"MODELOS MATEMÁTICOS PARA O CRESCIMENTO DE POPULAÇÕES CELULARES TUMORAIS COM ESTRUTURA DE TAMANHO E A RESPOSTA À FÁRMACOS ANTI-BLÁSTICOS"

Este exemplar corresponde a redação final da tese devidamente corrigida e defendida pela Sra. Andréa Regina Egreggio e aprovada pela Comissão Julgadora.

Campinas, 01 de fevereiro de 1996.

Prof. Dr. Laércio Luís Vendite
Orientador

Dissertação apresentada ao Instituto de Matemática, Estatística e Ciência da Computação, UNICAMP, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Matemática Aplicada.

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO IMECC DA UNICAMP

Egreggio , Andrea Regina

Eg82m Modelos matemáticos para o crescimento de populações celulares tumorais com estrutura de tamanho e a resposta à fármacos anti-blásticos / Andrea Regina Egreggio. -- Campinas, [S.P. : s.n.], 1995.

Orientador : Laércio Luís Vendite.

Dissertação [mestrado] - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Matemática, Estatística e Ciência da Computação.

1. Drogas - Resistência. 2.Celulas - Efeitos das drogas. 3. População - Modelos matemáticos. 4. Celulas - Crescimento. 5.Celulas - Divisão. I. Vendite, Laércio Luís. II. Universidade Estadual de Campinas.Instituto de Matemática, Estatística e Ciência da Computação. III. Título.

Tese de Mestrado defendida e aprovada em 19 de Dezembro de 1995 pela Banca Examinadora composta pelos Profs. Drs.

Prof (a). Dr (a).

Prof (a). Dr (a).

Prof (a). Dr (a).

"MODELOS MATEMÁTICOS PARA O CRESCIMENTO DE POPULAÇÕES CELULARES TUMORAIS COM ESTRUTURA DE TAMANHO E A RESPOSTA À FÁRMACOS ANTI-BLÁSTICOS"

ANDRÉA REGINA EGREGGIO

Orientador: PROF. DR. LAÉRCIO LUÍS VENDITE

DMA - IMECC

UNICAMP - 1995

Ao meu avô Dante Egreggio,
que me indicou o caminho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço profundamente a todos aqueles que, direta ou indiretamente, colaboraram com a realização deste trabalho.

Em especial, ao meu orientador Prof. Dr. Laércio Luís Vendite, pela atenção, pelas sugestões, mas sobretudo, pelo carinho e pela amizade.

Não poderia deixar de agradecer também, ao Prof. Hamilton Leckar, pela atenção dispensada, pelas discussões e sugestões, fundamentais nas horas de dúvida.

Aos professores Joni, Rodney, Valéria, Gilli e Chico por serem mais que professores.

Às amigas Renata Zotin, Renata Sossae, Suzana e Sílvia, pelo companheirismo.

À Luciana, Karina, Nathalie, Marcelo, Tony, Rogério, Alexandre, Vidal e Dudu, pelas horas de descontração.

Ao pessoal de Rio Claro, sem citar nomes, para não ser injusta.

Aos meus padrinhos, Guiomar e Protásio, por tudo.

Aos meus irmãos, André e Caroline, pela paciência.

Aos meus pais, Guerino e Izabel, por sempre acreditarem em mim.

Ao CNPq, pelo apoio financeiro.

"Grandes idéias vêm ao mundo tão suavemente quanto os pombos. Talvez, por isso, se escutarmos atentamente, ouviremos por entre o bulício de impérios e nações, um suave bater de asas, a terna agitação de vida e esperança. Alguns dirão que essa esperança repousa numa nação; outros, num homem. No entanto, acredito que ela é despertada, revivida e alimentada por milhões de pessoas isoladamente, cujos feitos e ações cotidianos ultrapassam as fronteiras e as implicações mais indisfarçáveis da história... Cada homem e todos os homens, sobre os alicerces de seu próprio sofrimento e de suas alegrias, constroem o porvir."

(Albert Camus).

ÍNDICE

INTRODUÇÃO

Muitos pesquisadores já construíram modelos matemáticos determinísticos que descrevem a dinâmica populacional de espécies de organismos simples que se reproduzem por fissão binária. Inicialmente, Sinko e Streifer [25] tomaram como hipótese que as características fisiológicas importantes destes organismos podiam ser descritas apenas por seus "tamanhos" (por exemplo, volume, massa, etc), e chegaram a um modelo determinístico representado por uma equação de evolução não-linear extremamente complicada, a qual resolveram numericamente. Mais ainda, puderam comparar a teoria aos resultados experimentais, aplicando o modelo a populações da planária *Dugesia Tigrina*.

No capítulo 1, trabalhamos com o caso geral, baseados em um modelo de Diekmann et al. [10], estudando uma população de células estruturada por tamanho, onde os indivíduos se reproduzem por fissão binária (divisão em duas partes iguais). Formulamos o modelo e associamos a ele um Problema Abstrato de Cauchy para verificarmos a existência e unicidade de uma solução. Também, mostramos que o operador do Problema de Cauchy gera um semigrupo fortemente contínuo e, usando compacidade, estabelecemos relações entre seu espectro e esse semigrupo gerado.

Estudando as características do espectro do operador, vimos a existência de um autovalor dominante e como isso gera condições para a existência de uma distribuição de tamanho estável, ou seja, de um estado de equilíbrio para o qual a população se estabilize conforme o tempo aumenta. As técnicas usadas na demonstração são encontradas em Diekmann [10], Pazy [22] e Heijmans [18].

Um dos principais problemas de resistência celular aos fármacos anti-blásticos está relacionado às mutações espontâneas que as células podem sofrer. Essas mutações aparecem com frequência definida, independentes da seleção que poderia ser induzida pela aplicação do fármaco e isso influencia de forma determinante a resposta ao tratamento anti-blástico.

A principal motivação para o estudo de populações de células estruturadas por tamanho, expostas ou não a tratamentos quimioterápicos, é que existem determinados fármacos anti-blásticos que agem em um determinado intervalo de crescimento da célula, que pode ser definido pelo seu tamanho. Esses fármacos são chamados **fase-específicos** e só destroem as células tumorais quando elas estiverem na fase específica de sensibilidade a eles.

Em seu trabalho, Vendite [32] adaptou o modelo estudado por Diekmann [10] para o caso de uma população de células tumorais estruturadas por tamanho, que se reproduzem por fissão binária, submetidas a uma terapia que faz uso de somente um fármaco anti-blástico. O caso onde o tratamento é feito usando-se dois fármacos anti-blásticos não foi estudado. Em geral, o tratamento que usa um só fármaco não é eficiente, pois devido ao surgimento da resistência o tumor não responde mais ao tratamento e o resíduo tumoral pode tornar-se todo resistente (ver Vendite [32]). Daí, a importância de se dar continuidade ao trabalho de Vendite (Leckar [20]) e, assim, estudamos o modelo para quando o tratamento for feito aplicando-se dois fármacos anti-blásticos alternadamente no tumor. Nesse caso, o modelo é uma extensão do modelo feito para uma terapia com somente um fármaco.

No capítulo 2, fazemos uma adaptação do problema para o caso de uma população de células tumorais com estrutura de tamanho, que se reproduzem por fissão binária em partes iguais, antes do início da terapia que faz uso de dois fármacos anti-blásticos, com a intenção de avaliarmos o comportamento de cada subpopulação. Essa população se subdivide em subpopulações de células sensíveis, resistentes ao primeiro fármaco aplicado, resistentes ao segundo fármaco aplicado e, por fim, resistentes aos dois (fármacos). As técnicas usadas no capítulo 1 são usadas (ainda) para estudarmos o comportamento assintótico da população neste caso.

Finalmente, no capitulo 3 estudamos o comportamento assintótico da população tumoral durante o período de terapia, onde são aplicados alternadamente 2 fármacos anti-blásticos sem resistência cruzada ("*non-cross resistant*").

Leckar, em [20], estuda o comportamento assintótico dessas populações tumorais em casos onde são diferentes as freqüências de mutação das células, as taxas de destruição dos dois fármacos usados e como é o efeito instantâneo, o que caracteriza um problema de impulsos.

CAPÍTULO 1

UM MODELO MATEMÁTICO PARA POPULAÇÕES DE CÉLULAS COM ESTRUTURA DE TAMANHO

Desenvolveremos neste capítulo o modelo e alguns resultados de Diekmamn et al [10] para o crescimento de uma população de células com estrutura de tamanho, que se reproduzem por fissão binária.

§ 1.1 O Modelo e sua Interpretação :

Inicialmente, vamos entender o conceito de *tamanho*. Aqui o termo pode significar volume, massa, quantidade de proteína, comprimento ou qualquer outra quantidade que obedeça a uma *lei de conservação física*.

Assim, consideremos uma população com estrutura de tamanho, ou seja, os indivíduos a ela pertencentes são distinguidos entre si por seus tamanhos. Além disso, assumiremos que estes indivíduos se reproduzem por *fissão binária* em duas partes iguais, estão sujeitos a crescimento, divisão e morte (sendo que estas taxas estão em função exclusivamente do tamanho) e não possuem nenhum mecanismo de regeneração.

O nosso modelo é *linear*, mas em muitos casos realísticos em dinâmica de populações estruturadas o problema matemático é *não-linear*. Aqui, o meio em que esta população vive será considerado ilimitado.

Vamos introduzir a *equação de balanço* para uma população com estrutura de tamanho, considerando :

(a) $\mathbf{x}$: *tamanho do indivíduo* ;

(b) $\mathbf{g(x)}$: *taxa de crescimento determinístico individual* . Para um indivíduo de tamanho x no tempo $\mathbf{t}$, a mudança em tamanho $\mathbf{dx}$ no intervalo de tempo $\mathbf{dt}$ é dada por

$$\mathbf{dx = g(x)\ dt},$$

ou seja,

$$\frac{dx(t)}{dt} = g(x(t)), \text{ para todo } t \geq 0;$$

(c) $n(t,x)$: *função densidade de indivíduos da população com relação ao tamanho no tempo ;*

(d) $\mu(x)$: *taxa especifica de mortalidade ;*

(e) $b(x)$: *taxa especifica de fissão (* ou *reprodução) .*

A lei física da conservação da massa é válida para esta população. Então, podemos escrever:

$$\int_{x_1}^{x_2} \dot{n}(t,x)dx = g(x_1)\ n(t,x_1) - g(x_2)\ n(t,x_2) - \int_{x_1}^{x_2} \mu(x)\ n(t,x)dx -$$
$$- \int_{x_1}^{x_2} b(x)\ n(t,x)dx + 2\int_{2x_1}^{2x_2} b(x)n(t,x)dx$$

onde,

t : tempo fixado arbitrariamente ;

$g(x_1)n(t,x_1)$: fluxo de indivíduos com tamanhos menores que x_1 que passam a ter tamanhos entre x_1 e x_2;

$g(x_2)n(t,x_2)$: fluxo de indivíduos com tamanhos entre x_1 e x_2 que passam a ter tamanhos maiores que x_2 ;

$\int_{x_1}^{x_2} \mu(x)n(t,x)dx$: número de indivíduos com tamanhos entre x_1 e x_2 que morreram no instante t;

$\int_{x_1}^{x_2} b(x)n(t,x)dx$: número de indivíduos com tamanhos entre x_1 e x_2 que sofrem fissão no instante t, dando origem a indivíduos com tamanhos menores que x_1 (desde que $x_2 / 2 < x_1$);

$2\int_{2x_1}^{2x_2} b(x)n(t,x)dx = 2\int_{x_1}^{x_2} b(2\xi)n(t,2\xi)\ 2\ d\xi$: número de indivíduos com tamanhos entre $2x_1$ e $2x_2$ que sofrem fissão no instante t, dando origem a indivíduos com tamanhos entre x_1 e x_2. O fator 2 aparece porque a cada indivíduo com tamanho entre $2x_1$ e $2x_2$ que sofre fissão correspondem 2 indivíduos com tamanhos entre x_1 e x_2.

Supondo-se condições apropriadas de regularidade das funções envolvidas, a lei da conservação dá origem à seguinte equação diferencial:

$$\boxed{\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} n(t,x) = - \frac{\partial}{\partial x}\Big[g(x)n(t,x)\Big] - \Big[b(x) + \mu(x)\Big] n(t,x) + \\ + 4\, b(2x)\, n(t,2x) \\ \text{(EQUAÇÃO DE BALANÇO)} \end{aligned}} \tag{1.1}$$

Com a finalidade de estudar o comportamento da população de células, à equação diferencial parcial (1.1) juntaremos condição inicial e condição de contorno.

Para tal, assumiremos que os indivíduos não podem se dividir antes de passarem por um tamanho mínimo $x = a \geq 0$. Logo, não existem indivíduos na população que tenham tamanhos inferiores a $x = a/2$. Isso significa que :

$n(t,a/2) = 0$ *(condição de contorno)*

Dada uma densidade de população inicial, temos

$n(0,x) = n_0(x)$ *(condição inicial)*

Assumiremos também que os tamanhos dos indivíduos são normalizados de tal forma que o tamanho máximo admissível para um indivíduo seja inferior a $x = 1$, sendo que um indivíduo deve sofrer necessariamente fissão antes de atingir o tamanho máximo 1. Surge assim, a seguinte condição sobre a função **b** :

$$\int_a^x b(\xi)d\xi \quad \text{diverge para } x \to 1$$

Estas hipóteses sobre a população são razoáveis do ponto de vista biológico, e assim, temos um problema bem definido.

É importante notarmos que o termo $4\, b(2x)\, n(t,2x)$ na equação é considerado nulo para todo $x \geq 1/2$, pois , caso contrário, teríamos

$2x \geq 1$.

Portanto, o tamanho **x** de cada indivíduo da população está restrito ao intervalo

$$\left[\ a/2,\ 1\ \right]$$

As condições sobre as funções **g**, μ e **b** são :

(1) $g(x)$ é contínua e estritamente positiva para todo $x \in [a/2\ ,\ 1]$;

(2) $\mu(x)$ é uma função integrável e não-negativa para todo $x \in [a/2,1]$;

(3) **(i)** $b(x)$ é integrável e não-negativa para todo $x \in [a/2,1-\varepsilon]$, com $\varepsilon > 0$;

(ii) $$\begin{cases} b(x) = 0\ ,\ \text{se } x \in [a/2\ ,\ a] \\ b(x) > 0\ ,\ \text{se } x \in (a,1) \end{cases} ;$$

(iii) $$\lim_{x \to 1} \int_a^x b(\xi)d\xi = +\infty\ .$$

O problèma agora, é que a função $b(2x)$ tem uma singularidade não-integrável em $x = 1/2$ e o que faremos é tentar reduzir esta singularidade e deixar a equação de balanço (1.1) em uma forma mais tratável do ponto de vista matemático. Vamos começar definindo uma função **E** por :

$$\mathbf{E(x) = exp} \left[- \int_{a/2}^{x} \frac{b(\xi) + \mu(\xi)}{g(\xi)}\, d\xi \right]$$

Pelas condições impostas sobre g, μ e b, temos que $E(x)$ está bem definida. Podemos dizer que $E(x)$ representa a probabilidade de um indivíduo com tamanho $a/2$ alcançar o tamanho x sem se dividir ou morrer e é chamada *Função de Desenvolvimento Individual.* Temos que $\mathbf{E(a/2) = 1}$ e $\mathbf{E(1) = 0}$ (indivíduos com tamanhos $x \geq 1$ não existem).

Consideremos agora a transformação :

$$\mathbf{m(t,x) = \frac{g(x)}{E(x)} \cdot n(t,x)}$$

$$\Rightarrow \qquad n(t,x) = \frac{E(x)}{g(x)} \cdot m(t,x) \tag{1.2}$$

Substituindo (1.2) na equação de balanço (1.1), após alguns cálculos chegamos em :

$$\frac{\partial m}{\partial t}(t,x) = -g(x) \frac{\partial m}{\partial x}(t,x) + 4\ b(2x) \frac{g(x)}{g(2x)} \frac{E(2x)}{E(x)} m(t,2x) \tag{1.3}$$

Seja

$$k(x) = 4\ b(2x) \frac{g(x)}{g(2x)} \frac{E(2x)}{E(x)}$$

A equação (1.3) fica então :

$$\frac{\partial m}{\partial t}(t,x) = -g(x) \frac{\partial m}{\partial x}(t,x) + k(x)\ m(t,2x).$$

Ainda,

$$m(t,a/2) = \frac{g(a/2)}{E(a/2)} \cdot n(t,a/2) \quad \Rightarrow \quad m(t,a/2) = 0\ ,$$

e,

$$m(0,x) = \phi_0(x)\ ,$$

com

$$\phi_0(x) = \frac{g(x)}{E(x)}\, n_0(x)$$

Chegamos então ao problema de evolução :

$$\boxed{\begin{aligned} &\frac{\partial m}{\partial t}(t,x) = -\,g(x) \frac{\partial m}{\partial x}(t,x) + k(x)\ m(t,2x) \\ &m(t,a/2) = 0 \\ &m(0,x) = \phi_0(x) \end{aligned}} \tag{1.4}$$

com $k(x)$ e $\phi_0(x)$ definidas anteriormente.

O problema da singularidade fica assim resolvido, pois, $k(x)$ está bem definida e é contínua em $[a/2,\ 1/2)$. Além disso, $k(x)$ é integrável no intervalo todo e a possível singularidade de k no ponto $x = 1/2$ é determinada pela expressão :

$$\frac{b(2x)}{g(2x)} \cdot \exp\left[-\int_a^{2x} \frac{b(\xi)}{g(\xi)}\,d\xi\right]$$

De fato,

$$k(x) = 4\,g(x)\,\exp\left[-\int_{a/2}^{2x} \frac{\mu(\xi)}{g(\xi)}\,d\xi\right] \frac{b(2x)}{g(2x)} \exp\left[-\int_a^{2x} \frac{b(\xi)}{g(\xi)}\,d\xi\right]$$

(observemos que $b(x)=0$ em $[a/2\ ,\ a]$). Logo, $k(x)$ é **integrável** em **$[a/2,\ 1/2]$** e **$k(x).m(t,2x)$** pode ser visto como sendo nulo para todo $x \geq$ $\geq 1/2$.

§ 1.2 Existência e Unicidade de uma Solução :

As soluções da equação (1.4)

$$\begin{cases} \dfrac{\partial m}{\partial t}(t,x) = -\,g(x)\,\dfrac{\partial m}{\partial x}(t,x) + k(x)\,m(t,2x) \\ m(t, a/2) = 0 \\ m(0, x) = \phi_0(x) \end{cases}$$

deverão estar no espaço

$$\mathfrak{X} = \left\{ \psi \in \mathscr{C}\left([a/2,\ 1] \right)\ ;\ \psi(a/2) = 0 \right\},$$

munido da norma do supremo. Este problema de evolução pode ser escrito como o seguinte problema abstrato de Cauchy:

$$\begin{cases} \dfrac{dm}{dt} = A\,m \\ m(0) = \phi_0 \end{cases}$$

onde A é o operador ilimitado definido por:

$$(A\psi)(x) = -\,g(x)\,\frac{d\psi}{dx} + k(x)\,\psi(2x) \tag{1.5}$$

com domínio

$\mathcal{D}(A) = \Big\{ \psi \in \mathcal{X};\ \psi$ é $\mathcal{C}^1$ sobre $[a/2,\ 1/2) \cup (1/2,1]$; os limites $\lim_{x\to 1/2-} [-g(x)\psi'(x) + k(x)\psi(2x)]$ e $\lim_{x\to 1/2+} [-g(x)\psi'(x)]$ existem e são iguais; $-g(a/2)\psi'(a/2) + k(a/2)\psi(a) = 0 \Big\}$.

Temos que o operador A é fechado e com domínio denso (Diekmann [10]) em $\mathcal{X}$ e, além disso, pode ser escrito da seguinte forma:

$$\mathbf{A} = \mathbf{B} + \mathbf{C},$$

onde,

$(B\ \psi)(x) = -g(x)\psi'(x)$ e

$(C\ \psi)(x) = k(x)\psi(2x)$

com

B: $L^1\ [a/2,1] \longrightarrow L^1\ [a/2,1]$ ilimitado, cujo domínio é dado por

$\mathcal{D}(B) = \Big\{ \psi;\ \psi$ é absolutamente contínua e $\psi(a/2) = 0 \Big\}$, e

C: $\mathcal{X} \longrightarrow L^1\ [a/2,1]$, limitado.

Seja $\mathbf{G(x)}$ uma função definida por :

$$\mathbf{G(x)} = \int_{a/2}^{x} \frac{d\xi}{g(\xi)} \qquad , \qquad a/2 \geq 1/2$$

Podemos dizer que G(x) é o tempo que um indivíduo leva para crescer do tamanho a/2 até o tamanho x. A inversa $G^{-1}(t)$ é definida sobre $[0,G(1))$ e tal que $G^{-1}(t) = a/2$ para $t \leq 0$. Considerando-se $X(t,x)$ como solução da equação diferencial ordinária

$$\frac{dx(t)}{dt} = g(x(t)),$$

com $X(0,x) = x(0)$, temos:

$$\frac{d\ x}{d\ t} = g(x) \Rightarrow \int_{a/2}^{x} \frac{d\ \xi}{g(\xi)} = t + C \Rightarrow t = G(x) + C$$

Quando $t = 0 \Rightarrow 0 = G(X(0,x)) + C \Rightarrow C = -\ G(X(0,x))$, ou seja,

$t = G(x) - G(X(0,x)) \Rightarrow G^{-1}(t) = G^{-1}(G(x)) - X(0,x)$. Portanto,

$$\boxed{G^{-1}(\ G(x) - t\ ) = x(t) = X(x,t)}$$

Logo, podemos dizer que B gera o semigrupo e^{Bt} definido por:

$$\left(e^{Bt}\psi\right)(x) = \psi\left(X(-t,x)\right) \Rightarrow \left(e^{Bt}\psi\right)(x) = \psi\left(G^{-1}(G(x) - t)\right)$$

Para $t \geq G(x) \Rightarrow G^{-1}(t) = a/2 \Rightarrow \left(e^{Bt}\psi\right)(x) = 0$, e para $t \geq G(1)$, definimos $e^{Bt} = 0$.

Voltando ao problema de Cauchy,

$$\begin{cases} \dfrac{dm}{dt} = (B + C)\ m \\ m(0) = \phi_0 \end{cases}$$

pela fórmula de variação de parâmetros, temos:

$$\boxed{m(t) = e^{Bt}\phi_0 + \int_0^t e^{B(t-\tau)}C\ m(\tau)\ d\tau} \tag{1.6}$$

com $m(0) = \phi_0$.

O que faremos agora é provar que a solução $m(t) = m(t;\phi_0)$ é única.

Seja $Hm(t)$ o operador definido por:

$$Hm(t) = \int_0^t e^{B(t-\tau)}C\ m(\tau)\ d\tau.$$

Lema 1.1 (Heijmans [18]): O operador $Hm(t)$ definido acima é um operador linear de $C\left(\ [0,T]\ ;\ \mathbb{X}\ \right) \longrightarrow C\left(\ [0,T]\ ;\ \mathbb{X}\ \right)$. Para T suficientemente pequeno, a norma de H é menor que 1.

Dem.:

$$\left(Hm(t)\right)\ (x) = \left[\ \int_0^t e^{B(t-\tau)}C\ m(\tau)\ d\tau\ \right]\ (x)$$

Como

$$\left(e^{Bt}\psi\right)(x) = \psi\left(G^{-1}(G(x) - t)\right)$$

$$(C\psi)(x) = k(x)m(2x),$$

obtemos

$$\left(e^{Bt}\ C\ \psi\right)(x) = e^{Bt}\left(C\ \psi\ (x)\right) =$$

$$= k\left(\ G^{-1}(\ G(x) - t)\right)\ \psi\left(\ 2\ G^{-1}(\ G(x) - t)\right)$$

Voltando a (Hm(t))(x), temos

$$\left(Hm(t)\right)\ (x) \doteq \int_0^t k\left(\ G^{-1}(\ G(x) - t + \tau)\right)\ m\left(\ \tau,\ 2\ G^{-1}(\ G(x) - t + \tau)\right)d\tau,$$

para $0 < \tau < t$.

Fazendo-se a mudança de variáveis:

$$\xi = G^{-1}(\ G(x) - t + \tau\ ),$$

temos

$$\begin{cases} \tau = 0 \Rightarrow \xi = G^{-1}(\ G(x) - t\ ) \\ \tau = t \Rightarrow \xi = x. \end{cases}$$

Logo,

$$\left(Hm(t)\right)\ (x) = \int_{G^{-1}(G(x)-t)}^{x} k(\xi)\ m(G(\xi)-G(x)+t,\ 2\xi)\ \frac{d\ \xi}{g(\xi)}\quad ;\quad x \le 1/2$$

$$\left(Hm(t)\right)\ (x) = \int_{G^{-1}(G(x)-t)}^{1/2} k(\xi)\ m(G(\xi)-G(x)+t,\ 2\xi)\ \frac{d\ \xi}{g(\xi)}\quad ;\quad x \ge 1/2 \text{ e } t \ge G(x)-G(1/2)$$

$$\left(Hm(t)\right)\ (x) = 0\ ;\ x \ge 1/2 \text{ e } t \le G(x) - G(1/2).$$

Para $\left(Hm(t)\right)$ (x) vale:

(i) é contínua em x para cada t fixado e $\left(Hm(t)\right)$ (a/2) = 0;

(ii) a norma do supremo relativa a x depende continuamente de t;

(iii) quando $T \to 0$, a norma do sup com respeito a t e a x tendem a 0 uniformemente para **m** em uma bola unitária de $\mathbb{C}\left(\ [0,T]\ ;\ \mathbb{X}\ \right)$.■

Corolário 1.2: $m(t) = e^{Bt}\phi_0 + \int_0^t e^{B(t-\tau)}C\ m(\tau)\ d\tau$, para $\phi_0 \in \mathbb{X}$ e $T > 0$,

tem solução única em $C\left(\ [0,T]\ ;\ \mathbb{X}\ \right)$. Esta solução depende continuamente de ϕ_0.

Vamos definir agora operadores lineares $T(t)$ limitados em $\mathbb{X}$, de forma que $T(t)\phi = m(t;\phi)$.

Teorema 1.3: $\left\{T(t)\right\}$ forma um semigrupo fortemente contínuo de operadores lineares contínuos.

Dem.: (a) $T(t)$ forma um semigrupo:

$T(0)\phi_0 = m(0;\phi_0) = \phi_0 \Rightarrow T(0) = I$.

Para provarmos que $T(t+s) = T(t).T(s)$, para $t,\ s \geq 0$, começamos calculando $m(t+s)$:

$$m(s) = e^{Bs}m(0) + \int_0^s e^{B(s-\xi)}C\ m(\xi)\ d\xi.$$

Para $\zeta \geq s$, temos:

$$m(\zeta) = e^{B(\zeta-s)}m(s) + \int_s^{\zeta} e^{B(\zeta-\xi)}C\ m(\xi)\ d\xi.$$

Se $\zeta = t + s$, então:

$$m(t+s) = e^{Bt}m(s) + \int_s^{t+s} e^{B(t+s-\xi)}C\ m(\xi)\ d\xi,\ s < \xi < t+s.$$

Fazendo a mudança de variáveis $\mu = \xi - s$, então,

$$0 < \xi - s < t \Rightarrow 0 < \mu < t.$$

Assim,

$$m(t+s) = e^{Bt}m(s) + \int_0^t e^{B(t-\mu)}C\ m(\mu+s)\ d\mu.$$

Portanto, pela unicidade dessa solução (corolário 1.2), segue que

$$T(t+s) = T(t).T(s).$$

(b) Para mostar que $\left\{T(t)\right\}_{t\geq 0}$ é fortemente contínuo, basta observarmos que $\lim_{t\to 0} T(t)\ \phi = \lim_{t\to 0} m(t;\phi) = \phi$, para cada $\phi \in \mathbb{X}$. ■

Teorema 1.4: O operador A dado por (1.5), é o gerador infinitesimal de T(t).

Dem.: Ver Pazy [22].

Como conseqüência deste teorema, podemos afirmar que $T(t) = e^{At}$, e que A gera um semigrupo que corresponde exatamente à solução da equação integral (1.6).

§ 1.3 Representação da Solução :

Seja $\left\{T_0(t)\right\}_{t\geq 0}$ o semigrupo gerado por B, ou seja, $T_0(t)=e^{Bt}$. Considerando Cm(t) como um termo não-homogêneo, aplicando a fórmula de variação de constantes encontramos a equação integral (1.6)

$$m(t) = e^{Bt}\phi_0 + \int_0^t e^{B(t-\tau)}C\ m(\tau)\ d\tau$$

Como existe uma relação 1 a 1 entre a equação acima e o problema

$$\begin{cases} \dfrac{dm}{dt} = (B + C)\ m \\ m(0) = \phi_0 \end{cases},$$

podemos definir $T_i(t)$, $t \geq 0$, $i = 1, 2, 3, \ldots$ indutivamente por:

$$T_{i+1}(t) = \int_0^t T_0(t - \tau)\ C\ T_i(\tau)\ \phi\ d\tau,\ t \geq 0,\ i = 1, 2, 3, \ldots$$

Portanto, podemos escrever

$$m(t) = e^{Bt}\phi_0 + \int_0^t e^{B(t-\tau)} C\ m(\tau)\ d\tau$$

como a série infinita

$$m(t) = T_0(t)\ \phi_0 + \sum_{i=1}^{\infty} T_i(t)\ \phi_0 \tag{1.7}$$

Existe uma interpretação biológica para $T_i(t)$. A população que ainda não se dividiu e que está presente em $t = 0$ é representada por $T_0(t)$. Continuando indutivamente o procedimento, podemos dizer que $T_i(t)$ representa toda a população que pertence à i-ésima geração, mas que ainda não se dividiu nesse período.

Se considerarmos

$$L\ (\ m(t)\ ) = \int_0^t T_0(t - \tau)\ C\ m(\tau)\ d\tau,$$

então, $L(T_0(t)) = T_1(t)$,

$$L\ (\ T_1(t)\ ) = \int_0^t T_0(t - \tau)\ C\ T_1(\tau)\ d\tau = T_2(t) =$$

$$= \int_0^t T_0(t - \tau)\ C\ L(T_0(\tau))\ d\tau \Rightarrow T_2(t) = L(\ L(T_0(t))\ ) = L^2(T_0(t))$$

Indutivamente,

$$T_{i+1}(t) = L^{i+1}(T_0(t)).$$

A solução (1.7) fica então:

$$\boxed{m(t) = T_0(t)\phi_0 + \sum_{i=1}^{\infty} L^i\ T_0(t)\phi_0}$$

Como o operador L é nilpotente (ver Diekmann [10], lema 4.1), ou seja, existe n_0 tal que para $n \geq n_0$ temos $L^n = 0$, temos que a série contém um número finito de termos. Portanto, a equação acima nos dá uma representação da solução.

§ 1.4 Compacidade :

Gostaríamos de ter uma idéia de como é o comportamento assintótico da solução do problema, ou seja, como a solução se comporta quando $t \to \infty$.

Um modo de resolver esse problema é estudar os autovalores do operador $T(t)$. Então vamos caracterizar o espectro de $T(t)$ através do espectro do operador A. Se mostrarmos que existe compacidade no problema, esta caracterização é muito mais simples.

É importante observarmos que a taxa de crescimento individual $g(x)$ tem uma importância fundamental na compacidade dos operadores envolvidos. Vejamos os resultados:

Lema 1.5: Se a condição $g(2x) < 2g(x)$ é verdadeira para todo x tal que $a/2 \leq x \leq 1/2$, então, se tomarmos $t > G(1)$ fixo, a aplicação de $\mathbb{X} \longrightarrow \mathbb{X} = \left\{ \psi \in \mathcal{C}\left([a/2,\ 1] \right) ;\ \psi(a/2) = 0 \right\}$

$$\phi \longrightarrow \int_0^t e^{B(t-\tau)} C\, e^{B\tau}\, \phi \, d\tau$$

é compacta.

Dem.: Diekmamn [10].

Lema 1.6: Se $g(2x) < 2g(x)$ para todo x tal que $a/2 \leq x \leq 1/2$, vamos definir a n-ésima geração por

$$m_n(t;\phi) = \int_0^t e^{B(t-\tau)} C\, m_{n-1}(\tau;\phi)\, d\tau, \quad n \geq 1.$$

Fixando $t > G(1)$ e $n \in \mathbb{N}$, então a aplicação $\phi \longrightarrow m_n(t;\phi)$ de $\mathbb{X}$ em $\mathbb{X}$ é compacta.

Corolário 1.7: Se vale $g(2x) < 2g(x)$ para todo x tal que $a/2 \leq x \leq 1/2$, então, $T(t) = e^{At}$ é um semigrupo compacto para $t \geq G(1)$.

Dem.: Basta vermos que para $t \geq G(1)$, $\dot{T}(t) = 0$ e, conseqüentemente, $T(t)$ é igual a uma soma finita de operadores compactos.

§ 1.5 A Equação Característica :

Vamos encontrar a *equação característica* do operador **A**, isto é, a equação na qual podemos calcular os autovalores de A (ao menos numericamente). Nós trabalharemos com o caso $a \geq 1/2$, que correponde a estudar o que ocorre quando o tamanho máximo de um indivíduo-filho é menor que o tamanho mínimo de um indivíduo-mãe, ou ainda, para ser indivíduo-mãe, um indivíduo deve ter no mínimo um tamanho maior ou igual a 1/2 e, portanto, os filhos sempre terão um tamanho entre 1/4 e 1/2.

Vamos analisar a equação

$$(A - \lambda I)\psi = f \tag{1.8}$$

associada ao operador A definido por (1.5),

$$(A\psi)(x) = - g(x) \frac{d\psi}{dx} + k(x)\, \psi(2x).$$

Podemos reescrever (1.8) como :

$$-g(x)\, \psi'(x) - \lambda\, \psi(x) = f \quad , \quad x \in [1/2,1] \tag{1.9}$$

$$-g(x)\, \psi'(x) - \lambda\, \psi(x) = f - k(x)\, \psi(2x) \; , \; x \in [a/2,1/2] \tag{1.10}$$

tal que $\psi(a/2) = 0$.

Vamos resolver primeiro (1.9). A parte homogênea

$$\frac{\lambda}{g(x)}\, \psi(x) + \psi'(x) = 0,$$

pode ser resolvida da seguinte forma:

$$\frac{d\,\psi}{d\,x}\,\frac{1}{\psi} = -\,\frac{\lambda}{g(x)} \Rightarrow \frac{d\,\psi}{\psi} = -\,\frac{\lambda}{g(x)}\,dx$$

$$\ln\,\psi(x) = -\,\lambda \int_{1/2}^{x} \frac{d\,\xi}{g(\xi)} + C.$$

Obs.: $\displaystyle\int_{1/2}^{x} \frac{d\,\xi}{g(\xi)} = \int_{a/2}^{x} \frac{d\,\xi}{g(\xi)} - \int_{a/2}^{1/2} \frac{d\,\xi}{g(\xi)}$ e, portanto,

$$e^{\ln\,\psi(x)} = e^{-\lambda\,[G(x)-G(1/2)]\,+\,C},$$

e a solução da parte homogênea é dada por:

$$\boldsymbol{\psi(x) = C.e^{-\lambda[G(x)-G(1/2)]}}.$$

Quando $x \to 1/2^{+}$, $\psi(1/2) = C$ e a solução fica:

$$\boldsymbol{\psi(x) = \psi(1/2).e^{-\lambda[G(x)-G(1/2)]}}.$$

Para encontrarmos a solução da parte não-homogênea de (1.9), vamos usar o *Método de Variação de Parâmetros*. Uma solução é da forma

$$\psi(x) = C(x)\; e^{-\lambda G(x)},$$

onde $C(x)$ deve satisfazer

$$C'(x) = -\,\frac{f(x)}{g(x)}\; e^{\lambda G(x)},$$

o que implica que

$$C(x) = \int_{1/2}^{x} e^{\lambda G(\xi)} \left(-\,\frac{f(\xi)}{g(x)}\right) d\xi.$$

Logo,

$$\psi(x) = e^{-\lambda G(x)} \int_{1/2}^{x} e^{\lambda G(\xi)} \left(-\,\frac{f(\xi)}{g(x)}\right) d\xi \;\Rightarrow$$

$$\psi(x) = - \int_{1/2}^{x} e^{\lambda[G(\xi)-G(x)]} \frac{f(\xi)}{g(x)} d\xi.$$

A solução geral de (1.9) é então dada por:

$$\psi(x) = \psi(1/2).e^{-\lambda[G(x)-G(1/2)]} - \int_{1/2}^{x} e^{\lambda[G(\xi)-G(x)]} . \frac{f(\xi)}{g(\xi)} d\xi \qquad (1.11)$$

tal que $1/2 \leq x \leq 1$.

Vamos calcular a solução de (1.10). A solução da parte homogênea da equação

$$\frac{\lambda}{g(x)} \psi(x) + \psi'(x) = 0$$

é dada por :

$$\psi(x) = C \, . \, e^{-\lambda G(x)}, \qquad x < 1/2,$$

onde C é uma constante que só depende das condições iniciais.

Para encontrarmos a solução da parte não-homogênea da equação (1.10), isto é , a solução de

$$\frac{\lambda}{g(x)} \psi(x) + \psi'(x) = \frac{k(x)}{g(x)} \psi(2x) - \frac{f(x)}{g(x)} ,$$

vamos também usar o *Método de Variação de Parâmetros.* Aqui estaremos usando a condição $a \geq 1/2$. Uma solução da equação é da forma :

$$\psi(x) = C(x) \, . \, e^{-\lambda G(x)} , \qquad (1.12)$$

onde C(x) deve satisfazer :

$$C'(x) = \left\{ \frac{k(x)}{g(x)} \psi(2x) - \frac{f(x)}{g(x)} \right\} e^{\lambda G(x)},$$

ou seja,

$$C(x) = \int_{a/2}^{x} \left\{ \frac{k(\xi)}{g(\xi)} \psi(2\xi) - \frac{f(\xi)}{g(\xi)} \right\} e^{\lambda G(\xi)} d\xi.$$

Logo, (1.12) fica :

$$\psi(x) = \int_{a/2}^{x} \left\{ \frac{k(\xi)}{g(\xi)}\,\psi(2\xi) - \frac{f(\xi)}{g(\xi)} \right\} e^{\lambda[G(\xi)-G(x)]}\,d\xi.$$

Como

$$\psi(2\xi) = \psi(1/2).e^{-\lambda[G(2\xi)-G(1/2)]} - \int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda[G(\eta)-G(2\xi)]}\,\frac{f(\eta)}{g(\eta)}\,d\eta,$$

podemos substituir este valor na equação anterior e chegar, após alguns cálculos, à solução geral de (1.10) que é:

$$\psi(x) = \psi(1/2).e^{-\lambda[G(x)-G(1/2)]} \int_{a/2}^{x} \frac{k(\xi)}{g(\xi)}\,e^{\lambda[G(\xi)-G(2\xi)]}\,d\xi\ -$$

$$- \int_{a/2}^{x} e^{\lambda[G(\xi)-G(x)]} \left\{ \frac{f(\xi)}{g(\xi)} + \frac{k(\xi)}{g(\xi)} \int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda[G(\eta)-G(2\xi)]}\,\frac{f(\eta)}{g(\eta)}\,d\eta \right\} d\xi \tag{1.13}$$

Devemos ter continuidade em $x = 1/2$, logo, igualando-se aí as soluções de (1.9) e (1.10), temos:

$$\left[\, \Pi(\lambda) - 1 \,\right] \psi(1/2) = \zeta(\lambda,f),$$

onde

$$\boxed{\Pi(\lambda) = \int_{a/2}^{1/2} \frac{k(\xi)}{g(\xi)}\,e^{\lambda[G(\xi)-G(2\xi)]}\,d\xi} \tag{1.14}$$

e

$$\zeta(\lambda,f) = \int_{a/2}^{1/2} e^{\lambda[G(\xi)-G(1/2)]} \left\{ \frac{f(\xi)}{g(\xi)} + \frac{k(\xi)}{g(\xi)} \int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda[G(\eta)-G(2\xi)]} \right. .$$

$$\cdot \frac{f(\eta)}{g(\eta)}\, d\eta \Bigg\} d\xi.$$

Temos 2 casos a considerar:

(i) Se $\left[\Pi(\lambda) - 1 \right] \neq 0$ para algum $\lambda \in \mathbb{C}$, então existe $\left[\Pi(\lambda) - 1 \right]^{-1}$ tal que

$$\psi(1/2) = \psi_\lambda(1/2) = \left[\Pi(\lambda) - 1 \right]^{-1} \zeta(f,\lambda).$$

Neste caso, os valores $\lambda \in \mathbb{C}$ que satisfazem (1.11) e (1.13), para este valor de $\psi(1/2)$, pertencem ao conjunto resolvente de A. Já o operador resolvente de A

$$R(\lambda,A)\, f = -\, (A - \lambda I)^{-1}\, f, \text{ para toda } f \in \mathbb{X},$$

é dado por (1.11) e (1.13).

Portanto, quando $\Pi(\lambda) \neq 1$, λ está no conjunto resolvente do operador A.

(ii) Se $\left[\Pi(\lambda) - 1 \right] = 0$, então para qualquer valor de $\psi(1/2)$, com $f \equiv \equiv 0$,

$$\psi(x) = \psi(1/2).e^{-\lambda[G(x)-G(1/2)]} \tag{1.15}$$

e

$$\psi(x) = \psi(1/2).e^{-\lambda[G(x)-G(1/2)]} \int_{a/2}^{x} \frac{k(\xi)}{g(\xi)}\, e^{\lambda[G(\xi)-G(2\xi)]}\, d\xi \tag{1.16}$$

são soluções de $(A - \lambda I)\psi = 0$.

Logo, os valores complexos de λ que satisfazem

$$\boxed{\Pi(\lambda) - 1 = 0} \tag{1.17}$$

estão no **espectro de A**. Ainda, como $(A - \lambda I)$ não possui inversa, então existe pelo menos um vetor $\psi \neq 0$ tal que $\mathbf{A}\psi = \lambda\psi$.

A equação (1.17) é a *equação característica* do operador A que estávamos procurando.

Assim, temos que λ é uma raiz, isto é, λ é um autovalor do operador A, somente se $\Pi(\lambda) = 1$. As autofunções correspondentes a λ pertencente ao espectro de A são:

$$\psi_\lambda(x) = e^{-\lambda[G(x)-G(1/2)]}\ \psi_\lambda(1/2),\ 1/2 \le x \le 1 \text{ e}$$

$$\psi_\lambda(x) = e^{-\lambda[G(x)-G(1/2)]}\ \psi_\lambda(1/2)\ \Pi(\lambda),\ a/2 \le x \le 1/2$$

com $\psi_\lambda(1/2) \in \mathbb{C}$ satisfazendo $\left[\ \Pi(\lambda) - 1\ \right] \psi_\lambda(1/2) = 0$.

Um fato importante é que a equação característica tem uma única raiz real.

Teorema 1.8: Consideremos a equação $\Pi(\lambda) = 1$, onde $\Pi(\lambda)$ é dado por (1.14). Então, se $g(2x) < 2g(x)$,

(a) existe uma única raiz real $\lambda = \lambda_d$ que é o **autovalor dominante** que satisfaz a equação dada,

(b) se $\lambda = p + qi$ $(p,\ q \in \mathbb{R},\ q \neq 0)$ é uma outra raiz, então $\lambda_1 = p - qi$ é também raiz e $\mathcal{R}e\ \lambda < \lambda_d$.

Prova : *(a)* Seja

$$\Pi(\lambda) = \int_{a/2}^{1/2} F(\varepsilon)\ e^{-\lambda r(\varepsilon)}\ d\varepsilon,$$

onde $r(\varepsilon) = G(2\varepsilon) - G(\varepsilon) \neq$ constante (desde que $g(2x) < 2g(x)$) e $F(\varepsilon) = \dfrac{k(\varepsilon)}{g(\varepsilon)}$.

Calculando-se a derivada de $\Pi(\lambda)$ com relação a λ, com $\lambda \in \mathbb{R}$, temos:

$$\frac{d\Pi(\lambda)}{d\lambda} = -\int_{a/2}^{1/2} r(\varepsilon)\ F(\varepsilon)\ e^{-\lambda r(\varepsilon)}\ d\varepsilon < 0$$

Logo, $\Pi(\lambda)$ restrita a $\mathbb{R}$ é monotônica decrescente. E mais, após calcularmos os limites

$$\lim_{\lambda\to-\infty} \Pi(\lambda) = \infty \qquad \text{e} \qquad \lim_{\lambda\to+\infty} \Pi(\lambda) = 0$$

podemos afirmar que existe uma única raiz λ_d tal que $\Pi(\lambda_d) = 1$.

(b) Suponhamos que $\lambda = p + qi$ seja uma solução para $\Pi(\lambda)=1$. Então, como $F(\varepsilon) \in \mathbb{R}$,

$$1 = \Pi(p+qi) = \mathcal{R}e \int_{a/2}^{1/2} F(\varepsilon)e^{-(p+qi)r(\varepsilon)}d\varepsilon =$$

$$= \mathcal{R}e \int_{a/2}^{1/2} F(\varepsilon)\ e^{-pr(\varepsilon)}e^{-iqr(\varepsilon)}d\varepsilon =$$

$$= \int_{a/2}^{1/2} F(\varepsilon)\ e^{-pr(\varepsilon)}\cos\ (-q.r(\varepsilon))\ d\varepsilon =$$

$$= \int_{a/2}^{1/2} F(\varepsilon)\ e^{-pr(\varepsilon)}\cos\ (q.r(\varepsilon))\ d\varepsilon =$$

$$= \mathcal{R}e \int_{a/2}^{1/2} F(\varepsilon)\ e^{-(p-qi)r(\varepsilon)}d\varepsilon = \Pi(p-qi)$$

Falta mostrarmos que $\mathcal{R}e\ \lambda < \lambda_d$. Para isso suponhamos, por absurdo, que $\mathcal{R}e\ \lambda \geq \lambda_d$. Como

$$1 = \Pi(p+qi) = \mathcal{R}e \int_{a/2}^{1/2} F(\varepsilon)e^{-(p+qi)r(\varepsilon)}d\varepsilon \Rightarrow$$

$$1 = \int_{a/2}^{1/2} F(\varepsilon)\ e^{-pr(\varepsilon)}\cos\ (q.r(\varepsilon))\ d\varepsilon <$$

$$< \int_{a/2}^{1/2} F(\varepsilon)\ e^{-\lambda_d\ r(\varepsilon)}\ d\varepsilon = 1$$

Logo, $\mathcal{R}e\ \lambda < \lambda_d$, o que contradiz a hipótese.■

A autofunção ψ_d associada ao autovalor dominante λ_d é encontrada substituindo-se λ_d nas equações (1.15) e (1.16):

$$\psi_d(x) = \psi_d(1/2).e^{-\lambda_d[G(x)-G(1/2)]} \quad \text{para } 1/2 \le x \le 1$$

e

$$\psi_d(x) = \psi_d(1/2).e^{-\lambda_d[G(x)-G(1/2)]} \int_{a/2}^{x} \frac{k(\xi)}{g(\xi)} e^{\lambda_d[G(\xi)-G(2\xi)]} d\xi \quad \text{para}$$

$a/2 \le x \le 1/2$.

Devemos destacar os seguintes fatos:

1. Quando $g(2x) = 2\ g(x)$ temos $r(\varepsilon) = G(2\varepsilon) - G(\varepsilon) = r \equiv$ *constante*. Assim,

$$\Pi(\lambda) = e^{-\lambda r} \int_{a/2}^{1/2} F(\varepsilon)\ d\varepsilon$$

e, como λ_d é o único autovalor real, seja

$$\lambda_0 = \lambda_d + \frac{2\ k\ \pi}{r}\ i, \qquad k = 0, 1, 2, \ldots$$

um outro autovalor. É claro que λ_0 satisfaz a equação característica $\Pi(\lambda) = 1$ e mais, $\mathcal{R}e\ \lambda_0 = \lambda_d$. Portanto, nesse caso, não temos autovalor dominante, pois não existe uma distância $\varepsilon > 0$ entre o autovalor (real) dominante e as partes reais dos outros autovalores de A. Embora a ação da população total seja como uma função exponencial do tipo exp $(\lambda_d t)$, não existe convergência. A interpretação biológica para este caso pode ser ilustrada através de um experimento de Gedanken (ver Heijmans [18]). Ele considerou duas células com tamanhos iguais A e B. Assumiu que em algum instante t_0 a célula A divide-se em duas menores A_1 e A_2. Durante o intervalo de tempo $[t_0, t_1]$, as células A_1, A_2 e B crescem e, só no instante t_1 é que a célula B se divide em B_1 e B_2. Se a função de crescimento g(x) é tal que $g(x) = c\ x$, as filhas A_1, A_2, B_1 e B_2 terão tamanhos exatamente iguais. Daí, podemos imaginar que esta relação "tamanho igual" é hereditária.

2. *Interpretação biológica para* $\Pi(0)$: qualquer indivíduo recém-nascido tem que alcançar o tamanho **a** antes que possa produzir filhos. Assim, a contribuição de um indivíduo arbitrário que atinge o tamanho **a** para o crescimento da população, pode ser medido pelo número de seus filhos que cresceräo até o tamanho mínimo de divisão **a**. Considerando-se indivíduos que alcançam esse tamanho, o número médio de filhos que seguramente o alcançam também pode ser calculado do seguinte modo :

$$\Pi(0) = \int_{a/2}^{1/2} \frac{k(\xi)}{g(\xi)}\, d\xi \, ,$$

onde $k(x) = 4\, b(2x) \dfrac{g(x)}{g(2x)} \dfrac{E(2x)}{E(x)}$.

Da observação acima, temos :

(i) a chance de uma célula com chances de reprodução atingir o tamanho ξ é:

$$\exp\left(- \int_{a}^{\xi} \frac{\mu(\eta) + b(\eta)}{g(\eta)}\, d\eta \right);$$

(ii) a densidade de chance que a fissão ocorra em $x = \xi$ é dada por :

$$\frac{b(\xi)}{g(\xi)}; \text{ e}$$

(iii) a chance que um filho nascido com tamanho $\xi/2$ não morra antes de atingir o tamanho $x = a$ é dada por :

$$\exp\left(- \int_{\xi/2}^{a} \frac{\mu(\eta)}{g(\eta)}\, d\eta \right)$$

Somando-se todas as contribuições entre **a** e **1**, achamos que o número médio de filhos com tamanho $x = a$ é $\Pi(0)$.

3. Podemos dar a seguinte interpretação biológica para a hipótese

$$g(2x) < 2g(x),\ x \in [a/2,\ 1/2]: \tag{1.18}$$

Considerem-se 2 indivíduos, ambos com tamanho **x** no tempo $t = 0$. O primeiro indivíduo se divide imediatamente, reduzindo seu tamanho para

$x/2$. Logo após isso, esse indivíduo cresce durante um tempo t e assim alcança o tamanho $X_A = X(t, x/2)$. O segundo indivíduo começa crescendo primeiro e se divide no tempo t, obtendo o tamanho $X_B = X(t, x)/2$. A hipótese (1.18) garante que $X_B < X_A$.

4. Uma raiz da equação $\Pi(\lambda) = 1$ é um *autovalor algebricamente simples* se, e somente se, $\Pi'(\lambda) \neq 0$. Logo, λ_d é algebricamente simples.

§ 1.6 Comportamento Assintótico da Solução :

Como vimos antes, o espaço $\mathcal{X}$ das soluções é dado por :

$$\mathcal{X} = \left\{ \psi \in \mathscr{C}\left([a/2,1] \right) ; \psi(a/2) = 0 \right\}$$

Usando os fatos de que e^{At} é compacto para $t \geq G(1)$ e que o seu espectro, o qual é puramente pontual, é um conjunto discreto, podemos provar que esse espaço $\mathcal{X}$ pode ser decomposto da seguinte maneira:

$$\mathcal{X} = \mathbf{Ker}\ (\mathbf{A} - \lambda_d \mathbf{I}) \oplus \mathbf{Im}\ (\mathbf{A} - \lambda_d \mathbf{I})$$

onde **Ker** $(\mathbf{A} - \lambda_d \mathbf{I})$ é a projeção espectral **Ker** $(\mathbf{A} - \lambda_d \mathbf{I}) = P\,\mathcal{X}$ correspondente ao conjunto $\left\{ \exp \lambda_d t_0 \right\}$, para algum $t_0 \geq G(1)$ fixo.

Sabemos que o espectro de A consiste de pontos isolados, cada um dos quais sendo um pólo do operador resolvente de A. O resíduo na expansão de Laurent do operador resolvente em torno do pólo $\lambda = \lambda_d$, é o coeficiente da projeção sobre o núcleo **Ker** $(\mathbf{A} - \lambda_d \mathbf{I})$.

Esse núcleo Ker $(A - \lambda_d I)$ é tal que

$$\mathrm{Ker}\ (A - \lambda_d I) = \left\{ \psi \in \mathbb{D}(A - \lambda_d I);\ (A - \lambda_d I)\ \psi_d = 0 \right\}$$

ou seja, é um subespaço unidimensional gerado por ψ_d.

Vejamos a expansão de Laurent de $(A - \lambda_d I)^{-1}$ em torno do pólo λ_d:

$$(A - \lambda_d I)^{-1} = \sum_{k=-1}^{\infty} (\lambda - \lambda_d)^k \, C_{k},$$

onde os operadores C_k são dados por

$$C_k = \frac{1}{2\pi i} \int_{\Gamma} \frac{\left(A - \lambda_d I\right)^{-1}}{(\lambda - \lambda_d)} \, d\lambda,$$

e onde Γ é um contorno orientado positivamente, tal que ele e seu interior interceptam os espectros de A somente em λ_d.

Agora, o **resíduo** C_{-1} de $(A - \lambda_d I)^{-1}$, ou seja, de $\left[\ \Pi(\lambda) - 1\ \right]^{-1}$ em $\lambda = \lambda_d$, é o coeficiente da **projeção** sobre $\mathbb{X}$, de modo que

$$\mathrm{Im}\left(C_{-1}\right) = \mathrm{Ker}\ (A - \lambda_d I).$$

Portanto,

$$C_{-1} = \lim_{\lambda \to \lambda_d} \left[\ (\lambda - \lambda_d) \left(\Pi(\lambda) - 1\right)^{-1}\ \right] = \lim_{\lambda \to \lambda_d} \left[\ (\lambda - \lambda_d) \frac{1}{(\Pi(\lambda) - 1)}\ \right].$$

Expandindo $\left[\ \Pi(\lambda) - 1\ \right]$ em Série de Taylor em torno de λ_d e substituindo na equação acima resulta:

$$C_{-1} = \lim_{\lambda \to \lambda_d} \left[(\lambda - \lambda_d) \frac{1}{(\Pi(\lambda_d) - 1) + (\lambda - \lambda_d)\Pi'(\lambda_d) + \frac{(\lambda - \lambda_d)^2}{2!}\Pi''(\lambda_d) + \dots} \right].$$

Portanto,

$$C_{-1} = C = \frac{1}{\Pi'(\lambda_d)} \tag{1.19}$$

Logo, a projeção **P** é dada por:

$$P\,\phi = -\frac{\zeta(\lambda_d\,,\,\phi)}{\Pi'(\lambda_d)}\,\psi_d$$

com $\phi \in \mathbb{X}$.

Essa projeção P comuta com o operador $T(t) = e^{At}$ e sua ação sobre

sobre a autofunção ψ_d correspondente ao autovalor dominante λ_d é:

$$T(t)\ \psi_d = e^{At}\ \psi_d = e^{\lambda_d t}\ \psi_d, \text{ quando } t \to \infty.$$

Uma estimativa exponencial para a ação de T(t) sobre a imagem Im ($A - \lambda_d I$) é dada pelo seguinte teorema:

Teorema 1.9: Assumindo que $g(2x) < 2g(x)$, então, existe uma constante $K \geq 1$ tal que

$$\left\| \exp\left(At_0 \right) \Big|_{\mathrm{Im}\ (A-\lambda_d I)} \right\| < K \exp\left(\lambda_d t_0\right),$$

para algum $t_0 \geq G(1)$ fixo.

Conseqüentemente,

$$\lim_{t\to\infty} \exp\left(-\lambda_d t\right) \left\| \exp\left(At \right) \Big|_{\mathrm{Im}\ (A-\lambda_d I)} \right\| = 0.$$

Prova : Ver Leckar [20].

Podemos agora enunciar o **Teorema de Distribuição Estável**, que nos mostra como a solução do Problema de Cauchy se comporta para $t \to \infty$, ou seja, o seu comportamento assintótico:

Teorema 1.10 (Leckar [20]): Suponhamos que a condição $g(2x) < 2g(x)$ seja válida para todo x pertencente ao intervalo [a/2, 1/2], onde a é uma constante real fixa tal que $1/2 \leq a < 1$. Então, existe uma constante real λ_d e uma função real não-negativa ψ_d, com $\psi_d(x) > 0$ para $x > a/2$ tais que para toda $\phi_0(x) = m_0(x) \in \mathcal{X}$, temos, para todo $t \geq 0$,

$$e^{At}\ \phi_0 = e^{\lambda_d t} \cdot C\ (\phi_0)\ \psi_d + e^{At}\ (I - P)\ \phi_0$$

onde $C(\phi_0)$ é dada por (1.19).

Prova : Dada $\phi_0 \in \mathbb{X}$ desde que existe a decomposição

$$\mathbb{X} = \mathbf{Ker}\ (\mathbf{A} - \lambda_d \mathbf{I}) \oplus \mathbf{Im}\ (\mathbf{A} - \lambda_d \mathbf{I})$$

e a projeção espectral

$$P\ \phi\ = C(\phi)\ \psi_d,$$

podemos escrever

$$\phi_0 = P\ \phi_0 + (I - P)\ \phi_0$$

ou ainda,

$$\phi_0 = C(\phi_0)\ \psi_d + \left[\ \phi_0 - C(\phi_0)\ \psi_d\ \right]$$

Agora,

$$e^{At}\ \phi_0 = e^{\lambda_d t}\ C(\phi_0)\ \psi_d + e^{At}\left[\ \phi_0 - C(\phi_0)\ \psi_d\ \right]$$

e pelo teorema 1.9, podemos concluir que

$$\lim_{t\to\infty} \exp\left(-\ \lambda_d t\right)\ \exp\left(\ At\ \right)\left[\ \phi_0 - C(\phi_0)\ \psi_d\ \right] = 0.$$

provando, assim, o teorema.

Podemos dizer que a solução do problema, para $t\to\infty$, pode ser fatorada como o produto de uma função exponencial de t, de uma função $\psi_d(x)$ e de um fator escalar C, que depende somente da condição inicial.

Desde que

$$\mathbf{e^{-\lambda_d t} m(t,x)}$$

convirja para um múltiplo de ψ_d, chamamos ψ_d de *distribuição estável de m(t,x).*

CAPÍTULO 2

UM MODELO MATEMÁTICO PARA POPULAÇÕES DE CÉLULAS TUMORAIS - PERÍODO PRÉ-TERAPIA

§ 2.1 O Modelo e sua Interpretação :

Vamos considerar o sistema de equações diferenciais parciais lineares que descreve a dinâmica de uma população de células tumorais com estrutura de tamanho que se reproduz por fissão binária em duas partes iguais.

Além disso, suporemos que no interior da massa tumoral são desenvolvidas, independentes uma da outra, duas subpopulações resistentes aos fármacos usados no tratamento: $r_1(t,x)$ e $r_2(t,x)$.

Suponhamos que na terapia a ser adotada, devido ao problema de toxidade, os dois fármacos não são empregados simultaneamente, e que o primeiro fármaco é ativo sobre a população sensível $s(t,x)$ e sobre a população resistente $r_2(t,x)$. Analogamente, o segundo fármaco é ativo sobre a população sensível $s(t,x)$ e sobre a população resistente $r_1(t,x)$.

Vamos considerar que as subpopulações já resistentes, $r_1(t,x)$ e $r_2(t,x)$, passem por uma segunda mutação espontânea, adquirindo resistência aos dois fármacos usados e formando uma outra subpopulação desta vez duplamente resistente, $r_d(t,x)$.

Assim, para o desenvolvimento de uma dupla resistência são necessárias duas etapas: primeiro as células sensíveis tornam-se resistentes a um ou ao outro fármaco ($r_1(t,x)$ ou $r_2(t,x)$), e depois mutam-se para uma população duplamente resistente $r_d(t,x)$.

Vamos considerar α_1 como sendo a taxa de mutação de células sensíveis para a população resistente $r_1(t,x)$ e α_2 dessa população para a população duplamente resistente $r_d(t,x)$; e α_2 a taxa de mutação de células sensíveis para a população resistente $r_2(t,x)$ e α_1 dessa população para a população de células duplamente resistentes $r_d(t,x)$, tais que $0 < \alpha_1, \alpha_2 < 1$.

O modelo, para este caso, é:

$$\frac{\partial s}{\partial t}(t,x) + \frac{\partial(g(x)\ s(t,x))}{\partial x} = -\left[\mu(x) + b(x)\right] s(t,x) - \mu_F(t,x)\ s(t,x) +$$

$$+ 4\ b(2x)\ s(t,2x) - 4\ \alpha_1\ b(2x)\ s(t,2x) - 4\ \alpha_2\ b(2x)\ s(t,2x)$$

(Equação de Sensibilidade)

$$\frac{\partial r_1}{\partial t}(t,x) + \frac{\partial\ (g(x)\ r_1\ (t,x))}{\partial x} = -\left[\mu(x) + b(x)\right] r_1(t,x) + 4b(2x)r_1(t,x)+$$

$$+ 4\ \alpha_1\ b(2x)\ s(t,2x) - 4\ \alpha_2\ b(2x)\ r_1(t,2x) - \mu_{F_1}(t,x)\ r_1(t,x)$$

(Equação de Resistência 1)

$$\frac{\partial r_2}{\partial t}(t,x) + \frac{\partial(g(x)\ r_2(t,x))}{\partial x} = -\left[\mu(x) + b(x)\right] r_2(t,x) + 4b(2x)r_2(t,2x)+$$

$$+ 4\ \alpha_2\ b(2x)\ s(t,2x) - 4\ \alpha_1\ b(2x)\ r_2(t,2x) - \mu_{F_2}(t,x)\ r_2(t,x)$$

(Equação de Resistência 2)

$$\frac{\partial r_d}{\partial t}(t,x) + \frac{\partial(g(x)\ r_d\ (t,x))}{\partial x} = -\left[\mu(x) + b(x)\right] r_d(t,x) + 4b(2x)r_d(t,2x)+$$

$$+ 4\ \alpha_1\ b(2x)\ \alpha_2(t,2x) + 4\ \alpha_2\ b(2x)\ r_1(t,2x)$$

(Equação de Dupla Resistência)

sujeitas a:

$$s(t,a/2) = r_1(t,a/2) = r_2(t,a/2) = r_d(t,a/2) = 0$$

(ou seja, as células não podem se dividir antes de atingirem um tamanho mínimo $x = a$);

$s(0,x) = s_0(x)$, $r_1(0,x) = r_1^0(x)$, $r_2(0,x) = r_2^0(x)$, $r_d(0,x) = r_d^0(x)$,

com

$$\lim_{x\to 1^-} s_0(x) = \lim_{x\to 1^-} r_1^0(x) = \lim_{x\to 1^-} r_2^0(x) = \lim_{x\to 1^-} r_d^0(x) = 0$$

e tais que

$b(2x)\ s(t,2x) = b(2x)\ r_1(t,2x) = b(2x)\ r_2(t,2x) = b(2x)\ r_d(t,2x) = 0$ quando $x \geq 1/2$.

Assumiremos que uma célula nunca atinge o tamanho (normalizado) $x = 1$.

Também:

(i) $\mu_F(t,x) = \begin{cases} \mu_{F_1}(t,x), & \text{se } 2nT < t \leq (2n+1)T \\ \mu_{F_2}(t,x), & \text{se } (2n+1)T < t \leq 2(n+1)T \end{cases}, \quad n = 0, 1, 2, \ldots$

e $\mu_F(t,x)\ s(t,x)$ é a parte da população sensível destruída pelos fármacos;

(ii) $4\ \alpha_1\ b(2x)\ s(t,2x)$: parte da população de células sensíveis que se muta espontaneamente para a população de células resistentes $r_i(t,x)$, $i = 1, 2$;

(iii) $\mu_{F_1}(t,x) = \begin{cases} 0, & \text{se } 2kT < t \leq (2k+1)T \\ \mu_{F_1}(t,x), & \text{se } (2k+1)T < t \leq 2(k+1)T \end{cases}, \quad k = 0, 1, 2, \ldots$

e $\mu_{F_1}(t,x)\ r_1(t,x)$ representa a parte da população resistente 1 destruída pelo fármaco 1;

(iv) $4\ \alpha_2\ b(2x)\ r_1(t,2x)$: parte da população resistente 1 que se muta espontaneamente para a população duplamente resistente;

(v) $\mu_{F_2}(t,x) = \begin{cases} \mu_{F_2}(t,x), & \text{se } 2kT < t \leq (2k+1)T \\ 0, & \text{se } (2k+1)T < t \leq 2(k+1)T \end{cases}, \quad k = 0, 1, 2, \ldots$

e $\mu_{F_2}(t,x)\ r_2(t,x)$ é a parte da população resistente 2 destruída pelo fármaco 2;

(vi) $4\ \alpha_1\ b(2x)\ r_2(t,2x)$ é a parte da população resistente 2 que se muta espontaneamente para a população duplamente resistente.

As condições para as funções g, μ, b, μ_F, μ_{F_1}, e μ_{F_2} são:

1. g é contínua e estritamente positiva para todo $x \in [a/2, 1]$;

2. μ é integrável e não-negativa para todo $x \in [a/2, 1]$;

3. μ_F, μ_{F_1}, e μ_{F_2} são integráveis e não-negativas para cada $x \in [c,1]$, $c \geq a/2$.

4. **(i)** b é integrável para cada $x \in [a, 1-\varepsilon]$, $\forall\ \varepsilon > 0$, e além disso,

$$\begin{cases} b(x) = 0, & \text{se } x \in [a/2, a] \\ b(x) > 0, & \text{se } x \in (a, 1) \end{cases};$$

(ii) $\lim_{x \to 1^-} \int_a^x b(\xi)\, d\xi = \infty.$

O Período Pré-Terapia

Estudaremos o período **pré-terapia,** ou seja, o período onde ainda não usamos fármacos. Neste caso, devemos tomar as taxas de destruição $\mu_{F_1}(x) = \mu_{F_2}(x) \equiv 0$ e, dessa forma, não precisamos considerar intervalos de tempo alternados. Consideraremos as taxas de mutação iguais a α (constantes), ficando somente com o sistema:

$$\frac{\partial s}{\partial t}(t,x) + \frac{\partial (g(x)\ s(t,x))}{\partial x} = -\Big[\mu(x) + b(x)\Big]\ s(t,x) +$$

$$+ 4\ (1 - 2\alpha)\ b(2x)\ s(t,2x)$$

(Equação de Sensibilidade)

$$\frac{\partial r_1}{\partial t}(t,x) + \frac{\partial (g(x)\ r_1(t,x))}{\partial x} = -\Big[\mu(x) + b(x)\Big]\ r_1(t,x) +$$

$$+ 4\ (1 - \alpha)\ b(2x)\ r_1(t,2x) + 4\ \alpha\ b(2x)\ s(t,2x)$$

(Equação de Resistência 1)

$$\frac{\partial r_2}{\partial t}(t,x) + \frac{\partial (g(x)\ r_2(t,x))}{\partial x} = -\Big[\mu(x) + b(x)\Big]\ r_2(t,x) +$$

$$+ 4\ (1 - \alpha)\ b(2x)\ r_2(t,2x) + 4\ \alpha\ b(2x)\ s(t,2x)$$

(Equação de Resistência 2)

$$\frac{\partial r_d}{\partial t}(t,x) + \frac{\partial (g(x)\ r_d(t,x))}{\partial x} = -\Big[\mu(x) + b(x)\Big]\ r_d(t,x) +$$

$$+ 4\ \alpha\ b(2x)\ [r_1(t,2x) + r_2(t,2x)] + 4\ b(2x)\ r_d(t,2x)$$

(Equação de Dupla Resistência)

sujeito a:

$s(t,a/2) = r_1(t,a/2) = r_2(t,a/2) = r_d(t,a/2) = 0,$

$s(0,x) = s_0(x),\ r_1(0,x) = r_1^0(x),\ r_2(0,x) = r_2^0(x),\ r_d(0,x) = r_d^0(x),$
com

$$\lim_{x\to 1^-} s_0(x) = \lim_{x\to 1^-} r_1^0(x) = \lim_{x\to 1^-} r_2^0(x) = \lim_{x\to 1^-} r_d^0(x) = 0$$

e tais que

$b(2x)\ s(t,2x) = b(2x)\ r_1(t,2x) = b(2x)\ r_2(t,2x) = b(2x)\ r_d(t,2x) = 0$
quando $x \geq 1/2$.

As equações apresentam um problema de singularidade em $x = 1/2$, assim, temos que reduzir esta singularidade para ficarmos com um problema mais tratável, do ponto de vista matemático. Para isto, usaremos as seguintes transformações:

$$S(t,x) = \frac{g(x)}{E(x)}\ s(t,x)$$

$$R_1(t,x) = \frac{g(x)}{E(x)}\ r_1(t,x)$$

$$R_2(t,x) = \frac{g(x)}{E(x)}\ r_2(t,x)$$

$$R_d(t,x) = \frac{g(x)}{E(x)}\ r_d(t,x)$$

onde

$$E(x) = \exp\left[- \int_{a/2}^{x} \frac{b(\xi) + \mu(\xi)}{g(\xi)}\ d\xi \right]$$

é a *Função de Desenvolvimento Individual.*

Substituindo essas transformações no sistema anterior, chegamos em:

$$\frac{\partial S}{\partial t}(t,x) + g(x)\ \frac{\partial S}{\partial x}(t,x) = (1 - 2\alpha)\ k(x)\ S(t,2x)$$

(Equação de Sensibilidade) **(2.1)**

$$\frac{\partial R_1}{\partial t}(t,x) + g(x)\ \frac{\partial R_1}{\partial x}(t,x) = (1 - \alpha)\ k(x)\ R_1(t,2x) + \alpha\ k(x)\ S(t,2x)$$

(Equação de Resistência 1) **(2.2)**

$$\frac{\partial R_2}{\partial t}(t,x) + g(x) \frac{\partial R_2}{\partial x}(t,x) = (1-\alpha)\, k(x)\, R_2(t,2x) + \alpha\, k(x)\, S(t,2x)$$

(Equação de Resistência 2) **(2.3)**

$$\frac{\partial R_d}{\partial t}(t,x) + g(x) \frac{\partial R_d}{\partial x}(t,x) = \alpha\, k(x)\, [\, R_1(t,2x) + R_2(t,2x)] +$$

$$+ k(x)\, R_d(t,2x)$$

(Equação de Dupla Resistência) **(2.4)**

sujeitas a:

$S(t,a/2) = R_1(t,a/2) = R_2(t,a/2) = R_d(t,a/2) = 0,$

$$S(0,x) = \phi_1^0(x) = \frac{g(x)}{E(x)}\, s_0(x),$$

$$R_1(0,x) = \phi_2^0(x) = \frac{g(x)}{E(x)}\, r_1^0(x),$$

$$R_2(0,x) = \phi_3^0(x) = \frac{g(x)}{E(x)}\, r_2^0(x) \text{ e}$$

$$R_d(0,x) = \phi_4^0(x) = \frac{g(x)}{E(x)}\, r_d^0(x).$$

Neste caso, também podemos considerar que os produtos

$k(x)\, S(t,2x)$, $k(x)\, R_1(t,2x)$, $k(x)\, R_2(t,2x)$, $k(x)\, R_d(t,2x)$

sejam considerados nulos para $x \geq 1/2$, com

$$k(x) = 4\, b(2x) \frac{g(x)}{g(2x)} \frac{E(2x)}{E(x)} .$$

§ 2.2 Existência e Unicidade da Solução :

O sistema formado pelas equações (2.1), (2.2), (2.3) e (2.4) na forma matricial é:

$$\frac{\partial U}{\partial t}(t,x) = L(x) \frac{\partial U}{\partial x}(t,x) + M(x)\, U(t,2x)$$

onde,

$$U(t,x) = \begin{bmatrix} S(t,x) \\ R_1(t,x) \\ R_2(t,x) \\ R_d(t,x) \end{bmatrix}, \qquad L(x) = -\, g(x).I,$$

$$M(x) = k(x) \begin{bmatrix} (1-2\alpha) & 0 & 0 & 0 \\ \alpha & (1-\alpha) & 0 & 0 \\ \alpha & 0 & (1-\alpha) & 0 \\ 0 & \alpha & \alpha & 1 \end{bmatrix}$$

e com condição inicial $\phi^0(x) = \begin{bmatrix} \phi_1^0(x) \\ \phi_2^0(x) \\ \phi_3^0(x) \\ \phi_4^0(x) \end{bmatrix}$.

O espaço $\mathbb{X}^4$ das soluções do sistema é derivado das condições de contorno e é dado por:

$$\mathbb{X}^4 = \left\{ \psi(x) = \begin{bmatrix} S(x) \\ R_1(x) \\ R_2(x) \\ R_d(x) \end{bmatrix} ;\ S(x),\ R_1(x),\ R_2(x),\ R_d(x) \in \mathcal{C}\Big([a/2,\ 1]\Big) \text{ e } \right.$$

$$\left. S(a/2) = R_1(a/2) = R_2(a/2) = R_d(a/2) = 0 \right\}$$

Temos o seguinte problema de Cauchy associado:

$$\begin{cases} \dfrac{dU}{dt} = A\ U \\ U(0) = \phi^0 \end{cases} \tag{2.5}$$

com A sendo o operador ilimitado definido por:

$$\mathbf{(AU)(x) = L(x)\ \frac{dU}{dx} + M(x)\ U(2x)} \tag{2.6}$$

com domínio

$$\mathcal{D}(A) = \left\{ \psi \in \mathbb{X}^4;\ \psi \in \mathcal{C}^1\Big([a/2,\ 1] - \{1/2\}\Big)^4,\ \text{tal que os limites} \right.$$

$\lim_{x\to 1/2-} [L(x)\psi'(x) + M(x)\psi(2x)]$ e $\lim_{x\to 1/2+} [L(x)\psi'(x)]$ existem e são iguais

$$\left. \text{e } L(a/2)\psi'(a/2) + M(a/2)\psi(a) = 0 \right\},$$

$$U(x) = \begin{bmatrix} S(x) \\ R_1(x) \\ R_2(x) \\ R_d(x) \end{bmatrix}.$$ O produto M(x).U(2x) pode ser visto como sendo nulo para $x \geq 1/2$.

O operador A é fechado e tem domínio denso em $\mathbb{X}^4$ (Diekmann [10]) e pode ser escrito da seguinte forma:

$$A = \begin{bmatrix} A_1 & 0 & 0 & 0 \\ D & A_2 & 0 & 0 \\ D & 0 & A_3 & 0 \\ 0 & D & D & A_4 \end{bmatrix}$$

onde,

$A_1\ \varphi(x) = -g(x)\ \varphi'(x) + k(x)\ \varphi(2x) - 2\ \alpha\ k(x)\ \varphi(2x)$

$A_2\ \varphi(x) = -g(x)\ \varphi'(x) + k(x)\ \varphi(2x) - \alpha\ k(x)\ \varphi(2x)$

$A_3\ \varphi(x) = -g(x)\ \varphi'(x) + k(x)\ \varphi(2x) - \alpha\ k(x)\ \varphi(2x)$

$A_4\ \varphi(x) = -g(x)\ \varphi'(x) + k(x)\ \varphi(2x)$

$D\ \varphi(x) = \alpha\ k(x)\ \varphi(2x)$

Também,

$A_1 = B + C - 2D,$

$A_2 = B + C - D,$

$A_3 = B + C - D,$

$A_4 = B + C$, onde

$(B\ \varphi)(x) = -g(x)\ \varphi'(x),$

$(C\ \varphi)(x) = k(x)\ \varphi(2x),$

$(D\ \varphi)(x) = \alpha\ k(x)\ \varphi(2x),$

Os operadores B, C e D são tais que

$B : L^1\ [a/2, 1] \longrightarrow L^1\ [a/2, 1]$ ilimitado, cujo domínio é dado por

$$\mathcal{D}(B) = \left\{ \varphi;\ \varphi \text{ é absolutamente contínua e } \varphi(a/2) = 0 \right\},$$

$C, D : \mathcal{X} \longrightarrow L^1 [a/2, 1]$ limitados. Note que $A_2 = A_3$.

Podemos ver (2.5) como:

$$\frac{d S}{d t} = B S + C S - 2 D S, \tag{2.7}$$

$$\frac{d R_1}{d t} = B R_1 + C R_1 - D R_1 + D S, \tag{2.8}$$

$$\frac{d R_2}{d t} = B R_2 + C R_2 - D R_2 + D S, \tag{2.9}$$

$$\frac{d R_d}{d t} = B R_d + C R_d + D R_2 + D R \tag{2.10}$$

com $S(0) = \phi_1^0$, $R_1(0) = \phi_2^0$, $R_2(0) = \phi_3^0$ e $R_d(0) = \phi_4^0$.

A análise da equação (2.7), que é a equação das células sensíveis, pode ser feita como a do caso geral (capítulo 1) e chegamos à conclusão que:

$$S(t) = e^{A_1 t} \phi_1^0$$

onde $A_1 = B + C - 2D$.

Agora, somando-se (2.7) e (2.8), temos:

$$\frac{d S}{d t} + \frac{d R_1}{d t} = (B + C) (S + R_1) - D (S + R_1) \Rightarrow$$

$$\Rightarrow S(t) + R_1(t) = e^{A_2 t} (\phi_1^0 + \phi_2^0),$$

onde $A_2 = B + C - D$. Portanto,

$$e^{A_1 t} \phi_1^0 + R_1(t) = e^{A_2 t} (\phi_1^0 + \phi_2^0) \Rightarrow$$

$$R_1(t) = e^{A_2 t}\,(\phi_1^0 + \phi_2^0) - e^{A_1 t}\phi_1^0 \Rightarrow$$

$$R_1(t) = \left(e^{A_2 t} - e^{A_1 t}\right)\phi_1^0 + e^{A_2 t}\phi_2^0$$

Somando-se agora as equações (2.7) e (2.9),

$$\frac{d\,S}{d\,t} + \frac{d\,R_2}{d\,t} = (B + C)\,(S + R_2) - D\,(S + R_2) \Rightarrow$$

$$\Rightarrow S(t) + R_2(t) = e^{A_2 t}\,(\phi_1^0 + \phi_3^0),$$

onde $A_2 = B + C - D$. Portanto,

$$e^{A_1 t}\phi_1^0 + R_2(t) = e^{A_2 t}\,(\phi_1^0 + \phi_3^0) \Rightarrow$$

$$R_2(t) = e^{A_2 t}\,(\phi_1^0 + \phi_3^0) - e^{A_1 t}\phi_1^0 \Rightarrow$$

$$R_2(t) = \left(e^{A_2 t} - e^{A_1 t}\right)\phi_1^0 + e^{A_2 t}\phi_3^0$$

Somando-se agora as 4 equações, (2.7), (2.8), (2.9) e (2.10), temos:

$$\frac{d\,S}{d\,t} + \frac{d\,R_1}{d\,t} + \frac{d\,R_2}{d\,t} + \frac{d\,R_d}{d\,t} = (B + C)\,(S + R_1 + R_2 + R_d) \Rightarrow$$

$$S(t) + R_1(t) + R_2(t) + R_d t) = e^{A_4 t}(\phi_1^0 + \phi_2^0 + \phi_3^0 + \phi_4^0),$$

onde $A_4 = B + C$.

$$e^{A_2 t}\phi_1^0 + \left(e^{A_2 t} - e^{A_1 t}\right)\phi_1^0 + e^{A_2 t}\phi_2^0 + \left(e^{A_2 t} - e^{A_1 t}\right)\phi_1^0 + e^{A_2 t}\phi_3^0 + R_d(t) =$$

$$= e^{A_4 t}\,(\phi_1^0 + \phi_2^0 + \phi_3^0 + \phi_4^0)$$

$$R_d(t) = e^{A_4 t}\,(\phi_1^0 + \phi_2^0 + \phi_3^0 + \phi_4^0) - e^{A_1 t}\phi_1^0 - \left(e^{A_2 t} - e^{A_1 t}\right)\phi_1^0 - e^{A_2 t}\phi_2^0 -$$

$$- \left(e^{A_2 t} - e^{A_1 t}\right)\phi_1^0 - e^{A_2 t}\phi_3^0$$

$$R_d(t) = \left(e^{A_4 t} - 2\,e^{A_2 t} + e^{A_1 t}\right)\phi_1^0 + \left(e^{A_4 t} - e^{A_2 t}\right)\phi_2^0 + \left(e^{A_4 t} - e^{A_2 t}\right)\phi_3^0 + e^{A_4 t}\,\phi_4^0$$

Logo, o vetor solução para o problema de Cauchy (2.5) é:

$$\begin{bmatrix} S(t) \\ R_1(t) \\ R_2(t) \\ R_d(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} e^{A_1 t} & 0 & 0 & 0 \\ e^{A_2 t} - e^{A_1 t} & e^{A_2 t} & 0 & 0 \\ e^{A_2 t} - e^{A_1 t} & 0 & e^{A_2 t} & 0 \\ e^{A_4 t} - 2e^{A_2 t} + e^{A_1 t} & e^{A_4 t} - e^{A_2 t} & e^{A_4 t} - e^{A_2 t} & e^{A_4 t} \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} \phi_1^0(x) \\ \phi_2^0(x) \\ \phi_3^0(x) \\ \phi_4^0(x) \end{bmatrix}$$

ou seja, $\mathbf{U(t) = e^{At}.\ U(0) = e^{At}\ \phi^0}$, onde

$$A = \begin{bmatrix} A_1 & 0 & 0 & 0 \\ D & A_2 & 0 & 0 \\ D & 0 & A_3 & 0 \\ 0 & D & D & A_4 \end{bmatrix},\quad U(t) = \begin{bmatrix} S(t) \\ R_1(t) \\ R_2(t) \\ R_d(t) \end{bmatrix},\quad \phi^0(x) = \begin{bmatrix} \phi_1^0(x) \\ \phi_2^0(x) \\ \phi_3^0(x) \\ \phi_4^0(x) \end{bmatrix}.$$

Portanto, $U(t)$ é solução única do sistema e $T(t) = e^{At}$ é um semigrupo fortemente contínuo gerado por A. Esta solução também pode ser escrita como uma série infinita:

$$U(t) = e^{Bt}\phi^0 + \sum_{n=1}^{\infty} L^n e^{Bt}\phi^0,$$

onde $L\left(U(t) \right) = \int_0^t e^{B(t-\tau)} C\, U(\tau)\, d\tau.$

Como o operador L é nilpotente, esta série contém um número finito de termos (ver cap. 1, secção 1.3).

Ainda mais, se $g(2x) < 2g(x)$, $\forall\ x \in [a/2, 1/2]$, então, para $t \geq G(1)$, o semigrupo $T(t) = e^{At}$ é compacto.

§ 2.3 A Equação Característica :

Vamos estudar o que acontece quando o tempo cresce. Para isso, precisamos encontrar os autovalores do operador A. Se o considerarmos como

$$AU(x) = L(x)\, U'(x) + M(x)\, U(2x)$$

então, consideramos que o problema

$$(A - \lambda I)\, U = f$$

associado ao sistema (2.5) pode ser escrito como:

$$L(x)\, U'(x) - \lambda\, U(x) = f(x)\ ,\ x \in [1/2,\ 1]$$

$$L(x)\, U'(x) - \lambda\, U(x) = f(x) - M(x)\, U(2x)\ ,\ x \in [a/2,\ 1/2]$$

com

$$M(x) = k(x) \begin{bmatrix} (1-2\alpha) & 0 & 0 & 0 \\ \alpha & (1-\alpha) & 0 & 0 \\ \alpha & 0 & (1-\alpha) & 0 \\ 0 & \alpha & \alpha & 1 \end{bmatrix},\ U(x) = \begin{bmatrix} S(x) \\ R_1(x) \\ R_2(x) \\ R_d(x) \end{bmatrix},\ f(x) = \begin{bmatrix} f_1(x) \\ f_2(x) \\ f_3(x) \\ f_4(x) \end{bmatrix}$$

e $L(x) = -g(x)\ .\ I.$

Vamos resolver o sistema acima solucionando as equações para células sensíveis, resistentes 1, resistentes 2 e duplamente resistentes separadamente.

(I) Células Sensíveis:

$$-g(x)\ S'(x) - \lambda\ S(x) = f_1(x),\ 1/2 \le x \le 1 \qquad \textbf{(2.11)}$$

$$-g(x)\ S'(x) - \lambda\ S(x) = f_1(x)-(1-2\alpha)\ k(x)S(2x),\quad a/2 \le x \le 1/2 \qquad \textbf{(2.12)}$$

A solução da equação (2.11) é:

$$S(x) = S(1/2).e^{-\lambda[G(x)-G(1/2)]} - \int_{1/2}^{x} e^{\lambda[G(\xi)-G(x)]} \frac{f_1(\xi)}{g(\xi)}\, d\xi$$

A solução de (2.12) é:

$$S(x) = S(1/2).e^{-\lambda[G(x)-G(1/2)]} \int_{a/2}^{x} (1-2\alpha)\frac{k(\xi)}{g(\xi)}\, e^{\lambda[G(\xi)-G(2\xi)]} d\xi\ -$$

$$- \int_{a/2}^{x} \left\{ \frac{f_1(\xi)}{g(\xi)} + (1-2\alpha)\frac{k(\xi)}{g(\xi)} \int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda[G(\eta)-G(2\xi)]} \frac{f_1(\eta)}{g(\eta)}\, d\eta \right\}$$

$$.e^{\lambda[G(\xi)-G(x)]}\, d\xi$$

(II) Células Resistentes 1:

$$-g(x)\ R_1'(x) - \lambda\ R_1(x) = f_2(x),\ 1/2 \le x \le 1 \qquad \textbf{(2.13)}$$

$$-g(x)\ R_1'(x) - \lambda\ R_1(x) = f_2(x) - (1-\alpha)\ k(x)\ R_1(2x)\ -$$
$$-\ \alpha\ k(x)\ S(2x),\ a/2 \le x \le 1/2 \qquad \textbf{(2.14)}$$

A solução de (2.13) é:

$$R_1(x) = R_1(1/2).e^{-\lambda[G(x)-G(1/2)]} - \int_{1/2}^{x} e^{\lambda[G(\xi)-G(x)]} \frac{f_2(\xi)}{g(\xi)}\, d\xi,$$

e a solução de (2.14) é:

$$R_1(x) = R_1(1/2).e^{-\lambda[G(x)-G(1/2)]} \int_{a/2}^{x} (1-\alpha) \frac{k(\xi)}{g(\xi)} e^{\lambda[G(\xi)-G(2\xi)]} d\xi -$$

$$- \int_{a/2}^{x} e^{\lambda[G(\xi)-G(x)]} \left\{ \frac{k(\xi)}{g(\xi)} \int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda[G(\eta)-G(2\xi)]} \left[\alpha \frac{f_1(\eta)}{g(\eta)} + (1-\alpha) \frac{f_2(\eta)}{g(\eta)} \right] d\eta - \right.$$

$$\left. \alpha\, S(1/2) \frac{k(\xi)}{g(\xi)} e^{\lambda[G(1/2)-G(2\xi)]} + \frac{f_2(\xi)}{g(\xi)} \right\} d\xi.$$

(III) Células Resistentes 2:

$$-g(x)\, R_2'(x) - \lambda\, R_2(x) = f_3(x),\ 1/2 \le x \le 1 \qquad (2.15)$$

$$-g(x)\, R_2'(x) - \lambda\, R_2(x) = f_3(x) - (1-\alpha)\, k(x)\, R_2(2x) -$$
$$- \alpha\, k(x)\, S(2x),\ a/2 \le x \le 1/2 \qquad (2.16)$$

A solução de (2.15) é:

$$R_2(x) = R_2(1/2).e^{-\lambda[G(x)-G(1/2)]} - \int_{1/2}^{x} e^{\lambda[G(\xi)-G(x)]} \frac{f_3(\xi)}{g(\xi)} d\xi$$

A solução de (2.16) é:

$$R_2(x) = R_2(1/2).e^{-\lambda[G(x)-G(1/2)]} \int_{a/2}^{x} (1-\alpha) \frac{k(\xi)}{g(\xi)} e^{\lambda[G(\xi)-G(2\xi)]} d\xi -$$

$$- \int_{a/2}^{x} e^{\lambda[G(\xi)-G(x)]} \left\{ \frac{k(\xi)}{g(\xi)} \int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda[G(\eta)-G(2\xi)]} \left[\alpha \frac{f_1(\eta)}{g(\eta)} + (1-\alpha) \frac{f_3(\eta)}{g(\eta)} \right] d\eta - \right.$$

$$\left. \alpha\, S(1/2) \frac{k(\xi)}{g(\xi)} e^{\lambda[G(1/2)-G(2\xi)]} + \frac{f_3(\xi)}{g(\xi)} \right\} d\xi.$$

(IV) Células Duplamente Resistentes:

$$-g(x)\, R_d'(x) - \lambda\, R_d(x) = f_4(x),\ 1/2 \le x \le 1 \tag{2.18}$$

$$-g(x)\, R_d'(x) - \lambda\, R_d(x) = f_4(x) - \alpha\, k(x)\, [R_1(2x) + R_2(2x)] -$$
$$- k(x)\, R_d(2x),\ a/2 \le x \le 1/2 \tag{2.19}$$

A solução de (2.18) é:

$$R_d(x) = R_d(1/2).e^{-\lambda[G(x)-G(1/2)]} - \int_{1/2}^{x} e^{\lambda[G(\xi)-G(x)]} \frac{f_4(\xi)}{g(\xi)}\, d\xi$$

A solução de (2.19) é:

$$R_d(x) = R_d(1/2).e^{-\lambda[G(x)-G(1/2)]} \int_{a/2}^{x} \frac{k(\xi)}{g(\xi)}\, e^{\lambda[G(\xi)-G(2\xi)]}\, d\xi -$$

$$- \int_{a/2}^{x} \left\{ \frac{k(\xi)}{g(\xi)} \int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda[G(\eta)-G(2\xi)]} \left[\frac{f_4(\eta)}{g(\eta)} + \alpha \left(\frac{f_2(\eta)}{g(\eta)} + \frac{f_3(\eta)}{g(\eta)} \right) \right] d\eta - \right.$$

$$- \alpha \left[R_1(1/2) + R_2(1/2) \right] \frac{k(\xi)}{g(\xi)}\, e^{\lambda[G(1/2)-G(2\xi)]} +$$

$$\left. + \frac{f_4(\xi)}{g(\xi)} \right\} e^{\lambda[G(\xi)-G(x)]}\, d\xi$$

Temos então o seguinte vetor solução:

i) $x \in [1/2,\ 1]$

$$\mathbf{U}(x) = e^{-\lambda[G(x)-G(1/2)]}\, \mathbf{U}(1/2) - \int_{1/2}^{x} e^{\lambda[G(\xi)-G(x)]} \frac{\mathbf{f}(\xi)}{g(\xi)}\, d\xi \tag{2.20}$$

(ii) $x \in [a/2,\ 1/2]$

$$\mathbf{U}(x) = e^{-\lambda[G(x)-G(1/2)]}\, \Pi(\lambda,x).\mathbf{U}(1/2) - \zeta(\lambda,\mathbf{f},x) \tag{2.21}$$

onde

$$\Pi(\lambda,x) = \begin{bmatrix} \Pi_1(\lambda,x) \\ \Pi_2(\lambda,x) \\ \Pi_3(\lambda,x) \\ \Pi_4(\lambda,x) \end{bmatrix}, \quad \zeta(\lambda,f,x) = \begin{bmatrix} \zeta_1(\lambda,f_1,x) \\ \zeta_2(\lambda,f_1,f_2,x) \\ \zeta_3(\lambda,f_1,f_3,x) \\ \zeta_4(\lambda,f_2,f_3,f_4,x) \end{bmatrix} \text{ são tais que}$$

$$\boxed{\Pi_1(\lambda,x) = \int_{a/2}^{x} (1 - 2\alpha) \frac{k(\xi)}{g(\xi)} e^{-\lambda[G(2\xi) - G(\xi)]} \, d\xi}$$

$$\boxed{\Pi_2(\lambda,x) = \int_{a/2}^{x} (1 - \alpha) \frac{k(\xi)}{g(\xi)} e^{-\lambda[G(2\xi) - G(\xi)]} \, d\xi}$$

$$\boxed{\Pi_3(\lambda,x) = \int_{a/2}^{x} (1 - \alpha) \frac{k(\xi)}{g(\xi)} e^{-\lambda[G(2\xi) - G(\xi)]} \, d\xi}$$

$$\boxed{\Pi_4(\lambda,x) = \int_{a/2}^{x} \frac{k(\xi)}{g(\xi)} e^{-\lambda[G(2\xi) - G(\xi)]} \, d\xi}$$

$$\zeta_1(\lambda,f_1,x) = \int_{a/2}^{x} \left\{ (1 - 2\alpha) \frac{k(\xi)}{g(\xi)} \int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda[G(\eta)-G(2\xi)]} \frac{f_1(\eta)}{g(\eta)} \, d\eta + \right.$$

$$\left. + \frac{f_1(\xi)}{g(\xi)} \right\} e^{\lambda[G(\xi)-G(x)]} \, d\xi$$

$$\zeta_2(\lambda,f_1,f_2,x) = \int_{a/2}^{x} \left\{ \frac{f_2(\xi)}{g(\xi)} + \frac{k(\xi)}{g(\xi)} \int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda[G(\eta)-G(2\xi)]} \right.$$

$$\cdot \left\{ (1-\alpha)\, \frac{f_2(\eta)}{g(\eta)} + \alpha\, \frac{f_1(\eta)}{g(\eta)} \right\} d\eta \Bigg\} e^{\lambda[G(\xi)-G(x)]}\, d\xi$$

$$\zeta_3(\lambda,f_1,f_3,x) = \int_{a/2}^{x} \left\{ \frac{f_3(\xi)}{g(\xi)} + \frac{k(\xi)}{g(\xi)} \int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda[G(\eta)-G(2\xi)]} \right. .$$

$$\cdot \left\{ (1-\alpha)\, \frac{f_3(\eta)}{g(\eta)} + \alpha\, \frac{f_1(\eta)}{g(\eta)} \right\} d\eta \Bigg\} e^{\lambda[G(\xi)-G(x)]}\, d\xi$$

$$\zeta_4(\lambda,f_2,f_3,f_4,x) = \int_{a/2}^{x} \left\{ \frac{f_4(\xi)}{g(\xi)} + \frac{k(\xi)}{g(\xi)} \int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda[G(\eta)-G(2\xi)]} \right. .$$

$$\cdot \left[\alpha \left(\frac{f_2(\eta)}{g(\eta)} + \frac{f_3(\eta)}{g(\eta)} \right) + \frac{f_4(\eta)}{g(\eta)} \right] d\eta \Bigg\} e^{\lambda[G(\xi)-G(x)]}\, d\xi$$

Agora, basta observarmos que devemos ter continuidade em $x = 1/2$:

$$S(1/2) \left[\Pi_1(\lambda) - 1 \right] = \zeta_1(\lambda,f_1)$$

$$R_1(1/2) \left[\Pi_2(\lambda) - 1 \right] = \zeta_2(\lambda,f_1,f_2) - \alpha\, S(1/2) \int_{a/2}^{1/2} \frac{k(\xi)}{g(\xi)}\, e^{\lambda[G(\xi)-G(2\xi)]}\, d\xi$$

$$R_2(1/2) \left[\Pi_3(\lambda) - 1 \right] = \zeta_3(\lambda,f_1,f_2) - \alpha\, S(1/2) \int_{a/2}^{1/2} \frac{k(\xi)}{g(\xi)}\, e^{\lambda[G(\xi)-G(2\xi)]}\, d\xi$$

$$R_d(1/2) \left[\Pi_4(\lambda) - 1 \right] = \zeta_4(\lambda,f_2,f_3,f_4) - \alpha \left[R_1(1/2) + R_2(1/2) \right].$$

$$\cdot \int_{a/2}^{1/2} \frac{k(\xi)}{g(\xi)} e^{\lambda[G(\xi)-G(2\xi)]} d\xi$$

Daí, o problema de autovalores na forma matricial fica:

$$\begin{bmatrix} (1-2\alpha)\Pi_4(\lambda) - 1 & 0 & 0 & 0 \\ \alpha\, \Pi_4(\lambda) & (1-\alpha)\Pi_4(\lambda) - 1 & 0 & 0 \\ \alpha\, \Pi_4(\lambda) & 0 & (1-\alpha)\Pi_4(\lambda) - 1 & 0 \\ 0 & \alpha\, \Pi_4(\lambda) & \alpha\, \Pi_4(\lambda) & \Pi_4(\lambda) - 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} S(1/2) \\ R_1(1/2) \\ R_2(1/2) \\ R_d(1/2) \end{bmatrix} =$$

$$= \begin{bmatrix} \zeta_1(\lambda, f_1) \\ \zeta_2(\lambda, f_1, f_2) \\ \zeta_3(\lambda, f_1, f_3) \\ \zeta_4(\lambda, f_2, f_3, f_4) \end{bmatrix}, \text{ ou seja,}$$

$$\Big[\, \Pi(\lambda) - \mathbf{I} \,\Big]\ \mathbf{U(1/2)} = \zeta(\lambda, \mathbf{f})$$

Se a matriz

$$\Big[\Pi(\lambda) - I\Big] = \begin{bmatrix} (1-2\alpha)\Pi_4(\lambda) - 1 & 0 & 0 & 0 \\ \alpha\, \Pi_4(\lambda) & (1-\alpha)\Pi_4(\lambda) - 1 & 0 & 0 \\ \alpha\, \Pi_4(\lambda) & 0 & (1-\alpha)\Pi_4(\lambda) - 1 & 0 \\ 0 & \alpha\, \Pi_4(\lambda) & \alpha\, \Pi_4(\lambda) & \Pi_4(\lambda) - 1 \end{bmatrix}$$

for inversível para algum $\lambda \in \mathbb{C}$, então podemos resolver o problema para $U(1/2)$, e neste caso,

$$U(1/2) = U_\lambda(1/2) = \begin{bmatrix} S(1/2) \\ R_1(1/2) \\ R_2(1/2) \\ R_d(1/2) \end{bmatrix} = \Big[\Pi(\lambda) - I\Big]^{-1} \begin{bmatrix} \zeta_1(\lambda, f_1) \\ \zeta_2(\lambda, f_1, f_2) \\ \zeta_3(\lambda, f_1, f_3) \\ \zeta_4(\lambda, f_2, f_3, f_4) \end{bmatrix}, \text{ onde}$$

$$\left[\ \Pi(\lambda) - I\ \right]^{-1} = \begin{bmatrix} p_{11} & p_{12} & p_{13} & p_{14} \\ p_{21} & p_{22} & p_{23} & p_{24} \\ p_{31} & p_{32} & p_{33} & p_{34} \\ p_{41} & p_{42} & p_{43} & p_{44} \end{bmatrix}, \text{ onde}$$

$$p_{11} = \frac{1}{(1-2\alpha)\Pi_4(\lambda)-1},$$

$$p_{12} = 0,\ p_{13} = 0,\ p_{14} = 0,$$

$$p_{21} = \frac{-\alpha\ \ \Pi_4(\lambda)}{\left[(1-2\alpha)\Pi_4(\lambda)-1\right]\ \left[(1-\alpha)\Pi_4(\lambda)-1\right]},$$

$$p_{22} = \frac{1}{(1-\alpha)\Pi_4(\lambda)-1},$$

$$p_{23} = 0,\ p_{24} = 0,$$

$$p_{31} = \frac{-\alpha\ \Pi_4(\lambda)}{\left[(1-2\alpha)\Pi_4(\lambda)-1\right]\ \left[(1-\alpha)\Pi_4(\lambda)-1\right]},$$

$$p_{32} = 0,$$

$$p_{33} = \frac{1}{(1-\alpha)\Pi_4(\lambda)-1},$$

$$p_{34} = 0,$$

$$p_{41} = \frac{2\ (\alpha\ \Pi_4(\lambda))^2}{\left[(1-2\alpha)\Pi_4(\lambda)-1\right]\ \left[(1-\alpha)\Pi_4(\lambda)-1]\ [\Pi_4(\lambda)-1\right]},$$

$$p_{42} = \frac{-\alpha\ \Pi_4(\lambda)}{\left[(1-\alpha)\Pi_4(\lambda)-1\right]\ \left[\Pi_4(\lambda)-1\right]},$$

$$p_{43} = \frac{-\alpha\, \Pi_4(\lambda)}{\left[(1-\alpha)\Pi_4(\lambda)-1\right]\left[\Pi_4(\lambda)-1\right]},$$

$$p_{44} = \frac{1}{\Pi_4(\lambda) - 1}.$$

Substituindo-se este valor de $U_\lambda(1/2)$ na solução $U(x)$ dada por (2.20) e (2.21), temos que os valores complexos λ que a satisfazem estão no conjunto resolvente de A. Neste caso, o operador resolvente

$$R(\lambda,A)\, f = -\left[\, A - \lambda I \,\right]^{-1} f, \text{ para toda } f \in \mathbb{X}^4$$

é dado por $U(x)$ em (2.20) e (2.21).

Agora, se a matriz $\left[\, \Pi(\lambda) - I \,\right]$ não for inversível, então, **det (A − λI) = 0,** ou seja,

$$\left[(1-2\alpha)\Pi_4(\lambda)-1\right]\left[(1-\alpha)\Pi_4(\lambda)-1\right]\left[(1-\alpha)\Pi_4(\lambda)-1\right]\left[\Pi_4(\lambda)-1\right] = 0 \qquad \textbf{(2.22)}$$

Neste caso, qualquer $\lambda \in \mathbb{C}$ que satisfaça (2.22) está no espectro de A e é um *autovalor do sistema*. Esta equação é a sua *equação característica*.

Temos:

$\Pi_1(\lambda) = 1$: equação característica das células sensíveis;

$\Pi_2(\lambda) = 1$: equação característica das células resistentes R_1;

$\Pi_3(\lambda) = 1$: equação característica das células resistentes R_2;

$\Pi_4(\lambda) = 1$: equação característica das células duplamente resistentes.

Obs.: Note-se que $\Pi_2(\lambda) = \Pi_3(\lambda)$, logo, os autovalores também serão iguais.

As autofunções associadas aos autovalores $\lambda \in \mathbb{C}$ que satisfazem a equação característica (2.22) são:

$$U_\lambda(x) = e^{-\lambda[G(x)-G(1/2)]}\, U_\lambda(1/2), \; 1/2 \le x \le 1 \text{ e}$$

$$U_\lambda(x) = e^{-\lambda[G(x)-G(1/2)]}\, U_\lambda(1/2)\, \Pi(\lambda), \quad a/2 \le x \le 1/2$$

Vamos ver como são esses autovalores.

Teorema 2.1: Se $g(2x) < 2g(x)$, então, para cada equação $\Pi_i(\lambda) = 1$, $i=1,2,3,4$, existe um único autovalor real dominante λ_d^i. Ainda mais, se $\lambda_j = p + qi$ $(p, q \in \mathbb{R},\ q \neq 0)$, $j = 1,2,3,4$, é uma outra solução, então, $\overline{\lambda}_j = p - qi$ também é. Vale que $\mathcal{R}e\, \lambda_j < \lambda_d^i$.

Prova: É a prova vetorial análoga à prova escalar do teorema 1.8, cap.1.

Cada λ_d^i real é o **autovalor dominante** da correspondente equação $\Pi_i(\lambda) = 1$, $i = 1, 2, 3, 4$.

O que ocorre é o seguinte:

$$\boxed{\lambda_d^1 < \lambda_d^2 = \lambda_d^3 < \lambda_d^4}$$

De fato,

$$1 = \Pi_1(\lambda_d^1) = (1-2\alpha) \int_{a/2}^{1/2} \frac{k(\xi)}{g(\xi)}\, e^{-\lambda_d^1\,[G(2\xi) - G(\xi)]}\, d\xi$$

$$1 = \Pi_2(\lambda_d^2) = \Pi_3(\lambda_d^2) = (1-\alpha) \int_{a/2}^{1/2} \frac{k(\xi)}{g(\xi)}\, e^{-\lambda_d^2\,[G(2\xi)-G(\xi)]}\, d\xi$$

(pois $\lambda_d^2 = \lambda_d^3$)

$$1 = \Pi_4(\lambda_d^4) = \int_{a/2}^{1/2} \frac{k(\xi)}{g(\xi)}\, e^{-\lambda_d^4\,[G(2\xi) - G(\xi)]}\, d\xi$$

Vemos que

$$\Pi_2(\lambda_d^4) = (1-\alpha) \int_{a/2}^{1/2} \frac{k(\xi)}{g(\xi)} e^{-\lambda_d^4 [G(2\xi)-G(\xi)]} d\xi = (1 - \alpha) \; \Pi_4(\lambda_d^4) =$$

$= (1 - \alpha) < 1$, desde que $0 < \alpha < 1$.

Como $\Pi_2(\lambda)$ é monotônica decrescente, podemos afirmar que

$$\Pi_2(\lambda_d^4) < \Pi_2(\lambda_d^2) \Rightarrow \lambda_d^2 < \lambda_d^4 .$$

Tomando agora $\Pi_1(\lambda)$, temos:

$$\Pi_1(\lambda_d^2) = (1-2\alpha) \int_{a/2}^{1/2} \frac{k(\xi)}{g(\xi)} e^{-\lambda_d^2 [G(2\xi) - G(\xi)]} d\xi = \frac{(1-2\alpha)}{(1-\alpha)} \Pi_2(\lambda_d^2) =$$

$$= \frac{(1-2\alpha)}{(1-\alpha)} < 1.$$

$\Pi_1(\lambda)$ também é monotônica decrescente, assim,

$$\Pi_1(\lambda_d^2) < \Pi_1(\lambda_d^1) \Rightarrow \lambda_d^1 < \lambda_d^2 .$$

Portanto, $\lambda_d^1 < \lambda_d^2 = \lambda_d^3 < \lambda_d^4$ e, conseqüentemente, $\lambda_d^4 = \lambda_d$ é o **autovalor dominante do sistema.**

§ 2.4 Comportamento Assintótico da Solução :

Agora que já sabemos da existência de um autovalor dominante λ_d do sistema, podemos estudar como a solução se comporta conforme o tempo aumenta muito.

Podemos decompor o espaço $\mathbb{X}^4$ como

$$\mathbb{X}^4 = \text{Ker } (A - \lambda_d I) \oplus \text{Im } (A - \lambda_d I)$$

O núcleo é um subespaço unidimensional gerado por U_{λ_d}. Ainda,

$$\text{Ker } (A - \lambda_d I) = P \; \mathbb{X}^4$$

onde P é a projeção espectral correspondente ao conjunto $\left\{e^{\lambda_d t_0}\right\}$, $t_0 \geq$ $\geq G(1)$ fixo.

Vamos ver como é essa projeção. Primeiro, tomamos a expansão em Série de Laurent do operador resolvente $\left[-(A - \lambda I)^{-1} \right]$ em λ_d, já que o resíduo dessa expansão nos fornece o coeficiente da projeção.

Temos que:

$$U_{\lambda_d}(1/2) = \begin{bmatrix} S(1/2) \\ R_1(1/2) \\ R_2(1/2) \\ R_d(1/2) \end{bmatrix}, \text{ onde}$$

$$S(1/2) = \frac{\zeta_1(\lambda_d, f_1)}{(1-2\alpha)\Pi_4(\lambda_d)-1},$$

$$R_1(1/2) = \frac{-\alpha\, \Pi_4(\lambda_d)\, \zeta_1(\lambda_d, f_1)}{\left[(1-2\alpha)\Pi_4(\lambda_d)-1\right]\left[(1-\alpha)\Pi_4(\lambda_d)-1\right]} + \frac{\zeta_2(\lambda_d, f_1, f_2)}{\left[(1-\alpha)\Pi_4(\lambda_d)-1\right]},$$

$$R_2(1/2) = \frac{-\alpha\, \Pi_4(\lambda_d)\, \zeta_1(\lambda_d, f_1)}{\left[(1-2\alpha)\Pi_4(\lambda_d)-1\right]\left[(1-\alpha)\Pi_4(\lambda_d)-1\right]} + \frac{\zeta_3(\lambda_d, f_1, f_3)}{\left[(1-\alpha)\Pi_4(\lambda_d)-1\right]},$$

$$R_d(1/2) = \frac{2\,(\alpha\, \Pi_4(\lambda_d))^2\, \zeta_1(\lambda_d, f_1)}{\left[(1-2\alpha)\Pi_4(\lambda_d)-1\right]\left[(1-\alpha)\Pi_4(\lambda_d)-1\right]\left[\Pi_4(\lambda_d)-1\right]} +$$

$$+ \frac{(-\alpha\, \Pi_4(\lambda_d))\zeta_2(\lambda_d, f_1, f_2)}{\left[(1-\alpha)\Pi_4(\lambda_d)-1\right]\left[\Pi_4(\lambda_d)-1\right]} + \frac{(-\alpha\, \Pi_4(\lambda_d))\, \zeta_3(\lambda_d, f_1, f_3)}{\left[(1-\alpha)\Pi_4(\lambda_d)-1\right]\left[\Pi_4(\lambda_d)-1\right]} +$$

$$+ \frac{\zeta_4(\lambda_d, f_2, f_3, f_4)}{\left(\Pi_4(\lambda_d) - 1\right)}$$

Após os cálculos, chegamos à conclusão de que o coeficiente da projeção espectral sobre o núcleo é dado por:

$$C_4(U) = \frac{1}{\Pi'_4(\lambda_d)} \left(\zeta_1(\lambda_d,f_1)+\zeta_2(\lambda_d,f_1,f_2)+\zeta_3(\lambda_d,f_1,f_3)+\zeta_4(\lambda_d,f_2,f_3,f_4)\right)$$

e a projeção fica então:

$$P\ U = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ C_4(U)\ R_{d_{\lambda_d}} \end{bmatrix}$$

onde

$$R_{d_{\lambda_d}}(x) = R_{d_{\lambda_d}}(1/2).e^{-\lambda_d[G(x)-G(1/2)]}\ ,\ x \in [1/2,\ 1],\ e$$

$$R_{d_{\lambda_d}}(x) = R_{d_{\lambda_d}}(1/2).e^{-\lambda_d[G(x)-G(1/2)]}\ \Pi(\lambda_d),\ x \in [a/2,\ 1/2]$$

A projeção sobre Im $(A - \lambda_d I)$ é dada por $P_I = (I - P)$. Neste caso, uma estimativa exponencial para a ação de $T(t)$ sobre Im $(A-\lambda_d I)$ é dada pelo teorema:

Teorema 2.2 (Leckar [20]): Seja $g(2x) < 2g(x)$, então existe $K \geq 1$ tal que

$$\left\|\exp\left(At_0\right)\Big|_{Im\ (A-\lambda_d I)}\right\| < K \exp\left(\lambda_d t_0\right)\ ,$$

para algum $t_0 \geq G(1)$ fixo.

Conseqüentemente,

$$\lim_{t\to\infty} \exp\left(-\lambda_d t\right)\left\|\exp\left(At\right)\Big|_{Im\ (A-\lambda_d I)}\right\| = 0.$$

Prova : A função U_{λ_d} é uma autofunção de e^{At} correspondente ao seu autovalor $e^{\lambda_d t}$. Suponhamos que $g(2x) < 2g(x)$, para $x \in [a/2, 1/2]$. Como e^{At} é compacto para $t \geq G(1)$, temos que o espectro de A é:

$$\sigma\left(e^{At} \right) = \left\{ 0 \right\} \cup \left\{ e^{\lambda t};\ \lambda \in \sigma_p\left(e^{At} \right) \right\}$$

esse espectro é um conjunto discreto. Agora,

$$\left| \mathcal{R}e \left(e^{\lambda t_0} \right) \right| \leq e^{\mathrm{Re}(\lambda) t_0},$$

assim, segue que

$$\sigma\left(e^{At_0} \right) = \sigma_0^{(\lambda_d)} \cup \sigma_1^{(\lambda_d)},$$

onde,

$$\sigma_0^{(\lambda_d)} = \left\{ \mu \in \sigma\left(e^{At_0} \right);\ \left| \mathcal{R}e\ (\mu) \right| < e^{\lambda_d t_0} \right\}$$

e

$$\sigma_1^{(\lambda_d)} = \left\{ \mu \in \sigma\left(e^{At_0} \right);\ \left| \mathcal{R}e\ (\mu) \right| \geq e^{\lambda_d t_0} \right\} = \left\{ e^{\lambda_d t_0} \right\}$$

Daí, podemos decompor o espaço $\mathbb{X}^4$ em soma direta, e a ação de T(t) sobre a imagem é tal que

$$\left\| \exp\left(At_0 \right) \Big|_{\mathrm{Im}\ (A-\lambda_d I)} \right\| < K \exp\left(\lambda_d t_0 \right),$$

para algum $t_0 \geq G(1)$ fixo.

Como conseqüência,

$$\lim_{t \to \infty} \exp\left(-\lambda_d t \right) \left\| \exp\left(At \right) \Big|_{\mathrm{Im}\ (A-\lambda_d I)} \right\| = 0.$$

Analisando os nossos resultados podemos concluir que existe uma distribuição de tamanho estável no problema. É o que provaremos através do seguinte teorema:

Teorema 2.3 (*Teorema de Distribuição Estável*, Leckar [20]):

Seja **a** uma constante real fixa, tal que $1/2 \leq$ **a** < 1 e suponhamos que $g(2x) < 2\ g(x)$, para todo $x \in [a/2, 1/2]$. Então, existem constantes reais $\lambda_d^1 < \lambda_d^2 = \lambda_d^3 < \lambda_d^4$ e funções não-negativas $S_{\lambda_d^1}(x)$,

$R_{1_{\lambda_d^2}}(x)$, $R_{2_{\lambda_d^3}}(x)$ e $R_{d_{\lambda_d^4}}(x)$, sendo que essas funções são diferentes de zero para $x > a/2$, tais que, para toda $\phi^0 = \begin{bmatrix} \phi_1^0 \\ \phi_2^0 \\ \phi_3^0 \\ \phi_4^0 \end{bmatrix} \in \mathbb{X}^4$, temos $\forall\ t \geq 0$,

$$e^{At}\phi^0 = \begin{bmatrix} e^{\lambda_d^1 t} C_1(\phi_1^0)\ S_{\lambda_d^1}(x) \\ e^{\lambda_d^2 t} C_2(\phi_1^0,\ \phi_2^0)\ R_{1_{\lambda_d^2}}(x) \\ e^{\lambda_d^3 t} C_3(\phi_1^0,\ \phi_3^0)\ R_{2_{\lambda_d^3}}(x) \\ e^{\lambda_d^4 t} C_4(\phi^0)\ R_{d_{\lambda_d^4}}(x) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} z_1(t,\phi_1^0) \\ z_2(t,\phi_1^0,\ \phi_2^0) \\ z_3(t,\ \phi_1^0,\ \phi_3^0) \\ z_4(t,\phi^0) \end{bmatrix}$$

com

$$\lim_{t\to\infty} \begin{bmatrix} e^{-\lambda_d^1 t} & z_1(t,\phi_1^0) \\ e^{-\lambda_d^2 t} & z_2(t,\ \phi_1^0,\ \phi_2^0) \\ e^{-\lambda_d^3 t} & z_3(t,\ \phi_1^0,\ \phi_3^0) \\ e^{-\lambda_d^4 t} & z_4(t,\ \phi^0) \end{bmatrix} = 0.$$

<u>*Prova*</u> : Dada $\phi^0 = \begin{bmatrix} \phi_1^0 \\ \phi_2^0 \\ \phi_3^0 \\ \phi_4^0 \end{bmatrix} \in \mathbb{X}^4$, da decomposição em soma direta, podemos escrever que

$$\phi^0 = P\phi^0 + (I - P)\phi^0.$$

Também,

$$\phi^0 = C_4(\phi^0)\begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ R_{d_{\lambda_d}} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \phi_1^0 \\ \phi_2^0 \\ \phi_3^0 \\ \phi_4^0 - C_4(\phi^0)\, R_{d_{\lambda_d}} \end{bmatrix}$$

Agora,

$$e^{At}\phi^0 = C_4(\phi^0)\, e^{\lambda_d t}\begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ R_{d_{\lambda_d}} \end{bmatrix} + e^{At}\ (I - P)\ \phi^0 \ .$$ Temos que,

$$e^{At}\ (I - P)\ \phi^0 =$$

$$\begin{bmatrix} e^{A_1 t} & 0 & 0 & 0 \\ e^{A_2 t} - e^{A_1 t} & e^{A_2 t} & 0 & 0 \\ e^{A_2 t} - e^{A_1 t} & 0 & e^{A_2 t} & 0 \\ e^{A_4 t} - 2e^{A_2 t} + e^{A_1 t} & e^{A_4 t} - e^{A_2 t} & e^{A_4 t} - e^{A_2 t} & e^{A_4 t} \end{bmatrix}\begin{bmatrix} \phi_1^0 \\ \phi_2^0 \\ \phi_3^0 \\ \phi_4^0 - C_4(\phi^0) \end{bmatrix} =$$

$$= \begin{bmatrix} e^{A_1 t}\ \phi_1^0 \\ e^{A_2 t}\ \phi_2^0 + \left(e^{A_2 t} - e^{A_1 t}\right)\ \phi_1^0 \\ e^{A_3 t}\ \phi_3^0 + \left(e^{A_2 t} - e^{A_1 t}\right)\ \phi_1^0 \\ 0 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ \left[\ e^{At}\ (I - P)\ \phi^0\ \right]_4 \end{bmatrix}$$

onde $\left[\ e^{At}\ (I - P)\ \phi^0\ \right]_4 = \left(\ e^{A_4 t} - 2e^{A_2 t} + e^{A_1 t}\ \right)\ \phi_1^0 + \left(\ e^{A_4 t} - e^{A_2 t}\ \right)\phi_2^0 +$

$$+\left(e^{A_4 t}-e^{A_2 t}\right)\phi_3^0+e^{A_4 t}\left(\phi_4^0-C_4(\phi^0)\,R_{d_{\lambda_d}}\right).$$

Pelo fato que $\lambda_d^1 < \lambda_d^2 = \lambda_d^3 < \lambda_d^4$, então,

$$\lim_{t\to\infty} e^{-\lambda_d^4 t}\begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ \left[e^{At}\,(I-P)\,\phi^0 \right]_4 \end{bmatrix} = 0$$

Vamos olhar agora para a submatriz

$$e^{A^{(3)}t}\,\phi_0^{(3)} = \begin{bmatrix} e^{A_1 t}\,\phi_1^0 \\ e^{A_2 t}\,\phi_2^0+\left(e^{A_2 t}-e^{A_1 t}\right)\phi_1^0 \\ e^{A_3 t}\,\phi_3^0+\left(e^{A_2 t}-e^{A_1 t}\right)\phi_1^0 \end{bmatrix}$$

Seja $u = \begin{bmatrix} \phi_1^0 \\ \phi_2^0 \\ \phi_3^0 \\ 0 \end{bmatrix}$. Novamente lembramos que $\lambda_d^1 < \lambda_d^2 = \lambda_d^3$ e, então,

$$u = \begin{bmatrix} 0 \\ C_2(\phi_1^0,\phi_2^0)\,R_{1_{\lambda_d^3}} \\ C_3(\phi_1^0,\phi_3^0)\,R_{2_{\lambda_d^3}} \\ 0 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \phi_1^0 \\ \phi_2^0 - C_2(\phi_1^0,\phi_2^0)\,R_{1_{\lambda_d^3}} \\ \phi_3^0 - C_3(\phi_1^0,\phi_3^0)\,R_{2_{\lambda_d^3}} \\ 0 \end{bmatrix}$$

Daí,

$$\begin{bmatrix} e^{A^{(3)}t}\ \phi_0^{(3)} \\ \\ 0 \end{bmatrix} = e^{\lambda_d^3 t} \begin{bmatrix} 0 \\ C_2(\phi_1^0,\phi_2^0)\ R_{1\lambda_d^3} \\ C_3(\phi_1^0,\phi_3^0)\ R_{2\lambda_d^3} \\ 0 \end{bmatrix} + e^{A^{(3)}t}\ (I - P^{(3)})\ \phi_0^{(3)}.$$

Portanto, $e^{A^{(3)}\ t}\ (I - P^{(3)})\phi_0^{(3)} =$

$$= \begin{bmatrix} e^{A_1 t}\ \phi_1^0 \\ \left(e^{A_2 t} - e^{A_1 t}\right)\ \phi_1^0 + e^{A_2 t}\ \left(\ \phi_2^0 - C_2(\phi_1^0,\phi_2^0)\ R_{1\lambda_d^3}\ \right) \\ \left(e^{A_2 t} - e^{A_1 t}\right)\ \phi_1^0 + e^{A_3 t}\ \left(\ \phi_3^0 - C_3(\phi_1^0,\phi_3^0)\ R_{2\lambda_d^3}\ \right) \\ 0 \end{bmatrix} =$$

$$= \begin{bmatrix} e^{A_1 t}\ \phi_1^0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 \\ \left[\ e^{At}\ (I - P)\ \phi^0\ \right]_2 \\ \left[\ e^{At}\ (I - P)\ \phi^0\ \right]_3 \\ 0 \end{bmatrix}$$

tal que

$$\lim_{t\to\infty} e^{-\lambda_d^3\ t} \begin{bmatrix} 0 \\ \left[\ e^{At}\ (I - P)\ \phi^0\ \right]_2 \\ \left[\ e^{At}\ (I - P)\ \phi^0\ \right]_3 \\ 0 \end{bmatrix} = 0,$$

onde

$$e^{A_2 t}\,\phi_2^0 = C_2(\phi_1^0,\phi_2^0)\, e^{\lambda_d^3 t}\, R_{1_{\lambda_d^3}} + \left[\, e^{At}\,(I-P)\,\phi^0\,\right]_2 ,$$

$$e^{A_3 t}\,\phi_3^0 = C_3(\phi_1^0,\phi_3^0)\, e^{\lambda_d^3 t}\, R_{2_{\lambda_d^3}} + \left[\, e^{At}\,(I-P)\,\phi^0\,\right]_3 ,$$

$$\left[\, e^{At}\,(I-P)\,\phi^0\,\right]_2 = \left(e^{A_2 t} - e^{A_1 t}\right)\phi_1^0 + e^{A_2 t}\left(\phi_2^0 - C_2(\phi_1^0,\phi_2^0)\, R_{1_{\lambda_d^3}}\right),$$

$$\left[\, e^{At}\,(I-P)\,\phi^0\,\right]_3 = \left(e^{A_2 t} - e^{A_1 t}\right)\phi_1^0 + e^{A_3 t}\left(\phi_3^0 - C_3(\phi_1^0,\phi_3^0)\, R_{2_{\lambda_d^3}}\right),$$

$$C_2(\phi_1^0,\ \phi_2^0) = \frac{1}{(1-\alpha)\Pi_4'(\lambda_d^3)}\left[\frac{-\ \alpha\ \Pi_4(\lambda_d^3)\ \zeta_1(\ \lambda_d^3,\ \phi_1^0\ )}{\left[\ (1-2\alpha)\ \Pi_4(\lambda_d^3)\ \right]} + \zeta_2(\lambda_d^3,\ \phi_1^0,\ \phi_2^0)\right],$$

$$C_3(\phi_1^0,\ \phi_3^0) = \frac{1}{(1-\alpha)\Pi_4'(\lambda_d^3)}\left[\frac{-\ \alpha\ \Pi_4(\lambda_d^3)\ \zeta_1(\ \lambda_d^3,\ \phi_1^0\ )}{\left[\ (1-2\alpha)\ \Pi_4(\lambda_d^3)\ \right]} + \zeta_3(\lambda_d^3,\ \phi_1^0,\ \phi_3^0)\right],$$

$$R_{1_{\lambda_d^3}}(x) = \begin{cases} e^{-\lambda_d^3\,[G(x)-G(1/2)]}, & x \in [1/2,\ 1] \\ (1-\alpha)\, e^{-\lambda_d^3\,[G(x)-G(1/2)]}\ \ \Pi_4(\lambda_d^3\,,\ x)\ , & x \in [a/2,\ 1/2] \end{cases}$$

$$R_{2_{\lambda_d^3}}(x) = \begin{cases} e^{-\lambda_d^3\,[G(x)-G(1/2)]}, & x \in [1/2,\ 1] \\ (1-\alpha)\, e^{-\lambda_d^3\,[G(x)-G(1/2)]}\ \ \Pi_4(\lambda_d^3\,,\ x)\ , & x \in [a/2,\ 1/2] \end{cases}$$

Finalmente,

$$e^{A_1 t}\,\phi_1^0 = C_1(\phi_1^0)\, e^{\lambda_d^1 t}\, S_{\lambda_d^1} + e^{A_1 t}\left(\phi_1^0 - C_1(\phi_1^0) S_{\lambda_d^1}\right),$$

com

$$\lim_{t\to\infty}\left\{ e^{-\lambda_d^1 t}\left[e^{A_1 t}\left(\phi_1^0 - C_1(\phi_1^0) S_{\lambda_d^1}\right)\right]\right\} = 0,$$

onde,

$$C_1(\phi_1^0) = \frac{1}{(1-2\alpha)\Pi_4'(\lambda_d^1)} \zeta_1(\lambda_d^1, \phi_1^0) e$$

$$S_{\lambda_d^1}(x) = \begin{cases} e^{-\lambda_d^1 [G(x)-G(1/2)]}, & x \in [1/2, 1] \\ (1-2\alpha)\, e^{-\lambda_d^1 [G(x)-G(1/2)]}\, \Pi_4(\lambda_d^1, x), & x \in [a/2, 1/2] \end{cases}$$

Portanto,

$$e^{At}\phi^0 = \begin{bmatrix} e^{\lambda_d^1 t} C_1(\phi_1^0)\, S_{\lambda_d^1}(x) \\ e^{\lambda_d^2 t} C_2(\phi_1^0, \phi_2^0)\, R_{1\lambda_d^2}(x) \\ e^{\lambda_d^3 t} C_3(\phi_1^0, \phi_3^0)\, R_{2\lambda_d^3}(x) \\ e^{\lambda_d^4 t} C_4(\phi^0)\, R_{d\lambda_d^4}(x) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} z_1(t,\phi_1^0) \\ z_2(t,\phi_1^0, \phi_2^0) \\ z_3(t, \phi_1^0, \phi_3^0) \\ z_4(t,\phi^0) \end{bmatrix}$$

com

$$\lim_{t\to\infty} \begin{bmatrix} e^{-\lambda_d^1 t} & z_1(t,\phi_1^0) \\ e^{-\lambda_d^2 t} & z_2(t, \phi_1^0, \phi_2^0) \\ e^{-\lambda_d^3 t} & z_3(t, \phi_1^0, \phi_3^0) \\ e^{-\lambda_d^4 t} & z_4(t, \phi^0) \end{bmatrix} = 0$$

onde

$$z_1(t,\phi_1^0) = e^{A_1 t} \left(\phi_1^0 - C_1(\phi_1^0) S_{\lambda_d^1} \right),$$

$$z_2(t,\phi_1^0,\phi_2^0) = \left(e^{A_2 t} - e^{A_1 t}\right) \phi_1^0 + e^{A_2 t} \left(\phi_2^0 - C_2(\phi_1^0,\phi_2^0)\, R_{1\lambda_d^3} \right),$$

$$z_3(t,\phi_1^0,\phi_3^0) = \left(e^{A_2 t} - e^{A_1 t}\right) \phi_1^0 + e^{A_3 t} \left(\phi_3^0 - C_3(\phi_1^0,\phi_3^0)\, R_{2\lambda_d^3} \right),$$

$$z_4(t,\phi^0) = \left(e^{A_4 t} - 2e^{A_2 t} + e^{A_1 t} \right) \phi_1^0 + \left(e^{A_4 t} - e^{A_2 t} \right) \phi_2^0 +$$

$$+ \left(e^{A_4 t} - e^{A_2 t} \right) \phi_3^0 + e^{A_4 t} \left(\phi_4^0 - C_4(\phi^0) R_{d_{\lambda_d}} \right).$$

Analisando o resultado deste teorema, podemos afirmar que o tumor vai se tornando todo resistente conforme o tempo aumenta.

CAPÍTULO 3

UM MODELO MATEMÁTICO PARA POPULAÇÕES DE CÉLULAS TUMORAIS – PERÍODO DE TERAPIA

§ 3.1 O Modelo e sua Interpretação :

Vamos estudar agora o período em que é feita uma terapia aplicando-se dois fármacos alternadamente, tais que suas taxas de destruição sejam iguais e constantes, $\mu_{F_1} = \mu_{F_2} = F \neq 0$. Temos que considerar o modelo em dois subintervalos de tempo: um no qual o primeiro fármaco atua sobre as células sensíveis e sobre as células resistentes 2, e o outro no qual o segundo fármaco atua sobre as células sensíveis e sobre as células resistentes 1, K = 0, 1, 2, ...

Para o intervalo $2KT < t \leq (2K + 1)T$, o modelo fica:

$$\frac{\partial s}{\partial t}(t,x) + \frac{\partial (g(x)\ s(t,x))}{\partial x} = -\Big(\mu(x) + b(x) + F\Big)\ s(t,x) + $$
$$+ 4\ (1 - 2\alpha)\ b(2x)\ s(t,2x)$$

$$\frac{\partial r_1}{\partial t}(t,x) + \frac{\partial (g(x)\ r_1(t,x))}{\partial x} = - \Big(\mu(x) + b(x)\Big)\ r_1(t,x) + $$
$$+ 4\ (1 - \alpha)\ b(2x)\ r_1(t,2x) + 4\ \alpha\ b(2x)\ s(t,2x)$$

$$\frac{\partial r_2}{\partial t}(t,x) + \frac{\partial (g(x)\ r_2(t,x))}{\partial x} = - \Big(\mu(x) + b(x) + F\Big)\ r_2(t,x) + $$
$$+ 4\ (1 - \alpha)\ b(2x)\ r_2(t,2x) + 4\ \alpha\ b(2x)\ s(t,2x)$$

$$\frac{\partial r_d}{\partial t}(t,x) + \frac{\partial (g(x)\ r_d(t,x))}{\partial x} = - \Big(\mu(x) + b(x)\Big)\ r_d(t,x) + $$
$$+ 4\ \alpha\ b(2x)\ \Big[\ r_1(t,2x) + r_2(t,2x)\ \Big] + 4\ b(2x)\ r_d(t,2x)$$

Para o intervalo $(2K + 1)T < t \leq 2(K + 1)T$, o sistema é dado por:

$$\frac{\partial s}{\partial t}(t,x) + \frac{\partial (g(x)\ s(t,x))}{\partial x} = -\left(\mu(x) + b(x) + F\right) s(t,x) +$$

$$+ 4\ (1 - 2\alpha)\ b(2x)\ s(t,2x)$$

$$\frac{\partial r_1}{\partial t}(t,x) + \frac{\partial (g(x)\ r_1(t,x))}{\partial x} = -\left(\mu(x) + b(x) + F\right) r_1(t,x) +$$

$$+ 4\ (1 - \alpha)\ b(2x)\ r_1(t,2x) + 4\ \alpha\ b(2x)\ s(t,2x)$$

$$\frac{\partial r_2}{\partial t}(t,x) + \frac{\partial (g(x)\ r_2(t,x))}{\partial x} = -\left(\mu(x) + b(x)\right) r_2(t,x) +$$

$$+ 4\ (1 - \alpha)\ b(2x)\ r_2(t,2x) + 4\ \alpha\ b(2x)\ s(t,2x)$$

$$\frac{\partial r_d}{\partial t}(t,x) + \frac{\partial (g(x)\ r_d(t,x))}{\partial x} = -\left(\mu(x) + b(x)\right) r_d(t,x) +$$

$$+ 4\ \alpha\ b(2x)\left[\ r_1(t,2x) + r_2(t,2x)\ \right] + 4\ b(2x)\ r_d(t,2x)$$

Como as células nunca se dividem antes de atingirem o tamanho $x =$ $= a$, temos:

$$s(t,a/2) = r_1(t,a/2) = r_2(t,a/2) = r_d(t,a/2) = 0,$$

Além disso,
$b(2x)\ s(t,2x) = b(2x)\ r_1(t,2x) = b(2x)\ r_2(t,2x) = b(2x)\ r_d(t,2x) = 0$ quando $x \geq 1/2$.

As condições sobre as funções $b(x)$, $\mu(x)$ e $g(x)$ são as mesmas apresentadas nos capítulos anteriores.

Para reduzir o problema de singularidade das equações em $x = 1/2$, usaremos as transformações:

Para t tal que **$2KT < t \leq (2K + 1)T$,**

$$S(t,x) = \frac{g(x)}{F(x)}\ s(t,x)$$

$$R_1(t,x) = \frac{g(x)}{E(x)}\ r_1(t,x)$$

$$R_2(t,x) = \frac{g(x)}{F(x)}\ r_2(t,x)$$

$$R_d(t,x) = \frac{g(x)}{E(x)}\, r_d(t,x)$$

e para t tal que $(2K + 1) < t \le 2(K + 1)T$,

$$S(t,x) = \frac{g(x)}{F(x)}\, s(t,x)$$

$$R_1(t,x) = \frac{g(x)}{F(x)}\, r_1(t,x)$$

$$R_2(t,x) = \frac{g(x)}{E(x)}\, r_2(t,x)$$

$$R_d(t,x) = \frac{g(x)}{E(x)}\, r_d(t,x)$$

onde

$$E(x) = \exp\left[- \int_{a/2}^{x} \frac{b(\xi) + \mu(\xi)}{g(\xi)}\, d\xi \right]$$

$$F(x) = E(x)\, \exp\left[- \int_{a/2}^{x} \frac{\mu_F(x)}{g(\xi)}\, d\xi \right]$$

Finalmente, após as substituições, o modelo é dado por:

em $2KT < t \le (2K + 1)T$,

$$\frac{\partial S}{\partial t}(t,x) + g(x)\, \frac{\partial S}{\partial x}(t,x) = (1 - 2\alpha)\, k_1(x)\, S(t,2x)$$

$$\frac{\partial R_1}{\partial t}(t,x) + g(x)\, \frac{\partial R_1}{\partial x}(t,x) = (1 - \alpha)\, k(x)\, R_1(t,2x) + \\ + \alpha\, h(x)\, S(t,2x)$$

$$\frac{\partial R_2}{\partial t}(t,x) + g(x)\, \frac{\partial R_2}{\partial x}(t,x) = (1 - \alpha)\, k_1(x)\, R_2(t,2x) + \\ + \alpha\, k_1(x)\, S(t,2x)$$

$$\frac{\partial R_d}{\partial t}(t,x) + g(x)\, \frac{\partial R_d}{\partial x}(t,x) = k(x)\, R_d(t,2x) + \alpha\, k(x)\, R_1(t,2x) +$$

$$+ \alpha\ h(x)\ R_2(t,2x),$$

e em $(2K + 1) < t \leq 2(K + 1)T$

$$\frac{\partial S}{\partial t}(t,x) + g(x)\ \frac{\partial S}{\partial x}(t,x) = (1 - 2\alpha)\ k_1(x)\ S(t,2x)$$

$$\frac{\partial R_1}{\partial t}\ (t,x) + g(x)\ \frac{\partial R_1}{\partial x}\ (t,x) = (1 - \alpha)\ k_1(x)\ R_1(t,2x) +$$

$$+ \alpha\ k_1(x)\ S(t,2x)$$

$$\frac{\partial R_2}{\partial t}\ (t,x) + g(x)\ \frac{\partial R_2}{\partial x}\ (t,x) = (1 - \alpha)\ k(x)\ R_2(t,2x) +$$

$$+ \alpha\ h(x)\ S(t,2x)$$

$$\frac{\partial R_d}{\partial t}\ (t,x) + g(x)\ \frac{\partial R_d}{\partial x}\ (t,x) = k(x)\ R_d(t,2x) + \alpha\ h(x)\ R_1(t,2x) +$$

$$+ \alpha\ k(x)\ R_2(t,2x),$$

e, para os dois subintervalos de tempo, valem

$$S(t,a/2) = R_1(t,a/2) = R_2(t,a/2) = R_d(t,a/2) = 0.$$

Também podemos considerar os produtos

$k_1(x)\ S(t,2x)$, $k_1(x)\ R_1(t,2x)$, $k_1(x)\ R_2(t,2x)$, $k(x)\ R_d(t,2x)$, $k(x)\ R_1(t,2x)$, $k(x)\ R_2(t,2x)$, $h(x)\ R_1(t,2x)$, $h(x)\ R_2(t,2x)$

como sendo nulos quando $x \geq 1/2$, com

$$k(x) = 4\ b(2x)\ \frac{g(x)}{g(2x)}\ \frac{E(2x)}{E(x)}$$

$$k_1(x) = 4\ b(2x)\ \frac{g(x)}{g(2x)}\ \frac{F(2x)}{F(x)}$$

$$h(x) = 4\ b(2x)\ \frac{g(x)}{g(2x)}\ \frac{F(2x)}{E(x)}$$

§ 3.2 Existência e Unicidade da Solução em $0 < t \leq T$:

Para entendermos bem o problema de alternância da aplicação das drogas, vamos estudar o que acontece no primeiro intervalo de tempo, ou seja, em $0 < < t \leq T$, já que, para os outros intervalos do tipo $2KT < t \leq (2K+1)T$, a mesma droga é usada e estes intervalos possuem caracteristicas semelhantes.

O modelo para este intervalo é:

$$\frac{\partial S}{\partial t}(t,x) + g(x) \frac{\partial S}{\partial x}(t,x) = (1 - 2\alpha)\ k_1(x)\ S(t,2x)$$

$$\frac{\partial R_1}{\partial t}(t,x) + g(x) \frac{\partial R_1}{\partial x}(t,x) = (1 - \alpha)\ k(x)\ R_1(t,2x) + \\ + \alpha\ h(x)\ S(t,2x)$$

$$\frac{\partial R_2}{\partial t}(t,x) + g(x) \frac{\partial R_2}{\partial x}(t,x) = (1 - \alpha)\ k_1(x)\ R_2(t,2x) + \\ + \alpha\ k_1(x)\ S(t,2x)$$

$$\frac{\partial R_d}{\partial t}(t,x) + g(x) \frac{\partial R_d}{\partial x}(t,x) = k(x)\ R_d(t,2x) + \alpha\ k(x)\ R_1(t,2x) + \\ + \alpha\ h(x)\ R_2(t,2x)$$

sujeitos às condições iniciais:

$$S(0,x) = \phi_1^0(x) = \frac{g(x)}{F(x)}\ s(0,x),$$

$$R_1(0,x) = \phi_2^0(x) = \frac{g(x)}{E(x)}\ r_1(0,x),$$

$$R_2(0,x) = \phi_3^0(x) = \frac{g(x)}{F(x)}\ r_2(0,x),$$

$$R_d(0,x) = \phi_4^0(x) = \frac{g(x)}{E(x)}\ r_d(0,x).$$

Na forma matricial:

$$\frac{\partial U}{\partial t}(t,x) = L(x) \frac{\partial U}{\partial x}(t,x) + M_1(x)\ U(t,2x)$$

onde,

$$U(t,x) = \begin{bmatrix} S(t,x) \\ R_1(t,x) \\ R_2(t,x) \\ R_d(t,x) \end{bmatrix}, \qquad L(x) = -g(x).I,$$

$$M_1(x) = \begin{bmatrix} (1-2\alpha)\ k_1(x) & 0 & 0 & 0 \\ \alpha\ h(x) & (1-\alpha)\ k(x) & 0 & 0 \\ \alpha\ k_1(x) & 0 & (1-\alpha)\ k_1(x) & 0 \\ 0 & \alpha\ k(x) & \alpha\ h(x) & k(x) \end{bmatrix}$$

$M_1(x)$ pode ser vista como:

$$M_1(x)=k(x)\begin{bmatrix} (1-2\alpha)e^{-F[G(2x)-G(x)]} & 0 & 0 & 0 \\ \alpha\ e^{-FG(2x)} & (1-\alpha) & 0 & 0 \\ \alpha\ e^{-F[G(2x)-G(x)]} & 0 & (1-\alpha)e^{-F[G(2x)-G(x)]} & 0 \\ 0 & \alpha & \alpha\ e^{-FG(2x)} & 1 \end{bmatrix}$$

O espaço $\mathbb{X}^4$ das soluções do sistema é derivado das condições de contorno e é dado por:

$$\mathbb{X}^4 = \left\{ \psi(x) = \begin{bmatrix} S(x) \\ R_1(x) \\ R_2(x) \\ R_d(x) \end{bmatrix} ;\ S(x),\ R_1(x),\ R_2(x),\ R_d(x) \in \mathcal{C}\left([a/2,\ 1]\right) \text{ e } \right.$$

$$\left. S(a/2) = R_1(a/2) = R_2(a/2) = R_d(a/2) = 0 \right\}$$

Temos então o seguinte problema de Cauchy associado:

$$\begin{cases} \dfrac{dU}{dt} = A\ U \\ U(0) = \phi^0 \end{cases} \tag{3.1}$$

onde $\phi^0 = \begin{bmatrix} \phi^0_1 \\ \phi^0_2 \\ \phi^0_3 \\ \phi^0_4 \end{bmatrix}$ e com A sendo o operador ilimitado definido por:

$$(AU)(x) = L(x) \frac{dU}{dx} + M_1(x)\, U(2x) \tag{3.2}$$

com domínio

$\mathcal{D}(A) = \Big\{ \psi \in \mathbb{X}^4;\ \psi$ é $\mathcal{C}^1\Big([a/2,\ 1] - \{1/2\}\Big)^4$ tal que os limites

$\lim\limits_{x\to 1/2-} [L(x)\psi'(x) + M_1(x)\psi(2x)]$ e $\lim\limits_{x\to 1/2+} [L(x)\psi'(x)]$ existem e são iguais

e $L(a/2)\psi'(a/2) + M(a/2)\psi(a) = 0 \Big\}$,

$U(x) = \begin{bmatrix} S(x) \\ R_1(x) \\ R_2(x) \\ R_d(x) \end{bmatrix}$. e verifica-se o produto $M_1(x).U(2x)$ é nulo para $x \geq 1/2$.

Aqui, o operador A também é fechado e tem domínio denso em $\mathbb{X}^4$ e pode ser escrito da seguinte forma:

$$A = \begin{bmatrix} A_1 & 0 & 0 & 0 \\ D_1 & A_2 & 0 & 0 \\ D_2 & 0 & A_3 & 0 \\ 0 & D_3 & D_1 & A_4 \end{bmatrix}$$

onde,

$A_1\ \varphi(x) = -g(x)\ \varphi'(x) + (1 - 2\alpha)\ k_1(x)\ \varphi(2x)$

$A_2\ \varphi(x) = -g(x)\ \varphi'(x) + (1 - \alpha)\ k(x)\ \varphi(2x)$

$A_3\ \varphi(x) = -g(x)\ \varphi'(x) + (1 - \alpha)\ k_1(x)\ \varphi(2x)$

$A_4\ \varphi(x) = -g(x)\ \varphi'(x) + k(x)\ \varphi(2x)$

$D_1\ \varphi(x) = \alpha\ h(x)\ \varphi(2x)$

$D_2\ \varphi(x) = \alpha\ k_1(x)\ \varphi(2x)$

$D_3\ \varphi(x) = \alpha\ k(x)\ \varphi(2x)$

Também,

$$A_1 = B_1 + C_1, \text{ tais que } \begin{cases} B_1\varphi(x) = -g(x)\ \varphi'(x) \\ C_1\ \varphi(x) = (1-2\alpha)\ k_1(x)\ \varphi(2x) \end{cases}$$

$$A_2 = B_2 + C_2, \text{ tais que } \begin{cases} B_2\ \varphi(x) = -g(x)\ \varphi'(x) \\ C_2\ \varphi(x) = (1-\alpha)\ k(x)\ \varphi(2x) \end{cases}$$

$$A_3 = B_3 + C_3, \text{ tais que } \begin{cases} B_3\ \varphi(x) = -g(x)\ \varphi'(x) \\ C_3\ \varphi(x) = (1-\alpha)\ k_1(x)\ \varphi(2x) \end{cases}$$

$$A_4 = B_4 + C_4, \text{ tais que } \begin{cases} B_4\ \varphi(x) = -g(x)\ \varphi'(x) \\ C_4\ \varphi(x) = k(x)\ \varphi(2x) \end{cases}$$

Os operadores B_i, C_i e D_i, $i = 1, 2, 3, 4$ são tais que $B_i : \mathbb{L}^1\,[a/2,1] \longrightarrow \mathbb{L}^1\,[a/2,1]$ ilimitados, cujos domínios são dados por

$$\mathcal{D}(B_i) = \left\{ \varphi;\ \varphi \text{ é absolutamente contínua e } \varphi(a/2) = 0 \right\},$$

C_i, $D_i : \mathfrak{X} \longrightarrow \mathbb{L}^1\,[a/2,1]$ limitados, $i = 1, 2, 3, 4$.

Temos o seguinte:

B_1 gera o semigrupo definido por

$$\left(e^{B_1 t}\,.S\right)(x) = \begin{cases} S\,(G^{-1}(G(x) - t)), & G(x) \geq t \\ 0, & G(x) \leq t \text{ ou } G(1) \leq t. \end{cases}$$

B_2 gera o semigrupo definido por

$$\left(e^{B_2 t}\ R_1\right)(x) = \begin{cases} R_1\,(G^{-1}(G(x) - t)), & G(x) \geq t \\ 0, & G(x) \leq t \text{ ou } G(1) \leq t. \end{cases}$$

B_3 e B_4 geram, respectivamente, os semigrupos definidos por

$$\left(e^{B_3 t} R_2\right)(x) = \begin{cases} R_2\ (G^{-1}(G(x) - t)), & G(x) \geq t \\ 0, & G(x) \leq t \text{ ou } G(1) \leq t \end{cases}$$

e

$$\left(e^{B_4 t} R_d\right)(x) = \begin{cases} R_d\ (G^{-1}(G(x) - t)), & G(x) \geq t \\ 0\ , & G(x) \leq t \text{ ou } G(1) \leq t. \end{cases}$$

A definição para G(x) é a mesma usada nos capítulos anteriores, ou seja,

$$G(x) = \int_{a/2}^{x} \frac{1}{g(\xi)}\, d\xi$$

Obs.: $e^{B_1 t} = e^{B_2 t} = e^{B_3 t} = e^{B_4 t}$.

Podemos agora escrever o problema de Cauchy (3.1) da seguinte forma:

$$\frac{d\ S}{d\ t} = (B_1 + C_1)\ S \tag{3.3}$$

$$\frac{d\ R_1}{d\ t} = (B_2 + C_2)\ R_1 + D_1\ S \tag{3.4}$$

$$\frac{d\ R_2}{d\ t} = (B_3 + C_3)\ R_2 + D_2\ S \tag{3.5}$$

$$\frac{d\ R_d}{d\ t} = (B_4 + C_4)\ R_d + D_1\ R_2 + D_3\ R_1 \tag{3.6}$$

com $S(0) = \phi_1^0$, $R_1(0) = \phi_2^0$, $R_2(0) = \phi_3^0$ e $R_d(0) = \phi_4^0$.

Vamos analisar separadamente cada equação.

(I) Células Sensíveis:

A equação (3.3) tem solução do tipo

$$S(t) = e^{B_1 t}\phi_1^0 + \int_0^t e^{B_1(t-\tau)} C_1\, S(\tau)\, d\tau \tag{3.7}$$

Definindo o operador

$$H_1\, S(t) = \int_0^t e^{B_1(t-\tau)} C_1\, S(\tau)\, d\tau,$$

podemos provar que é um operador linear contínuo de $\mathcal{C}\left([0,T]\ ;\ \mathbb{X}\right) \to \mathcal{C}\left([0,T]\ ;\ \mathbb{X}\right)$. Para cada T suficientemente pequeno, temos que a norma de H_1 é menor que 1 (ver cap. 1, lema 1.1).

Portanto, a equação (3.7) tem solução única em $\mathcal{C}\left([0,T]\ ;\ \mathbb{X}\right)$, para cada $\phi_1^0 \in \mathbb{X}$ e $T > 0$ (análogo ao corolário 1.2, cap 1.).

Assim, podemos definir o operador linear $T_1(t)$, $t \geq 0$, em $\mathbb{X}$ por

$$\boxed{T_1(t)\ \phi_1^0 = S(t;\ \phi_1^0)} \tag{3.8}$$

O operador A_1 é o gerador infinitesimal do semigrupo $T_1(t)$ fortemente contínuo e escrevemos $T_1(t) = e^{A_1 t}$.

(II) Células Resistentes R_1:

Vamos estudar a equação (3.4)

$$\frac{d\, R_1}{d\, t} = (B_2 + C_2)\, R_1 + D_1\, S = (B_2 + C_2)\, R_1 + h_1(t),$$

onde, por (3.8), $h_1(t) = D_1\, e^{A_1 t}\phi_1^0$ e $R_1(0) = \phi_2^0$.

A solução da parte homogênea é:

$$R_{1hom}(t) = e^{B_2 t}\phi_2^0 + \int_0^t e^{B_2(t-\tau)} C_2\, R_1(\tau)\, d\tau$$

Se definirmos um semigrupo $T_2(t)$ tal que $T_2(t)\ \phi_2^0 = \left(R_{1hom}(t);\phi_2^0\right)$,

$t \geq 0$, podemos dizer que $T_2(t) = e^{A_2 t}$ e que A_2 é o gerador infinitesimal desse semigrupo $T_2(t)$.

A solução geral do problema de Cauchy não-homogêneo fica, então, dada pelo método da variação de constantes:

$$R_1(t) = e^{A_2 t}\phi_2^0 + \int_0^t e^{A_2(t-\tau)} h_1(\tau)\, d\tau,$$

ou seja,

$$R_1(t) = e^{A_2 t}\phi_2^0 + \int_0^t e^{A_2(t-\tau)} D_1\, e^{A_1 \tau}\phi_1^0\, d\tau, \tag{3.9}$$

Ainda, o problema de Cauchy pode ser reescrito como:

$$\frac{d\, R_1}{d\, t} = (B_2\, R_1) + (C_2\, R_1 + D_1\, S),\ R_1(0) = \phi_2^0$$

e a solução (3.9) passa a ser:

$$R_1(t) = e^{B_2 t}\phi_2^0 + \int_0^t e^{B_2(t-\tau)} C_2\, R_1(\tau)\, d\tau + \int_0^t e^{B_2(t-\tau)} D_1\, S(\tau)\, d\tau \Rightarrow$$

$$R_1(t) = e^{B_2 t}\phi_2^0 + \int_0^t e^{B_2(t-\tau)} C_2\, R_1(\tau)\, d\tau + \int_0^t e^{B_2(t-\tau)} D_1\, e^{A_1\tau}\phi_1^0\, d\tau \Rightarrow$$

$$R_1(t) = e^{A_2 t}\phi_2^0 + \int_0^t e^{B_2(t-\tau)} D_1\, e^{A_1\tau}\phi_1^0\, d\tau \text{ ou}$$

$$\boxed{\mathbf{R}_1(\mathbf{t};\ \phi_1^0,\ \phi_2^0) = \mathbf{e}^{A_2 t}\phi_2^0 + \mathbf{H}_2\ \mathbf{e}^{A_1 t}\phi_1^0} \tag{3.10}$$

Afirmação 1: O operador definido por:

$$H_2\ S(t) = H_2\ e^{A_1 t}\phi_1^0 = \int_0^t e^{B_2(t-\tau)}\ D_1\ e^{A_1\tau}\ \phi_1^0\ d\tau$$

é contínuo para todo t fixo, $t \geq 0$.

De fato,

$$(H_2\ S(t))(x) = \left[\int_0^t e^{B_2(t-\tau)}\ D_1\ S(\tau)\ d\tau\right](x)$$

e

$$\begin{cases} (e^{B_2 t} R_1)(x) = R_1(G^{-1}(G(x) - t)) \\ (D_1 S)(x) = \alpha\ h(x)\ S(2x) \end{cases}$$, e assim, segue que

$$(e^{B_2 t} D_1\ S)(x) = e^{B_2 t}(D_1\ S(x)) = e^{B_2 t}(\alpha\ h(x)\ S(2x)) =$$

$$= \alpha\ h(G^{-1}(G(x) - t))\ S(2\ G^{-1}(G(x) - t)).$$

Logo,

$$(H_2\ S(t))(x) = \int_0^t \alpha\ h(G^{-1}(G(x) - t + \tau))\ S(\tau, 2\ G^{-1}(G(x) - t + \tau))\ d\tau,$$

para $0 < \tau < t$. Fazendo-se a mudança de variáveis $\xi = G^{-1}(G(x) - t + \tau)$ ficamos com

$$(H_2 S(t))(x) = \int_{G^{-1}(G(x)-t)}^{x} \alpha\ h(\xi)\ S(G(\xi) - G(x) + t,\ 2\xi)\ \frac{d\ \xi}{g(\xi)}\ ,\ x \leq 1/2$$

$$(H_2 S(t))(x) = \int_{G^{-1}(G(x)-t)}^{1/2} \alpha\ h(\xi)\ S(G(\xi) - G(x) + t,\ 2\xi)\ \frac{d\ \xi}{g(\xi)}\ ,\ x \geq 1/2$$

e $t \geq G(x) - G(1/2)$

$(H_2 S(t))(x) = 0,\ x \geq 1/2$ e $t \leq G(x) - G(1/2)$.

Portanto, $(H_2 S(t))(x)$ é um operador contínuo em $\mathcal{X}$ para cada t fixo, $t \geq 0$, e assim a solução (3.10) é única.

(III) Células Resistentes R_2:

A equação (3.5)

$$\frac{d\, R_2}{d\, t} = (B_3 + C_3)\, R_2 + D_2\, S = \frac{d\, R_2}{d\, t} = (B_3 + C_3)\, R_2 + h_2(t),$$

tal que $R_2(0) = \phi_3^0$, tem como solução da parte homogênea:

$$\mathbf{R_{2hom}(t) = e^{B_3 t}\phi_3^0 + \int_0^t e^{B_3(t-\tau)}\, C_3\, R_2(\tau)\, d\tau}$$

Definindo o semigrupo $T_3(t)$ tal que $T_3(t)\ \phi_3^0 = \left(R_{2hom}(t);\phi_3^0\right)$, $t \geq 0$, então, $T_3(t) = e^{A_3 t}$ e, além disso, A_3 é o gerador infinitesimal do semigrupo $T_3(t)$.

A solução geral de (3.5) fica:

$$R_2(t) = e^{A_3 t}\phi_3^0 + \int_0^t e^{A_3(t-\tau)}\, D_2\, e^{A_1 \tau}\phi_1^0\, d\tau.$$

Se

$$\frac{d\, R_2}{d\, t} = B_3\, R_2 + (C_3\, R_2 + D_2\, S),\ R_2(0) = \phi_3^0,$$

então, a solução acima é igual a:

$$R_2(t) = e^{B_3 t}\phi_3^0 + \int_0^t e^{B_3(t-\tau)}\, C_3\, R_2(\tau)\, d\tau + \int_0^t e^{B_3(t-\tau)}\, D_2\, S(\tau)\, d\tau$$

$$R_2(t) = e^{A_3 t}\phi_3^0 + \int_0^t e^{B_3(t-\tau)}\, D_2\, S(\tau)\, d\tau \Rightarrow$$

$$\boxed{R_2(t;\ \phi_1^0,\ \phi_3^0) = e^{A_3 t}\phi_3^0 + H_3\ e^{A_1 t}\phi_1^0} \tag{3.11}$$

Afirmação 2: O operador definido por:

$$H_3\ S(t) = H_3\ e^{A_1 t}\phi_1^0 = \int_0^t e^{B_3(t-\tau)}\ D_2\ S(\tau)\ d\tau$$

é contínuo para todo t fixo, $0 \le t$.

A demonstração deste fato é análoga à demonstração da afirmação 1.

Logo, $(H_3 S(t))(x)$ é um operador contínuo em $\mathcal{X}$ para cada t fixo e a solução (3.11) é única.

(IV) Células Duplamente Resistentes R_d:

Vejamos agora o estudo da equação (3.6)

$$\frac{d\ R_d}{d\ t} = (B_4 + C_4)\ R_d + D_1\ R_2 + D_3\ R_1 = (B_4 + C_4)\ R_d + h_3(t) + h_4(t),$$

com $R_d(0) = \phi_4^0$, $h_3(t) = D_1\ e^{A_3 t}\phi_3^0$ e $h_4(t) = D_3\ e^{A_2 t}\phi_2^0$.

A solução da homogênea é:

$$\mathbf{R_{dhom}(t) = e^{B_4 t}\phi_4^0 + \int_0^t e^{B_4(t-\tau)}\ C_4\ R_d(\tau)\ d\tau}$$

Vamos definir o semigrupo $T_4(t)$ tal que $T_4(t)\ \phi_4^0 = \left(R_{dhom}(t);\phi_4^0\right)$, $t \ge 0$, e, então, afirmamos que $T_4(t) = e^{A_4 t}$ e que A_4 é o gerador infinitesimal do semigrupo $T_4(t)$.

A solução geral do problema (3.6) é

$$R_d(t) = e^{A_4 t}\phi_4^0 + \int_0^t e^{B_4(t-\tau)} h_3(\tau)\, d\tau + \int_0^t e^{B_4(t-\tau)} h_4(\tau)\, d\tau \Rightarrow$$

$$R_d(t) = e^{A_4 t}\phi_4^0 + \int_0^t e^{B_4(t-\tau)} D_1 R_2(\tau)\, d\tau + \int_0^t e^{B_4(t-\tau)} D_3 R_1(\tau)\, d\tau \Rightarrow$$

$$\boxed{\mathbf{R}_d(t;\ \phi_2^0,\ \phi_3^0,\ \phi_4^0) = e^{A_4 t}\phi_4^0 + \mathbf{H}_4\, e^{A_3 t}\,\phi_3^0 + \mathbf{L}\, e^{A_2 t}\,\phi_2^0} \qquad (3.12)$$

Afirmação 3: Os operadores $(H_4\ R_2)\ (t)$ e $(L\ R_1)(t)$ definidos, respectivamente, por

$$(H_4\ R_2)(t) = \int_0^t e^{B_4(t-\tau)} D_1\, R_2(\tau)\, d\tau$$

e

$$(L\ R_1)(t) = \int_0^t e^{B_4(t-\tau)} D_3\, R_1(\tau)\, d\tau$$

são contínuos para t fixo, $t \geq 0$.

A demonstração da afirmação 3 é, novamente, análoga à demonstração da afirmação 1.

Portanto, a solução de (3.12) é única.

Após o estudo das equações (3.3), (3.4), (3.5) e (3.6), podemos definir o semigrupo $T(t) = e^{\mathcal{A}_1 t}$, $t \geq 0$, por:

$$T(t) = e^{a_1 t} = \begin{bmatrix} e^{A_1 t} & 0 & 0 & 0 \\ H_2 e^{A_1 t} & e^{A_2 t} & 0 & 0 \\ H_3 e^{A_1 t} & 0 & e^{A_3 t} & 0 \\ 0 & L\, e^{A_2 t} & H_4 e^{A_3 t} & e^{A_4 t} \end{bmatrix} \qquad (3.13)$$

O semigrupo T(t) dado acima é um semigrupo fortemente contínuo, com

$$T(t)\ \phi^0 = \begin{bmatrix} S(t;\ \phi_1^0) \\ R_I(t;\ \phi_1^0;\ \phi_2^0) \\ R_2(t;\ \phi_1^0;\ \phi_3^0) \\ R_d(t;\ \phi_2^0;\ \phi_3^0;\ \phi_4^0) \end{bmatrix} \text{ e}$$

$$A = \begin{bmatrix} A_1 & 0 & 0 & 0 \\ D_1 & A_2 & 0 & 0 \\ D_2 & 0 & A_3 & 0 \\ 0 & D_3 & D_1 & A_4 \end{bmatrix}$$ seu gerador infinitesimal.

A solução geral do problema de Cauchy não-homogêneo é dada por:

$$U(t) = e^{Bt}\phi^0 + \int_0^t e^{B(t-\tau)}\ C\ U(\tau)\ d\tau, \text{ com } U(0) = \phi^0$$

onde

$$e^{Bt} = \begin{bmatrix} e^{B_1 t} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & e^{B_2 t} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & e^{B_3 t} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & e^{B_4 t} \end{bmatrix},\ C = \begin{bmatrix} C_1 & 0 & 0 & 0 \\ D_1 & C_2 & 0 & 0 \\ D_2 & 0 & C_3 & 0 \\ 0 & D_3 & D_1 & C_4 \end{bmatrix}.$$

Def.: $\left\{ T_0(t) \right\}_{t\geq 0}$ é o semigrupo gerado por B, isto é, $T_0(t) = e^{Bt}$.

Seja

$$T_{i+1}(t) = \int_0^t T_0(t-\tau)\, C\, T_i(\tau)\, \phi^0\, d\tau, \quad t \geq 0, \; i = 1, 2, 3, \ldots$$

Então a solução geral pode ser escrita como a série infinita

$$U(t) = T_0(t)\, \phi^0 + \sum_{i=1}^{\infty} T_i(t)\, \phi^0$$

que contém um número finito de termos basta considerarmos o operador

$$L_1\,(\,U(t)\,) = \int_0^t T_0(t-\tau)\, C\, U(\tau)\, d\tau,$$

e escrevermos U(t) como

$$U(t) = T_0(t)\phi^0 + \sum_{i=1}^{\infty} L_1^i\, T_0(t)\phi^0$$

pois o operador L_1 é nilpotente.

Seguindo uma analogia aos resultados apresentados anteriormente (lemas 1.5 e 1.6 e corolário 1.7 do capítulo 1), se a hipótese $g(2x) < 2g(x)$ for válida, para todo x no intervalo $[a/2,1/2]$, então o semigrupo $T(t) = e^{a_1 t}$ é compacto para $t \geq G(1)$.

Assim, já que existe compacidade no problema, podemos caracterizar mais facilmente o espectro de T(t) através do espectro do operador A.

§ 3.3 Existência e Unicidade da Solução em $T < t \leq 2T$:

Agora, estudaremos como é a solução no segundo intervalo de tempo $T < t \leq 2T$. O modelo é dado por:

$$\frac{\partial S}{\partial t}(t,x) + g(x)\,\frac{\partial S}{\partial x}(t,x) = (1-2\alpha)\, k_1(x)\, S(t,2x)$$

$$\frac{\partial R_1}{\partial t}(t,x) + g(x)\,\frac{\partial R_1}{\partial x}(t,x) = (1-\alpha)\, k_1(x)\, R_1(t,2x) + \alpha\, k_1(x)\, S(t,2x)$$

$$\frac{\partial R_2}{\partial t}(t,x) + g(x)\,\frac{\partial R_2}{\partial x}(t,x) = (1-\alpha)\, k(x)\, R_2(t,2x) +$$

$$+ \alpha\, h(x)\, S(t,2x)$$

$$\frac{\partial R_d}{\partial t}(t,x) + g(x)\frac{\partial R_d}{\partial x}(t,x) = k(x)\, R_d(t,2x) + \alpha\, h(x)\, R_1(t,2x) +$$

$$+ \alpha\, k(x)\, R_2(t,2x)$$

sujeito à:

$$S(T,x) = \phi_1^1(x) = \frac{g(x)}{F(x)}\, s_T(x),$$

$$R_1(T,x) = \phi_2^1(x) = \frac{g(x)}{F(x)}\, r_1^T(x),$$

$$R_2(T,x) = \phi_3^1(x) = \frac{g(x)}{E(x)}\, r_2^T(x),$$

$$R_d(T,x) = \phi_4^1(x) = \frac{g(x)}{E(x)}\, r_d^T(x),$$

Na forma matricial:

$$\frac{\partial U}{\partial t}(t,x) = L(x)\frac{\partial U}{\partial x}(t,x) + M_2(x)\, U(t,2x)$$

onde,

$$U(t,x) = \begin{bmatrix} S(t,x) \\ R_1(t,x) \\ R_2(t,x) \\ R_d(t,x) \end{bmatrix}, \qquad L(x) = -g(x).I,$$

$$M_2(x) = \begin{bmatrix} (1-2\alpha)\, k_1(x) & 0 & 0 & 0 \\ \alpha\, k_1(x) & (1-\alpha)\, k_1(x) & 0 & 0 \\ \alpha\, h(x) & 0 & (1-\alpha)\, k(x) & 0 \\ 0 & \alpha\, h(x) & \alpha\, k(x) & k(x) \end{bmatrix}$$

A matriz $M_2(x)$ pode ser escrita como:

$$M_2(x)=k(x)\begin{bmatrix} (1-2\alpha)e^{-F[G(2x)-G(x)]} & 0 & 0 & 0 \\ \alpha\, e^{-F[G(2x)-G(x)]} & (1-\alpha)e^{-F[G(2x)-G(x)} & 0 & 0 \\ \alpha\, e^{-FG(2x)} & 0 & (1-\alpha) & 0 \\ 0 & \alpha\, e^{-FG(2x)} & \alpha & 1 \end{bmatrix}$$

O problema abstrato de Cauchy é dado por:

$$\begin{cases} \dfrac{dU}{dt} = \overline{A}\, U \\ U(0) = \phi^1 \end{cases} \tag{3.14}$$

tal que $\phi^1 = \begin{bmatrix} \phi_1^1 \\ \phi_2^1 \\ \phi_3^1 \\ \phi_4^1 \end{bmatrix}$ e com $\overline{A}$ um operador ilimitado definido por:

$$(\overline{A}U)(x) = L(x)\, \frac{dU}{dx} + M_2(x)\ U(2x) \tag{3.15}$$

com $U(x) = \begin{bmatrix} S(x) \\ R_1(x) \\ R_2(x) \\ R_d(x) \end{bmatrix}$, $M_2(x).U(2x)$ considerado como sendo 0 para $x \geq 1/2$.

O operador $\overline{A}$ tem as mesmas características do operador A do primeiro intervalo de tempo $0 < t \leq T$, isto é, o domínio de $\overline{A}$ é o mesmo de A e, além disso, $\overline{A}$ é fechado e tem domínio denso em $\mathfrak{X}^4$. Na forma matricial, $\overline{A}$ fica:

$$\overline{A} = \begin{bmatrix} \overline{A}_1 & 0 & 0 & 0 \\ D_2 & \overline{A}_2 & 0 & 0 \\ D_1 & 0 & \overline{A}_3 & 0 \\ 0 & D_1 & D_3 & \overline{A}_4 \end{bmatrix}$$

onde,

$\overline{A}_1\ \varphi(x) = -g(x)\ \varphi'(x) + (1 - 2\alpha)\ k_1(x)\ \varphi(2x)$

$\overline{A}_2\ \varphi(x) = -g(x)\ \varphi'(x) + (1-\alpha)\ k_1(x)\ \varphi(2x)$

$\overline{A}_3\ \varphi(x) = -g(x)\ \varphi'(x) + (1-\alpha)\ k(x)\ \varphi(2x)$

$\overline{A}_4\ \varphi(x) = -g(x)\ \varphi'(x) + k(x)\ \varphi(2x)$

$D_1\ \varphi(x) = \alpha\ h(x)\ \varphi(2x)$

$D_2\ \varphi(x) = \alpha\ k_1(x)\ \varphi(2x)$

$D_3\ \varphi(x) = \alpha\ k(x)\ \varphi(2x)$

Além disso,

$$\overline{A}_1 = \overline{B}_1 + \overline{C}_1, \text{ tais que } \begin{cases} \overline{B}_1\ \varphi(x) = -g(x)\ \varphi'(x) \\ \overline{C}_1\ \varphi(x) = (1-2\alpha)\ k_1(x)\ \varphi(2x) \end{cases}$$

$$\overline{A}_2 = \overline{B}_2 + \overline{C}_2, \text{ tais que } \begin{cases} \overline{B}_2\ \varphi(x) = -g(x)\ \varphi'(x) \\ \overline{C}_2\ \varphi(x) = (1-\alpha)\ k_1(x)\ \varphi(2x) \end{cases}$$

$$\overline{A}_3 = \overline{B}_3 + \overline{C}_3, \text{ tais que } \begin{cases} \overline{B}_3\ \varphi(x) = -g(x)\ \varphi'(x) \\ \overline{C}_3\ \varphi(x) = (1-\alpha)\ k(x)\ \varphi(2x) \end{cases}$$

$$\overline{A}_4 = \overline{B}_4 + \overline{C}_4, \text{ tais que } \begin{cases} \overline{B}_4\ \varphi(x) = -g(x)\ \varphi'(x) \\ \overline{C}_4\ \varphi(x) = k(x)\ \varphi(2x) \end{cases}$$

As características dos operadores $\overline{B}_i$ e $\overline{C}_i$ são as mesmas dos operadores B_i e C_i, $i = 1, 2, 3$ e 4 dadas na secção anterior. Fazendo-se uma analogia, podemos afirmar que temos o seguinte semigrupo:

$$e^{\overline{B}(s)} = \begin{bmatrix} e^{\overline{B}_1(s)} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & e^{\overline{B}_2(s)} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & e^{\overline{B}_3(s)} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & e^{\overline{B}_4(s)} \end{bmatrix}$$

tal que $s \geq 0$, com $s = t - T$.

É importante observarmos que $\overline{B}_1 = B_1$, $\overline{C}_1 = C_1$, $\overline{B}_4 = B_4$ e $\overline{C}_4 = C_4$, logo, $\overline{A}_1 = A_1$ e $\overline{A}_4 = A_4$.

Vamos escrever o problema de Cauchy como

$$\frac{d\ S}{d\ t} = (B_1 + C_1)\ S$$

$$\frac{d\ R_1}{d\ t} = (\overline{B}_2 + \overline{C}_2)\ R_1 + D_2\ S.$$

$$\frac{d\ R_2}{d\ t} = (\overline{B}_3 + \overline{C}_3)\ R_2 + D_1\ S$$

$$\frac{d\ R_d}{d\ t} = (B_4 + C_4)\ R_d + D_3\ R_2 + D_1\ R_1$$

e desta forma analisar o que acontece a cada equação separadamente.

(I) Células Sensíveis:

(caso idêntico ao do intervalo $0 < t \leq T$)

A equação

$$\frac{d\ S}{d\ t} = (B_1 + C_1)\ S;\ S(T) = \phi_1^1,$$

tem solução do tipo

$$\mathbf{S(t) = e^{B_1 t}\ \phi_1^1 + \int_0^t e^{B_1(t-\tau)}\ C_1\ S(\tau)\ d\tau,}$$

e esta solução é única em $\mathscr{C}\left([0,\ S]\ ;\ \mathbb{X}\right)$ para cada $\phi_1^1 \in \mathbb{X}$ (ver lema 1.1, cap.1) e $S > 0$.

Portanto, podemos definir o semigrupo $\overline{T}_1(t)$, $t \geq 0$, em $\mathbb{X}$ por:

$$\boxed{\overline{T}_1(t)\ \phi_1^1 = S(t;\phi_1^1)}$$

Temos, em particular, para $T < t \leq 2T$,

$$S(t;\ \phi_1^1) = e^{A_1(t-T)}\ \phi_1^1.$$

Mas $\phi_1^1 = S(T) = e^{A_1 T}\phi_1^0$, logo,

$$S(t;\ \phi_1^0) = e^{A_1(t-T)}\left(e^{A_1 T}\phi_1^0\right) \Rightarrow$$

$$\boxed{\mathbf{S(t;\ \phi_1^0) = e^{A_1 t}\phi_1^0}}$$

Portanto, podemos afirmar que o operador A_1 é o gerador infinitesimal do semigrupo $\overline{T}_1(t) = e^{A_1 t}$, para todo $t \geq 0$.

(II) Células Resistentes R_1:

A equação

$$\frac{d\ R_1}{d\ t} = (\overline{B}_2 + \overline{C}_2)\ R_1 + D_2\ S = (\overline{B}_2 + \overline{C}_2)\ R_1 + \overline{h}_1(t),$$

onde $\overline{h}_1(t) = D_2\ e^{A_1 t}\ \phi_1^1$ e $R_1(T) = \phi_2^1$, tem como solução da parte homogênea:

$$\mathbf{R_{1hom}(t) = e^{\overline{B}_2 t}\ \phi_2^1 + \int_0^t e^{\overline{B}_2(t-\tau)}\ \overline{C}_2\ R_1(\tau)\ d\tau}$$

Se definirmos um semigrupo $\overline{T}_2(t)$ em $\mathbb{X}$, $t \geq 0$, tal que $\overline{T}_2(t)\ \phi_2^1 = \left(R_{1hom}(t);\ \phi_2^1\right)$, podemos dizer que $\overline{T}_2(t) = e^{\overline{A}_2 t}$ e, mais, que $\overline{A}_2$ é o gerador infinitesimal do semigrupo $\overline{T}_2(t)$, $t \geq 0$.

A solução geral do problema de Cauchy não-homogêneo é dada por:

$$R_1(t) = e^{\overline{A}_2 t}\phi_2^1 + \int_0^t e^{\overline{A}_2(t-\tau)}\,\overline{h}_1(\tau)\,d\tau,$$

ou seja,

$$R_1(t) = e^{\overline{A}_2 t}\phi_2^1 + \int_0^t e^{\overline{A}_2(t-\tau)}\,D_2\,e^{A_1\tau}\phi_1^1\,d\tau, \tag{3.16}$$

O problema de Cauchy pode ser reescrito como:

$$\frac{d\,R_1}{d\,t} = \overline{B}_2\,R_1 + (\overline{C}_2\,R_1 + D_2\,S);\; R_1(T) = \phi_2^1$$

e a solução (3.16) passa a ser:

$$R_1(t) = e^{\overline{B}_2 t}\phi_2^1 + \int_0^t e^{\overline{B}_2(t-\tau)}\,\overline{C}_2\,R_1(\tau)\,d\tau +$$

$$+ \int_0^t e^{\overline{B}_2(t-\tau)}\,D_2\,e^{A_1\tau}\phi_1^1\,d\tau \Rightarrow$$

$$\boxed{R_1(t) = e^{\overline{A}_2 t}\phi_2^1 + \overline{H}_2\,e^{\overline{A}_1 t}\,\phi_1^1} \tag{3.17}$$

onde $\overline{H}_2\,e^{\overline{A}_1 t}\,\phi_1^1 = \int_0^t e^{\overline{B}_2(t-\tau)}\,D_2\,e^{A_1\tau}\,\phi_1^1\,d\tau$ é um operador contínuo para todo t fixo,(ver a afirmação 1 da secção 5.2). Isto significa que a solução (3.17) é única.

Portanto, quando $T < t \leq 2T$

$$R_1(t;\,\phi_1^1;\,\phi_2^1) = e^{\overline{A}_2(t-T)}\,\phi_2^1 + \overline{H}_2\,e^{A_1(t-T)}\,\phi_1^1.$$

Mas,

$$\phi_2^1 = R_1(T) = e^{A_2 T}\phi_2^0 + H_2\,e^{A_1 T}\phi_1^0 \text{ e } \phi_1^1 = e^{A_1 T}\phi_1^0.$$

Logo,

$$R_1(t;\ \phi_1^0;\ \phi_2^0) = e^{\overline{A}_2(t-T)}\left(e^{A_2T}\phi_2^0 + H_2\, e^{A_1T}\phi_1^0\right) + \overline{H}_2\, e^{A_1(t-T)}\left(e^{A_1T}\phi_1^0\right) \Rightarrow$$

$$\boxed{R_1(t;\phi_1^0;\phi_2^0) = e^{\overline{A}_2(t-T)}\, e^{A_2T}\phi_2^0 + e^{\overline{A}_2(t-T)}\, H_2\, e^{A_1T}\phi_1^0 + \overline{H}_2\, e^{A_1t}\phi_1^0}$$

(III) Células Resistentes R_2:

Neste caso, as células não sofrem a ação do fármaco e a equação

$$\frac{d\,R_2}{d\,t} = (\overline{B}_3 + \overline{C}_3)\, R_2 + D_1\, S = (\overline{B}_3 + \overline{C}_3)\, R_2 + \overline{h}_2(t),\ \text{tal que } R_2(T) = \phi_3^1$$

e $\overline{h}_2(t) = D_1\, e^{A_1t}\, \phi_1^1$, $t \geq 0$, tem como solução da homogênea:

$$R_{2hom}(t) = e^{\overline{B}_3t}\, \phi_3^1 + \int_0^t e^{\overline{B}_3(t-\tau)}\, \overline{C}_3\, R_2(\tau)\, d\tau$$

Definindo um semigrupo $\overline{T}_3(t)$ em $\mathbb{X}$ tal que $\overline{T}_3(t)\phi_3^1 = \left(R_{2hom}(t);\phi_3^1\right)$, $t \geq 0$, então, $\overline{T}_3(t) = e^{\overline{A}_3t}$ e $\overline{A}_3$ é seu o gerador infinitesimal.

A solução geral do problema de Cauchy não-homogêneo é dada por:

$$R_2(t) = e^{\overline{A}_3t}\, \phi_3^1 + \int_0^t e^{\overline{B}_3(t-\tau)}\, \overline{h}_2(\tau)\, d\tau$$

ou seja,

$$R_2(t) = e^{\overline{A}_3t}\, \phi_3^1 + \int_0^t e^{\overline{B}_3(t-\tau)}\, D_1\, e^{A_1\tau}\, \phi_1^1\, d\tau. \qquad \textbf{(3.18)}$$

Se

$\dfrac{d\,R_2}{d\,t} = (\overline{B}_3 + \overline{C}_3)\, R_2 + D_1\, S$; $R_2(T) = \phi_3^1$, então, (3.18) fica:

$$R_2(t) = e^{\bar{B}_3 t}\phi_3^1 + \int_0^t e^{\bar{B}_3(t-\tau)} \bar{C}_3 \, R_2(\tau)\, d\tau +$$

$$+ \int_0^t e^{\bar{B}_3(t-\tau)} D_1 \, e^{A_1\tau}\phi_1^1 \, d\tau \Rightarrow$$

$$\boxed{R_2(t) = e^{\bar{A}_3 t}\phi_3^1 + \bar{H}_3 \, e^{\bar{A}_1 t} \, \phi_1^1} \qquad (3.19)$$

com $\bar{H}_3 \; e^{\bar{A}_1 t} \; \phi_1^1 = \int_0^t e^{\bar{B}_3(t-\tau)} D_1 \; e^{A_1\tau}\phi_1^1 \; d\tau$ um operador contínuo para todo t fixo, $t \geq 0$ (ver a afirmação 2´da secção 5.2). Portanto, a solução (3.19) é única.

Assim, para $T < t \leq 2T$,

$$R_2(t;\, \phi_1^1;\, \phi_3^1) = e^{\bar{A}_3(t-T)} \phi_3^1 + \bar{H}_3 \; e^{A_1(t-T)} \phi_1^1.$$

Mas

$$\phi_3^1 = R_2(T) = e^{A_3 T}\phi_3^0 + H_3 \; e^{A_1 T}\phi_1^0 \;\; \text{e} \;\; \phi_1^1 = e^{A_1 T}\phi_1^0 \, .$$

Logo,

$$R_2(t;\, \phi_1^0;\, \phi_3^0) = e^{\bar{A}_3(t-T)} \left(e^{A_3 T}\phi_3^0 + H_3 \; e^{A_1 T}\phi_1^0 \right) + \bar{H}_3 \; e^{A_1(t-T)} \left(e^{A_1 T}\phi_1^0 \right) \Rightarrow$$

$$\boxed{R_2(t;\phi_1^0;\phi_3^0) = e^{\bar{A}_3(t-T)} \; e^{A_3 T}\phi_3^0 \; + e^{\bar{A}_3(t-T)} \; H_3 \; e^{A_1 T}\phi_1^0 + \bar{H}_3 \; e^{A_1 t}\phi_1^0}$$

(IV) Células Duplamente Resistentes R_d:

A equação

$$\frac{d\,R_d}{d\,t} = (B_4 + C_4)\,R_d + D_3\,R_2 + D_1\,R_1 = (B_4 + C_4)\,R_d + \overline{h}_3(t) + \overline{h}_4(t),$$

tal que $R_d(T) = \phi_4^1$, $\overline{h}_3(t) = D_3\,e^{\overline{A}_3 t}\phi_3^1$ e $\overline{h}_4(t) = D_1\,e^{\overline{A}_2 t}\phi_2^1$, $t \geq 0$,

tem como solução da homogênea:

$$\mathbf{R}_{dhom}(t) = e^{B_4 t}\phi_4^1 + \int_0^t e^{\overline{B}_4(t-\tau)}\,\mathbf{C}_4\,\mathbf{R}_d(\tau)\,d\tau$$

Se $\overline{T}_4(t)$ é um semigrupo em $\mathbb{X}$, tal que $\overline{T}_4(t)\,\phi_4^1 = \left(R_{dhom}(t);\ \phi_4^1\right)$, $t \geq 0$, então, $\overline{T}_4(t) = e^{A_4 t}$ e A_4 é seu o gerador infinitesimal.

A solução geral do problema de Cauchy não-homogêneo é dada por:

$$R_d(t) = e^{A_4 t}\,\phi_4^1 + \int_0^t e^{\overline{B}_4(t-\tau)}\,\overline{h}_3(\tau)\,d\tau +$$

$$+ \int_0^t e^{B_4(t-\tau)}\,\overline{h}_4(\tau)\,d\tau,$$

ou seja,

$$\boxed{R_d(t) = e^{A_4 t}\,\phi_4^1 + \int_0^t e^{\overline{B}_4(t-\tau)}\,D_3\,R_2(\tau)\,d\tau +}$$

$$\boxed{+ \int_0^t e^{B_4(t-\tau)}\,D_1\,R_1(\tau)\,d\tau} \tag{3.20}$$

Se

$$\overline{H}_4\,e^{\overline{A}_3 t}\phi_3^1 = \int_0^t e^{\overline{B}_4(t-\tau)}\,D_3\,e^{\overline{A}_3 \tau}\phi_3^1\,d\tau$$

e

$$\overline{L}\, e^{\overline{A}_2 t}\phi_2^1 = \int_0^t e^{B_4(t-\tau)}\, D_1\, e^{\overline{A}_2\tau}\phi_2^1\, d\tau$$

podemos provar que são operadores contínuos para t fixo, $t \geq 0$ e assim, a solução (3.20) é única.

Portanto, se $T < t \leq 2T$,

$$R_d(t;\ \phi_2^1;\ \phi_3^1;\ \phi_4^1) = e^{A_4(t-T)}\ \phi_4^1 + \overline{H}_4\ e^{\overline{A}_3(t-T)}\phi_3^1 + \overline{L}\ e^{\overline{A}_2(t-T)}\phi_2^1$$

Como,

$$\phi_2^1 = e^{A_2 T}\phi_2^0 + H_2\ e^{A_1 T}\phi_1^0$$

$$\phi_3^1 = e^{A_3 T}\phi_3^0 + H_3\ e^{A_1 T}\phi_1^0 \text{ e}$$

$$\phi_4^1 = e^{A_4 T}\phi_4^0 + H_4\ e^{A_3 T}\phi_3^0 + L\ e^{A_2 T}\phi_2^0, \text{ temos}$$

$$R_d(t;\ \phi_2^0;\ \phi_3^0;\ \phi_4^0) = e^{A_4(t-T)}\left(e^{A_4 T}\ \phi_4^0 + H_4\ e^{A_3 T}\phi_3^0 + L\ e^{A_2 T}\phi_2^0\right) +$$

$$+ \overline{H}_4\ e^{\overline{A}_3(t-T)}\left(e^{A_3 T}\phi_3^0 + H_3\ e^{A_1 T}\phi_1^0\right) + \overline{L}\ e^{\overline{A}_2(t-T)}\left(e^{A_2 T}\phi_2^0 + H_2\ e^{A_1 T}\phi_1^0\right) \Rightarrow$$

$$\boxed{\begin{aligned} R_d(t;\ \phi_2^0;\ \phi_3^0;\ \phi_4^0) &= e^{A_4 T}\ \phi_4^0 + e^{A_4(t-T)}\ H_4 e^{A_3 T} \phi_3^0 + \\ &+ e^{A_4(t-T)}\ L\ e^{A_2 T} \phi_2^0 + \overline{H}_4\ e^{\overline{A}_3(t-T)}\ e^{A_3 T} \phi_3^0 + \overline{H}_4\ e^{\overline{A}_3(t-T)}\ H_3\ e^{A_1 T} \phi_1^0 + \\ &+ \overline{L}\ e^{\overline{A}_2(t-T)}\ e^{A_2 T} \phi_2^0 + \overline{L}\ e^{\overline{A}_2(t-T)}\ H_2\ e^{A_1 T} \phi_1^0 \end{aligned}}$$

Portanto, podemos definir o semigrupo $\overline{T}(t) = e^{\mathcal{a}_2 t}$, $t \geq 0$, por:

$$\overline{\mathbf{T}}(\mathbf{t}) = \mathbf{e}^{\mathcal{a}_2 t} = \begin{bmatrix} e^{A_1 t} & 0 & 0 & 0 \\ \overline{H}_2 e^{A_1 t} & e^{\overline{A}_2 t} & 0 & 0 \\ \overline{H}_3 e^{A_1 t} & 0 & e^{\overline{A}_3 t} & 0 \\ 0 & \overline{L}\ e^{\overline{A}_2 t} & \overline{H}_4 e^{\overline{A}_3 t} & e^{A_4 t} \end{bmatrix}$$

(3.21)

O semigrupo $\overline{\mathrm{T}}(t)$ dado acima é um semigrupo fortemente contínuo, com

$$\overline{T}(t)\ \phi^1 = \begin{bmatrix} S(t;\ \phi_1^1) \\ R_1(t;\ \phi_1^1;\ \phi_2^1) \\ R_2(t;\ \phi_1^1;\ \phi_3^1) \\ R_d(t;\ \phi_2^1;\ \phi_3^1;\ \phi_4^1) \end{bmatrix} \text{ e}$$

$$\overline{A} = \begin{bmatrix} A_1 & 0 & 0 & 0 \\ D_1 & \overline{A}_2 & 0 & 0 \\ D_2 & 0 & \overline{A}_3 & 0 \\ 0 & D_3 & D_1 & A_4 \end{bmatrix}$$ seu gerador infinitesimal.

Chegamos à conclusão que:

$$\boxed{\mathbf{U(t;\ \phi^0)} = e^{\alpha_2 (t-T)} \cdot e^{\alpha_1 T} \cdot \phi^0}$$

para $T < t \leq 2T$.

Vamos generalizar esses resultados para todos os intervalos de tempo. Quando $2T < t \leq 3T$, o que ocorre é semelhante ao que acontece no intervalo $0 < t \leq T$. O fármaco age sobre as células sensíveis e sobre as células resistentes R_1 e o modelo é o mesmo dado pelas equações (3.3), (3.4), (3.5) e (3.6), só que agora sujeito às seguintes condições iniciais:

$$S(2T,x) = \phi_1^{2T}(x) = \frac{g(x)}{F(x)}\, s_{2T}(x)$$

$$R_1(2T,x) = \phi_2^{2T}(x) = \frac{g(x)}{F(x)}\, r_1^{2T}(x),$$

$$R_2(2T,x) = \phi_3^{2T}(x) = \frac{g(x)}{E(x)}\, r_2^{2T}(x),$$

$$R_d(2T,x) = \phi_4^{2T}(x) = \frac{g(x)}{E(x)}\, r_d^{2T}(x).$$

Então, baseados em (3.13), é fácil ver que

$$U_{2T}(t;\ \phi^0) = e^{\alpha_1 (t-2T)} . e^{\alpha_2 T} . e^{\alpha_1 T} . \phi^0, \quad 2T < t \leq 3T.$$

O mesmo acontece em todos intervalos do tipo $2KT < t \leq (2K+1)T$, $K = 0, 1, 2, 3, \ldots$, e podemos generalizar da seguinte forma:

$$U_{2KT}(t;\ \phi^0) = e^{\alpha_1 (t-2KT)} . e^{\alpha_2 T} \ldots . e^{\alpha_2 T} . e^{\alpha_1 T} \phi^0,$$

ou ainda,

$$\boxed{U_{2KT}(t;\ \phi^0) = e^{\alpha_1(t-2KT)} \cdot \left(e^{\alpha_2 T} . e^{\alpha_1 T} \right)^K \phi^0,\ 2KT < t \leq (2K+1)T}$$

Já o intervalo $3T < t \leq 4T$ tem as mesmas características do segundo intervalo $T < t \leq 2T$. Então, baseados agora em (3.21), vemos que

$$U_{3T}(t;\ \phi^0) = e^{\alpha_2(t-3T)} . e^{\alpha_1 T} . e^{\alpha_2 T} . e^{\alpha_1 T} . \phi^0,\ 3T < t \leq 4T.$$

Como o fármaco usado neste intervalo age da mesma forma nos outros intervalos da forma $(2K+1)T < t \leq 2(K+1)T$, isto é, age sobre as células sensíveis e resistentes R_2, podemos generalizar da seguinte maneira:

$$U_{(2K+1)T}(t;\phi^0) = e^{\alpha_2[t-(2K+1)T]} . e^{\alpha_1 T} . e^{\alpha_2 T} \ldots\ldots e^{\alpha_2 T} . e^{\alpha_1 T} . \phi^0$$

ou seja,

$$\boxed{U_{(2K+1)T}(t;\phi^0) = e^{\alpha_2[t-(2K+1)T]}\ e^{\alpha_1 T} \left(e^{\alpha_2 T} . e^{\alpha_1 T} \right)^K \phi^0}$$

para $(2K+1)T < t \leq 2(K+1)T$.

§ 3.4 A Equação Característica :

Vamos estudar o comportamento assintótico das soluções, ou seja, vamos ver o que acontece quando o tempo aumenta. Como já fizemos anteriormente, faremos este estudo analisando como são os autovalores do sistema, para os intervalos $2KT < t \leq (2K+1)T$ e $(2K+1)T < t \leq 2(K+1)T$, $K = 0, 1, 2, \ldots$.

caso 1: $2KT < t \leq (2K+1)T$

Vamos considerar o operador A definido por (3.2)

$$\mathbf{AU(x) = L(x)\ U'(x) + M_1(x)\ U(2x),}$$

tal que o produto $M_1(x)\ U(2x)$ é considerado nulo para $x \geq 1/2$, $L(x)$ e $M_1(x)$ são definidas anteriormente e $U(x) = \begin{bmatrix} S(x) \\ R_1(x) \\ R_2(x) \\ R_d(x) \end{bmatrix}$.

O problema de autovalores associado ao sistema (3.1) é:

$$\mathbf{(A - \lambda I)\ U = f}$$

ou ainda,

$$\begin{cases} L(x)\ U'(x) - \lambda\ U(x) = f\,, & \text{se } x \in [1/2,\ 1] \\ L(x)\ U'(x) - \lambda\ U(x) = -M_1(x)\ U(2x) + f, & \text{se } x \in [a/2,\ 1/2] \end{cases}$$

onde $f(x) = \begin{bmatrix} f_1(x) \\ f_2(x) \\ f_3(x) \\ f_4(x) \end{bmatrix}$. Vamos resolver separadamente cada equação desse sistema.

(I) Células Sensíveis:

$$-g(x)\ S'(x) - \lambda \cdot S(x) = f_1(x),\quad x \in [1/2,\ 1]$$
$$-g(x)\ S'(x) - \lambda\ S(x) = f_1(x) - (1-2\alpha)\ k_1(x)\ S(2x),\quad x \in [a/2,\ 1/2]$$

A solução para $x \in [1/2,\ 1]$ é

$$S(x) = S(1/2)\ e^{\lambda[G(1/2)-G(x)]} - \int_{1/2}^{x} e^{\lambda[G(\xi)-G(x)]}\ \frac{f_1(\xi)}{g(\xi)}\ d\xi$$

e para $x \in [a/2,\ 1/2]$, a solução é

$$S(x) = S(1/2).e^{-\lambda[G(x)-G(1/2)]} \int_{a/2}^{x} (1 - 2\alpha)\ \frac{k_1(\xi)}{g(\xi)}\ e^{\lambda[G(\xi)-G(2\xi)]}\ d\xi\ -$$

$$- \int_{a/2}^{x} \left\{ (1-2\alpha) \frac{k_1(\xi)}{g(\xi)} \int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda[G(\eta)-G(2\xi)]} \frac{f_1(\eta)}{g(\eta)} d\eta + \right.$$

$$\left. + \frac{f_1(\xi)}{g(\xi)} \right\} e^{\lambda[G(\xi)-G(x)]} d\xi.$$

(II) Células Resistentes R_1:

$-g(x)\, R_1'(x) - \lambda\, R_1(x) = f_2(x),\ x \in [1/2,\ 1]$

$-g(x)\, R_1'(x) - \lambda\, R_1(x) = f_2(x) - (1-\alpha)\, k(x)\, R_1(2x) - \alpha\, h(x)\, S(2x),$

$x \in [a/2, 1/2].$

Solução para $x \in [1/2,\ 1]$:

$$R_1(x) = R_1(1/2).e^{-\lambda[G(x)-G(1/2)]} - \int_{1/2}^{x} e^{\lambda[G(\xi)-G(x)]} \frac{f_2(\xi)}{g(\xi)} d\xi.$$

Solução para $x \in [a/2,\ 1/2]$:

$$R_1(x) = R_1(1/2).e^{-\lambda[G(x)-G(1/2)]} (1-\alpha)\int_{a/2}^{x} \frac{k(\xi)}{g(\xi)} e^{\lambda[G(\xi)-G(2\xi)]} d\xi -$$

$$- \int_{a/2}^{x} \left\{ \frac{f_2(\xi)}{g(\xi)} + (1-\alpha) \frac{k(\xi)}{g(\xi)} \int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda[G(\eta)-G(2\xi)]} \frac{f_2(\eta)}{g(\eta)} d\eta + \right.$$

$$+ \alpha \frac{h(\xi)}{g(\xi)} \int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda[G(\eta)-G(2\xi)]} \frac{f_1(\eta)}{g(\eta)} d\eta -$$

$$\left. - \alpha\, S(1/2) \frac{h(\xi)}{g(\xi)} e^{\lambda[G(1/2)-G(2\xi)]} \right\} e^{\lambda[G(\xi)-G(x)]} d\xi.$$

(III) Células Resistentes R_2:

$$-g(x)\, R_2'(x) - \lambda\, R_2(x) = f_3(x),\ x \in [1/2,\ 1]$$

$$-g(x)\, R_2'(x) - \lambda\, R_2(x) = f_3(x) - (1-\alpha)\, k_1(x)\, R_2(2x) - \alpha\, k_1(x)\, S(2x),$$
$$x \in [a/2, 1/2].$$

Solução para $x \in [1/2,\ 1]$:

$$R_2(x) = R_2(1/2).e^{-\lambda[G(x)-G(1/2)]} - \int_{1/2}^{x} e^{\lambda[G(\xi)-G(x)]}\, \frac{f_3(\xi)}{g(\xi)}\, d\xi.$$

Solução para $x \in [a/2,\ 1/2]$:

$$R_2(x) = R_2(1/2).e^{-\lambda[G(x)-G(1/2)]}\ (1 - \alpha)\int_{a/2}^{x} \frac{k_1(\xi)}{g(\xi)}\, e^{\lambda[G(\xi)-G(2\xi)]}\, d\xi\ -$$

$$- \int_{a/2}^{x} \left\{ \left[\frac{k_1(\xi)}{g(\xi)} \int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda[G(\eta)-G(2\xi)]} \left((1-\alpha)\, \frac{f_3(\eta)}{g(\eta)} + \alpha\, \frac{f_1(\eta)}{g(\eta)} \right) d\eta \right] + \right.$$

$$\left. + \frac{f_3(\xi)}{g(\xi)} - \alpha\, S(1/2)\, \frac{k_1(\xi)}{g(\xi)}\, e^{\lambda[G(1/2)-G(2\xi)]} \right\} e^{\lambda[G(\xi)-G(x)]}\, d\xi.$$

(IV) Células Resistentes R_d:

$$-g(x)\, R_d'(x) - \lambda\, R_d(x) = f_4(x),\ x \in [1/2,\ 1]$$

$$-g(x)\, R_d'(x) - \lambda\, R_d(x) = f_4(x) - k(x)\, R_d(2x) - \alpha\, k(x)\, R_1(2x) +$$
$$- \alpha\, h(x)\, R_2(2x),\ x \in [a/2,\ 1/2].$$

Solução para $x \in [1/2,\ 1]$:

$$R_d(x) = R_d(1/2).e^{-\lambda[G(x)-G(1/2)]} - \int_{1/2}^{x} e^{\lambda[G(\xi)-G(x)]}\, \frac{f_4(\xi)}{g(\xi)}\, d\xi \ \text{e}$$

solução para $x \in [a/2,\ 1/2]$:

$$R_d(x) = R_d(1/2).e^{-\lambda[G(x)-G(1/2)]} \int_{a/2}^{x} \frac{k(\xi)}{g(\xi)} e^{\lambda[G(\xi)-G(2\xi)]} d\xi -$$

$$- \int_{a/2}^{x} \left\{ \frac{f_4(\xi)}{g(\xi)} + \frac{k(\xi)}{g(\xi)} \int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda[G(\eta)-G(2\xi)]} \frac{f_4(\eta)}{g(\eta)} d\eta + \right.$$

$$+ \alpha \frac{h(\xi)}{g(\xi)} \int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda[G(\eta)-G(2\xi)]} \frac{f_3(\eta)}{g(\eta)} d\eta +$$

$$+ \alpha \frac{k(\xi)}{g(\xi)} \int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda[G(\eta)-G(2\xi)]} \frac{f_2(\eta)}{g(\eta)} d\eta - \alpha R_2(1/2) \frac{h(\xi)}{g(\xi)} e^{\lambda[G(1/2)-G(2\xi)]} -$$

$$\left. - \alpha R_1(1/2) \frac{k(\xi)}{g(\xi)} e^{\lambda[G(1/2)-G(2\xi)]} \right\} e^{\lambda[G(\xi)-G(x)]} d\xi.$$

Vamos estabelecer a seguinte notação:

$$\Pi_f(\lambda,x) = \int_{a/2}^{x} \frac{k_1(\xi)}{g(\xi)} e^{\lambda[G(\xi)-G(2\xi)]} d\xi \quad e$$

$$\Pi_F(\lambda,x) = \int_{a/2}^{x} \frac{h(\xi)}{g(\xi)} e^{\lambda[G(\xi)-G(2\xi)]} d\xi$$

O vetor solução para $1/2 \le x \le 1$ é

$$U_1(x) = e^{-\lambda[G(x)-G(1/2)]} U_1(1/2) - \int_{1/2}^{x} e^{\lambda[G(\xi)-G(x)]} \frac{f(\xi)}{g(\xi)} d\xi \qquad (3.22)$$

e para $a/2 \le x \le 1/2$ é

$$U_1(x) = e^{-\lambda[G(x)-G(1/2)]}\, \Pi^0(\lambda,x)\, U_1(1/2) - \zeta^0(\lambda,f,x) \tag{3.23}$$

onde,

$$\Pi^0(\lambda,x) = \begin{bmatrix} (1-2\alpha)\ \Pi_f(\lambda,x) & 0 & 0 & 0 \\ \alpha\ \Pi_F(\lambda,x) & \Pi_2^0(\lambda,x) & & 0 \\ \alpha\ \Pi_f(\lambda,x) & 0 & \Pi_3^0(\lambda,x) & 0 \\ 0 & \alpha\ \Pi_4(\lambda,x) & \alpha\ \Pi_F(\lambda,x) & \Pi_4^0(\lambda,x) \end{bmatrix},$$

$$U_1(1/2) = \begin{bmatrix} S(1/2) \\ R_1(1/2) \\ R_2(1/2) \\ R_d(1/2) \end{bmatrix}, \quad \zeta^0(\lambda,f,x) = \begin{bmatrix} \zeta_1^0\ (\lambda,f_1,x) \\ \zeta_2^0\ (\lambda,f_1,f_2,x) \\ \zeta_3^0\ (\lambda,f_1\ f_3,x) \\ \zeta_4^0\ (\lambda,f_2\ f_3,f_4,x) \end{bmatrix} \text{ e } f = \begin{bmatrix} f_1 \\ f_2 \\ f_3 \\ f_4 \end{bmatrix},$$

com

$$\boxed{\Pi_1^0(\lambda,x) = \int_{a/2}^{x} (1-2\alpha)\ \frac{k_1(\xi)}{g(\xi)}\ e^{-\lambda[G(2\xi)\ -\ G(\xi)]}\ d\xi}$$

$$\zeta_1^0(\lambda,f_1,x) = \int_{a/2}^{x} \left\{ (1\ -\ 2\alpha)\ \frac{k_1(\xi)}{g(\xi)} \int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda[G(\eta)-G(2\xi)]}\ \frac{f_1(\eta)}{g(\eta)}\ d\eta\ + \right.$$

$$\left. +\ \frac{f_1(\xi)}{g(\xi)} \right\} e^{\lambda[G(\xi)-G(x)]}\ d\xi,$$

$$\boxed{\Pi_2^0(\lambda,x) = \int_{a/2}^{x} (1-\alpha)\ \ \frac{k(\xi)}{g(\xi)}\ e^{-\lambda[G(2\xi)\ -\ G(\xi)]}\ d\xi},$$

$$\zeta_2^0(\lambda,f_1,f_2,x) = \int_{a/2}^{x}\left\{\frac{f_2(\xi)}{g(\xi)} + (1-\alpha)\,\frac{k(\xi)}{g(\xi)}\int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda[G(\eta)-G(2\xi)]}\,\frac{f_2(\eta)}{g(\eta)}\,d\eta\, +\right.$$

$$\left. + \,\alpha\,\frac{h(\xi)}{g(\xi)}\int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda[G(\eta)-G(2\xi)]}\,\frac{f_1(\eta)}{g(\eta)}\,d\eta\right\} e^{\lambda[G(\xi)-G(x)]}\,d\xi$$

$$\boxed{\Pi_3^0(\lambda,x) = \int_{a/2}^{x}(1-\alpha)\,\frac{k_1(\xi)}{g(\xi)}\,e^{-\lambda[G(2\xi)\,-\,G(\xi)]}\,d\xi},$$

$$\zeta_3^0(\lambda,f_1,f_3,x) = \int_{a/2}^{x}\left\{\left[\frac{k_1(\xi)}{g(\xi)}\int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda[G(\eta)-G(2\xi)]}\left((1-\alpha)\,\frac{f_3(\eta)}{g(\eta)}\, +\right.\right.\right.$$

$$\left.\left.\left. + \,\alpha\,\frac{f_1(\eta)}{g(\eta)}\right)d\eta\right] + \frac{f_3(\xi)}{g(\xi)}\right\} e^{\lambda[G(\xi)-G(x)]}d\xi$$

$$\boxed{\Pi_4^0(\lambda,x) = \int_{a/2}^{x}\frac{k(\xi)}{g(\xi)}\,e^{-\lambda[G(2\xi)\,-\,G(\xi)]}\,d\xi},$$

$$\zeta_4^0(\lambda,f_2,f_3,f_4,x) = \int_{a/2}^{x}\left\{\frac{f_4(\xi)}{g(\xi)} + \frac{k(\xi)}{g(\xi)}\int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda[G(\eta)-G(2\xi)]}\,\frac{f_4(\eta)}{g(\eta)}\,d\eta\, +\right.$$

$$+ \,\alpha\,\frac{h(\xi)}{g(\xi)}\int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda[G(\eta)-G(2\xi)]}\,\frac{f_3(\eta)}{g(\eta)}\,d\eta\, +$$

$$\left. + \,\alpha\,\frac{k(\xi)}{g(\xi)}\int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda[G(\eta)-G(2\xi)]}\,\frac{f_2(\eta)}{g(\eta)}\,d\eta\right\} e^{\lambda[G(\xi)-G(x)]}\,d\xi$$

Ainda,

$\Pi_1^0(\lambda,x) = (1-2\alpha)\ \Pi_f(\lambda,x),$

$$\Pi_2^0(\lambda,x) = (1-\alpha)\ \Pi_4^0(\lambda,x),$$

$$\Pi_3^0(\lambda,x) = (1-\alpha)\ \Pi_f(\lambda,x).$$

Portanto,

$$\Pi^0(\lambda,x) = \begin{bmatrix} (1-2\alpha)\ \Pi_f(\lambda,x) & 0 & 0 & 0 \\ \alpha\ \Pi_F(\lambda,x) & (1-\alpha)\ \Pi_4(\lambda,x) & & 0 \\ \alpha\ \Pi_f(\lambda,x) & 0 & (1-\alpha)\ \Pi_f(\lambda,x) & 0 \\ 0 & \alpha\ \Pi_4(\lambda,x) & \alpha\ \Pi_F(\lambda,x) & \Pi_4(\lambda,x) \end{bmatrix},$$

Devemos ter continuidade em $x = 1/2$, assim, temos a seguinte condição de compatibilidade:

$$\left[\ \Pi^0(\lambda) - I\ \right] U_1(1/2) = \zeta^0(\lambda,f)$$

Temos duas possibilidades:

(i) Se a matriz $\left[\ \Pi^0(\lambda) - I\ \right]$ for inversível para algum $\lambda \in \mathbb{C}$, e portanto se

$$\left[(1-2\alpha)\ \Pi_f(\lambda) - 1\right]\ \left[(1-\alpha)\ \Pi_4(\lambda) - 1\right]\ \left[(1-\alpha)\ \Pi_f(\lambda) - 1\right]\ \left[\Pi_4(\lambda) - 1\right] \neq 0,$$

então existe $\left[\ \Pi^0(\lambda) - I\ \right]^{-1}$ tal que

$$U_1(1/2) = U_\lambda^1(1/2) = \left[\ \Pi^0(\lambda) - I\ \right]^{-1} \zeta^0(\lambda,f),$$

ou seja,

$$U_\lambda^1(1/2) = \begin{bmatrix} S\ (1/2) \\ R_1(1/2) \\ R_2(1/2) \\ R_d(1/2) \end{bmatrix},\ \text{onde}$$

$$S(1/2) = \frac{\zeta_1^0(\lambda_d, f_1)}{(1-2\alpha)\Pi_f(\lambda)-1} \quad ,$$

$$R_1(1/2) = \frac{-\alpha\ \Pi_F(\lambda)\ \zeta_1^0(\lambda, f_1)}{\left[(1-2\alpha)\Pi_f(\lambda)-1\right]\left[(1-\alpha)\Pi_4^0(\lambda)-1\right]} + \frac{\zeta_2^0(\lambda, f_1, f_2)}{\left[(1-\alpha)\Pi_4^0(\lambda)-1\right]} \quad ,$$

$$R_2(1/2) = \frac{-\alpha\ \Pi_f(\lambda)\ \zeta_1^0(\lambda, f_1)}{\left[(1-2\alpha)\Pi_f(\lambda)-1\right]\left[(1-\alpha)\Pi_f(\lambda)-1\right]} + \frac{\zeta_3^0(\lambda, f_1, f_3)}{\left[(1-\alpha)\Pi_f(\lambda)-1\right]} \quad \text{e}$$

$$R_d(1/2) = \frac{\alpha^2\ \Pi_F(\lambda)\ \left(-\Pi_f(\lambda)-\Pi_4^0(\lambda)+2(1-\alpha)\Pi_f(\lambda)\Pi_4^0(\lambda)\right)\ \zeta_1^0(\lambda, f_1)}{\left((1-2\alpha)\Pi_f(\lambda)-1\right)\left((1-\alpha)\Pi_f(\lambda)-1\right)\left((1-\alpha)\Pi_4^0(\lambda)-1\right)\left(\Pi_4^0(\lambda)-1\right)} +$$

$$+\frac{-\alpha\ \Pi_4^0(\lambda)\ \zeta_2^0(\lambda, f_1, f_2)}{\left((1-\alpha)\Pi_4^0(\lambda)-1\right)\left(\Pi_4^0(\lambda)-1\right)} + \frac{-\alpha\ \Pi_F(\lambda)\ \zeta_3^0(\lambda, f_1, f_3)}{\left((1-\alpha)\Pi_4^0(\lambda)-1\right)\left(\Pi_4^0(\lambda)-1\right)} + \frac{\zeta_4^0(\lambda, f_2, f_3, f_4)}{\left(\Pi_4^0(\lambda)-1\right)}.$$

Assim, os valores complexos λ que satisfazem a solução $U_1(x)$ dada por (3.22) e (3.23), pertencem ao conjunto resolvente de A e seu operador resolvente $R(\lambda,A)\ f = \left[\ -\ (A\ -\ \lambda I)^{-1}\ f\ \right]$ é dado por essa $U_1(x)$ em (3.22) e (3.23).

(ii) Por outro lado, se a matriz $\left[\ \Pi^0(\lambda)\ -\ I\ \right]$ não for inversível, e portanto,

$$\left[(1-2\alpha)\Pi_f(\lambda)-1\right]\left[(1-\alpha)\Pi_4^0(\lambda)-1\right]\left[(1-\alpha)\Pi_f(\lambda)-1\right]\left[\Pi_4^0(\lambda)-1\right] = 0, \qquad \textbf{(3.24)}$$

então os valores de $\lambda \in \mathbb{C}$ que satisfazem (3.24) pertencem ao espectro de A. Esses valores complexos λ são os autovalores do sistema e a equação (3.24) é a sua equação característica.

As autofunções associadas aos autovalores $\lambda \in \mathbb{C}$ que satisfazem a equação característica são:

$$U_\lambda^1(x) = e^{-\lambda[G(x)-G(1/2)]}\ U_\lambda^1(1/2),\ 1/2 \le x \le 1$$

$$U_\lambda^1(x) = e^{-\lambda[G(x)-G(1/2)]}\ \Pi^0(\lambda)\ U_\lambda^1(1/2),\ a/2 \le x \le 1/2$$

caso 2: $(2K+1)T < t \le 2(K+1)T$

Devemos considerar neste caso o operador definido por (3.15)

$$(\overline{A}U)(x) = L(x)\ \frac{dU}{dx} + M_2(x)\ U(2x)$$

com $U(x) = \begin{bmatrix} S(x) \\ R_1(x) \\ R_2(x) \\ R_d(x) \end{bmatrix}$, $L(x)$, $M_2(x)$ definidas anteriormente e tal que $M_2(x)\ U(2x)$ é considerado nulo para $x \ge 1/2$.

O problema de autovalores associado ao sistema (3.14) é:

$$(\overline{A} - \lambda I)\ U = \overline{f}$$

que também pode ser escrito na forma matricial:

$$\begin{cases} L(x)\ U'(x) - \lambda\ U(x) = \overline{f},\ \text{se } x \in [1/2,\ 1] \\ L(x)\ U'(x) - \lambda\ U(x) = -M_2(x)\ U(2x) + \overline{f},\ \text{se } x \in [a/2,\ 1/2] \end{cases}$$

onde $\overline{f}(x) = \begin{bmatrix} \overline{f}_1(x) \\ \overline{f}_2(x) \\ \overline{f}_3(x) \\ \overline{f}_4(x) \end{bmatrix}$.

Resolvendo separadamente cada equação do sistema acima, temos:

(I) Células Sensíveis:

$$-g(x)\ S'(x) - \lambda\ S(x) = \overline{f}_1(x),\ x \in [1/2,\ 1]$$

$$-g(x)\, S'(x) - \lambda\, S(x) = \overline{f}_1(x) - (1-2\alpha)\, k_1(x)\, S(2x), \quad x \in [a/2,\ 1/2].$$

A solução para $x \in [1/2,\ 1]$ é

$$S(x) = S(1/2)\, e^{\lambda[G(1/2)-G(x)]} - \int_{1/2}^{x} e^{\lambda[G(\xi)-G(x)]} \frac{\overline{f}_1(\xi)}{g(\xi)}\, d\xi.$$

Para $x \in [a/2,\ 1/2]$, a solução é

$$S(x) = S(1/2).e^{-\lambda[G(x)-G(1/2)]} \int_{a/2}^{x} (1 - 2\alpha) \frac{k_1(\xi)}{g(\xi)} e^{\lambda[G(\xi)-G(2\xi)]}\, d\xi -$$

$$- \int_{a/2}^{x} \left\{ (1 - 2\alpha) \frac{k_1(\xi)}{g(\xi)} \int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda[G(\eta)-G(2\xi)]} \frac{\overline{f}_1(\eta)}{g(\eta)}\, d\eta + \right.$$

$$\left. + \frac{\overline{f}_1(\xi)}{g(\xi)} \right\} e^{\lambda[G(\xi)-G(x)]}\, d\xi.$$

(II) Células Resistentes R_1:

$$-g(x)\, R_1'(x) - \lambda\, R_1(x) = \overline{f}_2(x), \quad x \in [1/2,\ 1]$$

$$-g(x)\, R_1'(x) - \lambda\, R_1(x) = \overline{f}_2(x) - (1-\alpha)\, k_1(x)\, R_1(2x) - \alpha\, k_1(x)\, S(2x),$$

$$x \in [a/2,\ 1/2].$$

Solução para $x \in [1/2,\ 1]$:

$$R_1(x) = R_1(1/2).e^{-\lambda[G(x)-G(1/2)]} - \int_{1/2}^{x} e^{\lambda[G(\xi)-G(x)]} \frac{\overline{f}_2(\xi)}{g(\xi)}\, d\xi.$$

Solução para $x \in [a/2,\ 1/2]$:

$$R_1(x) = R_1(1/2).e^{-\lambda[G(x)-G(1/2)]} \quad (1 - \alpha) \int_{a/2}^{x} \frac{k_1(\xi)}{g(\xi)} e^{\lambda[G(\xi)-G(2\xi)]}\, d\xi -$$

$$- \int_{a/2}^{x} \left\{ \left[\frac{k_1(\xi)}{g(\xi)} \int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda[G(\eta)-G(2\xi)]} \left((1-\alpha) \frac{\bar{f}_2(\eta)}{g(\eta)} + \alpha \frac{\bar{f}_1(\eta)}{g(\eta)} \right) d\eta \right] + \right.$$

$$\left. + \frac{\bar{f}_2(\xi)}{g(\xi)} - \alpha\, S(1/2) \frac{k_1(\xi)}{g(\xi)} e^{\lambda[G(1/2)-G(2\xi)]} \right\} e^{\lambda[G(\xi)-G(x)]} d\xi.$$

(III) Células Resistentes R_2:

$-g(x)\, R_2'(x) - \lambda\, R_2(x) = \bar{f}_3(x),\ x \in [1/2,\ 1]$

$-g(x)\, R_2'(x) - \lambda\, R_2(x) = \bar{f}_3(x) - (1-\alpha)\, k(x)\, R_2(2x) - \alpha\, h(x)\, S(2x),$

$x \in [a/2,\ 1/2].$

Solução para $x \in [1/2,\ 1]$:

$$R_2(x) = R_2(1/2).e^{-\lambda[G(x)-G(1/2)]} - \int_{1/2}^{x} e^{\lambda[G(\xi)-G(x)]} \frac{\bar{f}_3(\xi)}{g(\xi)} d\xi.$$

Solução para $x \in [a/2,\ 1/2]$:

$$R_2(x) = R_2(1/2).e^{-\lambda[G(x)-G(1/2)]} (1 - \alpha) \int_{a/2}^{x} \frac{k(\xi)}{g(\xi)} e^{\lambda[G(\xi)-G(2\xi)]} d\xi -$$

$$- \int_{a/2}^{x} \left\{ \frac{\bar{f}_3(\xi)}{g(\xi)} + (1-\alpha) \frac{k(\xi)}{g(\xi)} \int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda[G(\eta)-G(2\xi)]} \frac{\bar{f}_3(\eta)}{g(\eta)} d\eta + \right.$$

$$+ \alpha \frac{h(\xi)}{g(\xi)} \int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda[G(\eta)-G(2\xi)]} \frac{\bar{f}_1(\eta)}{g(\eta)} d\eta -$$

$$\left. - \alpha\, S(1/2) \frac{h(\xi)}{g(\xi)} e^{\lambda[G(1/2)-G(2\xi)]} \right\} e^{\lambda[G(\xi)-G(x)]} d\xi.$$

(IV) Células Resistentes R_d:

$$-g(x)\ R_d'(x) - \lambda\ R_d(x) = \overline{f}_4(x),\ x \in [1/2,\ 1]$$

$$-g(x)\ R_d'(x) - \lambda\ R_d(x) = \overline{f}_4(x) - k(x)\ R_d(2x) - \alpha\ k(x)\ R_2(2x) + \\ - \alpha\ h(x)\ R_1(2x),\ x \in [a/2,\ 1/2].$$

Solução para $x \in [1/2,\ 1]$:

$$R_d(x) = R_d(1/2).e^{-\lambda[G(x)-G(1/2)]} - \int_{1/2}^{x} e^{\lambda[G(\xi)-G(x)]}\ \frac{\overline{f}_4(\xi)}{g(\xi)}\ d\xi.$$

Solução para $x \in [a/2,\ 1/2]$:

$$R_d(x) = R_d(1/2).e^{-\lambda[G(x)-G(1/2)]} \int_{a/2}^{x} \frac{k(\xi)}{g(\xi)}\ e^{\lambda[G(\xi)-G(2\xi)]}\ d\xi\ -$$

$$- \int_{a/2}^{x} \left\{ \frac{\overline{f}_4(\xi)}{g(\xi)} + \frac{k(\xi)}{g(\xi)} \int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda[G(\eta)-G(2\xi)]}\ \frac{\overline{f}_4(\eta)}{g(\eta)}\ d\eta\ + \right.$$

$$+\ \alpha\ \frac{h(\xi)}{g(\xi)} \int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda[G(\eta)-G(2\xi)]}\ \frac{\overline{f}_2(\eta)}{g(\eta)}\ d\eta\ +$$

$$+\ \alpha \frac{k(\xi)}{g(\xi)} \int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda[G(\eta)-G(2\xi)]}\ \frac{\overline{f}_3(\eta)}{g(\eta)}\ d\eta\ -\ \alpha\ R_1(1/2)\ \frac{h(\xi)}{g(\xi)}\ e^{\lambda[G(1/2)-G(2\xi)]}\ -$$

$$\left. -\ \alpha\ R_2(1/2)\ \frac{k(\xi)}{g(\xi)}\ e^{\lambda[G(1/2)-G(2\xi)]} \right\}\ e^{\lambda[G(\xi)-G(x)]}\ d\xi.$$

O vetor solução é, para x tal que $1/2 \le x \le 1$:

$$U_2(x) = e^{-\lambda[G(x)-G(1/2)]}\ U_2(1/2) - \int_{1/2}^{x} e^{\lambda[G(\xi)-G(x)]}\ \frac{\overline{f}(\xi)}{g(\xi)}\ d\xi \qquad (3.25)$$

e para x em $a/2 \leq x \leq 1/2$:

$$U_2(x) = e^{-\lambda[G(x)-G(1/2)]}\, \Pi^1(\lambda,x)\; U_2(1/2) - \zeta^1(\lambda,f,x) \tag{3.26}$$

onde,

$$\Pi^1(\lambda,x) = \begin{bmatrix} \Pi_1^1(\lambda,x) & 0 & 0 & 0 \\ \alpha\, \Pi_f(\lambda,x) & \Pi_2^1(\lambda,x) & & 0 \\ \alpha\, \Pi_F(\lambda,x) & 0 & \Pi_3^1(\lambda,x) & 0 \\ 0 & \alpha\, \Pi_F(\lambda,x) & \alpha\, \Pi_4^1(\lambda,x) & \Pi_4^1(\lambda,x) \end{bmatrix},$$

$$U_2(1/2) = \begin{bmatrix} S(1/2) \\ R_1(1/2) \\ R_2(1/2) \\ R_d(1/2) \end{bmatrix},\ \zeta^1(\lambda,f,x) = \begin{bmatrix} \zeta_1^1\ (\lambda,\overline{f}_1,x) \\ \zeta_2^1\ (\lambda,\overline{f}_1,\overline{f}_2,x) \\ \zeta_3^1\ (\lambda,\overline{f}_1,\overline{f}_3,x) \\ \zeta_4^1\ (\lambda,\overline{f}_2,\overline{f}_3,\overline{f}_4,x) \end{bmatrix} \text{ e } \overline{f} = \begin{bmatrix} \overline{f}_1 \\ \overline{f}_2 \\ \overline{f}_3 \\ \overline{f}_4 \end{bmatrix},$$

com

$$\Pi_f(\lambda,x) = \int_{a/2}^{x} \frac{k_1(\xi)}{g(\xi)}\, e^{\lambda[G(\xi)-G(2\xi)]}\, d\xi$$

$$\Pi_F(\lambda,x) = \int_{a/2}^{x} \frac{h(\xi)}{g(\xi)}\, e^{\lambda[G(\xi)-G(2\xi)]}\, d\xi$$

$$\boxed{\Pi_1^1(\lambda,x) = \int_{a/2}^{x} (1 - 2\alpha)\, \frac{k_1(\xi)}{g(\xi)}\, e^{-\lambda[G(2\xi) - G(\xi)]}\, d\xi}$$

$$\zeta_1^1(\lambda,\overline{f}_1,x) = \int_{a/2}^{1/2} \Bigg\{ (1 - 2\alpha)\, \frac{k_1(\xi)}{g(\xi)} \int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda[G(\eta)-G(2\xi)]}\, \frac{\overline{f}_1(\eta)}{g(\eta)}\, d\eta\ +$$

$$+ \frac{\overline{f}_1(\xi)}{g(\xi)} \Bigg\} e^{\lambda[G(\xi)-G(x)]} \, d\xi$$

$$\boxed{\Pi_2^1(\lambda,x) = \int_{a/2}^{x} (1-\alpha) \frac{k_1(\xi)}{g(\xi)} e^{-\lambda[G(2\xi) - G(\xi)]} \, d\xi}$$

$$\zeta_2^1(\lambda,\overline{f}_1,\overline{f}_2,x) = \int_{a/2}^{x} \Bigg\{ \Bigg[\frac{k_1(\xi)}{g(\xi)} \int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda[G(\eta)-G(2\xi)]} \Bigg((1-\alpha) \frac{\overline{f}_2(\eta)}{g(\eta)} +$$

$$+ \alpha \frac{\overline{f}_1(\eta)}{g(\eta)} \Bigg) d\eta \Bigg] + \frac{\overline{f}_2(\xi)}{g(\xi)} \Bigg\} e^{\lambda[G(\xi)-G(x)]} \, d\xi$$

$$\boxed{\Pi_3^1(\lambda,x) = \int_{a/2}^{x} (1-\alpha) \frac{k_1(\xi)}{g(\xi)} e^{-\lambda[G(2\xi) - G(\xi)]} \, d\xi}$$

$$\zeta_3^1(\lambda,\overline{f}_1,\overline{f}_2,x) = \int_{a/2}^{x} \Bigg\{ \frac{\overline{f}_3(\xi)}{g(\xi)} + (1-\alpha) \frac{k(\xi)}{g(\xi)} \int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda[G(\eta)-G(2\xi)]} \frac{\overline{f}_3(\eta)}{g(\eta)} \, d\eta +$$

$$+ \alpha \frac{h(\xi)}{g(\xi)} \int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda[G(\eta)-G(2\xi)]} \frac{\overline{f}_1(\eta)}{g(\eta)} \, d\eta \Bigg\} e^{\lambda[G(\xi)-G(x)]} \, d\xi$$

$$\boxed{\Pi_4^1(\lambda,x) = \int_{a/2}^{x} \frac{k(\xi)}{g(\xi)} e^{-\lambda[G(2\xi) - G(\xi)]} \, d\xi}$$

e

$$\zeta_4^1(\lambda,\overline{f}_2,\overline{f}_3,\overline{f}_4,x) = \int_{a/2}^{x} \Bigg\{ \frac{\overline{f}_4(\xi)}{g(\xi)} + \frac{k(\xi)}{g(\xi)} \int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda[G(\eta)-G(2\xi)]} \frac{\overline{f}_4(\eta)}{g(\eta)} \, d\eta +$$

$$+ \ \alpha \ \frac{h(\xi)}{g(\xi)} \int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda[G(\eta)-G(2\xi)]} \ \frac{\bar{f}_2(\eta)}{g(\eta)} \ d\eta \ +$$

$$+ \ \alpha \ \frac{k(\xi)}{g(\xi)} \int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda[G(\eta)-G(2\xi)]} \ \frac{\bar{f}_3(\eta)}{g(\eta)} \ d\eta \ \Bigg\} \ e^{\lambda[G(\xi)-G(x)]} d\xi$$

Mas,

$\Pi_1^1(\lambda,x) = (1 - 2\alpha) \ \Pi_f(\lambda,x),$

$\Pi_2^1(\lambda,x) = (1-\alpha) \ \Pi_f^1(\lambda,x),$

$\Pi_3^1(\lambda,x) = (1 - \alpha) \ \Pi_4^1(\lambda,x)$

e, portanto,

$$\Pi^1(\lambda,x) = \begin{bmatrix} (1-2\alpha)\Pi_f(\lambda,x) & 0 & 0 & 0 \\ \alpha \ \Pi_f(\lambda,x) & (1-\alpha)\Pi_f(\lambda,x) & & 0 \\ \alpha \ \Pi_F(\lambda,x) & 0 & (1-\alpha)\Pi_4^1(\lambda,x) & 0 \\ 0 & \alpha \ \Pi_F(\lambda,x) & \alpha \ \Pi_4^1(\lambda,x) & \Pi_4^1(\lambda,x) \end{bmatrix},$$

A continuidade em $x = 1/2$ nos dá a condição de compatibilidade:

$$\left[\ \Pi^1(\lambda) - \mathbf{I} \ \right] \ \mathbf{U}_2(1/2) = \zeta^1(\lambda,\bar{\mathbf{f}})$$

A mesma análise feita para o intervalo $0 < t \leq T$, é feita aqui. Se a matriz $\left[\ \Pi^1(\lambda) - \mathbf{I} \ \right]$ for inversível para algum $\lambda \in \mathbb{C}$, isto é, se seu determinante

$$\Big[(1-2\alpha) \ \Pi_f(\lambda) - 1\Big] \ \Big[(1-\alpha) \ \Pi_f(\lambda) - 1\Big] \ \Big[(1-\alpha) \ \Pi_4^1(\lambda) - 1\Big] \ \Big[\Pi_4^1(\lambda) - 1 \ \Big] \neq 0,$$

então, existe $\left[\ \Pi^1(\lambda) - \mathbf{I} \ \right]^{-1}$ tal que

$$U_2(1/2) = U_\lambda^2(1/2) = \left[\ \Pi^1(\lambda) - \mathbf{I} \ \right]^{-1} \zeta^1(\lambda,\bar{f})$$

ou seja,

$$U_\lambda^2(1/2) = \begin{bmatrix} S\ (1/2) \\ R_1(1/2) \\ R_2(1/2) \\ R_d(1/2) \end{bmatrix}, \text{ onde}$$

$$S(1/2) = \frac{\zeta_1^1(\lambda, \overline{f}_1)}{(1-2\alpha)\Pi_f(\lambda)-1},$$

$$R_1(1/2) = \frac{-\alpha\ \Pi_f(\lambda)\ \zeta_1^1(\lambda,\overline{f}_1)}{\left[(1-2\alpha)\Pi_f(\lambda)-1\right]\left[(1-\alpha)\Pi_f(\lambda)-1\right]} + \frac{\zeta_2^1(\lambda,\overline{f}_1,\overline{f}_2)}{\left[(1-\alpha)\Pi_f(\lambda)-1\right]},$$

$$R_2(1/2) = \frac{-\alpha\ \Pi_F(\lambda)\ \zeta_1^1(\lambda,\overline{f}_1)}{\left[(1-2\alpha)\Pi_f(\lambda)-1\right]\left[(1-\alpha)\Pi_4^1(\lambda)-1\right]} + \frac{\zeta_3^1(\lambda,\overline{f}_1,\overline{f}_3)}{\left[(1-\alpha)\Pi_4^1(\lambda)-1\right]},$$

$$R_d(1/2) = \frac{\alpha^2\ \Pi_F(\lambda)\ \left(-\Pi_f(\lambda)-\Pi_4^1(\lambda)+2(1-\alpha)\Pi_f(\lambda)\Pi_4^1(\lambda)\right)\ \zeta_1^1(\lambda,\overline{f}_1)}{\left((1-2\alpha)\Pi_f(\lambda)-1\right)\left((1-\alpha)\Pi_f(\lambda)-1\right)\left((1-\alpha)\Pi_4^1(\lambda)-1\right)\left(\Pi_4^1(\lambda)-1\right)} +$$

$$+ \frac{-\alpha\ \Pi_F(\lambda)\ \zeta_2^1(\lambda,\overline{f}_1,\overline{f}_2)}{\left((1-\alpha)\Pi_f(\lambda)-1\right)\left(\Pi_4^1(\lambda)-1\right)} + \frac{-\alpha\ \Pi_4(\lambda)\ \zeta_3^1(\lambda,\overline{f}_1,\overline{f}_3)}{\left((1-\alpha)\Pi_4^1(\lambda)-1\right)\left(\Pi_4^1(\lambda)-1\right)} + \frac{\zeta_4^1(\lambda,\overline{f}_2,\overline{f}_3,\overline{f}_4)}{\left(\Pi_4^1(\lambda)-1\right)}$$

e neste caso, os valores $\lambda \in \mathbb{C}$ que satisfazem a solução $U_2(x)$ dada por (3.25) e (3.26), pertencem ao conjunto resolvente de $\overline{A}$. O operador resolvente $\mathbf{R}(\lambda,\overline{\mathbf{A}})\ \overline{\mathbf{f}} = \left[-\ (\overline{\mathbf{A}} - \lambda\mathbf{I})^{-1}\ \overline{\mathbf{f}} \right]$ é dado por (3.25) e (3.26).

Agora, se

$$\left[(1-2\alpha)\Pi_f(\lambda)-1\right]\left[(1-\alpha)\Pi_f(\lambda)-1\right]\left[(1-\alpha)\Pi_4^1(\lambda)-1\right]\left[\Pi_4^1(\lambda)-1\right] = 0, \qquad \textbf{(3.27)}$$

então a matriz $\left[\ \Pi^1(\lambda) - I\ \right]$ não é inversível e os valores $\lambda \in \mathbb{C}$ que satisfazem (3.27) estão no espectro de $\overline{A}$ e são autovalores. A equação (3.27) é a **equação característica de $\overline{A}$.**

As autofunções associadas a esses autovalores são:

$$U_\lambda^2(x) = e^{-\lambda[G(x)-G(1/2)]}\ U_\lambda^2(1/2),\ 1/2 \le x \le 1$$

$$U_\lambda^2(x) = e^{-\lambda[G(x)-G(1/2)]}\ \Pi^1(\lambda)\ U_\lambda^2(1/2),\ a/2 \le x \le 1/2.$$

Agora que já encontramos as equações características nos dois tipo de intervalos de tempo, isto é, $2KT < t \le (2K+1)T$ e $(2K+1)T < t \le 2(K+1)T$, $k = 0, 1, 2, \ldots$, o que nos interessa é saber como são os seus autovalores.

Temos os seguintes teoremas:

<u>*Teorema* 3.1</u> (Vendite [32]): Se a condição $g(2x) < 2g(x)$ é satisfeita no intervalo $2KT < t \le (2K+1)T$, $K = 0, 1, 2, \ldots$, então, para cada equação $\Pi_i^0(\lambda) = 1$, $i = 1, 2, 3, 4$, existe uma única raiz real λ_i^0. Se $\lambda_j^0 = p + qi$ é uma outra solução, então seu conjugado $\overline{\lambda}_j^0 = p - qi$ também é. Além disso, $\mathcal{R}e\ \lambda_j^0 < \lambda_i^0$, para cada $i = 1, 2, 3, 4$, $j = 1, 2, 3, \ldots$, $j \ne i$.

De acordo com o teorema 3.1, para $2KT \le t \le (2K+1)T$, λ_1^0 é o **autovalor dominante das células sensíveis,** λ_2^0 é o **autovalor dominante das células resistentes** R_1, λ_3^0 é o **autovalor dominante das células resistentes** R_2 e, finalmente, λ_4^0 é o **autovalor dominante das células duplamente resistentes.**

Precisamos saber agora qual é o autovalor dominante do sistema. Consideremos novamente $\Pi_i^0(\lambda) = 1$, $i = 1, 2, 3, 4$. Temos:

$$1 = \Pi_1^0(\lambda_1^0) = (1 - 2\alpha) \int_{a/2}^{1/2} \frac{k_1(\xi)}{g(\xi)} e^{-\lambda_1^0[G(2\xi) - G(\xi)]} d\xi$$

$$1 = \Pi_2^0(\lambda_2^0) = (1 - \alpha) \int_{a/2}^{1/2} \frac{k(\xi)}{g(\xi)} e^{-\lambda_2^0 [G(2\xi)-G(\xi)]} d\xi$$

$$1 = \Pi_3^0(\lambda_3^0) = (1 - \alpha) \int_{a/2}^{1/2} \frac{k_1(\xi)}{g(\xi)} e^{-\lambda_3^0 [G(2\xi)-G(\xi)]} d\xi \qquad (3.28)$$

$$1 = \Pi_4^0(\lambda_4^0) = \int_{a/2}^{1/2} \frac{k(\xi)}{g(\xi)} e^{-\lambda_4^0 [G(2\xi) - G(\xi)]} d\xi$$

De (3.28),

$$\frac{1}{(1-\alpha)} = \int_{a/2}^{1/2} \frac{k(\xi)}{g(\xi)} e^{-(\lambda_3^0 + F)[G(2\xi)-G(\xi)]} d\xi \ ,$$

pois, $k_1(\xi) = k(\xi)\ e^{-F\ [G(2\xi) - G(\xi)]}$.

Como $F > 0$, temos

$$\frac{1}{(1-\alpha)} = \int_{a/2}^{1/2} \frac{k(\xi)}{g(\xi)} e^{-(\lambda_3^0 + F)[G(2\xi)-G(\xi)]} d\xi <$$

$$< \int_{a/2}^{1/2} \frac{k(\xi)}{g(\xi)} e^{-\lambda_3^0 [G(2\xi)-G(\xi)]} d\xi = \Pi_4^0(\lambda_3^0)$$

Mas $\Pi_4^0(\lambda)$ é monotônica decrescente e, pelo fato de

$$\Pi_4^0(\lambda_3^0) > 1 = \Pi_4^0(\lambda_4^0),$$

segue que $\lambda_3^0 < \lambda_4^0$.

Agora, como $\alpha > 0$,

$$1 = (1 - 2\alpha) \int_{a/2}^{1/2} \frac{k(\xi)}{g(\xi)} e^{-(\lambda_1^0 + F)[G(2\xi)-G(\xi)]} d\xi <$$

$$< (1 - \alpha) \int_{a/2}^{1/2} \frac{k(\xi)}{g(\xi)} e^{-(\lambda_1^0 + F)[G(2\xi)-G(\xi)]} d\xi = \Pi_3^0(\lambda_1^0).$$

Também, $\Pi_3^0(\lambda)$ é monotônica decrescente, então,

$$\Pi_3^0(\lambda_1^0) > 1 = \Pi_3^0(\lambda_3^0) \Rightarrow \lambda_1^0 < \lambda_3^0 .$$

Ainda,

$$1 = (1 - \alpha) \int_{a/2}^{1/2} \frac{k(\xi)}{g(\xi)} e^{-(\lambda_3^0 + F)[G(2\xi)-G(\xi)]} d\xi <$$

$$< (1 - \alpha) \int_{a/2}^{1/2} \frac{k(\xi)}{g(\xi)} e^{-\lambda_3^0[G(2\xi)-G(\xi)]} d\xi = \Pi_2^0(\lambda_3^0), \text{ pois } F > 0.$$

Portanto,

$$\Pi_3^0(\lambda_3^0) < \Pi_2^0(\lambda_3^0)$$

ou seja,

$$\Pi_2^0(\lambda_3^0) > 1 = \Pi_2^0(\lambda_2^0) \Rightarrow \lambda_3^0 < \lambda_2^0 .$$

Agora,

$$(1 - \alpha) \int_{a/2}^{1/2} \frac{k(\xi)}{g(\xi)} e^{-\lambda_2^0 [G(2\xi)-G(\xi)]} d\xi <$$

$$< \int_{a/2}^{1/2} \frac{k(\xi)}{g(\xi)} e^{-\lambda_2^0 [G(2\xi)-G(\xi)]} d\xi$$

$$\therefore \Pi_4^0(\lambda_2^0) > 1 = \Pi_4^0(\lambda_4^0) \Rightarrow \lambda_2^0 < \lambda_4^0.$$

Logo,

$$\boxed{\lambda_1^0 < \lambda_3^0 < \lambda_2^0 < \lambda_4^0}, \quad 2KT < t \leq (2K+1)T.$$

O mesmo teorema 3.1 é válido para o intervalo $(2K+1)T < t \leq 2(K+1)T$, isto é, as equações características $\Pi_i^1(\lambda) = 1$, $i = 1, 2, 3,$

4, possuem apenas uma raiz real cada e as outras raízes aparecem aos pares conjugados. Além disso, a parte real de cada raiz complexa é estritamente menor que a da única raiz real de cada equação.

Neste caso, λ_1^1 é o **autovalor dominante das células sensíveis,** λ_2^1 é o **autovalor dominante das células resistentes** R_1, λ_3^1 é o **autovalor dominante das células resistentes** R_2 e, finalmente, λ_4^1 é o **autovalor dominante das células duplamente resistentes.**

Podemos provar que o que ocorre é:

$$\boxed{\lambda_1^1 < \lambda_2^1 < \lambda_3^1 < \lambda_4^1}, \quad (2K+1)T < t \leq 2(K+1)T.$$

§ 3.5 Comportamento Assintótico das Soluções :

O caso estudado neste capítulo, ou seja, o caso onde duas drogas são aplicadas alternadamente no tumor, tem um comportamento assintótico diferente dos casos anteriores. Estamos diante de um problema no qual os autovalores não se comportam da mesma maneira para o intervalo todo.

Para as células sensíveis e duplamente resistentes, os autovalores dominantes são iguais, isto é, $\lambda_1^0 = \lambda_1^1$ e $\lambda_4^0 = \lambda_4^1$ para os dois intervalos de tempo, $2KT < t \leq (2K + 1)T$ e $(2K + 1)T < t \leq 2(K + 1)T$, e assim, o estudo do comportamento assintótico pode ser realizado. Mas, no caso das células resistentes R_1 e R_2, estudar o comportamento assintótico torna-se muito complicado, pois nos intervalos da forma $2KT < t \leq (2K + 1)T$ ocorre $\lambda_2^0 > \lambda_3^0$ e, já nos do tipo $(2K + 1)T < t \leq$ $\leq 2(K + 1)T$, ocorre $\lambda_3^1 > \lambda_2^1$.

O que faremos será estudar o comportamento nos dois sistemas separadamente: o sistema formado por $\left\{S,\ R_1,\ R_2,\ R_d\right\}_1$ onde a droga atinge as células sensíveis e as resistentes R_2 e depois, o sistema $\left\{S,\ R_1,\ R_2,\ R_d\right\}_2$ onde a droga atinge as células sensíveis e as resistentes R_1.

O autovalor dominante do sistema, em ambos os casos, é λ_d^4, o qual, para simplificar a notação, chamaremos somente λ_d.

1º caso: $\left\{S,\ R_1,\ R_2,\ R_d\right\}_1$

Podemos decompor o espaço $\mathbb{X}^4$ da seguinte forma:

$$\mathbb{X}^4 = \mathrm{Ker}\left(\alpha_1 - \lambda_d I\right) \oplus \mathrm{Im}\left(\alpha_1 - \lambda_d I\right)$$

onde o núcleo é um subespaço unidimensional gerado por $U^1_{\lambda_d}$ e

$$\mathrm{Ker}\left(\alpha_1 - \lambda_d I\right) = P\ \mathbb{X}^4$$

com P sendo à projeção espectral correspondente ao conjunto $\left\{e^{\lambda_d t_0}\right\}$, $t_0 \geq G(1)$ fixo. Após os cálculos, temos:

$$PU = C_4^0(U) \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ R_{d_{\lambda_d}} \end{bmatrix},$$

onde,

$$C_4^0(U) = \frac{1}{\Pi_4'(\lambda_d)} \left\{ \frac{-\alpha\ \Pi_F(\lambda_d)\ \left(-\Pi_f(\lambda_d) - 1 + 2(1-\alpha)\Pi_f(\lambda_d)\right)\ \zeta_1^0(\lambda_d, f_1)}{\left((1-2\alpha)\ \Pi_f(\lambda_d) - 1\right)\left((1-\alpha)\ \Pi_f(\lambda_d) - 1\right)} + \right.$$

$$\left. + \zeta_2^0(\lambda_d, f_1, f_2) + \frac{\left(-\alpha\ \Pi_F(\lambda_d)\ \zeta_3^0(\lambda_d, f_1, f_3)\right)}{\left((1-\alpha)\ \Pi_f(\lambda_d) - 1\right)} + \zeta_4^0(\lambda_d, f_2, f_3, f_4) \right\}$$

Assim, podemos enunciar o teorema:

Teorema de Distribuição Estável [Leckar]: Sejam α, **a**, constantes reais fixas, com $0 < \alpha < 1$ e $1/2 \leq \mathbf{a} < 1$, e suponhamos que $g(2x) < 2g(x)$, $\forall\ x \in [a/2, 1/2]$. Então existem constantes reais $\lambda_1 < \lambda_3^0 < \lambda_2^0 < \lambda_d$ e funções não-negativas S_{λ_1}, $R_{1_{\lambda_2^0}}$, $R_{2_{\lambda_3^0}}$ e $R_{d_{\lambda_d}}$, com $S_{\lambda_1}(x) > 0$, $R_{1_{\lambda_2^0}}(x) > 0$, $R_{2_{\lambda_3^0}}(x) > 0$ e $R_{d_{\lambda_d}}(x) > 0$ para $x > a/2$, tais que, para toda

$$\phi^0 = \begin{bmatrix} \phi_1^0 \\ \phi_2^0 \\ \phi_3^0 \\ \phi_4^0 \end{bmatrix} \dot{\in} \mathbb{X}^4, \text{ temos } \forall\ t \geq 0,$$

$$e^{\alpha_1 t}\phi^0 = \begin{bmatrix} e^{\lambda_1 t} C_1^0(\phi_1^0)\ S_{\lambda_1}(x) \\ e^{\lambda_2^0 t} C_2^0(\phi_1^0,\ \phi_2^0)\ R_{1_{\lambda_2^0}}(x) \\ e^{\lambda_3^0 t} C_3^0(\phi_1^0,\ \phi_3^0)\ R_{2_{\lambda_3^0}}(x) \\ e^{\lambda_d t} C_4^0(\phi^0)\ R_{d_{\lambda_d}}(x) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} z_1^0(t,\phi_1^0) \\ z_2^0(t,\phi_1^0,\ \phi_2^0) \\ z_3^0(t,\ \phi_1^0,\ \phi_3^0) \\ z_4^0(t,\phi^0) \end{bmatrix}$$

Prova: Dada $\dot{\phi}^0 \in \mathbb{X}^4$, então,

$$\dot{\phi}^0 = C_4^0(\phi^0)\begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ R_{d_{\lambda_d}} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \phi_1^0 \\ \phi_2^0 \\ \phi_3^0 \\ \phi_4^0 - C_4^0(\phi^0)\, R_{d_{\lambda_d}} \end{bmatrix}$$

Logo,

$$e^{\alpha_1 t}\, \phi^0 = e^{\lambda_d t}\, C_4^0(\phi^0)\begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ R_{d_{\lambda_d}} \end{bmatrix} + e^{\alpha_1 t}\, (I - P)\, \phi^0$$

onde

$$e^{\alpha_1 t}\, (I - P)\, \phi^0 = \begin{bmatrix} e^{A_1 t}\, \phi_1^0 \\ e^{A_2 t}\, \phi_2^0 + H_2\, e^{A_1 t}\, \phi_1^0 \\ e^{A_3 t}\, \phi_3^0 + H_3\, e^{A_1 t}\, \phi_1^0 \\ 0 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ \left[e^{\alpha_1 t}\, (I - P)\, \phi^0 \right]_4 \end{bmatrix},$$

com

$$\left[e^{\alpha_1 t} (I - P)\, \phi^0 \right]_4 = L\, e^{A_2 t}\, \phi_2^0 + H_4\, e^{A_3 t}\, \phi_3^0 + e^{A_4 t}\left(\phi_4^0 - C_4^0(\phi^0)\, R_{d_{\lambda_d}}\right).$$

Pelo fato de $\lambda_d^1 < \lambda_d^3 < \lambda_d^2 < \lambda_d$, então,

$$\cdot \lim_{t\to\infty} e^{-\lambda_d t} \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ \left[e^{a_1 t} (I - P)\, \phi^0 \right]_4 \end{bmatrix} = 0$$

Vamos estudar a matriz $\begin{bmatrix} e^{a_1^{(3)} t} \phi_0^{(3)} \\ 0 \end{bmatrix}$, tal que $e^{a_1^{(3)} t} \phi_0^{(3)}$ é a submatriz $\begin{bmatrix} e^{A_1 t}\, \phi_1^0 \\ e^{A_2 t}\, \phi_2^0 + H_2\, e^{A_1 t}\, \phi_1^0 \\ e^{A_3 t}\, \phi_3^0 + H_3\, e^{A_1 t}\, \phi_1^0 \end{bmatrix}$. Seja $u = \begin{bmatrix} \phi_0^{(3)} \\ 0 \end{bmatrix}$, logo,

$$u = C_2^0(\phi_1^0, \phi_2^0) \begin{bmatrix} 0 \\ R_{1\lambda_2^0} \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \phi_1^0 \\ \phi_2^0 - C_2(\phi_1^0, \phi_2^0)\, R_{1\lambda_2^0} \\ \phi_3^0 \\ 0 \end{bmatrix} \qquad \text{e}$$

$$\begin{bmatrix} e^{a_1^{(3)} t} \phi_0^{(3)} \\ 0 \end{bmatrix} = C_2^0(\phi_1^0, \phi_2^0)\, e^{\lambda_2^0 t} \begin{bmatrix} 0 \\ R_{1\lambda_2^0} \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} e^{a_1^{(3)} t} (I - P^{(3)})\, \phi_0^{(3)} \\ 0 \end{bmatrix}.$$

Assim,

$$\begin{bmatrix} e^{a_1^{(3)} t} (I - P^{(3)})\, \phi_0^{(3)} \\ 0 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} e^{A_1 t}\, \phi_1^0 \\ H_2\, e^{A_1 t}\, \phi_1^0 + e^{A_2 t} \left(\phi_2^0 - C_2^0(\phi_1^0, \phi_2^0)\, R_{1_{\lambda_2^0}} \right) \\ H_3\, e^{A_1 t}\, \phi_1^0 + e^{A_3 t}\, \phi_3^0 \\ 0 \end{bmatrix} =$$

$$= \begin{bmatrix} e^{A_1 t}\, \phi_1^0 \\ 0 \\ H_3\, e^{A_1 t}\, \phi_1^0 + e^{A_3 t}\, \phi_3^0 \\ 0 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 \\ \left[e^{a_1 t} (I - P)\, \phi^0 \right]_2 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix},$$

com

$$\left[e^{a_1 t} (I - P)\, \phi^0 \right]_2 = H_2\, e^{A_1 t}\, \phi_1^0 + e^{A_2 t} \left(\phi_2^0 - C_2^0(\phi_1^0, \phi_2^0)\, R_{1_{\lambda_2^0}} \right),$$

$$C_2^0(\phi_1^0, \phi_2^0) = \frac{1}{(1-\alpha)\, \Pi_4'(\lambda_2^0)} \left\{ \frac{-\alpha\, \Pi_F(\lambda_2^0)\, \zeta_1^0(\lambda_2^0, \phi_1^0)}{\left[(1-2\alpha)\Pi_f(\lambda_2^0) - 1 \right]} + \zeta_2^0(\lambda_2^0, \phi_1^0, \phi_2^0) \right\},$$

$$R_{1_{\lambda_2^0}}(x) = \begin{cases} e^{-\lambda_2^0 [G(x) - G(1/2)]}, & x \in [1/2,\ 1] \\ (1-\alpha)\, e^{-\lambda_2^0 [G(x) - G(1/2)]}\, \Pi_f(\lambda_2^0, x), & x \in [a/2,\ 1/2] \end{cases}$$

e tal que $\lim_{t\to\infty} e^{-\lambda_2^0 t} \begin{bmatrix} 0 \\ \left[e^{a_1 t}(I - P)\,\phi^0 \right]_2 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} = 0.$

Falta estudar agora $\begin{bmatrix} e^{a_1^{(2)} t}\,\phi_0^{(2)} \\ 0 \end{bmatrix}$, onde $e^{a_1^{(2)} t}\,\phi_0^{(2)}$ é a submatriz

$\begin{bmatrix} e^{A_1 t}\,\phi_1^0 \\ 0 \\ e^{A_3 t}\,\phi_3^0 + H_3\, e^{A_1 t}\,\phi_1^0 \end{bmatrix}$. Seja $v = \begin{bmatrix} \phi_0^{(2)} \\ 0 \end{bmatrix}$ e daí,

$$v = C_3^0(\phi_1^0,\phi_3^0) \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ R_{2\lambda_3^0} \\ 0 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \phi_1^0 \\ 0 \\ \phi_3^0 - C_3^0(\phi_1^0,\phi_3^0) R_{2\lambda_3^0} \\ 0 \end{bmatrix} \qquad \text{e}$$

$$\begin{bmatrix} e^{a_1^{(2)} t}\,\phi_0^{(2)} \\ 0 \end{bmatrix} = C_3^0(\phi_1^0,\phi_3^0)\, e^{\lambda_3^0 t} \begin{bmatrix} 0 \\ R_{2\lambda_3^0} \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} e^{a_1^{(2)} t}\,(I - P^{(2)})\,\phi_0^{(2)} \\ 0 \end{bmatrix}.$$

Logo,

$$\begin{bmatrix} e^{a_1^{(2)}t}(I - P^{(2)})\ \phi_0^{(2)} \\ 0 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} e^{A_1 t}\ \phi_1^0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ \left[e^{a_1 t}(I - P)\ \phi^0 \right]_3 \\ 0 \end{bmatrix}$$

com

$$\left[e^{a_1 t}(I - P)\ \phi^0 \right]_3 = H_3\ e^{A_1 t}\ \phi_1^0 + e^{A_3 t}\left(\phi_3^0 - C_3^0(\phi_1^0,\phi_3^0)\ R_{2_{\lambda_3^0}} \right),$$

$$C_3^0(\phi_1^0,\phi_3^0) = \frac{1}{(1-\alpha)\ \Pi_f'(\lambda_3^0)}\left\{ \frac{-\ \alpha\ \Pi_f(\lambda_3^0)\ \zeta_1^0(\lambda_3^0,\phi_1^0)}{\left[(1-2\alpha)\Pi_f(\lambda_3^0)-1\right]} + \zeta_3^0(\lambda_3^0,\phi_1^0,\phi_3^0) \right\},$$

$$R_{2_{\lambda_3^0}}(x) = \begin{cases} e^{-\lambda_3^0\,[G(x)-G(1/2)]}, & x \in [1/2,\ 1] \\ (1-\alpha)\ e^{-\lambda_3^0\,[G(x)-G(1/2)]}\ \ \Pi_4(\lambda_2^0,x), & x \in [a/2,\ 1/2] \end{cases}$$

e tal que $\lim_{t\to\infty} e^{-\lambda_3^0\, t}\begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ \left[e^{a_1 t}(I - P)\ \phi^0 \right]_3 \\ 0 \end{bmatrix} = 0.$

Finalmente, para analisarmos a matriz $\begin{bmatrix} e^{A_1 t}\phi_1^0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$ basta observarmos que $e^{A_1 t}\phi_1^0 = C_1^0(\phi_1^0)\, e^{\lambda_1 t}\, S_{\lambda_1} + e^{A_1 t}\left(\phi_1^0 - C_1^0(\phi_1^0)\, S_{\lambda_1}\right)$ com

$$\lim_{t\to\infty}\left\{ e^{-\lambda_1 t}\left[e^{A_1 t}\left(\phi_1^0 - C_1^0(\phi_1^0)\, S_{\lambda_1}\right)\right]\right\} = 0,$$

$$C_1^0(\phi_1^0) = \frac{1}{(1-2\alpha)\,\dot{\Pi}_f'(\lambda_1)}\,\zeta_1^0(\lambda_1,\phi_1^0)\ ,$$

$$S_{\lambda_1}(x) = \begin{cases} e^{-\lambda_1\,[G(x)-G(1/2)]}\ , & x \in [1/2,\ 1] \\ (1-2\alpha)\, e^{-\lambda_1\,[G(x)-G(1/2)]}\ \Pi_f(\lambda_1,x)\ , & x \in [a/2,\ 1/2] \end{cases}$$

Portanto,

$$e^{a_1 t}\phi^0 = \begin{bmatrix} e^{\lambda_1 t} C_1^0(\phi_1^0)\ S_{\lambda_1}(x) \\ e^{\lambda_2^0 t} C_2^0(\phi_1^0,\ \phi_2^0)\ R_{1\lambda_2^0}(x) \\ e^{\lambda_3^0 t} C_3^0(\phi_1^0,\ \phi_3^0)\ R_{2\lambda_3^0}(x) \\ e^{\lambda_d t} C_4^0(\phi^0)\ R_{d\lambda_d}(x) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} z_1^0(t,\phi_1^0) \\ z_2^0(t,\phi_1^0,\ \phi_2^0) \\ z_3^0(t,\ \phi_1^0,\ \phi_3^0) \\ z_4^0(t,\phi^0) \end{bmatrix}$$

com

$$\lim_{t\to\infty}\begin{bmatrix} e^{-\lambda_1 t}\ S_{\lambda_1}(x)\ z_1^0(t,\phi_1^0) \\ e^{-\lambda_2^0 t}\ R_{1\lambda_2^0}(x)\ z_2^0(t,\phi_1^0,\ \phi_2^0) \\ e^{-\lambda_3^0 t}\ R_{2\lambda_3^0}(x)\ z_3^0(t,\ \phi_1^0,\ \phi_3^0) \\ e^{-\lambda_d t}\ R_{d\lambda_d}(x)\ z_4^0(t,\phi^0) \end{bmatrix} = 0 \text{ e onde}$$

$$z_1^0(t,\phi_1^0) = e^{A_1 t}\left(\phi_1^0 - C_1^0(\phi_1^0)\, S_{\lambda_1}\right),$$

$$z_2^0(t,\phi_1^0,\phi_2^0) = H_2\, e^{A_1 t}\, \phi_1^0 + e^{A_2 t}\left(\phi_2^0 - C_2^0(\phi_1^0,\phi_2^0)\, R_{1_{\lambda_2^0}}\right),$$

$$z_3^0(t,\phi_1^0,\phi_3^0) = H_3\, e^{A_1 t}\, \phi_1^0 + e^{A_3 t}\left(\phi_3^0 - C_3^0(\phi_1^0,\phi_3^0)\, R_{2_{\lambda_3^0}}\right) \quad \text{e}$$

$$z_4^0(t,\phi^0) = L\, e^{A_2 t}\, \phi_2^0 + H_4\, e^{A_3 t}\, \phi_3^0 + e^{A_4 t}\left(\phi_4^0 - C_4^0(\phi^0)\, R_{d_{\lambda_d}}\right)$$

2º caso: $\left\{S,\ R_1,\ \ R_2,\ \ R_d\right\}_2$

Neste caso, vamos decompor o espaço $\mathbb{X}^4$ como:

$$\mathbb{X}^4 = \mathrm{Ker}\left(a_2 - \lambda_d I\right) \oplus \mathrm{Im}\left(a_2 - \lambda_d I\right)$$

Aqui também o núcleo é um subespaço unidimensional gerado por $U^2_{\lambda_d}$ e

$$\mathrm{Ker}\left(a_2 - \lambda_d I\right) = P\, \mathbb{X}^4,$$

com P sendo a projeção espectral. A projeção é dada por:

$$PU = C_4^1(U)\begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ R_{d_{\lambda_d}} \end{bmatrix},$$

onde

$$C_4^1(U) = \frac{1}{\Pi_4'(\lambda_d)}\left\{\frac{-\alpha\, \Pi_F(\lambda_d)\left(-\Pi_f(\lambda_d) - 1 + 2(1-\alpha)\Pi_f(\lambda_d)\right)\zeta_1^1(\lambda_d,\bar{f}_1)}{\left((1-2\alpha)\,\Pi_f(\lambda_d) - 1\right)\left((1-\alpha)\,\Pi_f(\lambda_d) - 1\right)}\right. +$$

$$+\frac{\left(-\alpha\,\Pi_F(\lambda_d)\,\zeta_2^1(\lambda_d,\overline{f}_1,\overline{f}_2)\right)}{\left((1-\alpha)\,\Pi_f(\lambda_d)-1\right)}+\zeta_3^0(\lambda_d,\overline{f}_1,\overline{f}_3)+\zeta_4^1(\lambda_d,\overline{f}_2,\overline{f}_3,\overline{f}_4)\Bigg\}$$

O comportamento assintótico, para este caso, pode ser enunciado pelo teorema abaixo:

Teorema de Distribuição Estável [Leckar]: Sejam α, a, constantes reais fixas, com $0 < \alpha < 1$, e $1/2 \le a < 1$ e suponhamos que $g(2x) < 2g(x)$, $\forall\ x \in [a/2,\ 1/2]$. Então, existem constantes reais $\lambda_1 < \lambda_2^1 < \lambda_3^1 < \lambda_d$ e funções não-negativas S_{λ_1}, $R_{1_{\lambda_2^1}}$, $R_{2_{\lambda_3^1}}$ e $R_{d_{\lambda_d}}$, com $S_{\lambda_1}(x) > 0$, $R_{1_{\lambda_2^1}}(x) > 0$, $R_{2_{\lambda_3^1}}(x) > 0$ e $R_{d_{\lambda_d}}(x) > 0$ para $x > a/2$, tais que, para toda $\phi^1 = \begin{bmatrix} \phi_1^1 \\ \phi_2^1 \\ \phi_3^1 \\ \phi_4^1 \end{bmatrix} \in \mathbb{X}^4$, temos $\forall\ s \ge 0$, $s = t - T$, $T > 0$ fixo,

$$e^{\alpha_2 s}\phi^1 = \begin{bmatrix} e^{\lambda_1 s} & C_1^1(\phi_1^1)\ S_{\lambda_1}(x) \\ e^{\lambda_2^1 s} & C_2^1(\phi_1^1,\ \phi_2^1)\ R_{1_{\lambda_2^1}}(x) \\ e^{\lambda_3^1 s} & C_3^1(\phi_1^1,\ \phi_3^1)\ R_{2_{\lambda_3^1}}(x) \\ e^{\lambda_d s} & C_4^1(\phi^1)\ R_{d_{\lambda_d}}(x) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} z_1^1(s,\phi_1^1) \\ z_2^1(s,\phi_1^1,\ \phi_2^1) \\ z_3^1(s,\phi_1^1,\ \phi_3^1) \\ z_4^1(s,\phi^1) \end{bmatrix}.$$

Prova: Dada $\phi^1 \in \mathbb{X}^4$, então

$$\phi^1 = C_4^1(\phi^1)\begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ R_{d_{\lambda_d}} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \phi_1^1 \\ \phi_2^1 \\ \phi_3^1 \\ \phi_4^1 \quad - C_4^1(\phi^1).\, R_{d_{\lambda_d}} \end{bmatrix}$$

e daí,

$$e^{\alpha_2 s}\ \phi^1 = C_4^1(\phi^1)\begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ R_{d_{\lambda_d}} \end{bmatrix} + e^{\alpha_2 s}\ (I - P)\ \phi^1$$

Mas,

$$e^{\alpha_2 s}\ (I - P)\ \phi^1 = \begin{bmatrix} e^{A_1 s}\ \phi_1^1 \\ e^{\overline{A}_2 s}\ \phi_2^1 + \overline{H}_2\ e^{A_1 s}\ \phi_1^1 \\ e^{\overline{A}_3 s}\ \phi_3^1 + \overline{H}_3\ e^{A_1 s}\ \phi_1^1 \\ 0 \end{bmatrix} +$$

$$+\begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ \left[\ e^{\alpha_2 s}\ (I - P)\ \phi^1\ \right]_4 \end{bmatrix},$$

onde

$$\left[e^{a_2 s}(I - P)\,\phi^1 \right]_4 = \overline{L}\, e^{\overline{A}_2 s}\,\phi_2^1 + \overline{H}_4\, e^{\overline{A}_3 s}\,\phi_3^1 + e^{A_4 s}\left(\phi_4^1 - C_4^1(\phi^1)\, R_{d_{\lambda_d}}\right).$$

O autovalor dominante é λ_d, e portanto,

$$\lim_{t\to\infty} e^{-\lambda_d s}\begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ \left[e^{a_2 s}\,(I - P)\,\phi^1 \right]_4 \end{bmatrix} = 0$$

Vamos ver o que acontece com a matriz $\begin{bmatrix} e^{a_2^{(3)} s}\,\phi_1^{(3)} \\ 0 \end{bmatrix}$, onde

$e^{a_2^{(3)} s}\,\phi_1^{(3)}$ é a submatriz $\begin{bmatrix} e^{A_1 s}\,\phi_1^1 \\ e^{\overline{A}_2 s}\,\phi_2^1 + \overline{H}_2 e^{A_1 s}\,\phi_1^1 \\ e^{\overline{A}_3 s}\,\phi_3^1 + \overline{H}_3 e^{A_1 s}\,\phi_1^1 \end{bmatrix}$.

Tomemos $u = \begin{bmatrix} \phi_1^{(3)} \\ 0 \end{bmatrix}$ e então, como $\lambda_1 < \lambda_2^1 < \lambda_3^1$

$$u = C_3^1(\phi_1^1,\phi_3^1)\begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ R_{2\lambda_3^1} \\ 0 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \phi_1^1 \\ \phi_2^1 \\ \phi_3^1 - C_3^1(\phi_1^1,\phi_3^1)\, R_{2\lambda_3^1} \\ 0 \end{bmatrix} \qquad \text{e}$$

$$\begin{bmatrix} e^{a_2^{(3)}s}\phi_1^{(3)} \\ 0 \end{bmatrix} = C_3^1(\phi_1^1,\phi_3^1)\; e^{\lambda_3^1 s}\begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ R_{2\lambda_3^1} \\ 0 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} e^{a_2^{(3)}s}(I - P^{(3)})\;\phi_1^{(3)} \\ 0 \end{bmatrix}$$

Logo,

$$\begin{bmatrix} e^{a_2^{(3)}s}(I - P^{(3)})\;\phi_1^{(3)} \\ 0 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} e^{A_1 s}\;\phi_1^1 \\ \overline{H}_2\; e^{A_1 s}\;\phi_1^1 + e^{\overline{A}_2 s}\;\phi_2^1 \\ \overline{H}_3\; e^{A_1 s}\;\phi_1^1 + e^{\overline{A}_3}\left(\phi_3^1 - C_3^1(\phi_1^1,\phi_3^1)\; R_{2\lambda_3^1}\right) \\ 0 \end{bmatrix} =$$

$$= \begin{bmatrix} e^{A_1 s}\;\phi_1^1 \\ \overline{H}_2\, e^{A_1 s}\;\phi_1^1 + e^{\overline{A}_2 s}\;\phi_2^1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ \left[e^{a_2 s}\;(I - P)\;\phi^1 \right]_3 \\ 0 \end{bmatrix},$$

com

$$\left[e^{a_2 s}\;(I - P)\;\phi^1 \right]_3 = \overline{H}_3\; e^{A_1 s}\;\phi_1^1 + e^{\overline{A}_3 s}\left(\phi_3^1 - C_3^1(\phi_1^1,\phi_3^1)\; R_{2\lambda_3^1}\right),$$

$$C_3^1(\phi_1^1,\phi_3^1) = \frac{1}{(1-\alpha)\;\Pi_4'(\lambda_3^1)}\left\{ \frac{-\;\alpha\;\Pi_F(\lambda_3^1)\;\zeta_1^1(\lambda_3^1,\phi_1^1)}{\left[(1-2\alpha)\Pi_f(\lambda_3^1)-1\right]} + \zeta_3^0(\lambda_3^1,\phi_1^1,\phi_3^1)\right\},$$

$$R_{2_{\lambda_3^1}}(x) = \begin{cases} e^{-\lambda_3^1 [G(x)-G(1/2)]}, & x \in [1/2,\ 1] \\ (1-\alpha)\, e^{-\lambda_3^1 [G(x)-G(1/2)]} \quad \Pi_f(\lambda_3^1, x), & x \in [a/2,\ 1/2] \end{cases}$$

e tal que $\lim\limits_{t\to\infty} e^{-\lambda_3^1 s} \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ \left[e^{\alpha_2 s}(I - P)\, \phi^1 \right]_3 \\ 0 \end{bmatrix} = 0.$

Vejamos agora a matriz $\begin{bmatrix} e^{\alpha_2^{(2)} s} \quad \phi_1^{(2)} \end{bmatrix}$, onde $e^{\alpha_2^{(2)} s} \quad \phi_1^{(2)}$ é a submatriz $\begin{bmatrix} e^{A_1 s}\, \phi_1^1 \\ e^{\tilde{A}_2 s}\, \phi_2^1 + \overline{H}_2 e^{A_1 s}\, \phi_1^1 \\ 0 \end{bmatrix}$. Como sabemos, $\lambda_1 < \lambda_2^1$. Tomando

$$v = \begin{bmatrix} \phi_1^{(3)} \\ 0 \end{bmatrix},$$

$$v = C_2^1(\phi_1^1, \phi_2^1) \begin{bmatrix} 0 \\ R_{1_{\lambda_2^1}} \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \phi_1^1 \\ \phi_2^1 - C_2^1(\phi_1^1, \phi_2^1)\, R_{1_{\lambda_2^1}} \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \qquad \text{e}$$

$$\begin{bmatrix} e^{\mathcal{A}_2^{(2)} s}\,\phi_1^{(2)} \\ 0 \end{bmatrix} = C_2^1(\phi_1^1,\phi_2^1)\, e^{\lambda_2^1 s} \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ R_{1\lambda_2^1} \\ 0 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} e^{\mathcal{A}_2^{(2)} s}\,(I - P^{(2)})\,\phi_1^{(2)} \\ 0 \end{bmatrix}.$$

Logo,

$$\begin{bmatrix} e^{\mathcal{A}_2^{(2)} s}\,(I - P^{(2)})\,\phi_1^{(2)} \\ 0 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} e^{A_1 s}\,\phi_1^1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 \\ \left[e^{\mathcal{A}_2 s}(I - P)\,\phi^1 \right]_2 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad \text{com}$$

$$\left[e^{\mathcal{A}_2 s}\,(I - P)\,\phi^1 \right]_2 = \overline{H}_2\, e^{A_1 s}\,\phi_1^1 + e^{\overline{A}_2 s}\left(\phi_2^1 - C_2^1(\phi_1^1,\phi_2^1)\, R_{1\lambda_2^1}\right),$$

$$C_2^1(\phi_1^1,\phi_2^1) = \frac{1}{(1-\alpha)\,\Pi_f'(\lambda_2^1)} \left\{ \frac{-\,\alpha\,\Pi_f(\lambda_2^1)\,\zeta_1^1(\lambda_2^1,\phi_1^1)}{\left[(1-2\alpha)\Pi_f(\lambda_2^1)-1\right]} + \zeta_2^0(\lambda_2^1,\phi_1^1,\phi_2^1) \right\},$$

$$R_{1\lambda_2^1}(x) = \begin{cases} e^{-\lambda_2^1\,[G(x)-G(1/2)]}\,, & x \in [1/2,\ 1] \\ (1-\alpha)\, e^{-\lambda_2^1\,[G(x)-G(1/2)]}\ \Pi_f(\lambda_2^1,x)\,, & x \in [a/2,\ 1/2] \end{cases}$$

$$\text{é tal que } \lim_{t\to\infty} e^{-\lambda_2^1 s} \begin{bmatrix} 0 \\ \left[e^{\mathcal{A}_2 s}(I - P)\,\phi^1 \right]_2 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} = 0.$$

Por último, para a matriz $\begin{bmatrix} e^{A_1 t}\phi_1^0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$ temos

$$e^{A_1 s}\phi_1^1 = C_1^1(\phi_1^1)\, e^{\lambda_1 s} S_{\lambda_1} + e^{A_1 s}\left(\phi_1^1 - C_1^1(\phi_1^1)\, S_{\lambda_1}\right) \text{ com}$$

$$\lim_{t\to\infty}\left\{ e^{-\lambda_1 s}\left[e^{A_1 s}\left(\phi_1^1 - C_1^1(\phi_1^1)\, S_{\lambda_1}\right)\right]\right\} = 0,$$

$$C_1^1(\phi_1^1) = \frac{1}{(1-2\alpha)\,\Pi_f'(\lambda_1)}\,\zeta_1^1(\lambda_1,\phi_1^1) ,$$

$$S_{\lambda_1}(x) = \begin{cases} e^{-\lambda_1 [G(x)-G(1/2)]}, & x \in [1/2, 1] \\ (1-2\alpha)\, e^{-\lambda_1 [G(x)-G(1/2)]}\;\Pi_f(\lambda_1,x) , & x \in [a/2, 1/2] \end{cases}$$

Portanto,

$$e^{a_2 s}\phi^1 = \begin{bmatrix} e^{\lambda_1 s} C_1^1(\phi_1^1)\, S_{\lambda_1}(x) \\ e^{\lambda_2^1 s} C_2^1(\phi_1^1,\ \phi_2^1)\, R_{1\lambda_2^1}(x) \\ e^{\lambda_3^1 s} C_3^1(\phi_1^1,\ \phi_3^1)\, R_{2\lambda_3^0}(x) \\ e^{\lambda_d s} C_4^1(\phi^1)\, R_{d\lambda_d}(x) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} z_1^1(s,\phi_1^1) \\ z_2^1(s,\phi_1^1,\ \phi_2^1) \\ z_3^1(s,\ \phi_1^1,\ \phi_3^1) \\ z_4^1(s,\phi^1) \end{bmatrix}$$

com

$$\lim_{t\to\infty}\begin{bmatrix} e^{-\lambda_1 s}\ S_{\lambda_1}(x)\ \ z_1^1(s,\phi_1^1) \\ e^{-\lambda_2^1 t}\ R_{1_{\lambda_2^0}}(x)\ z_2^1(s,\phi_1^1,\ \phi_2^1) \\ e^{-\lambda_3^1 t}\ R_{2_{\lambda_3^0}}(x)\ z_3^1(s,\ \phi_1^1,\ \phi_3^1) \\ e^{-\lambda_d s}\ R_{d_{\lambda_d}}(x)\ z_4^1(s,\phi^1) \end{bmatrix} = 0 \text{ e onde}$$

$$z_1^1(s,\phi_1^1) = e^{A_1 s}\cdot\left(\phi_1^1 - C_1^1(\phi_1^1)\ S_{\lambda_1}\right),$$

$$z_2^1(s,\phi_1^1,\phi_2^1) = H_2\ e^{A_1 s}\ \phi_1^1 + e^{A_2 s}\left(\phi_2^1 - C_2^1(\phi_1^1,\phi_2^1)\ R_{1_{\lambda_2^1}}\right),$$

$$z_3^1(s,\phi_1^1,\phi_3^1) = H_3\ e^{A_1 s}\ \phi_1^1 + e^{A_3 s}\left(\phi_3^1 - C_3^1(\phi_1^1,\phi_3^1)\ R_{2_{\lambda_3^1}}\right) \text{ e}$$

$$z_4^1(s,\phi^1) = L\ e^{A_2 s}\ \phi_2^1 + H_4\ e^{A_3 s}\ \phi_3^1 + e^{A_4 s}\left(\phi_4^1 - C_4^1(\phi^1)\ R_{d_{\lambda_d}}\right)$$

Portanto, tanto no caso 1 quanto no caso 2 o tumor tende a se tornar todo resistente, não importando qual fármaco age.

CONCLUSÕES

No capítulo 1, estudamos um modelo baseado no modelo estudado por Diekmann et al. [10], para uma população de células com estrutura de tamanho e que se reproduzem por fissão em duas partes iguais. Foram verificadas existência e unicidade de uma solução da Equação de Balanço, associando a ela um Problema Abstrato de Cauchy. Além disso, foi mostrado que o operador desse problema de Cauchy gera um semigrupo fortemente contínuo, e usando a compacidade do semigrupo, foram estabelecidas relações entre o espectro do semigrupo e o espectro do operador. Vimos a importância da função de crescimento $g(x)$, pois caso satisfaça $g(2x) < < 2g(x)$, $x \in [a/2, 1/2]$, foi mostrada a existência de um autovalor dominante e mais, a existência de uma Distribuição de Tamanho Estável.

Tendo em vista a existência de fármacos fase-específicos, onde o tratamento só é eficaz em uma determinada fase de crescimento da célula, então Vendite [32] adaptou o modelo estudado por Bell e Anderson [2], que consistia em um modelo de crescimento de uma população com estrutura de tamanho e também com estrutura de idade, e as técnicas da Teoria de Semigrupos e análise espectral, para estudar a dinâmica de populações de células tumorais sujeitas a uma terapia anti-blástica que faz uso de somente um fármaco.

Mas como as células tumorais estão sujeitas a mutações espontâneas, essas mutações podem induzí-las à fármaco-resistência, influenciando diretamente na eficácia do tratamento. De acordo com Vendite [32], a partir de um certo tempo, o clone celular resistente não responde mais ao tratamento e o tumor retoma o crescimento até o momento em que esteja todo resistente. Por isso, surge a necessidade de se incorporar ao tratamento mais um fármaco capaz de destruir o resíduo tumoral resistente ao fármaco anteriormente usado.

No capítulo 2, foi feito um estudo da população antes do início da terapia com dois fármacos aplicados alternadamente, visando o comportamento das subpopulações resistentes e sensíveis sem a presença dos fármacos. Usamos também a Teoria de Semigrupos e análise espectral, para o estudo do comportamento assintótico das soluções e o resultado mais importante que encontramos foi que, quando $g(2x) < 2g(x)$, cada subpopulação do tumor possui um autovalor dominante associado e, conseqüentemente, existe uma Distribuição de Tamanho Estável. Para o sistema verificamos também a existência de um autovalor dominante (no caso, associado à subpopulação das células duplamente resistentes) que leva a população toda a uma Distribuição de Tamanho Estável conforme o tempo aumenta.

Finalmente, estudamos o período de terapia no capítulo 3, e para este caso, não foi possível adaptarmos as técnicas usadas anteriormente, pois não obtivemos mais Semigrupos, mas sim, Operadores de Evolução. Vimos que todas as subpopulações do tumor possuem seus autovalores dominantes, mas no caso das células resistentes 1 e resistentes 2, seus autovalores não se comportaram da mesma maneira para todo tempo $t \geq 0$. Esse fato é muito importante, pois, através dele pudemos verificar que as células resistentes ao fármaco 1 e as células resistentes ao fármaco 2 não são estáveis assintoticamente. Já as subpopulações das células sensíveis e as das células duplamente resistentes apresentam Distribuições de Tamanho Estáveis, pois, conforme os fármacos foram alternados, seus autovalores permaneceram os mesmos, independente do fármaco.

Então, como o autovalor dominante das células duplamente resistentes é o autovalor dominante do sistema todo, basta estudarmos separadamente a ação de cada fármaco aplicado. Em seguida, foram enunciados e demonstrados os Teoremas da Distribuição Estável em ambos os casos.

Os modelos estudados neste trabalho indicam como o programa terapêutico a ser empregado pode influenciar no sucesso do tratamento anti-blástico. Através da análise assintótica das soluções, podemos dizer que um tumor pode perder totalmente sua sensibilidade aos fármacos usados na terapia após diversas aplicações. Assim, deve existir um tempo crítico de aplicação, e o conhecimento deste tempo crítico pode ser muito útil para se suspender um tratamento que não faz mais efeito e passar a um outro mais eficiente.

Além disso, podemos concluir que existe não só uma resistência espontânea, mas também uma resistência temporária induzida, devido ao não sincronismo do fármaco e a fase de tamanho em que se encontram as células.

Uma das dificuldades em se realizar testes usando os modelos propostos no nosso trabalho, surge ao se tentar encontrar experimentalmente valores para as taxas de crescimento $g(x)$, para as taxas de mortalidade $\mu(x)$ ou mesmo para as taxas de reprodução $b(x)$. Assim, torna-se muito difícil comparar os resultados experimentais obtidos em um tratamento, com os resultados teóricos

Em sua tese de doutorado, Leckar [20] estuda mais detalhadamente as situações onde a terapia é feita usando-se dois fármacos anti-blásticos continuamente e sujeitos a impulsos, e o que acontece quando se usam fármacos de ação instantânea na terapia. Ele considera as taxas de destruição e as taxas de mutação das células distintas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] D. S. ALBERTS and D. W. GOLDE (1974):

"DNA synthesis in multiple myleoma cells following cell cicle non especific chemotherapy", Cancer Res., 34, pp.2911–2914.

[2] G. I. BELL and E. C. ANDERSON (1967):

"Cell growth and division I. A mathematical model with applications to cell volume distributions in mammalian suspension cultures", Biophys. J., 7, pp.329–351.

[3] G. I. BELL (1968):

"Cell growth and division III. Condition for balanced exponential growth in a mathematical model", Biophys. J., 8, pp.431–444.

[4] G. BONADONNA and G. DELLA CUNA ROBUSTELLI (1983):

"Manuale di Oncologia Medica", Masson.

[5] G. BONADONNA (1982):

"Chemotherapy strategies to improve the control of Hodgkin's disease: The Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture", Cancer Res., 42, pp.4309–4320.

[6] G. B. CLEMENT (1975):

"Selection of biochemically variant in some case mutant mammalian cells in culture", Adv. Cancer Res., 21, pp.273–390.

[7] V. T. DE VITA and P. S. SCHEIN (1973):

"The use of drugs in combinations for the treatment of cancer; Rationale and results", Engl. J. Med., 283 (19), pp. 998–1006.

[8] V. T. DE VITA and R. C. YOUNG JR. (1975):

"Combination of single agent chemotherapy a review of the basis for selection of drug treatment of cancer", Cancer, 35, pp.98–110.

[9] V. T. DE VITA (1983):
"The relationship between tumor mass and resistence to chemotherapy: implications for surgical adjuvant treatment of cancer", Cancer, 51, pp.1209-1220.

[10] O. DIEKMANN, H. J. A. M. HEIJMANS and H. R. THIEME (1984):
"On the stability of the cell size distribution", J. Math. Biol., 19, pp.227-248.

[11] N. DUNFORD and J. T. SCHWARTZ (1958):
"Linear Operator I", Interscience, New York.

[12] A. G. FREDRICKSON, D. RAMKRISHNA and H. M. TSUCHIYA (1967):
"Statistics and dynamics of procariotic cell populations", Math. Biosc., 1, pp.327-374.

[13] J. H. GOLDIE, A. J. COLDMAN and G. A. GUDAUSKAS (1982):
"Razionale for the use of alternating non cross resistant chemotherapy", Cancer Treatment Reports, 66, pp.439-445.

[14] L. HAKANSSON and C. TROPE (1974):
"On the presence within tumours of clones that differ in sensivity to cytostatic drugs", Acta Pathol. Microb. Scand. Section A, 82, pp.35-40.

[15] J. K. HALE (1977):
"Theory functional differential equations", Berlin - Heidelberg - New York. Springer - Verlag.

[16] T. C. HALL (1977):
"Prediction of responses to therapy and mechanisms of resistance", Sem. Oncol., 4, pp.193-202.

[17] M. HARRIS (1981):
"Mutation rates in cells at different ploidy levels", J. Cells Physiol. 78, pp.177-184.

[18] H. J. A. M. HEIJMANS (1985):
"Dynamics of structured populations", PhD Thesis, University of Amsterdan.

[19] G. H. HEPPENER (1978):
"Heterogeneity in drug sensivity among tumor cell subpopulations of a single mammary tumor", Cancer Res., 38, pp. 3758-3763.

[20] H. F. LECKAR (em preparação):
"Sobre a Estabilidade da Distribuição de Tamanho das Células Tumorais, Submetidas à Ação Contínua ou Impulsiva de Fármacos Anti-Blásticos e o Problema da Resistência Celular", Tese de Doutorado, IMECC, UNICAMP.

[21] R. D. NUSSBAUM (1970):
"The radius of the essential spectrum", Duke Math. J., 38, pp.473-478.

[22] A. PAZY (1983):
"Semigroups of Linear Operators and Applications to Partial Differential Equations", Springer, New York.

[23] A. M. SAMOILENKO and N. A. PERESTYUK (1977):
"The stability of solutions of differential equations with instantaneous variations", Differentsial'nye Uravneya, 13, 11, pp.1981-1992.

[24] W. SCHAPPACHER (1982):
"Assymptotic behaviour of linear semigroups", Sem. Math. Bari.

[25] J. W. SINKO and W. STREIFER (1971):
"A model for populations reproducing by fission", Ecology, 52, 330-335.

[26] H. E. SKIPPER (1983):
"The forty year old mutation theory of Luria and Delbruck and its

pertinence to cancer chemotherapy", Adv. Cancer Res., 40, pp.331-363.

[27] H. E. SKIPPER and F. M. SCHABEL JR. (1964):
"Experimental evaluation of potential anti-cancer agents XIII. On the criteria and kinetics associated with curability of experimental leukemia", Cancer Chemotherapy Rep., 35, pp.I-III.

[28] I. TANNOCK (1978):
"Cells kinetics and chemotherapy, critical review", Cancer Treatment Rep., 2, pp.1117-1133.

[29] L. L. VENDITE E M. BONAZZA (1986):
"Un modello matematico per lo studio della resistenza tumorale ai farmaci anti-neoplastici. I - Trattamento con un solo farmaco", Atas do III Encontro Multidisciplinar "Pillola e Mammella: (Firenze), pp. 314-319 - Ed. Il Sedicesimo.

[30] L. L. VENDITE E M. BONAZZA (1986):
"Un modello matematico per lo studio della resistenza tumorale ai farmaci anti-neoplastici. II - Trattamento con l'associazione dei due farmaci ugualmente attivi", Atas do III Encontro Multidisciplinar "Pillola e Mammella: (Firenze), pp. 320-328 - Ed. Il Sedicesimo.

[31] L. L. VENDITE, M. BONAZZA E E. MINI (1987):
"Valutazione della resistenza tumorale ai farmaci anti-blastici attaverso l'elaborazione di un programa al calcolatore", Atas do "LXIV Congresso Nazionale della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia" (Roma), pp.1539-1546 - Ed. Monduzzi.

[32] VENDITE L. L. (1988):
"Modelagem Matemática para o Crescimento Tumoral e o Problema da Resistência Celular aos Fármacos Anti-Blásticos", Tese de doutorado, FEE, UNICAMP.

[33] J. R. ZIEGLER and F. M. SCUDO (1978):

"The golden age of theoretical ecology: 1923-1940", Lectures Notes in Biomathematics, 22, Springer - Verlag.