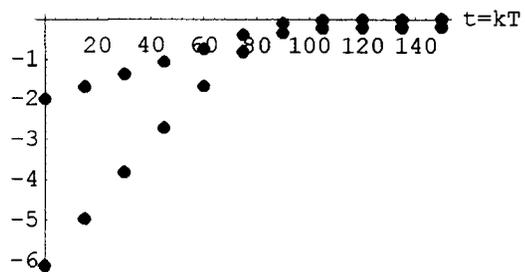


(b) $r_S=0.2, r_R=0.18$

Prop. de área lesionada



Log da Pop.



GRÁFICOS 1 (a,b). Crescimento das subpopulações sensível e resistente (gráficos da esquerda) e evolução da subpopulação resistente em relação à evolução da população total (gráficos da direita) sob o efeito de repetidas aplicações de um fungicida sistêmico, com intervalos de 15 dias entre as aplicações.

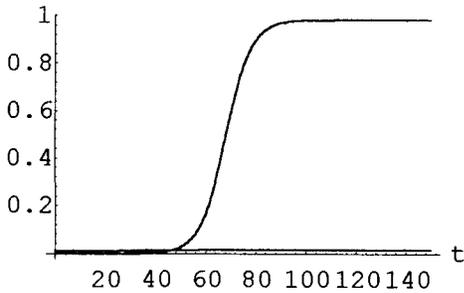
Infecção rápida (taxas aparentes de infecção da linhagens sensível r_S e resistente r_R dadas nos gráficos). Dose = 1 ppm e $\alpha = 10^{-5}$.

Subpopulações sensível (azul)
e resistente (vermelho)

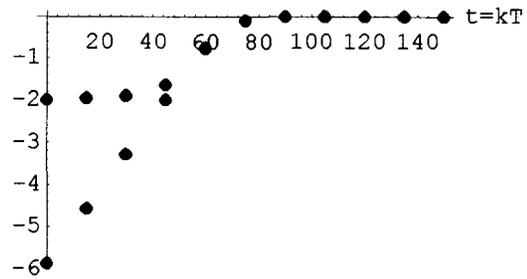
Logarítmo da população
total (preto) e da subpopulação
resistente (vermelho)

(a) $r_S=r_R=0.2$

Prop. de área lesionada

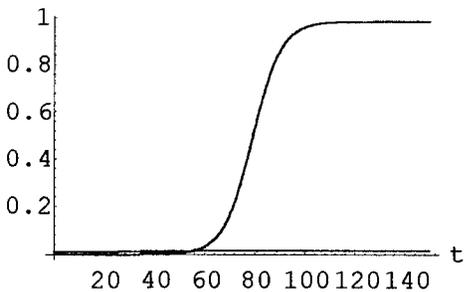


Log da Pop.

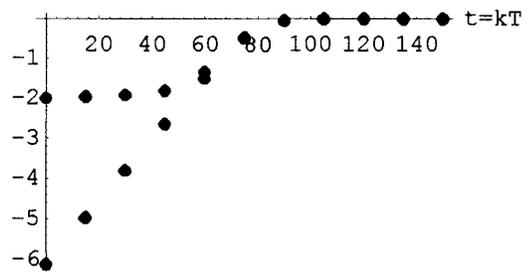


(b) $r_S=0.2, r_R=0.18$

Prop. de área lesionada



Log da Pop.



GRÁFICOS 2 (a,b). Crescimento das subpopulações sensível e resistente (gráficos da esquerda) e evolução da subpopulação resistente em relação à evolução da população total (gráficos da direita) sob o efeito de repetidas aplicações de um fungicida sistêmico, com intervalos de 15 dias entre as aplicações.

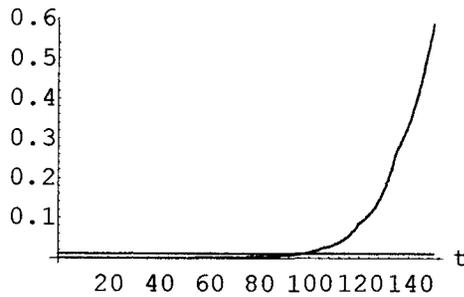
Infecção rápida (taxas aparentes de infecção das linhagens sensível r_s e resistente r_R dadas nos gráficos). Dose = 10 ppm e $\alpha = 10^{-5}$.

Subpopulações sensível (azul)
e resistente (vermelho)

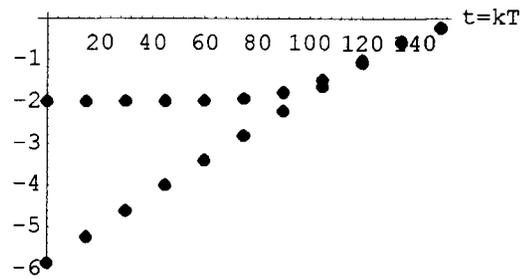
Logaritmo da população
total (preto) e da subpopulação
resistente (vermelho)

(a) $r_S=r_R=0.2$

Prop. de área lesionada

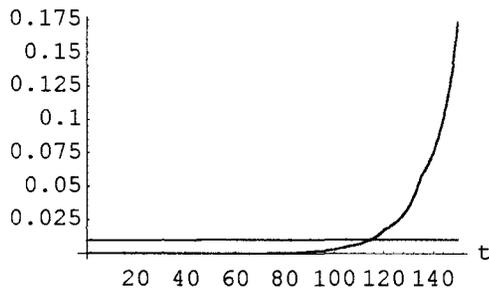


Log da Pop.

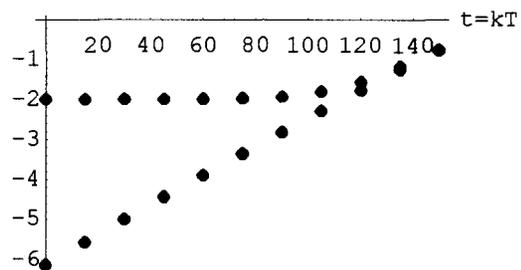


(b) $r_S=0.2, r_R=0.18$

Prop. de área lesionada



Log da Pop.



GRÁFICOS 3 (a,b). Crescimento das subpopulações sensível e resistente (gráficos da esquerda) e evolução da subpopulação resistente em relação à evolução da população total (gráficos da direita) sob o efeito de repetidas aplicações de um fungicida sistêmico, com intervalos de 15 dias entre as aplicações.

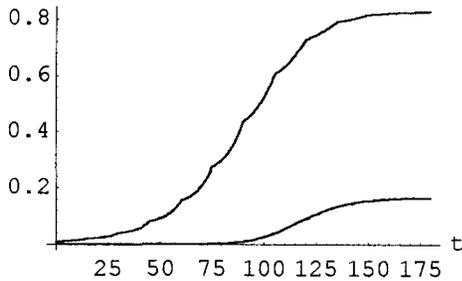
Infecção rápida (taxas aparentes de infecção das linhagens sensível r_S e resistente r_R dadas nos gráficos). Dose = 300 ppm e $\alpha = 10^{-5}$.

Subpopulações sensível (azul)
e resistente (vermelho)

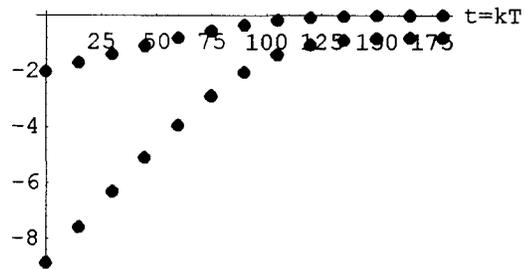
Logarítmo da população
total (preto) e da subpopulação
resistente (vermelho)

(a) $r_S=r_R=0.2$

Prop. de área lesionada

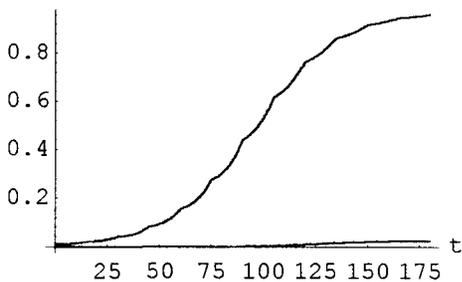


Log da Pop.

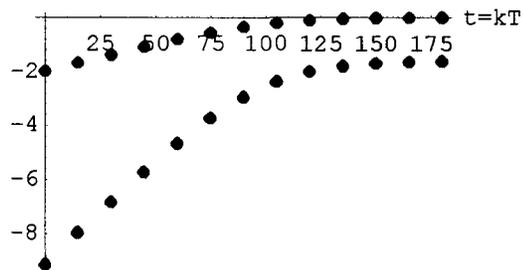


(b) $r_S=0.2, r_R=0.18$

Prop. de área lesionada



Log da Pop.



GRÁFICOS 4 (a,b). Crescimento das subpopulações sensível e resistente (gráficos da esquerda) e evolução da subpopulação resistente em relação à evolução da população total (gráficos da direita) sob o efeito de repetidas aplicações de um fungicida sistêmico, com intervalos de 15 dias entre as aplicações.

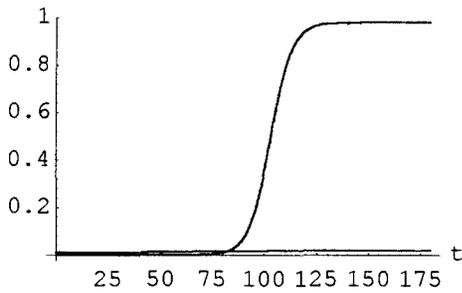
Infecção rápida (taxas aparentes de infecção das linhagens sensível r_s e resistente r_R dadas nos gráficos). Dose = 1 ppm e $\alpha = 10^{-8}$.

Subpopulações sensível (azul)
e resistente (vermelho)

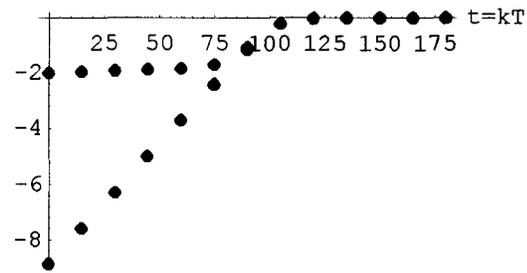
Logarítmo da população
total (preto) e da subpopulação
resistente (vermelho)

(a) $r_S=r_R=0.2$

Prop. de área lesionada

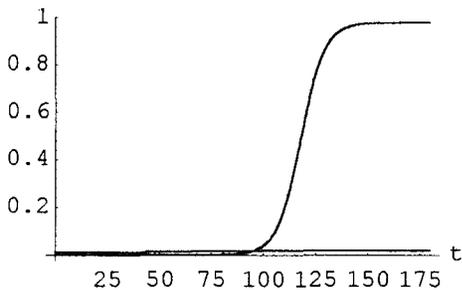


Log da Pop.

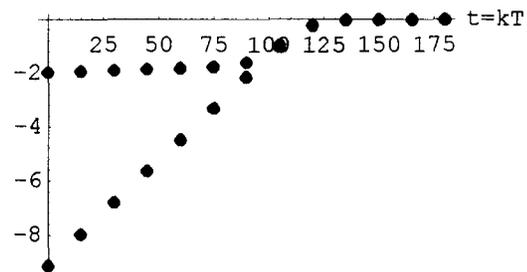


(b) $r_S=0.2, r_R=0.18$

Prop. de área lesionada



Log da Pop.



GRÁFICOS 5 (a,b). Crescimento das subpopulações sensível e resistente (gráficos da esquerda) e evolução da subpopulação resistente em relação à evolução da população total (gráficos da direita) sob o efeito de repetidas aplicações de um fungicida sistêmico, com intervalos de 15 dias entre as aplicações.

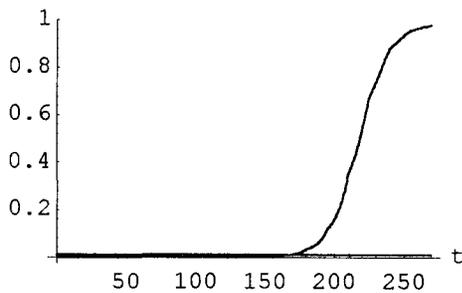
Infecção rápida (taxas aparentes de infecção das linhagens sensível r_S e resistente r_R dadas nos gráficos). Dose = 10 ppm e $\alpha = 10^{-8}$.

Subpopulações sensível (azul)
e resistente (vermelho)

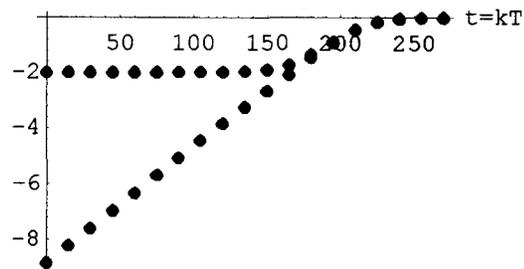
Logarítmo da população
total (preto) e da subpopulação
resistente (vermelho)

(a) $r_S=r_R=0.2$

Prop. de área lesionada

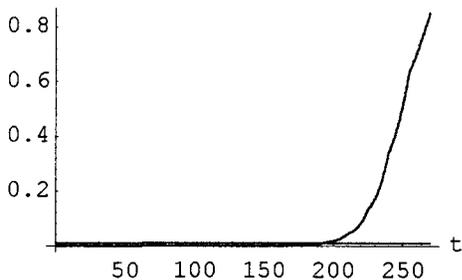


Log da Pop.

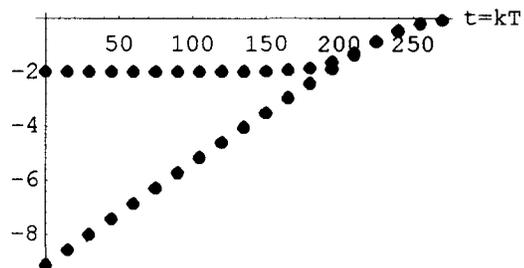


(b) $r_S=0.2, r_R=0.18$

Prop. de área lesionada



Log da Pop.



GRÁFICOS 6 (a,b). Crescimento das subpopulações sensível e resistente (gráficos da esquerda) e evolução da subpopulação resistente em relação à evolução da população total (gráficos da direita) sob o efeito de repetidas aplicações de um fungicida sistêmico, com intervalos de 15 dias entre as aplicações.

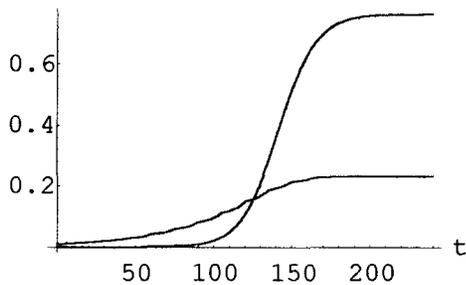
Infecção rápida (taxas aparentes de infecção das linhagens sensível r_S e resistente r_R dadas nos gráficos). Dose = 300 ppm e $\alpha = 10^{-8}$.

Subpopulações sensível (azul)
e resistente (vermelho)

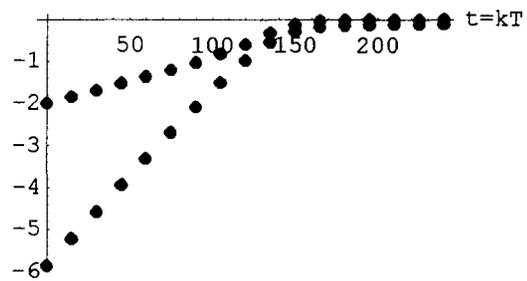
Logaritmo da população
total (preto) e da subpopulação
resistente (vermelho)

(a) $r_S=r_R=0.1$

Prop. de área lesionada

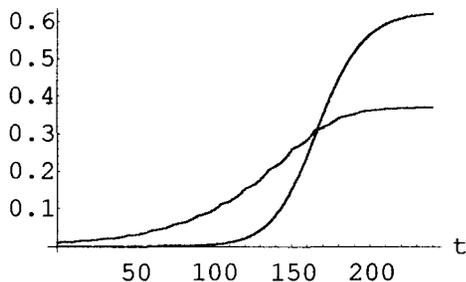


Log da Pop.

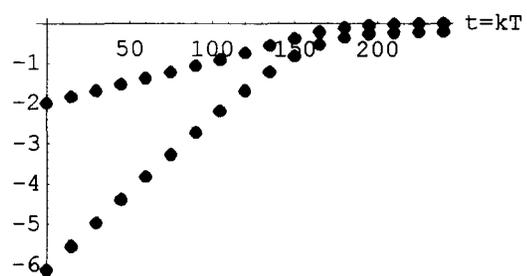


(b) $r_S=0.1, r_R=0.09$

Prop. de área lesionada



Log da Pop.



GRÁFICOS 7 (a,b). Crescimento das subpopulações sensível e resistente (gráficos da esquerda) e evolução da subpopulação resistente em relação à evolução da população total (gráficos da direita) sob o efeito de repetidas aplicações de um fungicida sistêmico, com intervalos de 15 dias entre as aplicações.

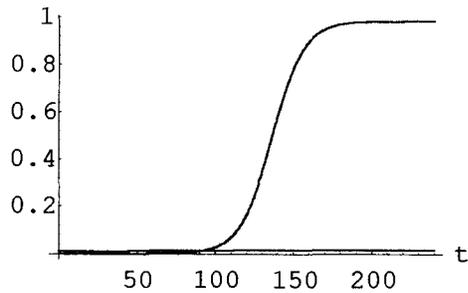
Infecção lenta (taxas aparentes de infecção das linhagens sensível r_S e resistente r_R dadas nos gráficos). Dose = 1 ppm e $\alpha = 10^{-5}$.

Subpopulações sensível (azul)
e resistente (vermelho)

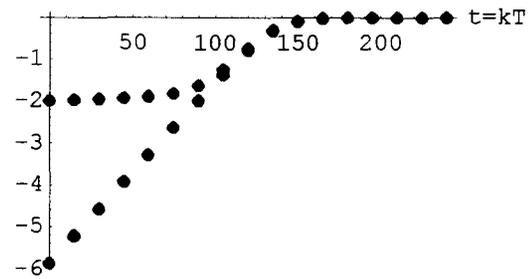
Logarítmo da população
total (preto) e da subpopulação
resistente (vermelho)

(a) $r_S=r_R=0.1$

Prop. de área lesionada

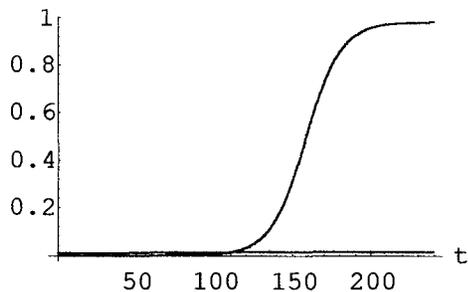


Log da Pop.

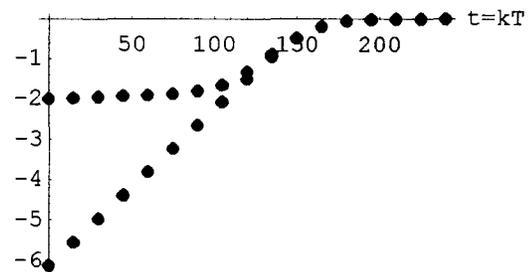


(b) $r_S=0.1, r_R=0.09$

Prop. de área lesionada



Log da Pop.



GRÁFICOS 8 (a,b). Crescimento das subpopulações sensível e resistente (gráficos da esquerda) e evolução da subpopulação resistente em relação à evolução da população total (gráficos da direita) sob o efeito de repetidas aplicações de um fungicida sistêmico, com intervalos de 15 dias entre as aplicações.

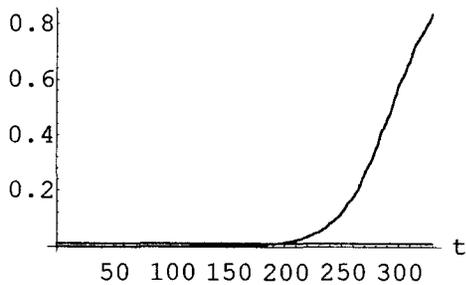
Infecção lenta (taxas aparentes de infecção das linhagens sensível r_S e resistente r_R dadas nos gráficos). Dose = 10 ppm e $\alpha = 10^{-5}$.

Subpopulações sensível (azul)
e resistente (vermelho)

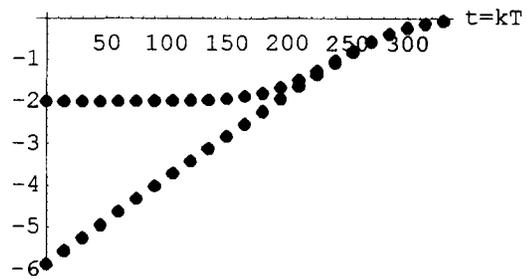
Logarítmo da população
total (preto) e da subpopulação
resistente (vermelho)

(a) $r_S=r_R=0.1$

Prop. de área lesionada

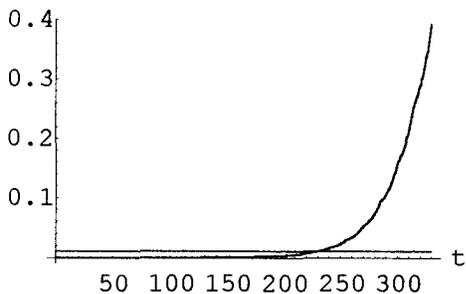


Log da Pop.

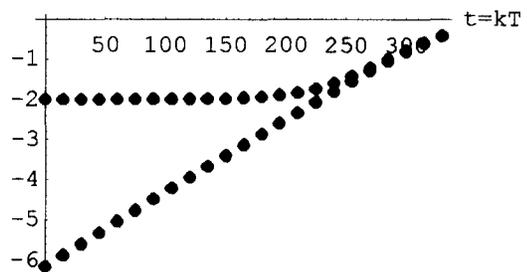


(b) $r_S=0.1, r_R=0.09$

Prop. de área lesionada



Log da Pop.



GRÁFICOS 9 (a,b). Crescimento das subpopulações sensível e resistente (gráficos da esquerda) e evolução da subpopulação resistente em relação à evolução da população total (gráficos da direita) sob o efeito de repetidas aplicações de um fungicida sistêmico, com intervalos de 15 dias entre as aplicações.

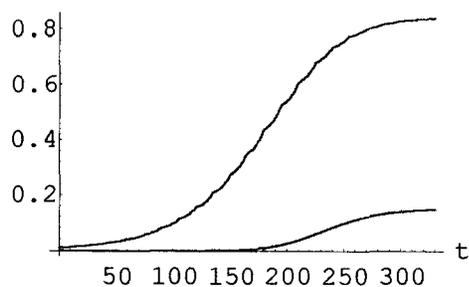
Infecção lenta (taxas aparentes de infecção das linhagens sensível r_s e resistente r_R dadas nos gráficos). Dose = 300 ppm e $\alpha = 10^{-5}$.

Subpopulações sensível (azul) e resistente (vermelho)

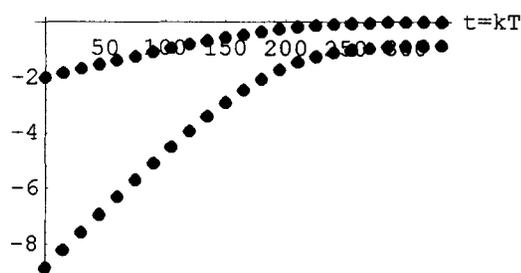
Logarítmo da população total (preto) e da subpopulação resistente (vermelho)

(a) $r_S=r_R=0.1$

Prop. de área lesionada

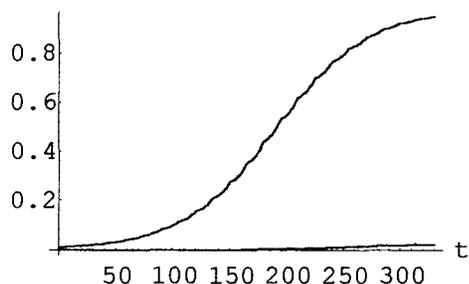


Log da Pop.

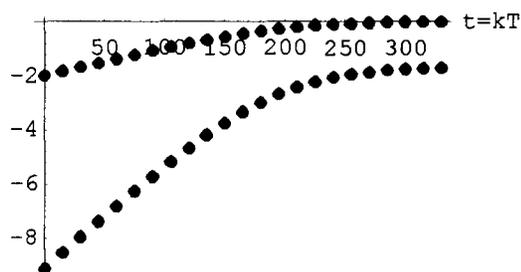


(b) $r_S=0.1, r_R=0.09$

Prop. de área lesionada



Log da Pop.



GRÁFICOS 10 (a,b). Crescimento das subpopulações sensível e resistente (gráficos da esquerda) e evolução da subpopulação resistente em relação à evolução da população total (gráficos da direita) sob o efeito de repetidas aplicações de um fungicida sistêmico, com intervalos de 15 dias entre as aplicações.

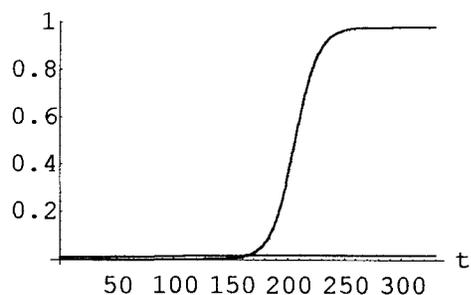
Infecção lenta (taxas aparentes de infecção das linhagens sensível r_S e resistente r_R dadas nos gráficos). Dose = 1 ppm e $\alpha = 10^{-8}$.

Subpopulações sensível (azul)
e resistente (vermelho)

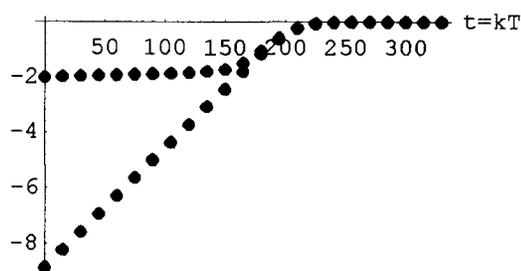
Logarítmo da população
total (preto) e da subpopulação
resistente (vermelho)

(a) $r_S=r_R=0.1$

Prop. de área lesionada

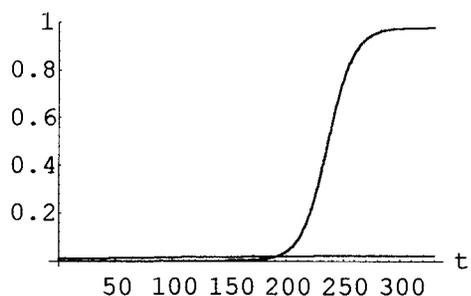


Log da Pop.

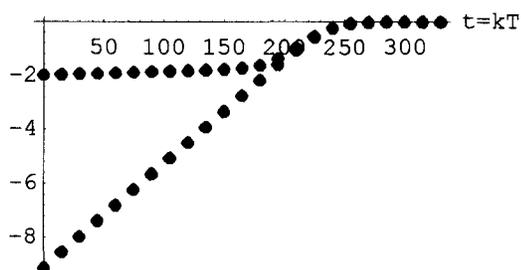


(b) $r_S=0.1, r_R=0.09$

Prop. de área lesionada



Log da Pop.



GRÁFICOS 11 (a,b). Crescimento das subpopulações sensível e resistente (gráficos da esquerda) e evolução da subpopulação resistente em relação à evolução da população total (gráficos da direita) sob o efeito de repetidas aplicações de um fungicida sistêmico, com intervalos de 15 dias entre as aplicações.

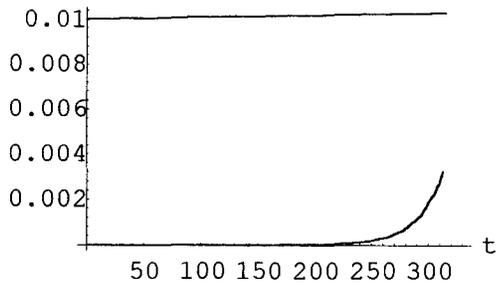
Infecção lenta (taxas aparentes de infecção das linhagens sensível r_s e resistente r_R dadas nos gráficos). Dose = 10 ppm e $\alpha = 10^{-8}$.

Subpopulações sensível (azul)
e resistente (vermelho)

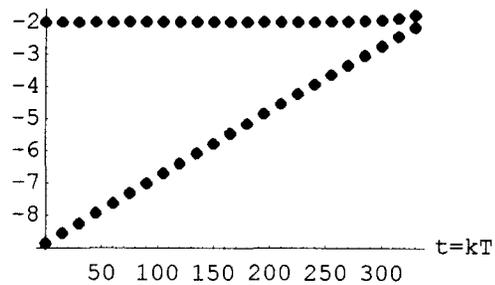
Logarítmo da população
total (preto) e da subpopulação
resistente (vermelho)

(a) $r_S=r_R=0.1$

Prop. de área lesionada

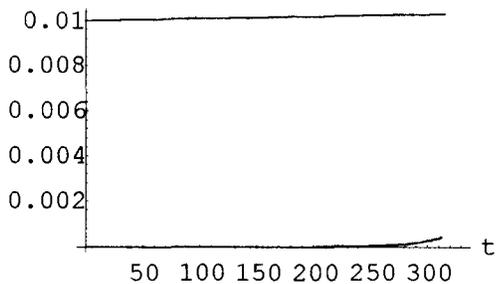


Log da Pop.

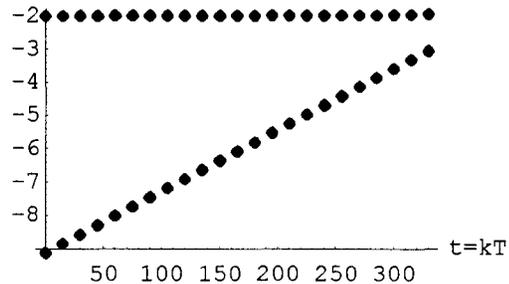


(b) $r_S=0.1, r_R=0.09$

Prop. de área lesionada



Log da Pop.



GRÁFICOS 12 (a,b). Crescimento das subpopulações sensível e resistente (gráficos da esquerda) e evolução da subpopulação resistente em relação à evolução da população total (gráficos da direita) sob o efeito de repetidas aplicações de um fungicida sistêmico, com intervalos de 15 dias entre as aplicações.

Infecção lenta (taxas aparentes de infecção das linhagens sensível r_s e resistente r_R dadas nos gráficos). Dose = 300 ppm e $\alpha = 10^{-8}$.

Tabela 1. Proporção (p) final de resistentes na população total e proporção final da área vegetal lesionada (Lf.) em 4 ciclos de cultura consecutivos, com uso de um fungicida sistêmico sob o efeito de diferentes dosagens. Infecção rápida ($r_S=r_R=0.2$ ou $r_S=0.2$ e $r_R=0.18$).

$$\alpha = 10^{-5}$$

Dose	r_S, r_R	1º ciclo	2º ciclo	3º ciclo	4º ciclo	$n_u^{(1)}$	$n_{tot}^{(2)}$
1 ppm	$r_S=r_R^{(3)}$	p= 0.42 Lf= 0.26	p= 0.98 Lf= 0.99	sem controle	sem controle	5	8
	$r_S > r_R$	p= 0.18 Lf= 0.12	p= 0.98 Lf= 0.95	sem controle	sem controle	6	9
10 ppm	$r_S = r_R$	p= 0.92 Lf= 0.18	p=0.99 Lf=0.99	sem controle	sem controle	4	5
	$r_S > r_R$	p= 0.69 Lf= 0.04	p= 0.99 Lf= 0.99	sem controle	sem controle	4	6
300 ppm	$r_S = r_R$	p= 0.95 Lf= 0.19	p= 0.99 Lf= 0.99	sem controle	sem controle	4	5
	$r_S > r_R$	p= 0.79 Lf=0.05	p= 0.99 Lf= 0.99	sem controle	sem controle	4	6

OBS: Quando $r_S=r_R=0.2$ a proporção inicial é de $1.38 * 10^{-4}$ e quando $r_S=0.2, r_R=0.18$ a proporção inicial é de $0.748 * 10^{-4}$

$$\alpha = 10^{-8}$$

Dose	r_S, r_R	1º ciclo	2º ciclo	3º ciclo	4º ciclo	$n_u^{(1)}$	$n_{tot}^{(2)}$
1 ppm	$r_S = r_R$	p= 0.0 Lf= 0.16	p= 0.75 Lf= 0.53	p= 0.99 Lf= 0.99	sem controle	8	10
	$r_S > r_R$	p= 0.0 Lf= 0.15	p= 0.2 Lf= 0.19	p= 0.96 Lf= 0.98	sem controle	9	11
10 ppm	$r_S = r_R$	p= 0.01 Lf=0.01	p= 0.98 Lf=0.95	sem controle	sem controle	6	8
	$r_S > r_R$	p= 10^{-3} Lf= 0.01	p= 0.97 Lf= 0.52	p= 0.99 Lf= 0.99	sem controle	7	9
300 ppm	$r_S = r_R$	p= 0.03 Lf= 0.01	p= 0.99 Lf=0.97	sem controle	sem controle	5	7
	$r_S > r_R$	p= 10^{-3} Lf= 0.01	p= 0.98 Lf=0.69	p= 0.99 Lf= 0.99	sem controle	6	8

OBS: Quando $r_S=r_R=0.2$ a proporção inicial é de $1.38 * 10^{-7}$ e quando $r_S=0.2, r_R=0.18$ a proporção inicial é de $0.748 * 10^{-7}$

- (1) n_u : número de aplicações necessárias para que a subpopulação resistente ultrapasse a sensível.
 (2) n_{tot} : número de aplicações necessárias para que a população total seja 100% resistente.
 (3) r_S, r_R : taxas aparentes de infecção de sensíveis e resistentes respectivamente.

Tabela 1A. Proporção (p) final de resistentes na população total e proporção final da área vegetal lesionada (Lf) em 4 ciclos de cultura consecutivos, com uso de um fungicida sistêmico sob o efeito de diferentes dosagens. Infecção rápida ($r_S=r_R=0.2$ ou $r_S=0.2$ e $r_R=0.18$).

Considera-se que sob a dosagem de 300ppm o fungicida inibe parcialmente a subpopulação resistente.

$$\alpha = 10^{-5}$$

Dose	r_S, r_R	1º ciclo	2º ciclo	3º ciclo	4º ciclo	$n_u^{(1)}$	$n_{tot}^{(2)}$
300 ppm	$r_S=r_R^{(3)}$	p= 0.04 Lf= 0.01	p= 0.89 Lf= 0.09	sem controle	sem controle	7	9
	$r_S > r_R$	p= 0.01 Lf=0.01	p= 0.63 Lf= 0.03	sem controle	sem controle	8	9

OBS: Quando $r_S=r_R=0.2$ a proporção inicial é de $1.38 * 10^{-4}$ e quando $r_S=0.2, r_R=0.18$ a proporção inicial é de $0.748 * 10^{-4}$

$$\alpha = 10^{-8}$$

Dose	r_S, r_R	1º ciclo	2º ciclo	3º ciclo	4º ciclo	$n_u^{(1)}$	$n_{tot}^{(2)}$
300 ppm	$r_S = r_R$	p= 10^{-5} Lf= 0.01	p= 0.01 Lf=0.01	p= 0.77 Lf= 0.04	p= 0.99 Lf=0.65	12	15
	$r_S > r_R$	p= 10^{-5} Lf= 0.01	p= 10^{-3} Lf=0.01	p= 0.27 Lf= 0.01	p= 0.97 Lf= 0.28	14	16

OBS: Quando $r_S=r_R=0.2$ a proporção inicial é de $1.38 * 10^{-7}$ e quando $r_S=0.2, r_R=0.18$ a proporção inicial é de $0.748 * 10^{-7}$

(1) n_u : número de aplicações necessárias para que a subpopulação resistente ultrapasse a sensível.

(2) n_{tot} : número de aplicações necessárias para que a população total seja 100% resistente.

(3) r_S, r_R : taxas aparentes de infecção de sensíveis e resistentes respectivamente.

Tabela 2. Proporção (p) final de resistentes na população total e proporção final da área vegetal lesionada (Lf.) em 4 ciclos de cultura consecutivos, com uso de um fungicida sistêmico sob o efeito de diferentes dosagens. Infecção lenta ($r_S=r_R=0.1$ ou $r_S=0.1$ e $r_R=0.09$).

$$\alpha = 10^{-5}$$

Dose	r_S, r_R	1ºano	2ºano	3ºano	4ºano	n_u	n_{tot}
1 ppm	$r_S=r_R^{(3)}$	p= 0.01 Lf= 0.04	p= 0.5 Lf=0.08	p= 0.97 Lf= 0.67	p= 0.99 Lf= 0.80	9	12
	$r_S > r_R$	p= 10^{-3} Lf= 0.04	p= 0.15 Lf= 0.05	p= 0.88 Lf= 0.26	p= 0.99 Lf= 0.66	10	14
10 ppm	$r_S = r_R$	p= 0.04 Lf=0.01	p= 0.92 Lf=0.15	p= 0.99 Lf= 0.79	p= 0.99 Lf=0.80	7	9
	$r_S > r_R$	p= 0.01 Lf= 0.01	p= 0.70 Lf= 0.04	p= 0.99 Lf=0.60	p= 0.99 Lf= 0.69	8	12
300 ppm	$r_S = r_R$	p= 0.05 Lf=0.01	p= 0.95 Lf=0.18	p= 0.99 Lf= 0.79	p= 0.99 Lf=0.80	7	9
	$r_S > r_R$	p= 0.02 Lf= 0.01	p= 0.78 Lf= 0.04	p= 0.99 Lf=0.63	p= 0.99 Lf= 0.69	8	12

OBS: Quando $r_S=r_R=0.1$ a proporção inicial é de $1.38 * 10^{-4}$ e quando $r_S=0.1, r_R=0.09$ a proporção inicial é de $0.748 * 10^{-4}$

$$\alpha = 10^{-8}$$

Dose	r_S, r_R	1ºano	2ºano	3ºano	4ºano	n_u	n_{tot}
1 ppm	$r_S = r_R$	p= 10^{-5} Lf= 0.04	p= 10^{-3} Lf= 0.04	p= 0.08 Lf= 0.04	p= 0.86 Lf=0.26	15	>16
	$r_S > r_R$	p= 10^{-6} Lf= 0.04	p= 10^{-4} Lf= 0.04	p= 10^{-3} Lf= 0.04	p= 0.28 Lf=0.06	>16	>16
10 ppm	$r_S = r_R$	p= 10^{-5} Lf=0.01	p= 0.01 Lf=0.01	p=0.81 Lf=0.06	p=0.99 Lf=0.77	12	13
	$r_S > r_R$	p= 10^{-5} Lf= 0.01	p= 10^{-3} Lf= 0.01	p= 0.29 Lf= 0.02	p= 0.98 Lf= 0.39	13	15
300 ppm	$r_S = r_R$	p= 10^{-5} Lf=0.01	p= 0.02 Lf=0.01	p=0.90 Lf=0.10	p=0.99 Lf=0.78	11	13
	$r_S > r_R$	p= 10^{-5} Lf= 0.01	p= 10^{-3} Lf= 0.01	p= 0.48 Lf= 0.02	p= 0.99 Lf= 0.51	13	15

OBS: Quando $r_S=r_R=0.1$ a proporção inicial é de $1.38 * 10^{-7}$ e quando $r_S=0.1, r_R=0.09$ a proporção inicial é de $0.748 * 10^{-7}$

- (1) n_u : número de aplicações necessárias para que a subpopulação resistente ultrapasse a sensível.
- (2) n_{tot} : número de aplicações necessárias para que a população total seja 100% resistente.
- (3) r_S, r_R : taxas aparentes de infecção de sensíveis e resistentes respectivamente.

Tabela 2A. Proporção (p) final de resistentes na população total e proporção final da área vegetal lesionada (Lf) em 4 ciclos de cultura consecutivos, com uso de um fungicida sistêmico sob o efeito de diferentes dosagens. Infecção lenta ($r_S=r_R=0.1$ ou $r_S=0.1$ e $r_R=0.09$).

Considera-se que sob a dosagem de 300ppm o fungicida inibe parcialmente a subpopulação resistente.

$$\alpha = 10^{-5}$$

Dose	r_S, r_R	1º ciclo	2º ciclo	3º ciclo	4º ciclo	$n_u^{(1)}$	$n_{tot}^{(2)}$
300 ppm	$r_S=r_R^{(3)}$	p= 10^{-3} Lf= 0.01	p= 0.04 Lf= 0.01	p= 0.37 Lf= 0.01	p= 0.89 Lf= 0.06	14	>16
	$r_S > r_R$	p= 10^{-3} Lf= 0.01	p= 0.01 Lf= 0.01	p= 0.12 Lf= 0.01	p= 0.62 Lf= 0.02	16	>16

OBS: Quando $r_S=r_R=0.1$ a proporção inicial é de $1.38 * 10^{-4}$ e quando $r_S=0.1, r_R=0.09$ a proporção inicial é de $0.748 * 10^{-4}$

$$\alpha = 10^{-8}$$

Dose	r_S, r_R	1º ciclo	2º ciclo	3º ciclo	4º ciclo	$n_u^{(1)}$	$n_{tot}^{(2)}$
300 ppm	$r_S = r_R$	p= 10^{-6} Lf= 0.01	p= 10^{-5} Lf= 0.01	p= 10^{-4} Lf= 0.01	p= 0.01 Lf= 0.01	>16	>16
	$r_S > r_R$	p= 10^{-6} Lf= 0.01	p= 10^{-5} Lf= 0.01	p= 10^{-4} Lf= 0.01	p= 10^{-3} Lf= 0.01	>16	>16

OBS: Quando $r_S=r_R=0.1$ a proporção inicial é de $1.38 * 10^{-7}$ e quando $r_S=0.1, r_R=0.09$ a proporção inicial é de $0.748 * 10^{-7}$

- (1) n_u : número de aplicações necessárias para que a subpopulação resistente ultrapasse a sensível.
- (2) n_{tot} : número de aplicações necessárias para que a população total seja 100% resistente.
- (3) r_S, r_R : taxas aparentes de infecção de sensíveis e resistentes respectivamente.

Tabela 3. Proporção(p) final de resistentes na população total e proporção final da área vegetal lesionada (Lf.) em 4 ciclos de cultura consecutivos, com uso de um fungicida sistêmico usado em **alternância** com um fungicida convencional (dose de 50ppm) sob o efeito de diferentes dosagens do fungicida seletivo. Infecção rápida ($r_S=r_R=0.2$ e $r_S=0.2$ e $r_R=0.18$)

$$\alpha = 10^{-5}$$

Dose	r_S, r_R	1º ciclo	2º ciclo	3º ciclo	4º ciclo	$n_u^{(1)}$	$n_{tot}^{(2)}$
1 ppm	$r_S = r_R^{(3)}$	p= 0.01 Lf= 0.05	p= 0.50 Lf= 0.09	p= 0.97 Lf= 0.69	p= 1.0 Lf= 0.81	9	11
	$r_S > r_R$	p= 10^{-3} Lf= 0.04	p= 0.15 Lf= 0.05	p= 0.87 Lf= 0.28	p= 0.99 Lf= 0.68	11	13
10 ppm	$r_S = r_R$	p= 0.04 Lf=0.01	p= 0.92 Lf=0.17	p=0.99 Lf=0.81	sem controle	8	9
	$r_S > r_R$	p= 10^{-3} Lf= 0.04	p= 0.69 Lf= 0.04	p= 0.99 Lf= 0.63	p= 0.99 Lf= 0.71	8	11

OBS: Quando $r_S=r_R=0.2$ a proporção inicial é de $1.38 * 10^{-4}$ e quando $r_S=0.2, r_R=0.18$ a proporção inicial é de $0.748 * 10^{-4}$

$$\alpha = 10^{-8}$$

Dose	r_S, r_R	1º ciclo	2º ciclo	3º ciclo	4º ciclo	$n_u^{(1)}$	$n_{tot}^{(2)}$
1 ppm	$r_S = r_R$	p= 10^{-5} Lf= 0.05	p= 10^{-3} Lf= 0.05	p= 0.08 Lf= 0.05	p=0.86 Lf= 0.28	12	16
	$r_S > r_R$	p= 10^{-6} Lf= 0.05	p= 10^{-4} Lf= 0.05	p= 10^{-3} Lf= 0.05	p= 0.28 Lf= 0.06	>16	>16
10 ppm	$r_S = r_R$	p= 10^{-5} Lf= 0.01	p= 0.01 Lf= 0.0	p= 0.81 Lf= 0.07	p=1.0 Lf= 0.78	12	13
	$r_S > r_R$	p= 10^{-5} Lf= 0.01	p= 10^{-4} Lf= 0.01	p= 0.29 Lf= 0.02	p= 1.0 Lf= 0.06	14	15

OBS: Quando $r_S=r_R=0.2$ a proporção inicial é de $1.38 * 10^{-7}$ e quando $r_S=0.2, r_R=0.18$ proporção inicial é de $0.748 * 10^{-7}$

- (1) n_u : número de aplicações necessárias para que a subpopulação resistente ultrapasse a sensível.
 (2) n_{tot} : número de aplicações necessárias para que a população total seja 100% resistente.
 (3) r_S, r_R : taxas aparentes de infecção de sensíveis e resistentes respectivamente.

Tabela 4. Proporção(p) final de resistentes na população total e proporção final da área vegetal lesionada (Lf.) em 4 ciclos de cultura consecutivos, com uso de um fungicida sistêmico usado em **alternância** com um fungicida convencional (dose de 50ppm) sob o efeito de diferentes dosagens do fungicida seletivo. Infecção baixa ($r_S=r_R=0.1$ e $r_S=0.1$ e $r_R=0.09$)

$$\alpha = 10^{-5}$$

Dose	r_S, r_R	1ºano	2ºano	3ºano	4ºano	n_u	n_{tot}
1 ppm	$r_S = r_R$ ⁽³⁾	p= 10^{-3} Lf= 0.06	p= 0.01 Lf= 0.06	p= 0.1 Lf= 0.06	p= 0.48 Lf= 0.1	>16	>16
	$r_S > r_R$	p= 10^{-4} Lf= 0.06	p= 10^{-3} Lf= 0.06	p= 0.02 Lf= 0.06	p= 0.1 Lf= 0.06	>16	>16
10 ppm	$r_S = r_R$	p= 10^{-3} Lf=0.03	p= 0.04 Lf=0.03	p= 0.42 Lf= 0.05	p= 0.91 Lf= 0.21	14	16
	$r_S > r_R$	p= 10^{-4} Lf= 0.03	p= 0.01 Lf= 0.03	p= 0.11 Lf= 0.03	p= 0.59 Lf= 0.06	16	>16

OBS: Quando $r_S=r_R=0.1$ a proporção inicial é de $1.38 * 10^{-4}$ e quando $r_S=0.1, r_R=0.09$ a proporção inicial é de $0.748 * 10^{-4}$

$$\alpha = 10^{-8}$$

Dose	r_S, r_R	1ºano	2ºano	3ºano	4ºano	n_u	n_{tot}
1 ppm	$r_S = r_R$	p= 10^{-6} Lf= 0.06	p= 10^{-5} Lf= 0.06	p= 10^{-4} Lf= 0.06	p= 10^{-3} Lf= 0.06	>16	>16
	$r_S > r_R$	p= 10^{-7} Lf= 0.06	p= 10^{-6} Lf= 0.06	p= 10^{-5} Lf= 0.06	p= 10^{-4} Lf= 0.06	>16	>16
10 ppm	$r_S = r_R$	p= 10^{-6} Lf= 0.03	p= 10^{-5} Lf= 0.03	p= 10^{-4} Lf= 0.03	p= 0.01 Lf= 0.03	>16	>16
	$r_S > r_R$	p= 10^{-7} Lf= 0.03	p= 10^{-5} Lf= 0.03	p= 10^{-4} Lf= 0.03	p= 10^{-3} Lf= 0.03	>16	>16

OBS: Quando $r_S=r_R=0.1$ a proporção inicial é de $1.38 * 10^{-7}$ e quando $r_S=0.1, r_R=0.09$ a proporção inicial é de $0.748 * 10^{-7}$

- (1) n_u : número de aplicações necessárias para que a subpopulação resistente ultrapasse a sensível.
- (2) n_{tot} : número de aplicações necessárias para que a população total seja 100% resistente.
- (3) r_S, r_R : taxas aparentes de infecção de sensíveis e resistentes respectivamente.

Tabela 5. Proporção(p) final de resistentes na população total e proporção final da área vegetal lesionada (Lf.) em 4 ciclos de cultura consecutivos, com uso de um fungicida sistêmico usado em **mistura** com um fungicida convencional (dose de 25 ppm) sob o efeito de diferentes dosagens do fungicida seletivo. Infecção rápida ($r_S=r_R=0.2$ e $r_S=0.2$ e $r_R=0.18$)

$$\alpha = 10^{-5}$$

Dose	r_S, r_R	1º ciclo	2º ciclo	3º ciclo	4º ciclo	$n_u^{(1)}$	$n_{tot}^{(2)}$
0.5 ppm	$r_S = r_R^{(3)}$	$p = 10^{-3}$ Lf= 0.11	$p = 0.07$ Lf= 0.12	$p = 0.60$ Lf= 0.24	$p = 0.95$ Lf= 0.66	12	>16
	$r_S > r_R$	$p = 10^{-3}$ Lf= 0.11	$p = 0.01$ Lf= 0.11	$p = 0.15$ Lf= 0.13	$p = 0.68$ Lf= 0.27	16	>16
5 ppm	$r_S = r_R$	$p = 0.03$ Lf= 0.01	$p = 0.83$ Lf= 0.09	$p = 1.0$ Lf= 0.72	sem controle	8	9
	$r_S > r_R$	$p = 0.01$ Lf= 0.01	$p = 0.48$ Lf= 0.03	$p = 0.98$ Lf= 0.46	$p = 0.99$ Lf= 0.64	10	12

OBS: Quando $r_S=r_R=0.2$ a proporção inicial é de $1.38 * 10^{-4}$ e quando $r_S=0.2, r_R=0.18$ a proporção inicial é de $0.748 * 10^{-4}$

$$\alpha = 10^{-8}$$

Dose	r_S, r_R	1º ciclo	2º ciclo	3º ciclo	4º ciclo	$n_u^{(1)}$	$n_{tot}^{(2)}$
0.5 ppm	$r_S = r_R$	$p = 10^{-6}$ Lf= 0.11	$p = 10^{-5}$ Lf= 0.11	$p = 10^{-3}$ Lf= 0.11	$p = 0.03$ Lf= 0.11	>16	>16
	$r_S > r_R$	$p = 10^{-6}$ Lf= 0.11	$p = 10^{-5}$ Lf= 0.11	$p = 10^{-4}$ Lf= 0.11	$p = 10^{-3}$ Lf= 0.11	>16	>16
5 ppm	$r_S = r_R$	$p = 10^{-5}$ Lf= 0.01	$p = 10^{-3}$ Lf= 0.01	$p = 0.52$ Lf= 0.03	$p = 0.99$ Lf= 0.62	13	15
	$r_S > r_R$	$p = 10^{-6}$ Lf= 0.01	$p = 10^{-3}$ Lf= 0.01	$p = 0.10$ Lf= 0.02	$p = 0.91$ Lf= 0.15	15	16

OBS: Quando $r_S=r_R=0.2$ a proporção inicial é de $1.38 * 10^{-7}$ e quando $r_S=0.2, r_R=0.18$ a proporção inicial é de $0.748 * 10^{-7}$

- (1) n_u : número de aplicações necessárias para que a subpopulação resistente ultrapasse a sensível.
 (2) n_{tot} : número de aplicações necessárias para que a população total seja 100% resistente.
 (3) r_S, r_R : taxas aparentes de infecção de sensíveis e resistentes respectivamente.

Tabela 6. Proporção(p) final de resistentes na população total e proporção final da área vegetal lesionada (Lf.) em 4 ciclos de cultura consecutivos, com uso de um fungicida sistêmico usado em **mistura** com um fungicida convencional (dose de 25 ppm) sob o efeito de diferentes dosagens do fungicida seletivo. Infecção baixa ($r_S=r_R=0.1$ e $r_S=0.1$ e $r_R=0.09$)

$$\alpha = 10^{-5}$$

Dose	r_S, r_R	1ºano	2ºano	3ºano	4ºano	n_u	n_{tot}
0.5 ppm	$r_S = r_R^{(3)}$	p= 0.0 Lf= 0.03	p= 0.0 Lf= 0.03	p= 0.02 Lf= 0.03	p= 0.07 Lf= 0.03	>16	>16
	$r_S > r_R$	p= 0.0 Lf= 0.03	p= 0.0 Lf= 0.03	p= 0.0 Lf= 0.03	p=0.01 Lf= 0.03	>16	>16
5 ppm	$r_S = r_R$	p= 0.0 Lf=0.01	p= 0.03 Lf=0.01	p= 0.28 Lf= 0.02	p= 0.84 Lf= 0.05	14	>16
	$r_S > r_R$	p= 0.0 Lf= 0.01	p= 0.01 Lf= 0.01	p= 0.08 Lf= 0.01	p= 0.48 Lf= 0.01	>16	>16

OBS: Quando $r_S=r_R=0.1$ a proporção inicial é de $1.38 * 10^{-4}$ e quando $r_S=0.1, r_R=0.09$ a proporção inicial é de $0.748 * 10^{-4}$

$$\alpha = 10^{-8}$$

Dose	r_S, r_R	1ºano	2ºano	3ºano	4ºano	n_u	n_{tot}
0.5 ppm	$r_S = r_R$	p= 0.0 Lf= 0.03	p= 0.0 Lf= 0.03	p= 0.0 Lf= 0.03	p= 0.0 Lf= 0.03	>16	>16
	$r_S > r_R$	p= 10^{-7} Lf= 0.03	p= 10^{-6} Lf= 0.03	p= 10^{-6} Lf= 0.03	p= 10^{-5} Lf= 0.03	>16	>16
5 ppm	$r_S = r_R$	p= 0.0 Lf= 0.01	p= 0.0 Lf= 0.01	p= 0.0 Lf= 0.01	p= 0.0 Lf= 0.01	>16	>16
	$r_S > r_R$	p= 10^{-7} Lf= 0.01	p= 10^{-6} Lf= 0.01	p= 10^{-5} Lf= 0.01	p= 10^{-4} Lf= 0.01	>16	>16

OBS: Quando $r_S=r_R=0.1$ a proporção inicial é de $1.38 * 10^{-7}$ e quando $r_S=0.1, r_R=0.09$ a proporção inicial é de $0.748 * 10^{-7}$

- (1) n_u : número de aplicações necessárias para que a subpopulação resistente ultrapasse a sensível.
- (2) n_{tot} : número de aplicações necessárias para que a população total seja 100% resistente.
- (3) r_S, r_R : taxas aparentes de infecção de sensíveis e resistentes respectivamente.

III.5.1 Análise dos resultados numéricos

Comparando os resultados obtidos no primeiro conjunto de simulações verifica-se que:

- em 100% dos casos a população torna-se praticamente toda resistente sob o efeito do fungicida sistêmico com as dosagens de 10 ppm e 300ppm.
- o instante em que a subpopulação resistente ultrapassa a subpopulação sensível é levemente atrasado quando a adaptabilidade dos resistentes é menor do que a dos sensíveis (compare em todos os gráficos a letra (a) com a letra (b)).
- apesar de se assumir que a dose de 300 ppm inibe parcialmente o crescimento da linhagem resistente, ocasionando um atraso no aumento da subpopulação resistente, a proporção final de resistentes em relação à população total ao se atingir o equilíbrio é tão alta (compare, por exemplo, os gráficos 1 com 3) ou até mais alta (compare os gráficos 4 com 6) do que aquela verificada com o uso da dose de 1 ppm.
- o objetivo de retardar o processo de desenvolvimento da resistência é melhor alcançado abaixando-se as taxas aparentes de infecção do que alterando-se a dosagem aplicada (compare, por exemplo, os gráficos 2 com 1 e 2 com 8).
- frequências mais baixas de fluxo de sensíveis para resistentes implicam num melhor controle do desenvolvimento da resistência pois a proporção de resistentes na população total inicial é menor.

Analisando os resultados colocados nas tabelas 1 a 6, referentes a 2^a parte das simulações, verifica-se que:

- as maiores doses ocasionam a seleção mais rápida da linhagem resistente quando considera-se resistência total.
- ao se considerar que a subpopulação resistente não é inibida pela alta dosagem de 300 ppm, a diferença do tempo gasto para que a população torne-se totalmente resistente com o uso de 10 ppm e com o uso de 300 ppm é praticamente nula (compare, nas tabelas 1 e 2, o n_u e o n_{tot} com 10 ppm e 300 ppm).

- o efeito de se ter baixas taxas de infecção é maior sobre o atraso do desenvolvimento da subpopulação resistente do que se ter uma dosagem menor (compare nas tabelas 1 e 2, por exemplo, o n_{tot} de uma infestação com taxa aparente de infecção alta e doses 1 ppm e 10 ppm com o n_{tot} de uma infestação com baixa taxa e dose de 10 ppm).
- nas tabelas 1A e 2A, pode-se ver que, a dose de 300 ppm é aquela que mais atrasa o desenvolvimento de propágulos resistentes e mantém a população de área vegetal lesionada em níveis mais baixos com o uso apenas do fungicida seletivo, porém, após o 3º ciclo de uso, as estratégias “baixa dosagem” (1 ppm) e alta dosagem (300 ppm) se equivalem. No 4º ciclo há um aumento acelerado da infecção causado pela alta proporção de resistentes em ambas estratégias.
 - o uso da alternância e da mistura atrasam o aumento da subpopulação resistente. A mistura é, entre elas, a mais eficiente, pois mantém, no final do 4º ciclo, mais baixos os valores da proporção final R/N e da área vegetal lesionada.
 - o uso de mistura com baixas dosagens (0.5 ppm) e dosagens médias (5 ppm) do fungicida sistêmico é sempre superior (i.e. mantém as proporções R/N menores e as proporções de área vegetal lesionada menores) do que uma alta dosagem (300 ppm) do fungicida seletivo aplicado sozinho, mesmo este inibindo parcialmente a subpopulação resistente.

Conclusões

O desenvolvimento, a análise e a resolução de um modelo matemático que descreve o aumento da subpopulação resistente de fungos fitopatogênicos aplicado a um problema real específico é capaz de indicar as melhores soluções na busca do controle do aumento indesejável da subpopulação resistente.

As simulações numéricas feitas no capítulo 3 mostraram que:

- práticas culturais capazes de inibir a infestação, mantendo as taxas aparentes de infecção em níveis baixos, constituem as melhores formas de se impedir o aumento acelerado da proporção de propágulos resistentes com o uso de fungicidas de risco.
- o número de pulverizações necessárias para que a população total de fungos se torne 100% resistente é maior com o uso de misturas de fungicidas sistêmico + convencional do que com o uso do fungicida sistêmico aplicado sozinho ou com o uso dos 2 aplicados em alternância.
- quanto maior a dosagem aplicada, maior será a seleção em favor dos resistentes, isto é, um menor número de pulverizações fará com que a população fique totalmente resistente, isto sendo válido para dosagens que não inibam a subpopulação resistente. Com as maiores concentrações, o não desenvolvimento da subpopulação sensível implica na ausência de competição por tecido sadio do hospedeiro ocasionando o aumento mais rápido da subpopulação resistente.
- se as altas dosagens (300 ppm) forem capazes de inibir parcialmente a subpopulação resistente, então haverá um atraso no processo de desenvolvimento da resistência. Porém, a insistência, no uso, sobre uma mesma cultura durante vários ciclos de cultivo, continuará ocasionando o aumento da proporção da linhagem resistente.

Assim, a partir das simulações pode-se concluir, de uma forma geral que quando a única alternativa viável de controle de uma epidemia for a utilização de fungicidas, a mistura de um sistêmico mais um convencional é a formulação mais aconselhada para retardar o processo de desenvolvimento da resistência.

Os resultados obtidos com o modelo proposto neste trabalho diferem em alguns aspectos dos resultados das simulações dos modelos de Kable and Jeffery, Levy *et al.* e Ghini *et al.* Por exemplo, a partir da modelagem feita por Kable and Jeffery verifica-se que quando há uma cobertura completa pelos fungicidas, a população de resistentes em relação a população total após a aplicação de mistura (sistêmico mais convencional) é a mesma que a verificada após a aplicação apenas do produto sistêmico, diferindo assim de nossas conclusões.

Levy *et al.* concluíram que, quando o fungicida convencional tem efeito aditivo sobre o sistêmico (consideração também feita no nosso trabalho), o uso da alternância é mais eficaz em atrasar o aumento da proporção R/N do que o uso da mistura. Com os nossos resultados, a mistura se mostra mais eficaz.

Através de uma análise dos resultados das simulações obtidas por Ghini *et al.* observa-se que o efeito de se abaixar as taxas aparentes de infecção não é tão vantajosa quanto o efeito de abaixar a dosagem do fungicida, principalmente quando a taxa do fluxo de sensíveis para resistentes é pequena. Pelas nossas simulações, reduzir as taxas aparentes de infecção é preferível para controlar o desenvolvimento de resistentes.

O modelo proposto neste trabalho, descreve o fenômeno de uma forma mais realista, que os demais, tendo em vista, as seguintes considerações:

- incorpora a dinâmica de crescimento das 2 subpopulações entre 2 pulverizações.
- incorpora a competição inter e intralinhagens por tecido sadio do hospedeiro.
- há um fluxo de biótipos sensíveis para resistentes.
- existe uma dinâmica de decaimento da concentração do fungicida aplicado.
- inclui a relação dosagem-efeito de uma combinação específica fungo-fungicida.
- calcula o tamanho relativo das subpopulações antes da primeira aplicação do produto químico, baseando-se nas características próprias das linhagens.

- simula o processo de seleção para vários ciclos de cultura consecutivos.

Nos trabalhos citados anteriormente, não se considera todas estas variáveis ao mesmo tempo.

Deve-se ressaltar, por outro lado, que a nossa formulação baseia-se ainda sobre algumas hipóteses que não retratam o comportamento real de um sistema dinâmico, entre elas podemos citar: a capacidade de suporte é assumida ser constante, a eficiência na pulverização é de 100% (implicando que toda área vegetal é atingida pelo fungicida) e as taxas aparentes de infecção são invariáveis.

Um modelo matemático mais elaborado deve, portanto, incluir a dinâmica da cultura hospedeira, a influência dos fatores abióticos e a eficiência no processo de aplicação dos produtos químicos entre outras coisas.

O aprimoramento deste modelo, assim como o entendimento e a modelagem do fenômeno recente de seleção gradativa onde existem, não mais 2 subpopulações e sim várias subpopulações geneticamente diferentes, são necessários para que se possa utilizar, de forma coerente e planejada, os novos produtos sistêmicos disponíveis no mercado.

Apêndice 1

A Estabilidade dos pontos de equilíbrio de sistemas quase lineares

Dado o sistema autônomo

$$\mathbf{x}' = \mathbf{f}(\mathbf{x}) \quad (1.1)$$

Um ponto $\bar{\mathbf{x}}$ é dito **solução de equilíbrio isolada** ou ponto de equilíbrio isolado do sistema 1.1 se $\mathbf{f}(\bar{\mathbf{x}}) = 0$ e se existir um disco em torno de $\bar{\mathbf{x}}$ tal que $\mathbf{f}(\mathbf{x}) \neq 0$.

Diz-se que o **ponto de equilíbrio $\bar{\mathbf{x}}$ é estável** se dado $\varepsilon > 0$, existe $\delta > 0$ tal que se $\|\xi - \bar{\mathbf{x}}\| < \delta$, a solução $\mathbf{x} = \phi(t)$ do problema de Cauchy

$$\begin{cases} \mathbf{x}' = \mathbf{f}(\mathbf{x}) \\ \mathbf{x}(0) = \xi \end{cases}$$

existe para $t > 0$ e

$$\|\phi(t) - \bar{\mathbf{x}}\| < \varepsilon.$$

Diz-se que o **ponto de equilíbrio $\bar{\mathbf{x}}$ é assintoticamente estável** se for estável e além disto,

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \phi(t) = \bar{\mathbf{x}}$$

Um sistema $\mathbf{x}' = \mathbf{f}(\mathbf{x})$ é dito ser **quase linear** na vizinhança do ponto crítico $\bar{\mathbf{x}} = 0$ se for possível escrever $\mathbf{f}(\mathbf{x})$ na forma

$$\mathbf{f}(\mathbf{x}) = \mathbf{A}\mathbf{x} + \mathbf{g}(\mathbf{x})$$

onde $\mathbf{g}(\mathbf{x})$ é uma função contínua, com derivadas parciais contínuas e que satisfaz a

$$\lim_{\substack{\mathbf{x} \rightarrow \mathbf{0} \\ \mathbf{x} \neq \mathbf{0}}} \frac{\|\mathbf{g}(\mathbf{x})\|}{\|\mathbf{x}\|} = 0.$$

A matriz A é a matriz Jacobiana avaliada no ponto crítico $\bar{\mathbf{x}} = \mathbf{0}$.

Apesar da definição de sistema quase linear ser dada apenas na vizinhança do ponto crítico $\bar{\mathbf{x}} = \mathbf{0}$ isto não envolve perda de generalidade já que, se $\bar{\mathbf{x}} \neq \mathbf{0}$, é sempre possível fazer a transformação $\mathbf{u} = \mathbf{x} - \bar{\mathbf{x}}$ no sistema $\mathbf{x}' = \mathbf{f}(\mathbf{x})$ de forma que em \mathbf{u} o ponto crítico do sistema seja a origem.

Escrevendo na forma escalar, o sistema autônomo bidimensional,

$$\begin{cases} x' = F(x, y) \\ y' = G(x, y) \end{cases} \quad (1.2)$$

é quase linear nas vizinhanças de (\bar{x}_0, \bar{y}_0) se o sistema puder ser reduzido a

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} x - \bar{x}_0 \\ y - \bar{y}_0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} F_x(\bar{x}_0, \bar{y}_0) & F_y(\bar{x}_0, \bar{y}_0) \\ G_x(\bar{x}_0, \bar{y}_0) & G_y(\bar{x}_0, \bar{y}_0) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x - \bar{x}_0 \\ y - \bar{y}_0 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \eta_1(x, y) \\ \eta_2(x, y) \end{pmatrix}$$

onde η_1 e η_2 são tais que

$$\lim_{(x,y) \rightarrow (\bar{x}_0, \bar{y}_0)} \frac{\eta_1(x, y)}{[(x - \bar{x}_0)^2 + (y - \bar{y}_0)^2]^{1/2}} = 0 \quad e \quad \lim_{(x,y) \rightarrow (\bar{x}_0, \bar{y}_0)} \frac{\eta_2(x, y)}{[(x - \bar{x}_0)^2 + (y - \bar{y}_0)^2]^{1/2}} = 0.$$

Verifica-se facilmente que se $F(x, y)$ e $G(x, y)$ forem contínuas e tiverem derivadas parciais primeiras contínuas em uma vizinhança do ponto de equilíbrio isolado, o sistema 1.2 será quase linear.

A análise de estabilidade dos pontos de equilíbrio de um sistema quase linear pode ser feita através da análise dos autovalores da matriz Jacobiana do sistema linear associado avaliado no ponto de equilíbrio já que o sistema quase linear e o linear se comportam de forma similar próximos aos pontos críticos.

Os autovalores da matriz A

$$A = \begin{pmatrix} F_x(\bar{x}_0, \bar{y}_0) & F_y(\bar{x}_0, \bar{y}_0) \\ G_x(\bar{x}_0, \bar{y}_0) & G_y(\bar{x}_0, \bar{y}_0) \end{pmatrix}$$

são

$$\lambda_{1,2} = \frac{\text{tr}A \pm \sqrt{(\text{tr}A)^2 - 4(\det A)}}{2}.$$

A estabilidade assintótica se verifica apenas em 2 casos:

1. Se λ_1 e λ_2 forem reais e negativos.
2. Se λ_1 e λ_2 forem complexos e tiverem a parte real negativa.

As condições de estabilidade são satisfeitas se

$$\text{tr}A < 0 \quad e \quad \det A > 0.$$

Apêndice 2

Listagens dos Programas

```
(* Cálculo das Soluções dos sucessivos sistemas de equações diferenciais *)
(* do modelo de crescimento de duas linhagens de fungo sensível e *)
(* resistente com competição entre elas e fluxo de sensíveis *)
(* para resistentes sob a ação de um fungicida sistêmico *)
```

```
Clear[rsf,rrf,plotar,mostrargraficosano,pontos,d,d1,d2,Tredu1R,controleLog1,
controleLog1R,taxaredu1,taxaredu1R,solnumerica,relm];
```

```
(* parâmetros usados no modelo *)
rs=02; rr=0.2; c1=1; c2=1; alpha= 10^(-5);
```

```
(* parametros da aplicação *)
dec=140; (* duração do ciclo da cultura *)
inter = 15; (* intervalo entre aplicações *)
aplicacoes = (dec / inter);
```

```
(* parâmetros relativos ao fungicida *)
(* O fungicida tem uma ação segundo uma curva logística *)
(* eficácia= 1/(1+ beta*exp(-lambda*(log[dose(t)])) ) *)
(* fungicida 1 *)
(* coeficientes da curva de ação logística sobre sensíveis *)
beta1= 0.111111; lambda1= 2.397895;
(* coeficientes da curva de ação logística sobre resistentes *)
beta1R= 48.9; lambda1R= 1.9628;
(* A concentração da dose aplicada cai exponencialmente *)
(* segundo a curva  $d(t) = D_i \cdot \text{Exp}(-(\ln 2 / T_{mv}) \cdot t)$  *)
```

```

Tmv1 = 8*Log[2]; (* Tmv é o tempo de meia vida do fungicida 1 *)
Do1=10; (* dose inicial, no momento da aplicação, em ppm *)

(* Condições iniciais da simulação *)
Quantmax = 1; (* numero máximo de ciclos a serem simulados *)
relrn= 1.38*10 ^(-4); (* relação inicial da subpopulação resistente *)
(* com a população total (R/N) *)
lesaototalinicial= 0.01; (* Proporção inicial de tecido vegetal lesionado *)
No = lesaototalinicial;
Ro = relrn*No; So = No-Ro;
relacaoinicial= Ro/No;

(* MODELO *)
eq11 = rsf[t]* S[t]*( 1 - S[t] - c1*R[t] ) - rsf[t] * alpha* S[t]*( 1 - S[t] - c1*R[t] ) - S'[t];
eq12 = rrf[t]* R[t]*( 1 - R[t] - c2*S[t] ) + rsf[t] * alpha* S[t]*( 1 - S[t] - c1*R[t] ) - R'[t];

totpontosR := { {0,Log[10,Ro]} }; totpontosN := { {0,Log[10,So+Ro]} };
Sinicial = So; Rinicial = Ro;
Print[" Parametros da simulacao " ];
Print[" rl :",rl," rr :",rl," dose inicial :",Do1]; Print[" inter :",inter," alpha
:",alpha];

(* ***** Início das simulações para vários ciclos da cultura ***** *)
For [ ano =1, ano <= Quantmax, ano+=1,
m= ano-1; (* iterador auxiliar *)
solnumerica[to_, tf_, Sinicial_,Rinicial_] :=
NDSolve[{eq11 == 0,eq12==0,S[to] == Sinicial,R[to]==Rinicial},{S,R},{t,to,tf}];
plotar[to_,tf_] :=Plot[{{S[t] /. resnumerico[[1,1]]},{R[t] /.resnumerico[[1,2]]}},
{t,to,tf},AxesLabel->{"t",None},PlotRange->All,
PlotStyle->{ {RGBColor[0,0,1]},{RGBColor[1,0,0]} },
DisplayFunction->Identity ];
Sinicial = So; Rinicial = Ro;

For [i=0, i<=aplicacoes -1, i+=1, (* início da simulacao para uma dada pulverizacao *)
to = i*inter ; tf= to + inter;
d1[t_] := Do1*Exp[-(Log[2]/Tmv1)*(t-i*inter)];
controleLog1[t_] := 1/(1+beta1*Exp[-lambda1*Log[10,d1[t]]] );
controleLog1R[t_] := 1/(1+beta1R*Exp[-lambda1R*Log[10,d1[t]]] );
taxaredul[t_] :=(1-controleLog1[t]);
taxaredulR[t_] :=(1-controleLog1R[t]);
rsf[t_] :=rs*( taxaredul[t]);
rrf[t_] :=rr; (* *( taxaredulR[t]); *)
resnumerico = solnumerica[to,tf,Sinicial,Rinicial];
valorfuncaoS = S /.resnumerico[[1,1]];
valorfuncaoR = R /.resnumerico[[1,2]]; 91
Sfinal = valorfuncaoS[tf];

```

```

Rfinal = valorfuncaoR[tf];
indice = i+1;
grafico[indice] = plotar[to,tf];
AppendTo[ totpontosR, {tf + m*dec, Log[10,Rfinal] } ];
AppendTo[ totpontosN, {tf + m*dec, Log[10,Rfinal + Sfinal] } ];
Clear[rsf,rrf];
Sinicial = Sfinal; Rinicial = Rfinal;
]; (* **** Fim do For das pulverizações em um dado ciclo **** *)

kmax = i;
listagraficos[ano] = Table[grafico[k], {k, 1, kmax}];
mostrargraficosano[x_] := Show[listagraficos[x], DisplayFunction -> $DisplayFunction ];
totpoptotal := ListPlot[totpontosN, PlotStyle -> {PointSize[0.02]},
    AxesLabel -> {"t=kT", "Log da Pop."}, DisplayFunction -> Identity];
totresistentes := ListPlot[totpontosR, PlotStyle ->
    {PointSize[0.02], RGBColor[1, 0, 0]}, DisplayFunction -> Identity];
pontos := Show[totpoptotal, totresistentes, DisplayFunction -> $DisplayFunction];
relrn = Rfinal/(Rfinal+Sfinal);
sitfinal[ano] = Rfinal/(Rfinal+Sfinal);
Print[" A situacao no final do ciclo de cultura ", ano ];
Print[" A relacao R/N no final do ciclo ", ano, " e de: ", relrn];
Print[" A area lesionada final e de : ", Rfinal+ Sfinal];
(* Condições iniciais no ano seguinte a ser simulado *)
No = lesaototalinicial;
Ro = relrn * No; (* suposição de que a proporção R/N inicial do ciclo seguinte é *)
    (*a mesma que a observada no final do ciclo anterior *)

So = No- Ro;
]; (* ***** Fim do For para os ciclos da cultura ***** *)
mostrargraficosano[1]; mostrargraficosano[2];
mostrargraficosano[3]; mostrargraficosano[4]; pontos;

```

```
(* Cálculo das Soluções dos sucessivos sistemas de equações diferenciais *)
(* do modelo de crescimento de duas linhagens de fungo sensível e *)
(* resistente com competição entre elas e fluxo de sensíveis *)
(* para resistentes sob a ação alternada de 2 fungicidas *)
```

```
Clear[rsf,rrf,plotar,mostrargraficosano, pontos,d,d1,d2,Tredu1R,controleLog1,
controleLog1R,taxaredu1,taxaredu1R,solnumerica,relrn];
```

```
(* parâmetros usados no modelo *)
rs=0.1 ; rr=0.1; c1=1; c2=1 ; alpha= 10^(-5);
```

```
(* parametros da aplicação *)
dec= 60 ; (* duração do ciclo da cultura *)
inter = 15; (* intervalo entre aplicações *)
aplicacoes = (dec / inter);
```

```
(* parâmetros relativos ao fungicida *)
(* O fungicida tem uma ação segundo uma curva logística *)
(* eficácia= 1/(1+ beta*exp(-lambda*(log[dose(t)])) *)
(* fungicida 1 *)
(* coeficientes da curva de ação logística sobre sensíveis *)
beta1= 0.111111; lambda1= 2.397895;
(* coeficientes da curva de ação logística sobre resistentes *)
beta1R= 48.9; lambda1R= 1.9628;
(* A concentração da dose aplicada cai exponencialmente *)
(* segundo a curva  $d(t) = D_i \cdot \text{Exp}(-(\ln 2 / T_{mv}) \cdot t)$  *)
Tmv1 = 8* Log[2]; (* Tmv1 é o tempo de meia vida do fungicida 1 *)
Do1=300; (* dose inicial, no momento da aplicação, em ppm *)
```

```
(* fungicida 2*)
(* coeficientes da curva de ação logística sobre sensíveis e resistentes *)
beta2=3.218416 ; lambda2= 1.960096;
(* A concentração da dose aplicada cai exponencialmente *)
(* segundo a curva  $d(t) = D_i \cdot \text{Exp}(-(\ln 2 / T_{mv}) \cdot t)$  *)
Tmv2 = 3; (* Tmv2 é o tempo de meia vida do fungicida 2 *)
Do2=50; (* dose inicial, no momento da aplicação, em ppm *)
```

```
(* Condições iniciais da simulação *)
Quantmax = 1; (* numero máximo de ciclos a serem simulados *)
relrn= 1.38*10^(-4); (* relação inicial da subpopulação resistente *)
(* com a população total (R/N) *)
```

```

lesaototalinicial= 0.01;(* Proporção inicial de tecido vegetal lesionado *)
No = lesaototalinicial;
Ro = relrn*No; So = No-Ro;
relacaoinicial= Ro/No;
(* MODELO *)
eq11 = rsf[t]* S[t]*( 1 - S[t] - c1*R[t]) - rsf[t]*alpha* S[t]*( 1 - S[t] - c1*R[t]) - S'[t];
eq12 = rrf[t]* R[t]*( 1 - R[t] - c2*S[t]) + rsf[t]*alpha * S[t]*( 1 - S[t] -c1*R[t]) - R'[t];

totpontosR :={ {0,Log[10,Ro]} }; totpontosN := { {0,Log[10,So+Ro]} };
Sinicial = So; Rinicial = Ro;
Print[" Parametros da simulacao " ];
Print[" rl :",rl," rr :",rl," dose inicial :",Do1];
Print[" inter :",inter," alpha :",alpha];

(* Início das simulacoes para vários ciclos da cultura *)
For [ ano =1, ano <= Quantmax, ano+=1,
  m= ano-1; (* iterador auxiliar *)

solnumerica[to_, tf_, Sinicial_,Rinicial_] :=
  NDSolve[{eq11 == 0,eq12==0,S[to] == Sinicial,R[to]==Rinicial},{S,R},{t,to,tf}];
plotar[to_,tf_] :=Plot[{ {S[t] /. resnumerico[[1,1]]},{R[t] /.resnumerico[[1,2]]} },
  {t,to,tf},AxesLabel->{"t",None},PlotRange->All,
  PlotStyle->{ {RGBColor[0,0,1]},{RGBColor[1,0,0]} },
  DisplayFunction->Identity ];
Sinicial = So; Rinicial = Ro;

For[i=0, i<=aplicacoes -1, i+=1,
  to = i*inter; tf= to + inter;
  If[ OddQ[indice],
    ( d1[t_] := Do1*Exp[-(Log[2]/Tmv1)*(t-i*inter)];
    controLog1[t_] = 1/(1+beta1*Exp[-lambda1*Log[10,d1[t]] ] ) ;
    taxaredu1[t_] = (1 - controLog1[t]);
    rsf[t_] :=rs*(taxaredu1[t]) ;
    rrf[t_] :=rr ),
    (* opcao seguinte para os casos pares *)
    ( d2[t_] := Do2*Exp[-(Log[2]/Tmv2)*(t-i*inter)];
    controLog2[t_] = 1/(1+beta2*Exp[-lambda2*Log[10,d2[t]] ] ) ;
    taxaredu2[t_] = (1 - controLog2[t]);
    rsf[t_] :=rs*(taxaredu2[t]) ;
    rrf[t_] :=rr*(taxaredu2[t]) );
  ]; (* Fim If *)

```

```

resnumerico = solnumerica[to,tf,Sinicial,Rinicial];
valorfuncaoS = S /.resnumerico[[1,1]];
valorfuncaoR = R /.resnumerico[[1,2]];
Sfinal = valorfuncaoS[tf];
Rfinal = valorfuncaoR[tf];
indice = i+1;
grafico[indice] = plotar[to,tf];
AppendTo[ totpontosR, {tf + m*dec,Log[10,Rfinal] } ];
AppendTo[ totpontosN, {tf + m*dec,Log[10,Rfinal + Sfinal] } ];
Clear[rsf,rrf];
Sinicial = Sfinal; Rinicial = Rfinal;
]; (* **** Fim do For das pulverizações em um dado ciclo **** *)

kmax =i;
lista =Table[grafico[k],{k,1,kmax}];
listagraficos[ano] = Table[grafico[k],{k,1,kmax}];
mostrargraficosano[x_] := Show[listagraficos[x],DisplayFunction->
$DisplayFunction ];
totpoptotal:= ListPlot[totpontosN,PlotStyle->{ PointSize[0.02]},
AxesLabel->{"t=kT", "Log da Pop."}, DisplayFunction->Identity];
totresistentes:= ListPlot[totpontosR,PlotStyle->
{PointSize[0.02],RGBColor[1,0,0]}, DisplayFunction->Identity ];
pontos:=Show[totpoptotal,totresistentes,DisplayFunction :>$DisplayFunction];
reln = Rfinal/(Rfinal+Sfinal);
sitfinal[ano]=Rfinal/(Rfinal+Sfinal);
Print[" A situacao no final do ciclo de cultura ", ano ];
Print[" A relacao R/N no final do ciclo ",ano," e de : ",reln];
Print[" A area lesionada final e de : ", Rfinal+ Sfinal];
(* Condições iniciais no ano seguinte a ser simulado *)
No = lesaototalinicial;
Ro = relrn * No; (* suposição de que a proporção R/N inicial do ciclo seguinte é *)
(*a mesma que a observada no final do ciclo anterior *)
So = No- Ro;
]; (* ***** Fim do For para os ciclos da cultura ***** *)

mostrargraficosano[1]; mostrargraficosano[2];
mostrargraficosano[3]; mostrargraficosano[4];
pontos;

```

```
(* Cálculo das Soluções dos sucessivos sistemas de equações diferenciais *)
(* do modelo de crescimento de duas linhagens de fungo sensível e *)
(* resistente com competição entre elas e fluxo de sensíveis *)
(* para resistentes sob a ação de uma mistura de fungicidas *)
```

```
Clear[rsf,rrf,plotar,mostrargraficosano, pontos,d,d1,d2,Tredu1R,controleLog1,
controleLog1R,taxaredu1,taxaredu1R,solnumerica,relrn];
```

```
(* parâmetros usados no modelo *)
rs=0.1 ; rr=0.1; c1=1; c2=1 ; alpha= 10^(-8);
```

```
(* parametros da aplicação *)
dec= 60 ; (* duração do ciclo da cultura *)
inter = 15; (* intervalo entre aplicações *)
aplicacoes = (dec / inter);
```

```
(* parâmetros relativos ao fungicida *)
(* O fungicida tem uma ação segundo uma curva logística *)
(* eficácia=  $1/(1 + \text{beta} \cdot \exp(-\text{lambda} \cdot \log[\text{dose}(t)])$ ) *)
(* fungicida 1 *)
(* coeficientes da curva de ação logística sobre sensíveis *)
beta1= 0.111111; lambda1= 2.397895;
(* coeficientes da curva de ação logística sobre resistentes *)
beta1R= 48.9; lambda1R= 1.9628;
(* A concentração da dose aplicada cai exponencialmente *)
(* segundo a curva  $d(t) = D_i \cdot \exp(-(\ln 2 / T_{mv}) \cdot t)$  *)
Tmv1 = 8*Log[2]; (* Tmv1 é o tempo de meia vida do fungicida 1 *)
Do1=5; (* dose inicial, no momento da aplicação, em ppm *)
```

```
(* fungicida 2*)
(* coeficientes da curva de ação logística sobre sensíveis e resistentes *)
beta2=3.218416 ; lambda2= 1.960096;
(* A concentração da dose aplicada cai exponencialmente *)
(* segundo a curva  $d(t) = D_i \cdot \exp(-(\ln 2 / T_{mv}) \cdot t)$  *)
Tmv2 = 3; (* Tmv2 é o tempo de meia vida do fungicida 2 *)
Do2=25; (* dose inicial, no momento da aplicação, em ppm *)
```

```
(* Condições iniciais da simulação *)
Quantmax = 4; (* numero máximo de ciclos a serem simulados *)
relrn= 1.38*10^(-7); (* relação inicial da subpopulação resistente *)
(* com a população total (R/N) *)
lesaototalinicial= 0.01;(* Proporção inicial de tecido vegetal lesionado *)
```

```

No = lesaototalinicial;
Ro = relrn*No; So = No-Ro;
relacaoinicial= Ro/No;
(* MODELO *)
eq11 = rsf[t]* S[t]*( 1 - S[t] - c1*R[t]) - rsf[t]*alpha* S[t]*( 1 - S[t] - c1*R[t]) - S'[t];
eq12 = rrf[t]* R[t]*( 1 - R[t] - c2*S[t]) + rsf[t]*alpha * S[t]*( 1 - S[t] -c1*R[t]) - R'[t];

totpontosR :={ {0,Log[10,Ro]} }; totpontosN := { {0,Log[10,So+Ro]} };
Sinicial = So; Rinicial = Ro;
Print[" Parametros da simulacao " ];
Print[" rs :",rs," rr :",rr," dose inicia l :",Do1];
Print[" inter :",inter," alpha :",alpha];

(* Início das simulacoes para vários ciclos da cultura *)
For [ ano =1, ano <= Quantmax, ano+=1,
  m= ano-1; (* iterador auxiliar *)

solnumerica[to_, tf_, Sinicial_,Rinicial_] :=
  NDSolve[{eq11 == 0,eq12==0,S[to] == Sinicial,R[to]==Rinicial},{S,R},{t,to,tf}];
plotar[to_,tf_] :=Plot[{ {S[t] /. resnumerico[[1,1]]},{R[t] /.resnumerico[[1,2]]},
  {t,to,tf},AxesLabel->{"t",None},PlotRange->All,
  PlotStyle->{ {RGBColor[0,0,1]},{RGBColor[1,0,0]} },
  DisplayFunction->Identity ];

Sinicial = So; Rinicial = Ro;

For[i=0, i<=aplicacoes -1, i+=1,
  to = i*inter; tf= to + inter;
  d1[t_] := Do1*Exp[-(Log[2]/Tmv1)*(t-i*inter)];
  controleLog1[t_] := 1/(1+beta1*Exp[-lambda1*Log[10,d1[t]]]);
  taxaredu1[t_] :=(1-controleLog1[t]);
  d2[t_] := Do2*Exp[-(Log[2]/Tmv2)*(t-i*inter)];
  controleLog2[t_] := 1/(1+beta2*Exp[-lambda2*Log[10,d2[t]]]);
  taxaredu2[t_] :=(1-controleLog2[t]);
  rsf[t_] :=rs*( taxaredu1[t])* (taxaredu2[t]);
  rrf[t_] :=rr *(taxaredu2[t]);
  resnumerico = solnumerica[to,tf,Sinicial,Rinicial];
  valorfuncaoS = S /.resnumerico[[1,1]];
  valorfuncaoR = R /.resnumerico[[1,2]];
  Sfinal = valorfuncaoS[tf];
  Rfinal = valorfuncaoR[tf];
  indice = i+1;
  grafico[indice] = plotar[to,tf];

```

```

AppendTo[ totpontosR, {tf + m*dec, Log[10, Rfinal] } ];
AppendTo[ totpontosN, {tf + m*dec, Log[10, Rfinal + Sfinal] } ];
Clear[rsf, rrf];
Sinicial = Sfinal; Rinicial = Rfinal;
]; (* **** Fim do For das pulverizações em um dado ciclo **** *)
kmax = i;
lista = Table[grafico[k], {k, 1, kmax}];
listagraficos[ano] = Table[grafico[k], {k, 1, kmax}];
mostrargraficosano[x_] := Show[listagraficos[x], DisplayFunction->
    $DisplayFunction ];
totpoptotal:= ListPlot[totpontosN, PlotStyle->{ PointSize[0.02]},
    AxesLabel->{"t=kT", "Log da Pop."}, DisplayFunction->Identity];
totresistentes:= ListPlot[totpontosR, PlotStyle->
    {PointSize[0.02], RGBColor[1, 0, 0]}, DisplayFunction->Identity ];
pontos:=Show[totpoptotal, totresistentes, DisplayFunction :>$DisplayFunction];
reln = Rfinal/(Rfinal+Sfinal);
sitfinal[ano]=Rfinal/(Rfinal+Sfinal);
Print[" A situacao no final do ciclo de cultura ", ano ];
Print[" A relacao R/N no final do ciclo ", ano, " e de ", reln];
Print[" A area lesionada final e de : ", Rfinal+ Sfinal];
(* Condições iniciais no ano seguinte a ser simulado *)
No = lesaototalinicial;
Ro = reln * No; (* suposição de que a proporção R/N inicial do ciclo seguinte é *)
    (*a mesma que a observada no final do ciclo anterior *)
So = No- Ro;
]; (* ***** Fim do For para os ciclos da cultura ***** *)

mostrargraficosano[1]; mostrargraficosano[2];
mostrargraficosano[3]; mostrargraficosano[4]; pontos;

```

Referências Bibliográficas

- [1] Barrett, J.A. 1983. *Estimating relative fitness in plant parasites: Some General Problems*. Phytopathology 73:510-512.
- [2] Barros, L.C. e Bassanezi, R.C. 1992. *Medidas fuzzy dos coeficientes de competição entre as espécies*. Revista Biomatemática II - XV CNMAC - São Carlos SP.
- [3] Baracho, I.R. e Piedrabuena, A.E. 1977 *Determinação de doses letais em microorganismos*. Ciência e Cultura 29(3):314-316
- [4] Bedendo, J.P. e Krugner, T.L. 1987. *Persistência de benomyl em mudas de Eucalyptus cloeziana aplicado em pulverização foliar*. Summa Phytopathologica. Resumos do 10^o Congresso paulista de Fitopatologia, Piracicaba, 1987. Grupo paulista de Fitopatologia, Vol.13, p.36
- [5] Beever, R.E. e Byrde, R.J.W. 1982. *Resistance to the dicarboximide fungicides* In: Dekker, J. and Georgopoulos, S.G., eds. Fungicide resistance in crop protection. Wageningen. Centre for Agricultural Publishing and Documentation, p:101-117.
- [6] Bergamin Filho, A.; Kimati, H. e Azevedo, J.L. 1975. *O conceito de Força de Drogas*. Summa Phytopathologica.
- [7] Bliss C.I. 1935. *The calculation of the dosage-mortality curve*. Ann. Appl. Biol. 22:134-167.
- [8] Boyce, W.E. e Di Prima, R.C. 1979. *Equações diferenciais elementares e problemas de valores de contorno*. Editora Guanabara Dois S.A.
- [9] Brent, K.J.; Hollmon, D. W. e Shaw, M.W. 1990. *Predicting the evolution of fungicide resistance* In: Managing resistance to agrochemicals. Green, M.B.; LeBaron, H.M. and Moberg, W.K., eds. American Chemical Society, p.303-319.

- [10] Bruhn, J.A. and Fry, W.E. 1982 *A mathematical model of spacial and temporal dynamics of chlorothanil residues on potato foliage*. *Phytopathology* 72:1306-1312.
- [11] Cabrini, H.M. 1985. *Ocorrência de isolados de Botrytis cinerea Pers. ex. Fr. resistente a benomyl em morangos (Fragaria spp.) no Estado de São Paulo, Piracicaba*. Tese de Mestrado - ESALQ - USP.
- [12] Cohen, Y. e Levy, Y. 1990. *Joint action of fungicides in mixtures: theory and practice*. *Phytoparasitica* 18(2):159-169.
- [13] Dekker, J. 1976. *Acquired resistance to fungicides*. *Ann. Rev. Phytopathol.* 14:405-428.
- [14] Dekker, J. 1982. *Can we estimate the fungicide-resistance hazard in the field from laboratory and greenhouse tests ?* In: Dekker, J. and Georgopoulos, S.G., eds. *Fungicide resistance in crop protection*. Wageningen. Centre for Agricultural Publishing and Documentation, p:128-138.
- [15] Dekker, J. 1982. *Introduction* In: Dekker, J. and Georgopoulos, S.G., eds. *Fungicide resistance in crop protection*. Wageningen. Centre for Agricultural Publishing and Documentation, p:1.
- [16] Delp, C.P. 1980. *Coping with resistance to plant disease control agents*. *Plant Disease* 64:652-657.
- [17] Dovas, C., Skylakakis, G. e Georgopoulos, S.G. 1976. *The adaptability of the benomyl-resistant population of Cercospora beticola in Northern Greece*. *Phytopathology* 66:1452-1456.
- [18] Edestein-Keshet, L. 1988. *Mathematical models in biology*. Random House, New York.
- [19] Edgington, L.V., Khew, K.L. e Barron, G.L. 1971 *Fungitoxic spectrum of benzimidazole compounds*. *Phytopathology* 61:42-44.
- [20] Elliot, M.R. 1991 *Farmacodinâmica: mecanismos de ação das drogas e a relação entre a concentração da droga e seu efeito*. In: Goodman and Gilman. Guanabara-Koojan, Rio de Janeiro.

- [21] Fancelli, M.I. 1987. *Resistência de fitopatógenos a defensivos agrícolas*. Summa Phytopathologica 13:76-79.
- [22] Finney, D.J. 1971 *Probit analysis*. 3rd ed. Cambridge. University Press.
- [23] Fry, W. 1982. *Principles of Plant Disease Management*. Academic Press.
- [24] Georgopoulos, S.G. 1982. *Detection and measurement of fungicide resistance* In: Dekker, J. and Georgopoulos, S.G.,eds. Fungicide resistance in crop protection. Wageningen. Centre for Agricultural Publishing and Documentation, p:24-31.
- [25] Ghini, R. e Krugner, T.L. 1987 *Ocorrência de Botrytis cinerea resistentes a benomyl em viveiro de Eucalyptus viminalis, em Três Barras - S.C.* Summa Phytopathologica. Resumos do 10^o Congresso paulista de Fitopatologia, Piracicaba, 1987. Grupo paulista de Fitopatologia, Vol.13, p.36.
- [26] Ghini, R. 1987. *Ocorrência e adaptabilidade de linhagens de Botrytis squamosa resistente a fungicidas do grupo dos benzimidazóis e dicarboximidas*. Tese de Doutorado - ESALQ - USP.
- [27] Ghini, R.; Vendite, L.L. e Petrucci, A.A. 1994. *Dosagens de fungicidas: avaliação de seus efeitos na resistência de fungos, através de um modelo matemático*. Fitopatol. bras. 19:514-519.
- [28] Ghini, R. 1996. *Ocorrência de resistência a fungicidas em linhagens de Botrytis cinerea, no estado de São Paulo*. Fitopatol. bras. 21:285-288.
- [29] Hau, B. 1990. *Analytic models of plant disease in a changing environment* Annu. Rev. Phytopathol. 28:221-245.
- [30] Hau, B. 1993. *Ein Modell zur Dynamik der Fungizidresistenz*. Tagungsberichte der Arbeitsgruppe Ökologie.
- [31] Hisada, Y.; Takaki, H.; Kato, T.; Ozaki, T. e Kawase, Y. 1981. *Fitness of promycidione-resistant Botrytis cinerea strains developed in vitro*. Neth. J. Pl. Path. 87:243.
- [32] Jeger, M.J. 1984 *The use of mathematical models in plant disease epidemiology*. Scientific Horticulture 35:11-27.

- [33] Jeger, M.J. 1986. *The potential of analytic compared with simulation approaches to modelling in plant disease epidemiology*. In: Leonard, K.J., e Fry, W.E. eds. *Plant disease epidemiology*. Macmillian Publishing Company. New York, p:255,284.
- [34] Josepovits, G. e Dobrovolszky, A. 1985. *A Novel Mathematical Approach to the Prevention of Fungicide Resistance*. *Pestic. Sci.* 16:17-22.
- [35] Josepovits, G. 1989. *A model for evaluating factors affecting the development of insensitivity to fungicides*. *Crop Protection* 8:106-113.
- [36] Kable, P.F. e Jeffery, H. 1980. *Selection for Tolerance in Organisms Exposed to Sprays of Biocide Mixtures: A Theoretical Model*. *Phytopathology* 70:8-12.
- [37] Kimati, H. 1987. *Resistência de fungos a fungicidas e a importância do monitoramento*. *Agrotécnica* 1:5-7.
- [38] Kimati, H. 1987. *Resistência de fitopatógenos a defensivos agrícolas*. *Summa Phytopathologica* 13:72-76.
- [39] Ko, W.H., Lin, H. e Kunimoto R.K. 1975. *A simple method for determining efficacy and weatherability of fungicides on foliage*. *Phytopathology* 65:1023-1025.
- [40] Kranz, J. 1990. *Epidemics of Plant Disease: Mathematical Analysis and Modeling*. Springer-Verlag, Berlin.
- [41] Lalancette, N.; Hickey, K.D. e Cole, H.Jr. 1987. *Effects of mixtures of benomyl and manconzeb on the buildup of benomyl-resistant Venturia inaequalis*. *Phytopathology* 77:86-91.
- [42] Levy, Y.; Levi, R. e Cohen Y. 1983. *Buildup of a Pathogen Subpopulation Resistant to a Systemic Fungicide Under Various Control Strategies: A Flexible Simulation Model*. *Phytopathology* 73:1475-1480.
- [43] Levy Y. e Levy R. S. 1986. *Control Strategies Using Systemic Fungicides for Limiting Disease Development and Resistance Buildup: Practical Implications of Simulation Model*. *Phytoparasitica* 14(4):303-312.
- [44] Petzold, L. 1983. *Automatic selection of methods for solving stiff and nonstiff systems of ordinary differential equations*. *SIAM J.Sci. Stat. Comput.* 4(1):136-145.

- [45] MacArthur, R.H. and Levins R. 1967. *The limiting similarity, convergence and divergence of coexisting species*. American Naturalist 101:377-385.
- [46] MacKenzie, D.R. 1978. *Estimating Parasitic Fitness*. Phytopathology. 68:9-13.
- [47] May, R.M. 1973. *Stability and Complexity in Model Ecosystems*. Princeton University Press, Princeton.
- [48] Milgroom, M.G. e Fry, W. E. 1988. *A simulation Analysis of the Epidemiological Principles for Fungicide Resistance Management in Pathogen Populations*. Phytopathology 78: 565-570.
- [49] Milgroom, M.G. 1990. *A Stochastic Model for the Initial Occurrence and Development of Fungicide Resistance in Plant Pathogen Populations*. Phytopathology 80:410-416.
- [50] Pelczar, M.J. 1981. *Microbiologia*. Vol 1. Mac Graw-Hill do Brasil.
- [51] Pfender, W.F. 1982. *Monocyclic and polycyclic root diseases: distinguishing between the nature of the disease cycle and the shape of disease progress curve*. Phytopathology 72:31-32.
- [52] Shaw, M.W. 1989. *A model of the evolution of polygenically controlled fungicide resistance*. Plant Pathology 38:44-55.
- [53] Skylakakis, G. 1980. *Estimating Parasitic Fitness of Plant Pathogenic Fungi: A Theoretical Contribution*. Phytopathology 70:696-698.
- [54] Skylakakis, G. 1981. *Effects of Alternating and Mixing Pesticides on the Buildup of Fungal Resistance*. Phytopathology 71:1119-1121.
- [55] Staub, T. e Sozzi, D. 1984 *Fungicide resistance: a continuing challenge*. Plant Disease 68:(12) 1026-1031.
- [56] Van der Plank, J.E. 1963. *Plant Diseases: Epidemics and Control*. Academic Press, New York.
- [57] Vendite, L.L. 1988. *Modelagem Matemática para o crescimento tumoral e o problema da resistência celular aos fármacos anti-blásticos*. Tese de Doutorado EEL-UNICAMP.

- [58] Vendite, L.L. e Ghini, R. 1996 *Mathematical model for fungi population growth and the fungicide resistance problem*. Aceito para publicação na revista Journal of Mathematical Biology.
- [59] Wolfe, M.S. 1982. *Dynamics of the pathogen population in relation to fungicide resistance* In: Dekker, J. and Georgopoulos, S.G.,eds. Fungicide resistance in crop protection. Wageningen. Centre for Agricultural Publishing and Documentation, p:128-138.
- [60] Zadocs, J.C. 1982. *Can we use models describing the population dynamics of fungicide-resistant strains ?* In: Dekker, J. and Georgopoulos, S.G.,eds. Fungicide resistance in crop protection. Wageningen. Centre for Agricultural Publishing and Documentation, p:1149-160.