

Modelo
MODELAGEM MATEMÁTICA PARA O CRESCIMENTO
TUMORAL E O PROBLEMA DA RESISTÊNCIA
CELULAR AOS FARMACOS ANTI-BLÁSTICOS

Laércio Luis Vendite 

Este exemplar corresponde à redação
final da tese defendida por
Laércio L. Vendite e aprovada pela
Comissão Julgadora em 6 de abril de 1988


Prof. Dr. Rodney Carlos Bassanezi 

Tese de Pesquisa apresentada à
Faculdade de Engenharia Elétrica
da Universidade Estadual de Campi
nas como requisito parcial para
a obtenção do título de Doutor
em Engenharia Elétrica.

Este trabalho foi realizado com o apoio financeiro do Conselho
Nacional de Pesquisas - CNPq - e do Ministero degli Affari Esteri
Governo Italiano.

MARÇO 1988

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

*Per una donna, che me è stata
sempre vicina, chiamata Sandra...
e per non dimenticare Melissa
e Caroline...*

Agradecimentos

A todos que colaboraram para a realização deste trabalho, a minha sincera e profunda gratidão.

Em especial aos meus orientadores *Professor Rodney Carlos Bassanezi* e *Professor Hermano Tavares* pelo apoio, incentivo e discussões; ao *Professor José Aristodemo Pinotti* pela sugestão do trabalho; aos médicos: *Prof. G.B. Massi* e *Dr. Marco Bonazza* da *Università degli Studi di Firenze (Itália)* pela colaboração científica; ao *Professor Mimmo Iannelli* da *Università degli Studi di Trento (Itália)* pelas discussões dos problemas; ao amigo *Professor José Luiz Boldrini* pelo apoio sempre frequente; ao Governo Italiano e ao CNPq pelo apoio financeiro que o tornou possível.

Prof. Laércio Luis Vendite

ÍNDICE

Introdução

CAPÍTULO I - PRELIMINARES

1. Fundamentos em Dinâmica Populacional.....	1
2. Modelo de Competição entre duas espécies.....	5
3. Algumas considerações sobre estabilidade em equações diferenciais.....	8
4. Algumas considerações sobre a teoria de operadores lineares.....	26

CAPÍTULO II - UM MODELO MATEMÁTICO PARA O CONTROLE DA RESISTÊNCIA AOS FARMACOS ANTI-BLÁSTICOS

1. O problema da Resistência aos farmacos anti-blásticos....	38
2. A importância da Modelagem Matemática do fenômeno da resistência celular.....	42
3. Um modelo matemático para uma população tumoral sob o efeito de um só farmaco.....	43
4. Um modelo matemático para uma população tumoral sob o efeito de uma terapia alternada com a associação de dois farmacos " <i>non cross-resistant</i> ".....	55

CAPÍTULO III - UM MODELO MATEMÁTICO PARA O CRESCIMENTO TUMORAL E PARA O CONTROLE DA RESISTÊNCIA AOS FARMACOS ANTI-BLÁSTICOS, COM DEPENDÊNCIA DA MEDIDA DAS CÉLULAS

1. As populações celulares com estrutura de medida.....	86
---	----

2. O modelo sem a presença do farmaco e sua interpretação...	89
3. O modelo com uso de um sô farmaco e sua interpretação....	106
4. O comportamento assintótico das soluções.....	120
5. Um modelo matemático para uma população tumoral com estrutura da medida submetida a uma terapia alternada com associação de dois farmacos " <i>non cross-resistant</i> ".....	134

CAPÍTULO IV - AS APLICAÇÕES DO MODELO E CONCLUSÕES

1. Parte experimental.....	154
2. Parte computacional.....	159
3. Conclusões.....	169

BIBLIOGRAFIA

INTRODUÇÃO

Desde o início das aplicações terapêuticas dos farmacos anti-blásticos, isto é, na década de 40, os clínicos sempre tiveram um comportamento totalmente empírico sobre a atuação dos tratamentos quimioterápicos, baseados no perfil da eficácia terapêutica destes farmacos nas diversas neoplasias.

Na década de 50, foi iniciada a pesquisa sobre o mecanismo da ação citotóxica a nível metabólico e, na década de 60, sobretudo pelo mérito de Skipper e Schabel, foi feita pela primeira vez uma tentativa de interpretação racional da resposta aos farmacos empregados. Muitos outros problemas ficaram sem solução, pois não se conseguia argumentar o motivo do frequente insucesso terapêutico, somente tomando por base os modelos propostos por Skipper. No fim da década de 70, Goldie e Coldmann retomando uma conjectura de Luria e Delbruck sobre a sensibilidade das bactérias aos antibióticos, criaram a hipótese da possibilidade de que a resistência aos farmacos anti-blásticos fosse um fator fenotípico intrínseco de mutações espontâneas ocorridas nos tumores humanos.

A partir dessas considerações foram introduzidos fatores novos para a interpretação da resistência celular e foi então possível construir alguns modelos matemáticos que consideravam esses fatores.

Os resultados teóricos desses modelos nos mostram uma orientação diversa a seguir para obtermos uma maior eficiência na terapia anti-blástica.

Na programação de um tratamento anti tumoral é fundamental para o oncólogo clínico conhecer os mecanismos que regulam a destruição celular operada por via farmacológica. Dos dados experimentais "in vitro" e das análises dos resultados terapêuticos obtidos no tratamento das diversas neoplasias, observamos que, da relação entre os farmacos empregados, o esquema e a modalidade de tratamento são os pontos fundamentais para se obter um sucesso terapêutico. E é por isso que o conhecimento da citocinética tumoral e a modalidade de ação dos farmacos são de fundamental importância para quem efetua a terapia médica dos tumores.

Tendo em vista que a farmaco-resistência causada pela mutação espontânea das células é um fenômeno inevitável e que este fato influencia de uma forma determinante na resposta ao tratamento anti-blástico, podemos entender o quanto é importante estudar as características que envolvem uma população tumoral logo após a aplicação dos farmacos. Porém, com exceção do trabalho de Goldie e Coldmann que desenvolveram um modelo estatístico onde se calcula a probabilidade que se desenvolva uma farmaco-resistência em populações tumorais, poucas análises têm sido feitas para melhorar a compreensão deste importante fenômeno. O objetivo principal dessa tese é aquele de se construir modelos matemáticos determinísticos que possam interpretar o fenômeno da farmaco-resistência. Esses modelos já foram em parte por nós estudados em [27, 28, 29].

No capítulo I, para facilitar a leitura desse trabalho recordamos alguns resultados básicos de dinâmica populacional e alguns resultados matemáticos, tais como: estabilidade em

equações diferenciais ordinárias, teoria de operadores lineares e semigrupos fortemente contínuos. O intuito é o de preparar para o estudo do comportamento assintótico das soluções do modelo com estrutura de medida das células.

No capítulo II, propusemos um modelo básico para o controle da farmaco-resistência, obtendo suas soluções, e estudando o seu comportamento assintótico. Para isso consideramos inicialmente o problema sem a presença do farmaco, com o objetivo de obter as condições iniciais no início da terapia. Conhecendo-se a massa tumoral presente e a frequência de mutação de suas células é possível conhecer a massa resistente ao farmaco no início da terapia, e isto é um resultado muito importante para a farmacologia anti-blástica que obtivemos [27]. Posteriormente analisamos o problema com a presença do farmaco, tendo como hipótese que um farmaco elimina sempre uma fração constante de células sensíveis [25] e, nesse caso ainda, consideramos duas situações: aquela correspondente aos farmacos com destruição instantânea e aquela com ação distribuída em um certo período de tempo. A análise do comportamento assintótico das soluções usando farmacos de ação instantânea, trata-se de um problema não usual no estudo de estabilidade, pois temos um sistema de equações diferenciais ordinárias sujeito a impulsos. Para isso, usamos as técnicas desenvolvidas por Samoilenko e Perestyuk [21]. Na seção 4 do capítulo II, fizemos a análise da população tumoral sob o efeito de uma terapia alternada com a associação de dois farmacos "non-cross resistant". Alguns resultados muito importantes foram encontrados, entre os quais, a demonstração da vantagem terapêutica do uso de uma combinação alternada

de farmacos sobre a monoquimioterapia e a relevância da escolha de um programa terapêutico apropriado, até então conhecidos empiricamente.

No capítulo III, propusemos e analisamos uma extensão de um modelo matemático para populações com estrutura de medida re produzindo-se por fissões binárias em partes iguais, que inicialmente foi estudado por J.W.Sinko e W.Streifer [23] com células normais. Modelos para o crescimento de células procarióticas foram formulados por A.G.Fredrickson, D.Ramkrishna e H.M. Tsuchiya [12]. Construimos em analogia com esses modelos, equações que expressam o crescimento de uma população com fissões binárias em duas partes iguais trabalhando com células tumorais. A razão de usar a estrutura de medida em tal problema é devida a existência de farmacos fase-específicos, ou seja, que atuam em uma determinada fase do crescimento das células. Nas seções 2, 3 e 4 do capítulo III, consideramos o modelo sem a presença do farmaco e posteriormente com a sua aplicação. Foram estudadas a existência e a unicidade das soluções do problema abstrato de Cauchy $\frac{du}{dt} = Au$ associado ao modelo; mostramos que o operador gera um semi-grupo fortemente contínuo. A seguir estabelecemos relações entre o espectro de A e o semigrupo através da sua compacidade. Foram estudadas as propriedades espectrais de A , a existência de um autovalor dominante e a existência de uma distribuição estável, isto é, a expressão $e^{-\lambda t} u(t; \vartheta)$ converge para $c \bar{u}(x)$ quando t tende ao infinito onde \bar{u} é um elemento do espaço de soluções e c uma constante dependente do estado inicial. As técnicas utilizadas

nas demonstrações são encontradas em Pazy [20] e Diekmann [10].

Finalmente, na seção 5, fizemos uma generalização do problema tendo como base um programa poliquimioterápico, ou seja, considerando que a população tumoral esteja sob o efeito de uma terapia alternada. Apresentamos o modelo e consideramos o problema na fase pré-terapia, isto é, sem a presença dos farmacos. Foram estudadas as soluções e também a existência de uma distribuição estável de medida, através da análise do espectro do operador associado. Futuramente será estudado o problema com a presença dos farmacos. Este problema é bem mais complexo, pois nesse caso não temos mais semigrupos e sim operadores de evolução. Os modelos construídos e estudados no capítulo III são atualmente de natureza totalmente teórica, pois ainda não se tem condições de avaliar experimentalmente as taxas de crescimento, de morte e de fissão das células e os efeitos dos farmacos com relação a medida das células.

No capítulo IV, fizemos um estudo sobre a aplicabilidade dos nossos modelos propostos no capítulo II. Com a intenção de validar os modelos construídos, fizemos um confronto com os dados fornecidos por experimentos desenvolvidos "in vitro" no Laboratório de Oncologia da Universidade de Florença (Itália), onde temos um programa de colaboração em pesquisa desde 1984 e que foram coordenados pelo Prof. Dr. Enrico Mini do Departamento de Farmacologia Clínica e Pré clínica. Foi usada uma cultura celular leucêmica do tipo CCRF - CEM tratadas com o farmaco MTX (Metotrexato) usado em leucemias. Elaboramos um programa para o computador com a intenção de simular diversas modalidades de terapia e alguns exemplos foram apresentados. Finalmente

apresentamos várias conclusões. Esses resultados práticos e teóricos têm assim relevância dentro da Oncologia Médica Aplicada, até mesmo em situações que envolvem outras hipóteses não consideradas em nosso problema, pois o objetivo principal era aquele de se criar um caminho dentro de um campo até então amplamente empírico. Os modelos propostos nessa tese são ainda muito simples comparados com a complexidade do fenômeno estudado. O nosso objetivo é continuar trabalhando com o aperfeiçoamento de tais modelos para se estudar outros relevantes, tais como: otimização para a dosagem de farmacos, relação dosagem - efeito, troca de farmacos, estrutura de medida e idade das células, etc.

CAPÍTULO I

PRELIMINARES

1. Fundamentos em dinâmica populacional

A tentativa de usar a Matemática para descrever o crescimento de uma população humana vem desde o final do século XVIII, e um dos modelos mais familiares foi proposto pelo economista inglês T.R. Malthus[30]. A hipótese básica de Malthus era que a taxa instantânea de crescimento de uma população era proporcional ao tamanho da população, portanto uma população humana cresceria exponencialmente, sem nenhum obstáculo, ou seja, seu modelo supunha a vida, sem fome, pragas, guerra e qualquer catástrofe e que todos os indivíduos seriam idênticos e tendo o mesmo "comportamento". Foram numerosas as modificações do modelo devido a Malthus, um dos mais importantes e também muito familiar foi aquele em que o sociólogo belga P.F. Verhulst em 1838 repropunha que uma população humana é sempre predisposta a uma série de obstáculos para o seu crescimento e que a sua quantidade tendia assintoticamente a um valor constante, a medida em que o tempo crescia. Atualmente existem vários modelos, alguns levando a equações diferenciais funcionais, e a problemas matemáticos altamente sofisticados e interessantes. Um outro ponto importante é que podemos considerar o fenômeno como determinístico ou estocástico. Claramente certas situações biológicas sociais induzem os modelos a eventos aleatórios, porém quando trabalhamos com uma população grande, o modelo determinístico garante uma boa aproximação.

E além disso, quando analisamos um modelo determinístico, as técnicas são mais simples do que aquelas usadas em um modelo estocástico.

Representaremos agora os dois modelos básicos contínuos e determinísticos: aquele devido a Malthus e depois aquele devido a Verhulst.

1.1 O Modelo Malthusiano

Foi formulado por T. R. Malthus há quase 200 anos, em 1798. Ele supunha que a taxa de nascimento n e de morte m por unidade de população eram constantes. Então seja $x(t)$ o tamanho de uma dada população no instante t . Portanto

$$x(t + \Delta t) = x(t) + n \cdot x(t) \cdot \Delta t - m \cdot x(t) \cdot \Delta t$$

ou

$$\frac{x(t + \Delta t) - x(t)}{\Delta t} = (n - m) x(t).$$

E quando $\Delta t \rightarrow 0$, temos

$$\frac{dx(t)}{dt} = (n - m) x(t)$$

A solução da equação é $x(t) = x(0) \cdot e^{\alpha t}$ onde $\alpha = n - m$, é chamado *parâmetro malthusiano* e $x(0)$ é o tamanho da população no instante $t = 0$ e claramente o comportamento de $x(t)$ depende

de α .

1.2 Modelo Verhulstiano

O conceito de "feed-back" negativo em uma taxa de crescimento populacional era devido ao desequilíbrio entre o crescimento geométrico de uma população humana e o crescimento aritmético dos recursos alimentares. Paul Verhulst em 1838 tinha considerado este conceito. Ele assumia que a taxa de natalidade de crescia e que a taxa de mortalidade crescia linearmente com o tamanho da população.

A taxa de natalidade $n(t)$ era dada simplesmente pela equação $n(t) = n_0 - n_1 x(t)$ e a taxa de mortalidade $m(t)$ era dada pela equação $m(t) = m_0 + m_1 x(t)$ com $n_0, n_1, m_0, m_1 > 0$ e $n_0 > m_0$.
Portanto

$$\frac{dx(t)}{dt} = (n(t) - m(t)) x(t)$$

então

$$\frac{dx(t)}{dt} = (m_1 + n_1) \left[\frac{n_0 - m_0}{n_1 + m_1} - x(t) \right] x(t)$$

colocando $r = m_1 + n_1$ e $a = \frac{n_0 - m_0}{n_1 + m_1}$, então a equação se reduz

a $\frac{dx}{dt} = r(a - x)x$ denominada EQUAÇÃO DE VERHULST.

Neste caso o termo $r \cdot ax(t)$ é a diferença entre a taxa de nascimento e a taxa de mortalidade; $-rx(t)^2$ pode ser

visto como o fator limitante do crescimento populacional.

Neste caso podemos observar simplesmente que quando $x(t) > a$ a população decresce, pois com essa condição, a derivada de $x(t)$ é negativa.

Resolvendo a equação $\frac{dx}{dt} = rax - rx^2$ com $x_0 = x(0)$ (o tamanho da população em $t = 0$)

teremos que

$$x(t) = \frac{ax_0}{x_0 + (a - x_0)e^{-art}}$$

essa fórmula é denominada *LEI LOGÍSTICA DE CRESCIMENTO*. [30]

Observações:

(1) Se $x_0 < a \implies x_0 < x_0 + (a - x_0)e^{-art}$

então temos $x(t) < a$, assim $x(t)$ nunca excederá a quando o tempo cresce indefinidamente.

(2) Se $a \gg x_0$, então para valores pequenos de t , $a \cdot e^{-rat} \gg x_0$ e o termo $a \cdot e^{-rat} \approx x_0 + (a - x_0)e^{-art}$ e portanto

$$x(t) = \frac{ax_0}{a \cdot e^{-rat}} \implies x(t) = x_0 \cdot e^{rat}$$

(Equação de Malthus)

Podemos então afirmar que no início temos pouca interferência ao crescimento exponencial.

(3) Se $x_0 > a$ então $x(t) > a$ e se aproxima de a quando o tempo cresce indefinidamente.

2. Modelo de Competição entre duas espécies.

Suponhamos que duas espécies com populações de tamanho x_1 e x_2 pertencem ao mesmo "habitat" e r_1 e r_2 sejam as taxas de crescimento dessas populações.

Se os recursos são amplamente suficientes para ambas as populações x_1 e x_2 , então poderemos escrever que

$$\frac{dx_1}{dt} = r_1 x_1 \quad \text{e} \quad \frac{dx_2}{dt} = r_2 x_2 \quad (r_1, r_2 > 0)$$

Porém como as populações sempre crescem e a disponibilidade de recursos decresce então as equações devem ser alteradas. A hipótese que faremos é de assumir que os recursos decrescem proporcionalmente às populações, isto é, $s_1 x_1$ devido a população x_1 e $s_2 x_2$ devido a população x_2 . Portanto $s_1 x_1 + s_2 x_2$ representa o decréscimo dos recursos devido a x_1 e x_2 . Assim podemos escrever as duas novas taxas de crescimento como:

$$r_1 - p_1 (s_1 x_1 + s_2 x_2) \quad \text{para} \quad x_1$$

e

$$r_2 - p_2 (s_1 x_1 + s_2 x_2) \quad \text{para} \quad x_2$$

com

$$r_1, r_2, p_1, p_2, s_1, s_2 > 0$$

Portanto temos o sistema de equações diferenciais ordinárias

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = x_1(r_1 - p_1(s_1x_1 + s_2x_2)) \\ \frac{dx_2}{dt} = x_2(r_2 - p_2(s_1x_1 + s_2x_2)) \end{cases} \quad (2.1)$$

com $x_{1,0} = x_1(0)$ e $x_{2,0} = x_2(0) \neq 0$ (as populações x_1 e x_2 no instante $t = 0$).

Então de (2.1) podemos estabelecer uma relação entre x_1 e x_2 , ou seja

$$\frac{x_1(t)^{p_2}}{x_2(t)} = K e^{(r_1 p_2 - r_2 p_1)t}$$

onde

$$K = \frac{x_1(0)^{p_2}}{x_2(0)^{p_1}} \quad \text{com } x_2(0) \neq 0$$

Observações:

$$(1) \text{ Se } r_1 p_2 - r_2 p_1 > 0 \quad \implies \quad \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{x_1(t)^{p_2}}{x_2(t)^{p_1}} = \infty.$$

De (2.1) podemos observar que se $p_1 s_1 x_1(t) \geq r_1$ quando $t \rightarrow \infty$

então $\frac{dx_1}{dt} < 0$, portanto $x_1(t)$ é limitada e concluímos que $x_2(t) \rightarrow 0$ quando

$t \rightarrow \infty$.

Então, a primeira equação será reescrita como

$$\frac{dx_1}{dt} = (r_1 - p_1 s_1 x_1) x_1$$

e resolvendo encontramos

$$x_1(t) = \frac{x_{1,0} r_1}{e^{-r_1 t} (r_1 - p_1 s_1 x_{1,0}) + p_1 s_1 x_{1,0}}$$

então quando $t \rightarrow \infty$

$$x_1(t) \rightarrow \frac{r_1}{p_1 s_1}.$$

Podemos concluir que se $r_1 p_2 - r_2 p_1 > 0$ ou $\frac{r_1}{p_1} > \frac{r_2}{p_2}$

então x_2 vai a extinção e x_1 converge assintoticamente a $\frac{r_1}{p_1 s_1}$.

(2) Se $r_1 p_2 - r_2 p_1 = 0$

então

$$\frac{r_1}{p_1} = \frac{r_2}{p_2} = \alpha \implies \frac{x_1^{p_2}}{x_2^{p_1}} = K.$$

Neste caso podemos analisar três situações

(i) Se $\alpha = \frac{r_1}{p_1} > s_1 x_2(t) + s_2 x_2(t)$ para $t \rightarrow \infty$ então $r_1 > p_1 (s_1 x_1 + s_2 x_2)$

$$\implies r_1 - p_1 (s_1 x_1 + s_2 x_2) > 0 \implies \frac{dx_1}{dt} > 0$$

e analogamente $\frac{dx_2}{dt} > 0$. Portanto $x_1(t)$ e $x_2(t)$ serão sempre crescentes e limitadas e preservarão a relação

$$x_1^{P_2} = K \cdot x_2^{P_1}.$$

(ii) Se $\alpha = \frac{r_1}{p_1} = s_1 x_1(t) + s_2 x_2(t)$ para $t \rightarrow \infty$ então $\frac{dx_1}{dt} = \frac{dx_2}{dt} = 0$ e con-

cluimos que x_1 e x_2 são constantes.

(iii) Se $\alpha = \frac{r_1}{p_1} < s_1 x_1(t) + s_2 x_2(t)$ para $t \rightarrow \infty$ então $\frac{dx_1}{dt} < 0$ e $\frac{dx_2}{dt} < 0$.

Portanto x_1 e x_2 serão decrescentes e tenderão assin-

toticamente aos valores constantes \bar{x}_1 e \bar{x}_2 tais que $\bar{x}_1^{P_2} = K \cdot \bar{x}_2^{P_1}$.

3. Algumas considerações sobre estabilidade em equações diferenciais

Em geral é muito difícil ou quase impossível encontrar a solução em sua forma explícita de uma equação diferencial, principalmente quando se trata de um equação não-linear. Assim, o caminho a seguir é aquele de conhecer as informações qualitativas sobre as soluções sem resolver a equação. A TEORIA DE ESTABILIDADE nos leva a este tipo de informação. Para ilustrarmos este problema, consideremos a equação não-linear apresentada em (1.2) e conhecida como equação verhulstiana.

$$\frac{dx}{dt} = mx - Kx^2$$

com a condição inicial $x(0) = x_0 \geq 0$ e $m, K > 0$. No caso on-

de $x(t)$ representa uma população então necessariamente $x_0 \geq 0$. Podemos observar que quando $x = 0$ ou $x = \frac{m}{K}$ a equação proposta se anula, então veremos que as soluções $\phi_1(t) = 0$ e $\phi_2(t) = \frac{m}{K}$ são de um particular interesse, isto é, $x = 0$ e $x = \frac{m}{K}$ são os pontos críticos da equação.

Se $x \neq 0$ ou $x \neq \frac{m}{K}$ a equação poderá ser escrita como

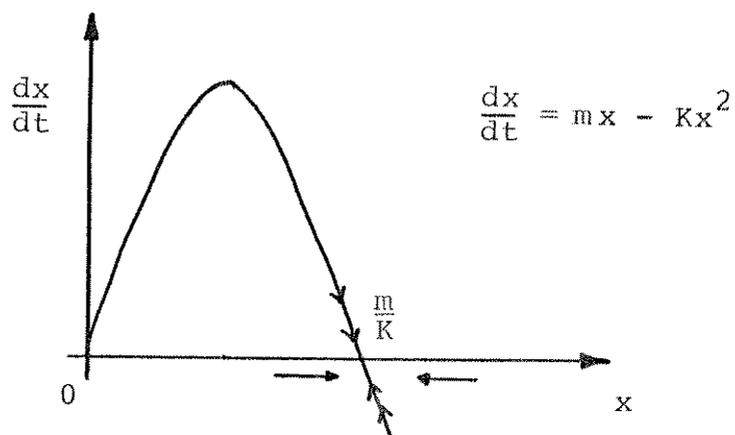
$$\frac{dx}{x(m - Kx)} = dt \Rightarrow \int \frac{dx}{x(m - Kx)} = \int dt$$

e, resolvendo por frações parciais esta integral, temos

$$x(t) = \phi(t) = \frac{mx_0}{Kx_0 + (m - Kx_0)e^{-mt}} \quad (x_0 \neq 0)$$

Se $x_0 < \frac{m}{K}$ então $x(t)$ cresce, aproximando-se de $\frac{m}{K}$ e, se $x_0 > \frac{m}{K}$ então $x(t)$ decresce, aproximando-se ainda de $\frac{m}{K}$.

Em Ecologia $\frac{m}{K}$ é denominado NÍVEL DE SATURAÇÃO DA POPULAÇÃO. Neste caso foi fácil resolver a equação, porém o comportamento assintótico obtido poderia ser encontrado somente analisando $\frac{dx}{dt}$ em relação a x .



O gráfico é uma parábola, onde $x = 0$ e $x = \frac{m}{K}$ são os zeros. Temos que $\frac{dx}{dt} > 0$ quando $0 < x < \frac{m}{K}$ e x tende a $\frac{m}{K}$, e se $x > \frac{m}{K}$ então $\frac{dx}{dt} < 0$ e x tende a $\frac{m}{K}$.

Observamos portanto que x sempre tende a $\frac{m}{K}$ quando $x_0 > 0$.

Podemos dizer que $\phi_1(t) = 0$ é uma solução *instável*, pois para qualquer x_0 em uma vizinhança de zero, $\phi(t)$ se afasta de $\phi_1(t)$. Dizemos também que $x_0 = 0$ é um ponto crítico instável. Quanto a $\phi_2(t) = \frac{m}{K}$, temos que se trata de uma solução *assintoticamente estável* pois para qualquer $x_0 > 0$, $\phi(t)$ tende a $\frac{m}{K}$. Dizemos também que $x_0 = \frac{m}{K}$ é um ponto crítico *assintoticamente estável*.

3.1 A estabilidade de um sistema linear autônomo

Consideremos o sistema linear autônomo

$$\frac{dx}{dt} = A \cdot x \quad \text{com} \quad x(0) = x_0 \quad (3.1.1)$$

onde x é um n -vetor linha $x = (x_1, \dots, x_n)$ e

A é uma matriz $(n \times n)$ de termos constantes.

Os pontos de Equilíbrio do Sistema

Um ponto de equilíbrio do sistema (3.1.1) é uma solução do sistema tal que $\frac{dx}{dt} = 0$. No caso, os pontos de equilíbrio são soluções da equação algébrica linear $Ax=0$.

Definição 1: Um ponto de equilíbrio x_p é dito *estável* quando para cada $\epsilon > 0$, é possível encontrar um $\alpha > 0$ tal que para qualquer solução $x(t)$ do sistema (3.1.1) satisfazendo

$\|x(0) - x_p\| < \sigma$, então $\|x(t) - x_p\| < \varepsilon$ para todo $t \geq 0$.

Definição 2: Um ponto de equilíbrio x_p do sistema (3.1.1) é ASSINTÓTICAMENTE ESTÁVEL, se é estável, e se existe um número $\sigma_0 > 0$ tal que para qualquer solução $x(t)$ onde $\|x(0) - x_p\| < \sigma_0$, temos também que

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \|x(t) - x_p\| = 0$$

Neste caso as trajetórias, não somente são vizinhas do ponto de equilíbrio, como tendem a esse ponto. Um ponto de equilíbrio que não é estável é denominado *instável*.

Definição 3: Matriz Exponencial.

Para cada matriz $n \times n$, P , com elementos constantes ou dependentes de t , podemos definir a matriz exponencial e^P como a matriz $n \times n$, dada pela série convergente

$$e^P = I + \sum_{k=1}^{\infty} \frac{P^k}{k!} \quad (3.1.2)$$

observe que esta definição implica $e^0 = I$, onde 0 é a matriz nula.

Em particular se $P = tA$, onde A é uma matriz de termos constantes então $x(t) = e^{tA}$ define uma função com valores matriciais com propriedades muito interessantes e e^{tA} é denominada matriz fundamental.

Enunciamos a seguir alguns resultados associados a esta função:

Teorema 1: Para cada t real a função definida por $x(t) = e^{tA}$, onde A é uma matriz constante ($n \times n$), satisfaz a equação diferencial

$$\frac{dx(t)}{dt} = Ax(t) = x(t)A$$

Dem: Segue trivialmente, usando a definição por (3.1.2) e usando derivada de uma série de potências.

Teorema 2: Para cada matriz $A(n \times n)$ e para cada escalar t , temos $e^{tA} \cdot e^{-tA} = I$. Portanto e^{tA} é não singular, e sua inversa é dada por e^{-tA} .

Dem: Basta considerar $x(t) = e^{tA} \cdot e^{-tA}$ e aplicar o teorema 1.

Portanto agora é fácil demonstrar que a solução geral do sistema linear autônomo $\frac{dx}{dt} = Ax$ é dado pela fórmula $x(t) = X(t)x_0$ onde $X(t) = e^{tA}$ e x_0 é um n -vetor coluna constante e arbitrário.

Vamos caracterizar esse resultado enunciando o seguinte teorema:

Teorema 3: Consideremos o sistema autônomo $\frac{dx}{dt} = Ax$, onde A é uma matriz ($n \times n$). Então o problema de valor inicial $x(0) = x_0$ tem uma única solução em \mathbb{R} , e esta solução é dada pela fórmula $x(t) = e^{tA}x_0$, onde e^{tA} é a matriz principal fundamental. Em geral, a única solução do problema de valor inicial $\frac{dx}{dt} = Ax$,

com $x(t_0) = x_0$ é dado pela fórmula $x(t) = e^{(t-t_0)A} x_0$.

Dem: Que e^{tA} é solução segue do teorema 1. A unicidade resulta do teorema 2.

Vamos apresentar agora alguns teoremas de estabilidade para soluções do sistema (3.1.1)

Teorema 4: Um ponto de equilíbrio x_p de (3.1.1) é estável se e somente

se a matriz $X(t) = e^{tA}$ é limitada para $t \geq t_0$;

ele é assintoticamente estável se e somente se a matriz $X(t) = e^{tA}$ satisfaz a condição

$\lim_{t \rightarrow \infty} \|e^{tA}\| = 0$; e, finalmente, a condição de $X(t)$ ser

ilimitada para $t \geq 0$ é necessária e suficiente para a instabilidade do ponto de equilíbrio.

Dem: Segue das definições (1) e (2) para estabilidade e da expressão e^{tA} .

Teorema 5: Seja $X(t) = e^{tA}$ a matriz fundamental de (3.1.1) e

consideremos $M = e^A$. Se λ_i denota os autovalores

de e^A , e se, $|\lambda_i| < 1$ então $\lim_{n \rightarrow \infty} e^{nA} = 0, n \in \mathbb{N}$

e conseqüentemente $\lim_{t \rightarrow \infty} e^{tA} = 0$.

Dem: $e^{nA} = \frac{1}{2\pi i} \int_{\Gamma} (\lambda I - e^A)^{-1} \lambda^n d\lambda$ (ver [22]), onde Γ é

uma curva fechada suave por partes que contenha em seu interior os autovalores de M . Como $|\lambda_i| < 1$ podemos escolher para Γ uma circunferência de raio menor que 1 com centro na origem; logo $\|e^{nA}\| \leq r^n$. C onde

$$C = \int_0^{2\pi} \|r e^{i\theta} - e^A\|^{-1} d\theta, \text{ portanto, } \|e^{nA}\| \rightarrow 0 \quad \text{quando}$$

$n \rightarrow \infty$, o que significa que $e^{nA} \rightarrow 0$ e assim $X(t) = e^{tA}$ também converge para zero. Como $X(t)$ é limitada segue então do teorema 4 que a solução é assintoticamente estável.

Teorema 6: Seja λ_0 um autovalor de e^A tal que $|\lambda_0| > 1$. Então existe uma solução ilimitada do sistema (3.1.1)

Dem: Existe um autovetor $\varphi \neq 0$ tal que $e^A \varphi = \lambda_0 \varphi$ portanto $e^{nA} \varphi = \lambda_0^n \varphi$. Se considerarmos $x(t) = e^{tA} \varphi$ como solução do sistema então

$$x(t+n) = X(t) \cdot e^{nA} \varphi = \lambda_0^n X(t) \varphi = \lambda_0^n x(t)$$

onde $x(t) \neq 0$. Como $|\lambda_0| > 1$ então $\lambda_0^n x(t)$ tende a infinito quando $n \rightarrow \infty$, assim $x(t)$ é ilimitada.

Definição 4: Sistemas Quase-lineares

Consideremos o sistema autônomo $\frac{dx}{dt} = f(x)$ que tenha $x=0$ como ponto de equilíbrio (isto é, $f(0)=0$) e que em uma vizinhança deste ponto tenha a forma $\frac{dx}{dt} = Ax + P(x)$, onde A é uma matriz e $P(x)$ satisfaz:

(i) $P(0) = 0$; (ii) $\frac{\partial P}{\partial x_i}$ são contínuas para $i = 1, 2, \dots, n$; e

(iii) $\lim_{x \rightarrow 0} \frac{P_i(x)}{\|x\|} = 0$ para todo i .

Nesse caso dizemos que o sistema é quase-linear.

Pode-se provar que a estabilidade do ponto de equilíbrio nas vizinhanças da origem é equivalente à estabilidade do ponto de equilíbrio do sistema linear associado $\frac{dx}{dt} = Ax$, exceto quando A admite autovalores imaginários puros.

3.2 O Estudo da Estabilidade de um Sistema de Equações Diferenciais Ordinárias com Variação Instantânea.

Nesta secção mostraremos os resultados mais importantes do trabalho de A. M. Samoilenko e N. A. Perestyuk intitulado "The Stability of solutions of Differential Equations with instantaneous variations" [21] tendo em vista a utilização de seus resultados nos modelos que serão estudados neste trabalho mais adiante, especificamente, no caso onde o farmaco tem ação instantânea. Maiores detalhes e informações o leitor poderá encontrar em [21].

Consideremos que a evolução de um sistema seja descrita por um sistema de equações diferenciais ordinárias

$$\frac{dx}{dt} = f(t, x) \quad , \quad t \geq t_0, \quad x \in \mathbb{R}^n$$

e que este processo seja submetido a um sistema de impulsos com breve duração, quando o ponto $(t, x(t))$ encontra certas hipersuperfícies no espaço \mathbb{R}^{n+1} , onde estas hipersuperfícies são descritas pelas funções $t = t_i(x)$ $t_1(x) < t_2(x) < \dots$ $i=1, 2, \dots$ e que $t_i(x) \rightarrow \infty$ quando $i \rightarrow \infty$.

Em geral esses impulsos são considerados de efeito *instantâneo* e provocam assim uma troca de posição instantânea de

$$(t, x) \quad \text{para} \quad (t, x + I_i(x))$$

Portanto o sistema que descreve este processo será da forma

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx}{dt} = f(t, x) \quad t \neq t_i(x) \\ \Delta x \Big|_{t = t_i(x)} = x(t+0) - x(t-0) = I_i(x) \end{array} \right. \quad (3.2.1)$$

Em sistemas do tipo (3.2.1) temos que redefinir as noções de estabilidade, um vez que, em geral suas soluções são contínuas por partes e que os pontos de descontinuidade dependem da solução em estudo.

Os conceitos de estabilidade neste caso serão assim definidos por:

Definição 1: Uma solução de equilíbrio $x(t)$ de (3.2.1) é estável segundo Lyapunov se, para cada $\varepsilon > 0$ e $\mu > 0$ podemos encontrar um número $\sigma = \sigma(\varepsilon, \mu)$ tal que: para cada solução $y(t)$, se $\|x(t_0) - y(t_0)\| < \sigma$ então $\|x(t) - y(t)\| < \varepsilon$ para todo $t \geq t_0$ tal que $|t - t_i^0| > \mu$ onde t_i^0 são os valores de t que a solução $x(t)$ encontra a superfície $t = t_i(x)$.

Definição 2: A solução $x(t)$ será assintoticamente estável, se for estável, conforme a definição anterior, e se for

possível encontrar um número $\sigma_0 > 0$, tal que para qualquer outra solução $y(t)$ tal que $\|x(t_0) - y(t_0)\| < \sigma_0$ vale também

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \|x(t) - y(t)\| = 0.$$

Sistema Linear Sujeito a Impulsos a Tempo Fixo.

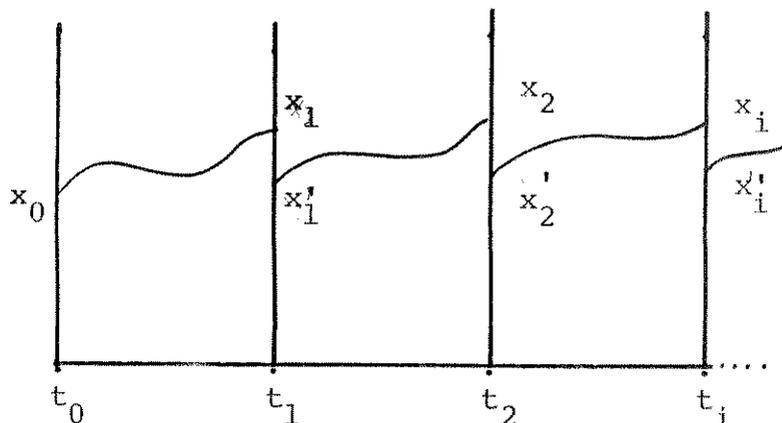
Consideremos que a família de hipersuperfícies $t = t_i(x)$, seja uma sequência de hiperplanos $t = t_i$, $t_i \rightarrow \infty$ quando $i \rightarrow \infty$.

Consideremos, então o sistema linear homogêneo

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx}{dt} = A(t)x \quad t \neq t_i \\ \Delta x \Big|_{t=t_i} = B_i x \end{array} \right. \quad (3.2.2)$$

onde $A(t)$ é uma matriz limitada, contínua para $t \geq t_0$ e

B_i são matrizes constantes, uniformemente limitadas em i . Portanto podemos considerar $x(t) = X(t) \cdot x_0$ uma solução de (3.2.2) que passa por x_0 em $t = t_0$.



A solução no intervalo entre t_0 e t_1 pode ser escrita como $x(t) = U(t, t_0) \cdot x_0$ onde $U(t, t_0)$ é a matriz fundamental de $\frac{dx}{dt} = A(t)x$. Portanto se $x(t)$ fosse continua em $t = t_1$, teríamos $x_1 = x(t_1) = U(t_1, t_0)x_0$, logo no intervalo entre t_1 e t_2 poderíamos escrever que $x(t) = U(t, t_1)x_1$. Porém em $t = t_1$ acontece um impulso que desloca x_1 para x_1' , portanto entre t_1 e t_2 temos que

$$x(t) = U(t, t_1)x_1' = U(t, t_1) \left(x_1 + \Delta x \Big|_{t=t_1} \right).$$

Como em (3.2.2) $\Delta x \Big|_{t=t_1} = B_1 x_1$ então

$x(t) = U(t, t_1)(x_1 + B_1 x_1)$ e como $x_1 = U(t_1, t_0)x_0$ segue:

$x(t) = U(t, t_1)(I + B_1) U(t_1, t_0)x_0$ para $t_1 < t < t_2$ sendo que $x(t)$ será escrita $x(t) = U(t, t_1)(I + B_1) U(t_1, t_0)$.

Analogamente podemos escrever $x(t)$ para t entre t_i e t_{i+1} ou seja

$$x(t) = U(t, t_i)(I+B_i)U(t_i, t_{i-1})(I+B_{i-1}) \dots (I+B_1)U(t_1, t_0)x_0$$

onde

$$x(t) = U(t, t_i) \prod_{j=i}^1 (I + B_j) U(t_j, t_{j-1}) \quad (3.2.3)$$

onde $\prod_{j=i}^1$ é o produto ordenado de i a 1 .

Agora observemos alguns casos particulares:

(1) Quando $A(t) = A$ constante temos $U(t, t_i) = e^{(t-t_i)A}$ como vimos anteriormente, e então

$$x(t) = e^{(t-t_i)A} \prod_{j=i}^1 (I+B_j) e^{(t_j-t_{j-1})A} \quad (3.2.4)$$

para t entre t_i e t_{i+1} .

(2) Se $B_i = B$ (independente de i) então

$$x(t) = e^{(t-t_i)A} \prod_{t_j < i} (I+B) e^{A(t_j-t_{j-1})} \quad (3.2.5)$$

para t entre t_i e t_{i+1} .

(3) Se $A(t)$ é periódica, significa que existe um número $T > 0$ (o período do sistema) e um inteiro positivo r tal que

$$A(t+T) = A(t), \quad B_{i+r} = B_i, \quad t_{i+r} - t_i = T$$

$$t \in \mathbb{R} \quad \text{e} \quad i \in \mathbb{Z},$$

então, podemos obter $X(t)$ pelo seguinte teorema:

Teorema 1: Seja $A(t)$ periódica do sistema (3.2.2) então para a matriz fundamental $X(t)$ é válida a relação $X(t+T) = X(t) \cdot X(T)$ onde T é o período.

Dem: Para t entre t_i e t_{i+1} , a matriz $X(t)$ é dada por

(3.2.3) e sem perda de generalidade consideremos $t_0 = 0$.

Desde que $t_{i+r} < t + T < t_{i+r+1}$. Portanto

$$\begin{aligned} X(t+T) &= U(t+T, t_{i+r}) \prod_{j=i+r}^1 (I+B_j) U(t_j, t_{j-1}) \\ &= U(t+T, t_{i+r}) \prod_{j=i+r}^{1+r} (I+B_j) U(t_j, t_{j-1}) \prod_{j=r}^1 (I+B_j) U(t_j, t_{j-1}) \\ &= U(t+T, t_{i+r}) \prod_{j=i+r}^{r+2} (I+B_j) U(t_j, t_{j-1}) (I+B_{r+1}) U(t_{r+1}, t_r) \\ &\quad \prod_{i=r}^1 (I+B_j) U(t_j, t_{i-1}). \end{aligned}$$

se considerarmos $t_0 = 0 \implies t_r = T$ portanto

$$X(T) = \prod_{i=r}^1 (I+B_j) U(t_j, t_{j-1}) \quad \text{e dado que}$$

$$U(t+T, t_{i+T}) = U(t, t_i) \quad t \in [t_i, t_{i+1}]$$

$$\implies U(t+T, t_{i+r}) \prod_{j=i+r}^{r+2} (I+B_j) U(t_j, t_{j-1}) (I+B_{r+1}) U(t_{r+1}, t_r)$$

$$= U(t, t_i) \prod_{j=i}^2 (I+B_j) U(t_j, t_{j-1}) (I+B_1) U(t_1, t_0) = X(t)$$

para t entre t_i e t_{i+1}

portanto $X(t+T) = X(t) \cdot X(T)$.

A estabilidade para um sistema linear com impulsos a tempo fixo, no senso da estabilidade definida no início desta seção será estudada agora enunciando os seguintes teoremas:

Teorema 2: As soluções do sistema (3.2.2) são estáveis se e somente se a matriz $X(t)$ é limitada para $t \geq t_0$; elas serão assintoticamente estáveis se e somente se esta matriz satisfaz a condição $\lim_{t \rightarrow \infty} X(t) = 0$; e finalmente, o fato de $X(t)$ não ser limitada para $t \geq 0$ é uma condição necessária e suficiente para as soluções de (3.2.2) serem instáveis.

Dem: Esses resultados são verificados trivialmente a partir das definições (1) e (2) de estabilidade.

Vamos verificar agora as condições de estabilidade para um sistema do tipo (3.2.2), no caso onde $A(t)$ é periódico, para depois considerar $A(t) = A$ constante, como um caso particular dessa situação.

Consideremos então o sistema:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx}{dt} = A(t) \cdot x \quad t \neq t_i \\ \Delta x \Big|_{t = t_i} = B_i \cdot x \end{array} \right.$$

onde $A(t+T) = A(t)$ e $t_{i+r} - t_i = T$ para algum $r \in \mathbb{N}$.

Pelo teorema (1) temos que $X(t+T) = X(t)X(T)$ onde $x(t) = X(t)x_0$ é a solução do sistema.

Depois de n intervalos teremos que

$$x(nT) = X(nT) \cdot x_0$$

como $X(nT) = [X(T)]^n$.

Portanto $\lim_{t \rightarrow \infty} X(t) = \lim_{n \rightarrow \infty} X(nT) = [X(T)]^n$ então para ve-

rificamos a estabilidade assintótica devemos verificar as condições nas quais esse limite é zero.

Teorema 3: Seja $X(t)$ a matriz fundamental com $X(0) = I$ e consideremos $M = X(T)$. Se λ_i denota os autovalores de M e se $|\lambda_i| < 1$ então $\lim_{n \rightarrow \infty} M^n = 0$ e assim $\lim_{t \rightarrow \infty} X(t) = 0$

garantindo que as soluções são assintoticamente estáveis se $X(t)$ for limitada.

Dem: É análoga ao teorema (5) de 3.1. e como $x(t+nT) = X(t)M^n$ então $X(t)$ é limitada e como $X(t) \rightarrow 0$ quando $n \rightarrow \infty$ então as soluções serão assintoticamente estáveis.

Teorema 4: Seja λ_0 um autovalor de $M = X(T)$, com $|\lambda_0| > 1$. Então existe uma solução ilimitada do sistema dado.

Dem: Existe um autovetor $\phi \neq 0$ tal que $M\phi = \lambda_0\phi$. Portanto $M^n\phi = \lambda_0^n\phi$; e se consideramos $x(t) = X(t)\phi$ como a solução do sistema então

$$x(t+nT) = X(t) \cdot M^n \phi = \lambda_0^n X(t) \phi = \lambda_0^n x(t) \quad \text{onde}$$

$$x(t) \neq 0.$$

Como $|\lambda_0| > 1$, então $\lambda_0^n x(t) \rightarrow \infty$ quando $n \rightarrow \infty$ e assim $x(t)$ é ilimitada.

Com os resultados desses dois teoremas podemos analisar o caso onde $A(t)=A$ (independente de t) e $B_i=B$ (independente de i).

$$\text{Assim o sistema} \quad \frac{dx}{dt} = Ax \quad t \neq t_i$$

$$\Delta x \Big|_{t=t_i} = Bx.$$

Com $t_{i+1}-t_i=T$ (impulsos igualmente separados) pode ser considerado como um sistema de período T .

A solução que passa por $x_0(t=t_0)$ será escrita como:

$$x(t) = X(T)x_0 \quad \text{onde} \quad t_i < t < t_{i+1}$$

temos

$$X(t) = e^{(t-t_i)A} \prod_{t_j < t} (I+B)e^{AT}.$$

Logo o problema de estabilidade das soluções desse sistema periódico será resolvido encontrando-se os autovalores da matriz $X(T) = (I+B)e^{AT}$ que é a sua matriz monodrômica.

Em nossos modelos utilizamos esse resultado várias vezes, e o problema fundamental era aquele de calcular e^{AT} , e o método utilizado por uma questão de simplificação da técnica foi o método de Putzer [11] para exponenciais de matriz.

3.3 O Método de Putzer para calcular e^{tA}

O teorema de Hamilton-Cayley mostra que a n -ésima potência de qualquer matriz ($n \times n$) A pode ser expressa como combinação linear das potências inferiores, $I, A, A^2, \dots, A^{n-1}$. Segue então, que cada potência superior A^{n+1}, \dots, A^{n+p} poderá ser expressa como combinação linear de I, A, \dots, A^{n-1} . Por isso, na série que define e^{tA} , cada termo $\frac{t^k A^k}{k!}$, com $k \geq n$ é uma combinação linear de $t^k I, t^k A, \dots, t^k A^{n-1}$, portanto podemos esperar que e^{tA} possa ser escrita como um polinômio em A do tipo

$$e^{tA} = \sum_{k=0}^{n-1} q_k(t) A^k, \quad (3.3.1)$$

onde os coeficientes escalares $q_k(t)$ dependem de t .

Putzer desenvolveu dois métodos para expressar e^{tA} como polinômio em A , e o próximo teorema descreve o mais simples dos dois.

Teorema 1: Sejam $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n$ os autovalores de uma matriz $n \times n$, A , e vamos definir os seguintes polinômios em A :

$$P_0(A) = I, \quad P_k(A) = \prod_{m=1}^k (A - \lambda_m I), \quad \text{para } k=1, 2, \dots, n$$

Então temos:

$$e^{tA} = \sum_{k=0}^{n-1} r_{k+1}(t) \cdot P_k(A) \quad (3.3.3)$$

onde os coeficientes escalares $r_1(t), \dots, r_n(t)$ são determinados por recorrência do sistema de equações diferenciais lineares

$$\dot{r}_1(t) = \lambda_1 r_1(t) \quad r_1(0) = 1 \quad (3.3.4)$$

$$\dot{r}_{k+1}(t) = \lambda_{k+1} r_{k+1}(t) + r_k(t), r_{k+1}(0) = 0 \quad (k=1, \dots, n-1)$$

Observação: A equação (3.3.3) não exprime e^{tA} diretamente como potências de A , como é indicado em (3.3.1), mas como a combinação linear dos polinômios $P_0(A), \dots, P_{n-1}(A)$. Porém tais polinômios são facilmente calculados. Para os coeficientes $r_1(t), \dots, r_n(t)$ também teremos uma certa facilidade no cálculo, visto que, devemos resolver um sistema de equações diferenciais lineares, onde este sistema tem uma matriz triangular como base e as soluções podem ser determinadas uma após a outra.

Dem: Sejam $r_1(t), \dots, r_n(t)$ as funções escalares determinadas de (3.3.4) e definimos uma função matricial F mediante a equação

$$F(t) = \sum_{k=0}^{n-1} r_{k+1}(t) P_k(A)$$

basta então demonstrar que $F(t) = e^{tA}$, mostrando que F

satisfaz a equação diferencial que tem e^{tA} uma solução, ou seja, $F'(t) = A.F(t)$ e para isto usa-se as fórmulas de recorrência (3.3.4) e derivada de séries de potências.

4. Algumas Considerações Sobre a Teoria de Operadores Lineares

Em um dos capítulos desse trabalho, os modelos de crescimento de populações, com estrutura de medida reproduzindo-se por fissão em duas partes idênticas serão formulados e analisados. Os modelos consistem de um sistema de equações diferenciais parciais lineares (lei de balanceamento) na qual um dos termos tem um argumento de transformação. Usando a teoria de Semi-Grupos e argumentos de compacidade podemos estabelecer a existência de uma distribuição estável de medida. Portanto apresentaremos nessa secção alguns dos principais resultados envolvidos nessa análise dando ênfase a teoria espectral de operadores lineares fechados. Para melhores detalhes nas exposições as referências são Dunford & Schwarz (1958) [11] e Pazy (1983) [20].

4.1 Noções Básicas

Assumiremos que X é um espaço de Banach com norma $\| \cdot \|$.

Se A é uma aplicação de um subespaço linear $Y \subset X$ em um subespaço de X satisfazendo

$$A(\alpha_1 \phi_1 + \alpha_2 \phi_2) = \alpha_1 A(\phi_1) + \alpha_2 A(\phi_2) \quad \text{com } \alpha_1, \alpha_2$$

escalares e $\phi_1, \phi_2 \in Y$, então A é denominado *operador linear*

de X em X com $\mathcal{D}(A) = Y$.

O grafo $G(A)$ é definido por $G(A) = \{(\phi, A(\phi)) \mid \phi \in \mathcal{D}(A)\}$

Um operador A é *fechado* se $G(A)$ é um subespaço linear fechado de $X \times X$, e diremos que A é *limitado* (ou contínuo) se existe uma constante $M \geq 0$ tal que

$$\|A(\phi)\| \leq M \|\phi\|, \quad \phi \in \mathcal{D}(A)$$

A norma $\|A\|$ de um operador será então definida por

$$\|A\| = \sup_{\phi \in \mathcal{D}(A)} \frac{\|A(\phi)\|}{\|\phi\|}$$

Seja A um operador fechado em X com domínio $\mathcal{D}(A)$. Definimos *Núcleo* de A como $\ker(A) = \{\phi \in \mathcal{D}(A) \mid A(\phi) = 0\}$ e *Imagem* de A como $\text{Im}(A) = \{A(\phi) \mid \phi \in \mathcal{D}(A)\}$. O *Espectro* $\sigma(A)$ de A consiste de todos os complexos $\lambda \in \mathbb{C}$ tal que o operador $(\lambda I - A)$ não possui inversa limitada, ou seja, a equação $(\lambda I - A) \cdot B = B(\lambda I - A) = I$ não tem solução no espaço $\mathcal{L}(X)$ dos operadores lineares em X .

O espectro $\sigma(A)$ pode ser considerado como a união de três subconjuntos disjuntos:

$$\sigma(A) = P\sigma(A) \cup R\sigma(A) \cup C\sigma(A)$$

$P\sigma(A)$ é o espectro pontual de A , contendo todos os autovalores, isto é, $\lambda \in P\sigma(A) \iff \dim \ker(\lambda I - A) > 0$.

$R\sigma(A)$ é o espectro residual de A , contendo todos os complexos λ satisfazendo $\dim \ker(\lambda I - A) = 0$ e $\text{Im}(\lambda I - A) \neq X$.

$E, \text{Co}(A)$ é o espectro contínuo de $\iff \dim \ker(\lambda I - A) = 0$,
 $\text{Im}(\lambda I - A) \neq X$ e $\overline{\text{Im}(\lambda I - A)} = X$.

O conjunto $\rho(A) = \mathbb{C}/\sigma(A)$ é chamado *Resolvente* de A . Para $\lambda \in \rho(A)$ a inversa $R(\lambda, A) = (\lambda I - A)^{-1}$ existe, e R é chamado operador resolvente. Se A é um operador limitado então $\sigma(A)$ é um conjunto compacto não-vazio e nesse caso o raio espectral $r(A)$ de A é definido por $r(A) = \sup \{ |\lambda| \mid \lambda \in \sigma(A) \}$ e

$$r(A) = \lim_{n \rightarrow \infty} \|A^n\|^{\frac{1}{n}}.$$

Um importante subconjunto do espectro dos operadores fechados é o espectro Browder essencial $\sigma_{\text{ess}}(A)$ [22,19]

Definição 1: Seja A um operador linear fechado. Um valor λ complexo pertence a $\sigma_{\text{ess}}(A)$, se uma das seguintes condições é satisfeita:

- (i) λ é um ponto limite de $\sigma(A)$;
- (ii) $\text{Im}(\lambda I - A)$ não é fechada;
- (iii) $\dim \bigcup_{n \geq 1} \ker(\lambda I - A)^n = +\infty$.

Existe um teorema demonstrado por Browder [22] que caracteriza bem os valores $\lambda \in \sigma(A)/\sigma_{\text{ess}}(A)$.

Teorema 1: Seja A um operador linear fechado um domínio denso ($D(A)=X$), e seja $\lambda_0 \in \sigma(A)/\sigma_{\text{ess}}(A)$. Então λ_0 é um polo do resolvente $R(\lambda, A)$ com um resíduo de rank finito. Se r é a ordem do polo, então

$$X = \ker((\lambda I - A)^r) \oplus \text{Im}((\lambda I - A)^r)$$

4.2 Semi-Grupo uniformemente contínuo de Operadores Lineares Limitados.

Definição 1: Seja X um espaço de Banach. Uma família de parâmetros $T(t)$ $0 \leq t < \infty$ de operadores lineares de X em X é um *semi-grupo de operadores lineares* em X se:

- (i) $T(0) = I$ (I é o operador identificado em X)
- (ii) $T(r+s) = T(r) \cdot T(s)$ para todo $r, s \geq 0$ (Propriedade de semi-grupo).

Um semi-grupo de operadores lineares $T(t)$ é uniformemente contínuo se $\lim_{t \rightarrow 0} \|T(t) - I\| = 0$.

O operador linear A definido por

$$A(\phi) = \lim_{t \rightarrow 0} \frac{T(t)\phi - \phi}{t} = \left. \frac{d^+ T(t)\phi}{dt} \right|_{t=0}$$

com domínio $D(A) = \{ \phi \in X \mid \lim_{t \rightarrow 0} \frac{T(t)\phi - \phi}{t} \text{ existe} \}$ é o gerador infinitesimal do semi-grupo $T(t)$.

Enunciaremos alguns dos resultados mais importantes para semi-grupos uniformemente contínuos sendo que as demonstrações são encontradas Pazy [20].

Teorema 1: Um operador linear A é o gerador infinitesimal de um semi-grupo uniformemente contínuo $\iff A$ é um operador linear limitado.

Então sabemos que todo operador linear limitado A é gerador de um semi-grupo uniformemente contínuo, resta saber se esse semi-grupo é único. Então com o teorema a seguir garantiremos a unicidade.

Teorema 2: Sejam $T(t)$ e $S(t)$ semi-grupos uniformemente contínuo de operadores lineares limitados. Se

$$\lim_{t \downarrow 0} \frac{T(t) - I}{t} = \lim_{t \downarrow 0} \frac{S(t) - I}{t} = A$$

então $T(t) = S(t)$ para $t \geq 0$

Corolário 3: Seja $T(t)$ um semi-grupo uniformemente contínuo, de operadores lineares. Então

- (a) Existe uma constante $\omega \geq 0$, tal que $\|T(t)\| \leq e^{\omega t}$
- (b) Existe um único operador linear limitado A tal que $T(t) = e^{tA}$;
- (c) O operador A em questão é o gerador infinitesimal de $T(t)$;
- (d) A aplicação $t \rightarrow T(t)$ é diferenciável e

$$T'(t) = AT(t) = T(t)A$$

4.3 Semi-Grupos Fortemente contínuos de Operadores Lineares Limitados.

O espaço X em consideração é sempre um

espaço de Banach.

Definição 1: Um semi-grupo $T(t)$, $0 \leq t < \infty$, de operadores lineares limitados em X é um *semi-grupo fortemente contínuo* de operadores lineares limitados se

$$\lim_{t \downarrow 0} T(t)\phi = \phi \quad \text{para todo } \phi \in X$$

$T(t)$ será chamado um semi-grupo de classe C_0 ou C_0 semi-grupo.

Vamos enunciar alguns dos teoremas mais importantes para semi-grupos fortemente contínuos cujas demonstrações são encontradas em Pazy [20].

Teorema 1: Seja $\{T(t)\}_{t \geq 0}$ um semi-grupo fortemente contínuo de operadores em X e seja A o gerador infinitesimal com domínio $D(A)$, então temos:

(a) $\overline{D(A)} = X$ e A é um operador fechado;

(b) Se $\phi \in D(A)$, então $T(t)\phi$ está em $D(A)$ para $t \geq 0$. $T(t)\phi$ é diferenciável com respeito a t para $t > 0$ e $\frac{d(T(t)\phi)}{dt} = AT(t)\phi = T(t)A\phi$.

Este teorema garante ainda a unicidade do problema de Cauchy ou seja, o sistema de evolução em t na forma

$$\frac{d\mu(t)}{dt} = A\mu(t), \quad t > 0 \quad \text{e} \quad \mu(0) = \phi \quad (4.3.1)$$

onde $A: D(A) \rightarrow X$ é um operador linear fechado com domínio $D(A)$.

$\mu(t) = T(t)\phi$, $t > 0$, onde $\mu(t)$ é contínua para $t \geq 0$, diferenciável para $t > 0$ e $\mu(t) \in D(A)$, $t > 0$. Note que se $\phi \in X$, $\phi \notin D(A)$, o problema (4.3.1) não é diferenciável. Neste caso a função $\mu(t) = T(t)\phi$, $t \geq 0$ é chamada *mild solução* (ver secção 4.1 de Pazy [20]).

Seria prático então poder decidir quando um operador linear fechado com domínio denso gera um semi-grupo fortemente contínuo. Uma condição necessária e suficiente é dada pelo Teorema de Hille-Yoshida-Phillips (Pazy[20]).

Teorema 2: Um operador fechado A com domínio denso $D(A)$ é um semi-grupo fortemente contínuo se e somente se existem reais ω e M , $M \geq 0$ tal que para todo $\lambda > \omega$ temos $\lambda \in \rho(A)$ e $\|R(\lambda, A)^n\| \leq \frac{M}{(\lambda - \omega)^n}$, $n \in \mathbb{N}$.

Um outro resultado importante para sistemas lineares relacionados com dinâmica populacional com estrutura de medida é descrito pelo seguinte resultado.

Teorema 3: Seja B um operador linear fechado, com domínio denso $D(B)$, gerador de um semi-grupo fortemente contínuo e seja C um operador limitado. Então o operador fechado $A = B + C$ com domínio $D(A) = D(B)$, também gera um semi-grupo fortemente contínuo.

Pazy[20] mostrou esse resultado verificando as condições no teorema (2).

4.4 Propriedades Espectrais de um C_0 Semi-Grupo

Nesta secção estamos interessados em rever alguns resultados que relacionem o espectro de A e o espectro de cada um dos operadores $T(t)$, $t \geq 0$.

De um ponto de vista puramente formal poderíamos esperar que a relação $\sigma(T(t)) = \exp\{t \sigma(A)\}$. Isto, porém, em geral não é verdadeiro sendo o que se pode assegurar em um resultado demonstrado em Pazy (teorema 2.3, [20]) é que

$$\sigma(T(t)) \supset e^{t\sigma(A)} \quad \text{para } t \geq 0 \quad (4.4.1)$$

Em relação as partes do espectro, especificamente para o espectro pontual, temos:

$$e^{tP\sigma(A)} \subset P\sigma(T(t)) \subset e^{tP\sigma(A)} \cup \{0\}$$

Para o espectro residual afirmamos que:

- (1) Se $\lambda \in R\sigma(A)$, e nenhum dos $\lambda_n = \lambda + \frac{2\pi in}{t}$ $n \in \mathbb{N}$, está em $P\sigma(A)$ então $e^{\lambda t} \in R\sigma(T(t))$;
- (2) Se $e^{\lambda t} \in R\sigma(T(t))$ então nenhum dos $\lambda_n = \lambda + \frac{2\pi in}{t}$ $n \in \mathbb{N}$, está em $P\sigma(A)$, e existe um k , $k \in \mathbb{N}$, tal que $\lambda_k \in R\sigma(A)$.

E para o espectro contínuo temos:

Se $\lambda \in C\sigma(A)$, e se nenhum dos $\lambda_n = \lambda + 2\pi in/t$ está em $P\sigma(A) \cup R\sigma(A)$ então $e^{\lambda t} \in R\sigma(T(t))$.

Esses resultados nos dão portanto as relações entre as partes do espectro dos operadores, e os semi-grupos gerados por esses operadores.

4.5 Semi-Grupos de Operadores Compactos

Definição 1: Um C_0 semi-grupo $T(t)$ é chamado *compacto* para $t > t_0$, se para todo $t > t_0$, $T(t)$ é um operador compacto. $T(t)$ é compacto se é compacto para $t > 0$.

O resultado mais importante é dado pelo seguinte teorema demonstrado em Pazy[20] (sec. 2.3) ou seja:

Teorema 1: Seja $T(t)$ um C_0 semi-grupo compacto e A seu gerador infinitesimal. Para todo α, β $\alpha \leq \beta \in \mathbb{R}$, a intersecção dos eixos $\alpha \leq \operatorname{Re} \lambda \leq \beta$ com $\sigma(A)$, contém no máximo um número finito de autovalores de A .

Observe que o teorema (1) mostra que se $T(t)$ é um C_0 semi-grupo compacto então o espectro $\sigma(A)$ de seu gerador infinitesimal, consiste somente de autovalores.

4.6 Comportamento Assintótico das Soluções

O objetivo nesta secção é dar a caracterização do comportamento de e^{At} quando $t \rightarrow \infty$ em termos do espectro de A .

Definição 1: $U_0 \in X$ é chamado um ponto de equilíbrio de

$$\frac{d\mu}{dt} = A\mu \quad \text{se e somente se} \quad e^{At}U_0 = U_0 \quad \text{para todo}$$

$t \geq 0$. Claramente todo ponto de equilíbrio U_0 deve pertencer ao $\ker A$. Sem perda de generalidade, vamos assumir que $U_0 = 0$.

Definição 2: Seja A um operador linear limitado em X . $U_0 = 0$

é dito *estável* (no senso de Lyapunov) se e somente se para todo $\varepsilon > 0$, existe um $\delta > 0$ tal que se $\|\mu\| < \delta$ então $\|e^{At}\mu\| < \varepsilon$ para todo $t \geq 0$. U_0 é dito (globalmente) *assintoticamente estável* se e somente se $\lim_{t \rightarrow \infty} e^{At}\mu = U_0$ para todo $\mu \in X$, e U_0 é chamado (globalmente) *exponencialmente estável* se e somente se existem constantes $M \geq 1$ e $\omega > 0$ tal que $\|e^{At}\| \leq M e^{-\omega t}$ para todo $t \geq 0$.

Definição 3: Seja A um operador linear contínuo em X .

$\omega_0(A) = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \ln \|e^{At}\|$ é chamado taxa de crescimento de e^{At} ,

$s(A) = \max \{ \operatorname{Re} \lambda \mid \lambda \in \sigma(A) \}$ é chamado limitante espectral de A .

Aqui as seguintes propriedades são verificadas:

Lema 1: (i) $\omega_0(A) = \inf_{t > 0} \frac{1}{t} \ln \|e^{At}\|$;

(ii) Dado $\omega > \omega_0$ então existe $M_\omega \geq 1$ tal que

$$\|e^{At}\| \leq M_\omega e^{\omega t} \quad \text{para todo } t \geq 0;$$

(iii) $-\|A\| < \omega_0 < \|A\|$;

(iv) $s(A) \leq \omega_0(A)$.

$\omega_0(A)$ é denominado o *número característico* para o comportamento assintótico de e^{tA} .

Vamos agora enunciar alguns resultados fundamentais para o comportamento assintótico de e^{At} .

Lema 2: Seja A um operador linear contínuo em X .

Então o raio espectral $r_\sigma(e^{At}) = e^{\omega_0(A)t}$ para todo $t \geq 0$ e $s(A) = \omega_0(A)$.

Teorema 3: Seja A um operador linear contínuo em X .

Então

- (i) Se $\sup \{ \operatorname{Re} \lambda : \lambda \in \sigma(A) \}$ é negativo então existem constantes $M \geq 1$ e $\omega > 0$ tal que $\|e^{At}\| < M e^{-\omega t}$ para todo $t \geq 0$;
- (ii) Se existe $\lambda \in \sigma(A)$ com $\operatorname{Re} \lambda > 0$ então $\|e^{At}\|$ não pode ser limitado em $[0, \infty)$;
- (iii) Se existe uma constante C (positiva) tal que $\|e^{At}\| < C$ para todo $t \geq 0$ então $\operatorname{Re} \lambda \leq 0$ para todo $\lambda \in \sigma(A)$.

Dem: vide [22]

Teorema 4: Seja A um operador linear contínuo em X . Então

$s(A) < 0$ se e somente se $\int_0^\infty \|e^{At}\|^p dt$ é finita para

todo p com $1 \leq p < \infty$, ou seja, existem constantes $M \geq 1$ e $\mu > 0$ tal que $\|e^{At}\| \leq M e^{-\mu t}$.

Dem: vide [20]

Esse teorema mostra que se $e^{tA}\phi \in L^p(\mathbb{R}^+; X)$ para todo $\phi \in X$ então $\|e^{At}\| < M e^{-\mu t}$ para $M > 1$ e $\mu > 0$. Para um espaço de Banach X de dimensão finita, temos que $\|e^{At}\|$ decai exponencialmente se $s(A) < 0$. Esse comportamento é consequência do fato que um operador linear em um espaço de Banach de dimensão finita tem somente elementos do espectro pontual.

CAPÍTULO II

UM MODELO MATEMÁTICO PARA O CONTROLE DA RESISTÊNCIA AOS FARMACOS ANTI-BLÁSTICOS

1. O Problema da Resistência Celular aos Fármacos Anti-Blásticos

Logo depois da introdução da terapia farmacológica no tratamento dos tumores, constatou-se que um dos mais importantes fatores responsáveis pelo insucesso terapêutico era, como no caso da terapia antibiótica, a resistência aos fármacos.

Podemos distinguir dois tipos de resistência: temporária e permanente [9].

(a) *Resistência Temporária*

Algumas células podem mostrar-se resistentes a um determinado tipo de tratamento farmacológico porque estão situadas em lugares privilegiados, lugares esses conhecidos como "*santuários anatómicos*", de difícil acesso para os fármacos, entre os quais os testículos, os olhos, o sistema nervoso central, onde a barreira vascular impede a difusão do fármaco. [4,9]

O mesmo fenômeno pode se verificar no interior de um tumor de massa muito grande, onde as células que se encontram na região central, que é a menos vascularizada da neoplasia, têm o privilégio de não serem alcançadas pelo fármaco. A essa região podemos denominar de "*santuário tumoral*". [4,9]

Podemos observar também que a variação da cinética tumoral pode determinar uma resistência temporária aos fármacos, pois um fármaco que destrói uma fração constante de células pode parecer ineficaz se o tumor tiver uma fração muito baixa de crescimento, ou se o número de células for excessivo.

São observados também inúmeros possíveis mecanismos biofísicos e bioquímicos, individuados a nível celular, responsáveis pela resistência temporária aos fármacos [4] .

O fármaco pode atuar na célula em concentração satisfatória pela diminuição da permeabilidade da membrana, ou por uma ligação alterada com o "carrier" que cumpriu de transportá-lo em uma vizinhança de seu alvo, ou por uma excessiva degradação enzimática. [4,9]

Um outro fator é ligado ao fato de que muitos fármacos devem ser transformados antes de poder agir e por isso, um déficit da enzima necessário para a tal transformação pode ser responsável pela diminuição intra-celular do metabolismo ativo. [4,9]

Existem ainda situações em que a concentração intra-celular do fármaco é suficiente, mas resulta igualmente ineficaz pela excessiva atividade da enzima alvo (ex resistência do metabolismo), ou pela utilização de uma via metabólica alternativa (ex. resistência aos anti-metabolizantes), ou por uma rápida regeneração de uma lesão citotóxica (ex. resistência aos agentes alquilantes). [4,9]

(b) Resistência Permanente

Luria e Delbruck em 1943 fizeram uma importante observação em bacteriologia. Eles observaram que as bactérias tinham capacidade de desenvolver resistência à invasão dos bactericidas, sem um precedente contacto com eles [24] .

Existe assim uma capacidade intrínseca das bactérias de adquirir resistência devida a uma mutação espontânea que consiste em *troca genética permanente*.

Essa observação é válida também para as células tumorais

que no curso de sua historia natural, desenvolvem uma resistên-
cia fenotípica aos farmacos anti-blásticos.

A resistênça fenotípica pode ser dividida em extrínseca e
intrínseca: A resistênça extrínseca representa um mecanismo es-
pecífico de adaptação nas células tratadas com fármacos anti-blás-
ticos. Trata-se de uma seleção ambiental que opera sobre uma po-
pulação tida já como genéticamente heterogênea devido às mutá-
ções naturais. A resistênça intrínseca se manifesta espontanea-
mente, casualmente sem a seleção operada à exposição a um ou
mais farmacos [14, 16, 18, 26]

A mutação espontânea é um processo relacionado à pró-
pria natureza das células tumorais que são genéticamente instá-
veis; as células normais, genéticamente estáveis, não desenvol-
vem resistênça [17].

A frequência de tais mutações é altamente variável, não exis-
tindo de fato duas neoplasias do mesmo tipo histológico, do mes-
mo "stádio" que tenham o mesmo número de células resistentes,
mesmo no caso em que a taxa de mutação seja a mesma.

Isto se deve ao fato de que a mutação pode se manifestar na fa-
se inicial da neoplasia e não em uma fase adiantada da história
da neoplasia.

Se em um clone celular a mutação resistente comparece preco-
cemente, isto será caracterizado por um elevado número de célu-
las resistentes: caso estas células não sejam destruí-
das por um tratamento farmacológico eficaz, elas se multiplicarão
rapidamente, vindo a constituir grande parte da massa tumoral.

Se, caso contrário, essas células aparecerem tardiamente na
expansão do clone, elas terão pouco tempo para multiplicar-se e

portanto o número total dessas células resistentes será menor que o caso precedente.

Esta variabilidade no número de células resistentes foi observada por Luria e Delbruck nas colônias bacterianas. Eles a definiram como "flutuação" [9].

O correspondente clínico da "flutuação" é a variabilidade da resposta ao tratamento quimioterápico de neoplasias histologicamente iguais e no mesmo "stádio" clínico.

Um dado concreto a parte variabilidade de distribuição temporal do número de células resistentes, é o de que, quanto maior for a dimensão da população tumoral, maior será a probabilidade de que se desenvolvam células resistentes.

Portanto os tumores com dimensões pequenas, jovens no senso biológico, têm muito mais probabilidade de serem sensíveis aos fármacos anti-blásticos do que aqueles tumores histologicamente idênticos, em um "stádio" mais avançado [6].

Se é correto que a mutação em direção a fármaco-resistência constitui um obstáculo para o tratamento quimioterápico também será correto que este problema pode ser superado com o emprego de uma associação de fármacos alternando-lhes a cada ciclo [7,8].

Na realidade a situação não é assim tão simples, pois internamente a um tumor existem subpopulações resistentes a dois ou mais fármacos, independentemente umas das outras, e por isso se um fármaco empregado no programa poliquimioterápico, não conseguir controlar o clone resistente aos outros fármacos usados, este tipo de estratégia terapêutica também resultará ineficaz.

2. A Importância da Modelagem Matemática do Fenômeno da Resistência Celular

Tendo em vista que a mutação em direção à farmaco-resistência é um fenômeno *inevitável* e que este fato influencia de forma determinante a resposta ao tratamento anti-blástico, podemos entender quão importante é o estudo das características, da evolução no tempo e da medida logo após a administração dos fármacos, o momento em que presumivelmente começa a se manifestar, a sua frequência e sobretudo as consequências clínicas que elas podem induzir.

Goldie e Coldmann desenvolveram inicialmente um modelo matemático que calcula a probabilidade de que se desenvolva uma farmaco-resistência em populações tumorais com diversas dimensões. Em um trabalho posterior consideraram também o fato de que se desenvolvam no interior do mesmo tumor, independentemente uma da outra, duas subpopulações resistentes R_1 e R_2 e uma dupla resistente R_d [13].

Já se considera como fato concreto que as mutações, responsáveis pela farmaco-resistência nas populações tumorais, aparecem *espontaneamente* e com *frequência definida*, independentemente da seleção que poderia ser induzida pela exposição ao fármaco, isto é as mutações, na maior parte dos casos, são fenômenos genéticos, estáveis, espontâneos, naturais e intrínsecos.

O nosso modelo matemático, permite expressar a relação entre as populações de células fármaco sensíveis de um tumor, a sua tendência a mutar espontaneamente (adquirindo uma resistência fenotípica aos fármacos) e a evolução no tempo das células resistentes. [27,28,29]

Consideraremos separadamente, antes, o comportamento das células tumorais, tanto sensíveis quanto resistentes, sem a aplicação

dos fármacos e depois estudaremos o comportamento destas populações quando:

- (i) Um só farmaco for utilizado no tratamento;
- (ii) For utilizada uma associação de dois fármacos, e neste caso será estudado o aparecimento de uma outra subpopulação resistente a ambos os farmacos (dupla resistência).

3. Um Modelo Matemático para uma População Tumoral Sob o Efeito de um só Fármaco.

Construímos um modelo matemático determinístico contínuo no tempo para estudar o comportamento de uma população tumoral sob a ação de um certo farmaco, levando em consideração a sua parte sensível e resistente a esse farmaco.

Inicialmente devemos estudar o comportamento clínico sem a presença do farmaco visto que esse é um fator clínico de muita relevância, isto é, conhecer o grau de resistência celular do farmaco já presente no tumor, antes de iniciar a terapia.

Consideremos $N(t)$ a* medida da massa tumoral no instante t expressa pelo seu número de células. Temos ainda que a população sensível S e a população resistente R são duas espécies em competição (secção 2, cap. I) em N , isto é a presença de cada uma delas vem a influenciar no crescimento da outra. Suponhamos ainda que S tem uma tendência a se mutar espontaneamente (adquirindo uma resistência fenotípica ao farmaco) com uma frequência constante igual a α ($0 < \alpha < 1$).

Portanto podemos escrever o sistema autônomo não linear de equações diferenciais ordinárias:

* Na literatura médica usa-se também o termo massa tumoral para expressar quantidade de células.

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = rS(1-k(S+R)) - \alpha rS(1-k(S+R)) \\ \frac{dR}{dt} = rR(1-k(S+R)) + \alpha rS(1-k(S+R)) \end{cases} \quad (3.1)$$

com as condições iniciais: $S(t_0) = S_0 > 0$

$$R(t_0) = R_0 \geq 0$$

onde $\alpha rS(1-k(S+R))$ é a quantidade devida a mutação ($S \rightarrow R$)

r é a taxa de crescimento Malthusiana do tumor

α é a probabilidade de que uma célula apresente mutação em direção a farmaco-resistência, e $1/k$ é máxima medida que o tumor pode alcançar.

E como $N = S+R$, somando as equações de (3.1) teremos

$$\frac{dS}{dt} + \frac{dR}{dt} = \frac{dN}{dt}$$

portanto a equação que descreve o crescimento tumoral é dada por

$$\frac{dN}{dt} = rN(1-kN) \quad (3.2)$$

Esta é a equação logística de Verhulst de crescimento para o tumor e se fizermos a suposição que em $t=0$, $N(0)=1$ então teremos

$$N(t) = \frac{1}{k - (k-1)e^{-rt}} \quad (3.3)$$

E, conseqüentemente

$$N(t) \rightarrow \frac{1}{k} \text{ quanto } t \rightarrow \infty$$

No caso em que $N(0) = N_0$ a solução para a equação do desenvolvimento tumoral é

$$N(t) = \frac{N_0}{kN_0 + (1 - kN_0)e^{-rt}} \quad (3.4)$$

teremos ainda que $\lim_{t \rightarrow \infty} N(t) = \frac{1}{k}$.

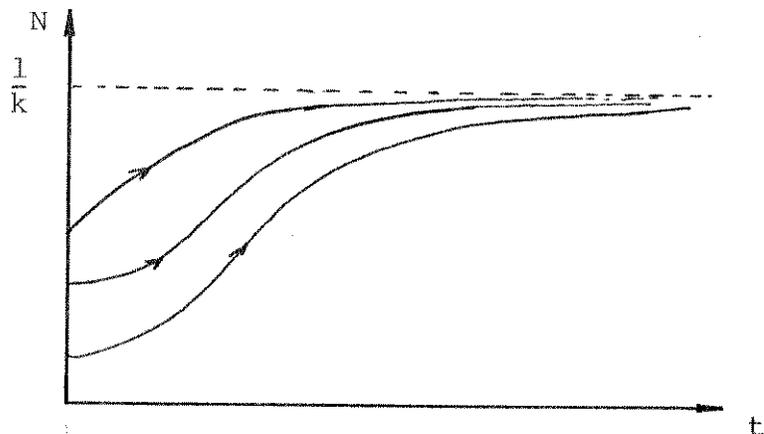


Fig. 1

Soluções Estacionárias do Sistema (3.1)

Podemos reescrever o sistema (3.1) em função de N e R utilizando a equação (3.2) então temos:

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = rN(1-kN) \\ \frac{dR}{dt} = rR(1-kN) + \alpha r(N-R)(1-kN) \end{cases} \quad (3.5)$$

com $N(0) = N_0 > 0$ e $R(0) = R_0 \geq 0$.

Deste sistema é possível encontrar uma relação entre N e R , ou seja, dado um tumor de medida N é possível encontrar a massa resistente R .

De (3.5)

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

e como

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

Portanto

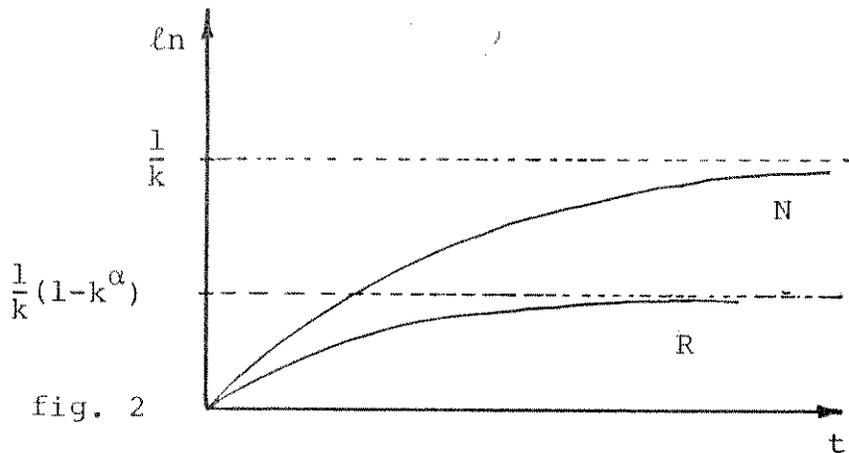
$$\frac{\frac{d\left(\frac{R}{N}\right)}{dt}}{1 - \frac{R}{N}} = \frac{\alpha \frac{dN}{dt}}{N} \implies \ln\left(1 - \frac{R}{N}\right) = -\alpha \ln N + C$$

Se $R = 0$ quando $N = 1$, então

$$R = N(1 - N^{-\alpha}) \quad (3.6)$$

portanto quando $t \rightarrow \infty$

$$N(t) \rightarrow \frac{1}{k} \quad \text{e} \quad R(t) \rightarrow \frac{1}{k}(1 - k^\alpha)$$



Portanto $\psi(t) = \begin{pmatrix} \frac{1}{k} \\ \frac{1}{k}(1-k^\alpha) \end{pmatrix}$ é uma solução estacionária do sistema (3.5) e como $N-R = S = N^{1-\alpha}$ então $S \rightarrow k^{-(1-\alpha)}$

e portanto $\psi_1(t) = \begin{pmatrix} k^{-(1-\alpha)} \\ \frac{1}{k}(1-k^\alpha) \end{pmatrix}$ é uma solução estacionária do sistema (3.1).

Exemplo: Em um tumor com massa $N = 10^8$ células e com uma frequência de mutação $\alpha = 10^{-5}$, podemos dizer que a massa resistente R é igual a $R = 10^8(1-10^{-8} \cdot 10^{-5}) \approx 1,8 \times 10^4$ células.

Isto significa que para cada medida N e frequência α de mutação, existe a possibilidade de se conhecer a massa resistente, e portanto termos uma idéia mais precisa do programa terapêutico a ser empregado.

A Destruição Celular devida ao emprego dos quimioterápicos: A hipótese do "Cell-Kill".

Os aspectos quantitativos da capacidade dos fármacos anti-blásticos de destruir células tumorais foram estudados sobretudo por H.E. Skipper e F.M. Schabel [25], tomando como base a hipótese do "Cell-Kill", a partir do estudo da leucemia Murina (L1210). Observou-se que a destruição celular devida aos fármacos segue a lei cinética de 1ª ordem [4,9,25], ou seja, uma determinada dose de fármaco é capaz de destruir uma fração constante de células tumorais sensíveis e não um número fixo. Por exemplo, um tratamento que reduz uma população celular de 1000000 a 10 células deve reduzir uma população de 100000 a 1 célula: na literatura médica [4,9,24,25,26] os tratamentos são classificados tomando como base um número denominado "log-kill", isto é um determinado fármaco tem "log-kill" igual a n se ele reduz uma população de N células a $\frac{N}{10^n}$ células. Por exemplo, um "log-kill" de 3 reduz uma população de 10^9 a 10^6 células.

Em nossos modelos a serem construídos consideraremos duas hipóteses exclusivas de destruição:

- (i) Um certo fármaco destrói uma fração constante da população sensível instantaneamente;
- (ii) Um certo fármaco destrói uma fração constante da população sensível em um intervalo de tempo.

Usando a hipótese (i), suponhamos que o fármaco é administrado a cada intervalo de período T fixo e que destrói uma fração F da população tumoral sensível.

Portanto temos um sistema linear sujeito a impulsos a tempo fixo (vide cap. I, secção 3.2) ou seja:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = r(1-\alpha)S(1-k(S+R)) \\ \frac{dR}{dt} = r(R+\alpha S)(1-k(S+R)) \end{cases} \quad (3.1)$$

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

A cada intervalo de período T fixo o fármaco reduz a população $s(kT)$ a $(1-F)s(kT)$, $k = 1, 2, 3, \dots$

Portanto tomando o sistema linearizado em torno do ponto de equilíbrio $(0,0)$ para verificar a possibilidade de extinção total do tumor ,

$$\text{temos: } \begin{cases} \frac{dS}{dt} = r(1-\alpha)S \\ \frac{dR}{dt} = r\alpha S + rR \end{cases} \quad (3.7)$$

com $S(0) = S_0$
 $R(0) = R_0$

ou na forma padrão

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= Ax & t \neq kT & \quad k = 1, 2, 3, \dots \\ \Delta x \Big|_{t=kT} &= x(kT)^+ - x(kT)^- = Bx(kT) \end{aligned}$$

onde

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

e

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

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

$$x(t) = e^{(t-kT)A} [(I+B)e^{TA}]^k x(0) \quad (3.8)$$

Assim basta analisarmos o comportamento dos autovalores da matriz $X(T) = (I+B)e^{TA}$ para conhecer o comportamento das soluções (seção 3.2, cap. I).

Análise dos Autovalores da Matriz $X(T)$

De (3.8) temos que

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

e temos a matriz

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

Resolvendo-se a equação característica

$\det (X(T) - \lambda I) = 0$, temos que

$$\lambda_1 = (1-F) e^{r(1-\alpha)T} \quad (3.9)$$

$$\lambda_2 = e^{rT}$$

Então para $F > 1 - e^{-r(1-\alpha)T}$ temos $\lambda_1 < 1$ (3.10)

ou seja as células sensíveis tendem a extinção. Como $\lambda_2 = e^{rT}$ e $r > 0$, temos que λ_2 é sempre maior que 1 e então existe solução ilimitada (e é um caso de instabilidade), ou seja o tumor será todo resistente.

Estimativa para S, R e N

$$x(nT) = X(nT) \cdot x_0 = (X(T))^n \cdot x_0 \quad (3.11)$$

Então

$$s(nT) = \lambda_1^n s(0) = (1-F)^n e^{r(1-\alpha)nT} s(0) \quad (3.12)$$

$$\begin{aligned} r(nT) &= \frac{(\lambda_1^n - \lambda_2^n) (\lambda_2 (1-F) - \lambda_1)}{(1-F) (\lambda_1 - \lambda_2)} s(0) + \lambda_2^n r(0) \\ &= \frac{((1-F)^n e^{r(1-\alpha)nT} - e^{rT}) (e^{rT} - e^{r(1-\alpha)T})}{(1-F) e^{r(1-\alpha)T} - e^{rT}} s(0) + e^{rnT} r(0) \end{aligned} \quad (3.13)$$

Como $\lambda_1 < 1$, então $\lambda_1^n \rightarrow 0$ quando $n \rightarrow \infty$ e portanto $s(nT) \rightarrow 0$

ou seja, as células sensíveis tendem a extinção enquanto $r(nT)$ tende a $\frac{1}{k}$, ou seja, o resíduo tumoral será todo resistente e portanto, o tumor tende a crescer até a sua medida máxima. É claro que se considerarmos a redução a níveis clínicos satisfatórios, ou seja, a 10^5 células, onde a defesa imunológica do indivíduo será responsável pela remissão do resíduo, então em certos casos a monoquimioterapia resulta eficaz. [4, 9, 25]

Usando a hipótese (ii) o sistema (3.5) será modificado para:

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = r N(1-kN) - F(N-R) \\ \frac{dR}{dt} = r R(1-kN) + \alpha r(N-R)(1-kN) \end{cases} \quad (3.14)$$

onde $F(N-R)$ é a parte devida a destruição do fármaco.

Podemos agora supor que a terapia inicia em $t=0$ e que $N(0) = N_0$ (a medida inicial do tumor no momento de início da aplicação) e, portanto $R(0) = R_0 = N_0(1-N_0^{-\alpha})$ de (3.6).

Pontos de Equilíbrio do Sistema (3.14)

Com o objetivo de estudar o comportamento assintótico das soluções, computamos inicialmente os pontos de equilíbrio (ou críticos) de (3.14). Igualando os segundos membros de (3.14) a zero e resolvendo as equações algébricas resultantes obtemos os seguintes pontos de equilíbrio:

$$P_1 = (0,0) \quad \text{e} \quad P_2 = \left(\frac{1}{K}, \frac{1}{K}\right).$$

Fazendo a análise do comportamento assintótico ao redor desses pontos de equilíbrio temos que, em relação a $P_1 = (0,0)$ o sistema linear associado será

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = rN - F(N-R) \\ \frac{dR}{dt} = rR + \alpha r(N-R) \end{cases} \quad (3.15)$$

Para encontrarmos os autovalores, basta resolvermos a equação

$$\begin{vmatrix} (r-F) - \lambda & F \\ \alpha r & r(1-\alpha) - \lambda \end{vmatrix} = 0 \quad \text{e teremos}$$

$$\lambda^2 - (2r - F - r\alpha)\lambda + r(r(1-\alpha) - F) = 0 \quad \text{como}$$

equação característica e $\begin{cases} \lambda_1 = r(1-\alpha) - F \\ \lambda_2 = r \end{cases}$ como autovalores associados a (3.15).

Se $F > r(1-\alpha) \implies \lambda_1 < 0$ e $\lambda_2 = r > 0$ portanto $P_1 = (0,0)$ é um ponto crítico instável (ponto de sela).

Para $P_2 = (\frac{1}{k}, \frac{1}{k})$ o sistema linear associado usando as trans

formações $\begin{cases} N = x + \frac{1}{k} \\ R = y + \frac{1}{k} \end{cases}$ será:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = -(r+F)x + Fy \\ \frac{dy}{dt} = -rx \end{cases} \quad (3.16)$$

A equação característica associada será:

$$\lambda^2 + (r+F)\lambda + Fr = 0$$

com raízes $\lambda_1 = -F$ e $\lambda_2 = -r$

Portanto $\lambda_1 = -F < 0$ e $\lambda_2 = -r < 0$ e dessa maneira $P_2 = (\frac{1}{K}, \frac{1}{K})$ é um ponto crítico assintoticamente estável.

Ou seja, ao redor de $(\frac{1}{K}, \frac{1}{K})$ todas as trajetórias tendem a $(\frac{1}{K}, \frac{1}{K})$, o que equivale a afirmar que todo o tumor será resistente.

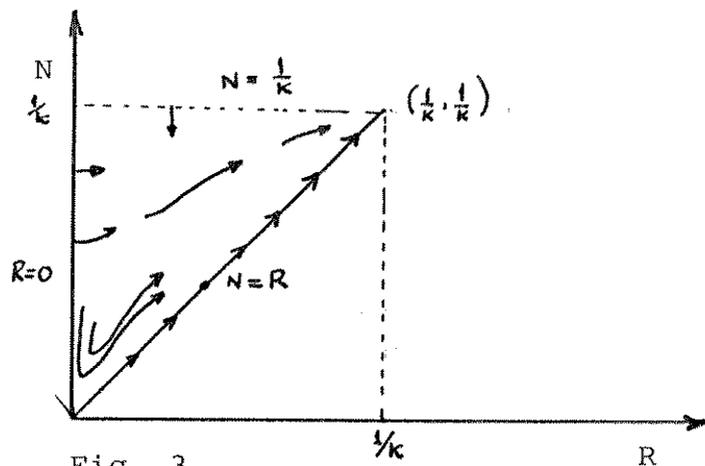


Fig. 3

Como sã existem dois pontos críticos e as trajetórias estão todas contidas no triângulo formado pelas retas $N=R$, $R=0$ e $N = \frac{1}{K}$,

todas as trajetórias tendem ao ponto $P_2 = (\frac{1}{K}, \frac{1}{K})$.

Em linhas gerais, podemos afirmar que após um tratamento eficaz, se a massa tumoral for reduzida a um número muito pequeno (menor de 10^5 células), a defesa imunológica do organismo pode completar a ação dos farmacos, destruindo as células restantes [4, 9, 25].

Por isso, a eficácia da monoquimioterapia, pode ser resumida a redução da massa tumoral na ordem de 10^5 . E em certos casos, como nos tumores em "stádio" avançados poderemos já prever o fracasso da quimioterapia. Por exemplo, um tumor em fase avançada com 10^{11} células e, com taxa de mutação da ordem de $\alpha = 10^{-5}$ já tem antes do início da terapia um número maior que 10^5 células resistentes, e, portanto, o

resíduo resistente, que jamais será destruído por esse farmaco ,
supera o limite de eficácia imunoterápica.

4. Um Modelo Matemático Para Uma População Tumoral sob o Efeito
de Uma Terapia Alternada com a Associação de Dois Fármacos
"Non Cross Resistent"

No caso em que se faz uso de um só farmaco podemos determinar o momento em que o clone celular resistente não responde mais ao tratamento empregado e vimos que o mesmo continuará a crescer até o momento em que o tumor seja todo resistente. Esta constitui sem dúvida uma das razões mais forte pelo qual o tratamento quimioterápico venha a falhar. Parece portanto claro a necessidade de adicionar ao programa terapêutico um novo farmaco que seja capaz de destruir o resíduo resistente ao primeiro farmaco resolvendo assim o problema. Foram muitos os pesquisadores que adotaram este tipo de estratégia de usar um programa quimioterápico associando dois ou mais farmacos [6].

Como exemplo, podemos citar os resultados obtidos por Bonadonna na terapia da doença de Hodgkin, que em fase avançada demonstram claramente a superioridade da alternância de farmacos [5]. Em geral os resultados clínicos encontrados indicam que um programa poliquimioterápico (associação de dois ou mais farmacos) é mais eficaz que a monoquimioterapia. O problema, então fica reduzido àquele de encontrar o programa terapêutico alternado eficaz , ou seja, aquele de poder escolher, sob certas condições, qual é o tipo de combinação mais eficiente.

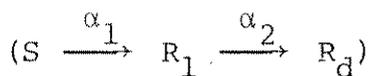
O nosso objetivo é fazer uma extensão do modelo

precedente, considerando a possibilidade do crescimento, no interior do mesmo tumor, independentemente uma da outra, de duas subpopulações R_1 e R_2 que são resistentes ao primeiro e ao segundo fármaco, respectivamente. Suporemos que no programa terapêutico a ser empregado, os dois fármacos não são empregados simultaneamente (devido ao problema de toxicidade), e que o primeiro fármaco é ativo sobre a população sensível S e sobre R_2 ; e analogamente o segundo fármaco é ativo também sobre a população sensível S e sobre a população R_1 .

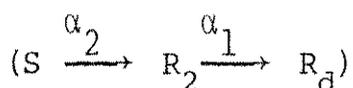
Além disso no interior dos clones já resistentes R_1 e R_2 , logo após uma segunda mutação, podemos encontrar um fenótipo duplamente resistente R_d (seguindo os esquemas $S \rightarrow R_1 \rightarrow R_d$ e $S \rightarrow R_2 \rightarrow R_d$)

Portanto para que se possa desenvolver uma dupla resistência são necessárias duas etapas, isto é, duas mutações:

- (i) A partir de uma célula sensível S , se passa a uma célula resistente R_1 ao primeiro fármaco com uma taxa de mutação α_1 , e logo após a uma célula duplamente resistente R_d com uma taxa de mutação α_2 .

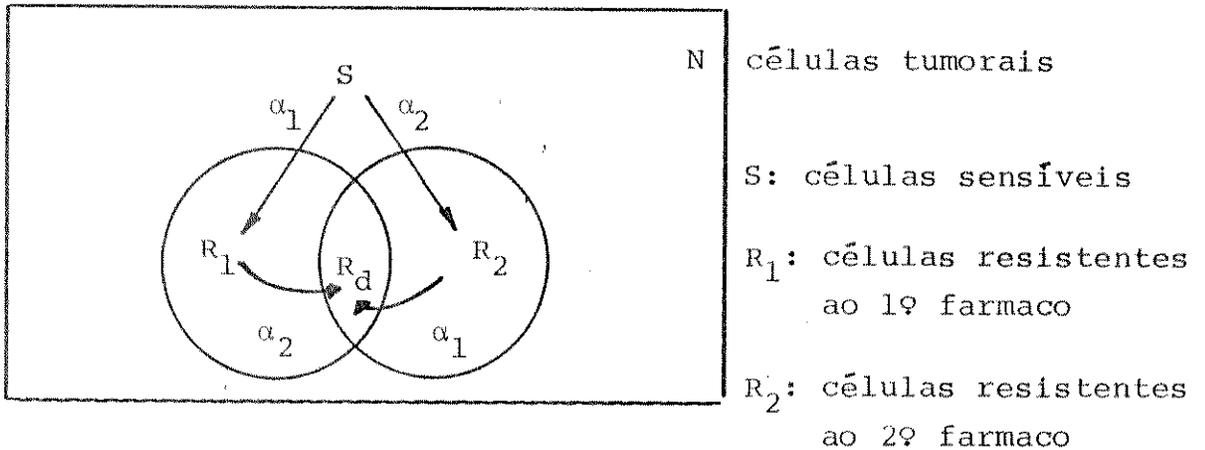


- (ii) A partir de uma célula sensível S , se passa a uma célula resistente R_2 ao segundo fármaco com uma taxa de mutação α_2 , e logo após a uma célula duplamente resistente R_d com uma taxa de mutação α_1



Assim a dinâmica deste fenômeno pode ser representada pelo

seguinte diagrama:



Vemos que R_d é composta da parte resistente R_1 (sensível ao 2º farmaco) que se muta, e da parte resistente R_2 (sensível ao 1º farmaco) que se muta.

Construímos um modelo determinístico contínuo no tempo para estudar o comportamento de S , R_1 , R_2 e R_d .

Portanto podemos escrever o seguinte sistema:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = rS(1-kN) - \alpha_1 rS(1-kN) - \alpha_2 rS(1-kN) \\ \frac{dR_1}{dt} = rR_1(1-kN) + \alpha_1 rS(1-kN) - \alpha_2 rR_1(1-kN) \\ \frac{dR_2}{dt} = rR_2(1-kN) + \alpha_2 rS(1-kN) - \alpha_1 rR_2(1-kN) \\ \frac{dR_d}{dt} = rR_d(1-kN) + \alpha_2 rR_1(1-kN) + \alpha_1 rR_2(1-kN) \end{array} \right. \quad (4.1)$$

onde $N = S + R_1 + R_2 + R_d$. Os termos $rS(1-kN)$, $rR_1(1-kN)$, $rR_2(1-kN)$ e $rR_d(1-kN)$ são as partes devidas ao crescimento *Verhulstiano* de cada população; o termo $\alpha_1 rS(1-kN)$ é a parte devida a primeira mutação ($S \xrightarrow{\alpha_1} R_1$) com a taxa de mutação α_1 .

O termo $\alpha_2 rS(1-kN)$ é a parte devida a primeira mutação ($S \xrightarrow{\alpha_2} R_2$) com a taxa de mutação α_2 .

O termo $\alpha_2 rR_1(1-kN)$ é a parte devida a segunda mutação ($R_1 \xrightarrow{\alpha_2} R_d$) com a taxa de mutação α_2 .

O termo $\alpha_1 rR_2(1-kN)$ é a parte devida a segunda mutação ($R_2 \xrightarrow{\alpha_1} R_d$) com a taxa de mutação α_1 .

r = taxa de crescimento exponencial (Malthus) ($r > 0$)

$\frac{1}{k}$ = é o limite do crescimento tumoral, (em geral se considera $k \approx 10^{-12}$ [4])

α_1, α_2 = são as taxas de mutações $0 < \alpha_1, \alpha_2 < 1$.

Podemos reescrever o sistema (4.1) apenas em função de N , R_1 , R_2 e R_d , para isso, basta substituir em (4.1) a relação

$N = S + R_1 + R_2 + R_d$ então teremos:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dN}{dt} = rN(1-kN) \\ \frac{dR_1}{dt} = r(1-kN) (R_1 + \alpha_1 (N - R_1 - R_2 - R_d) - \alpha_2 R_1) \\ \frac{dR_2}{dt} = r(1-kN) (R_2 + \alpha_2 (N - R_1 - R_2 - R_d) - \alpha_1 R_2) \\ \frac{dR_d}{dt} = r(1-kN) (\alpha_2 R_1 + \alpha_1 R_2 + R_d) \end{array} \right. \quad (4.2)$$

Deste sistema é possível encontrar uma relação entre N , R_1 , R_2 e R_d , isto é, dado um tumor de medida N é possível encontrar respectivamente as massas resistentes R_1 , R_2 e R_d .

Fazendo $x=R_1+R_2+R_d$, de (4.2) temos que

$$\frac{dx}{dt} = r(1-kN) (x+(\alpha_1+\alpha_2) (N-x))$$

e, portanto,

$$\frac{\frac{dx}{dt}}{\frac{dN}{dt}} = \frac{x+(\alpha_1+\alpha_2) (N-x)}{N}$$

$$\Rightarrow \frac{dx}{dN} = \frac{x}{N} + (\alpha_1 + \alpha_2) \left(1 - \frac{x}{N}\right)$$

e como

$$\frac{dx}{dN} = \frac{x}{N} + N \frac{d\left(\frac{x}{N}\right)}{dN} \Rightarrow$$

$$\frac{N}{dN} d\left(\frac{x}{N}\right) = (\alpha_1 + \alpha_2) \left(1 - \frac{x}{N}\right)$$

$$\Rightarrow \frac{d\left(\frac{x}{N}\right)}{1-\frac{x}{N}} = (\alpha_1 + \alpha_2) \frac{dN}{N}$$

$$\Rightarrow -\ln\left(1-\frac{x}{N}\right) = (\alpha_1 + \alpha_2) \ln N + C$$

Se quando $N=1$, $x=0$ pois $R_1+R_2+R_d=0$ então

$$-\ln\left(1-\frac{x}{N}\right) = (\alpha_1 + \alpha_2) \ln N$$

$$\Rightarrow 1 - \frac{x}{N} = N^{-(\alpha_1 + \alpha_2)} \Rightarrow$$

$$\frac{x}{N} = 1 - N^{-(\alpha_1 + \alpha_2)} \quad (i).$$

Fazendo $y = R_1 + R_d$, de (4.2) temos que

$$\frac{dy}{dt} = r(1-kN)(y + \alpha_1(N-y)).$$

e, portanto,

$$\frac{\frac{dy}{dt}}{\frac{dN}{dt}} = \frac{y}{N} + \alpha_1 \left(1 - \frac{y}{N}\right)$$

$$\Rightarrow \frac{dy}{dN} = \frac{y}{N} + \alpha_1 \left(1 - \frac{y}{N}\right)$$

Portanto

$$\frac{N}{dN} d\left(\frac{y}{N}\right) = \alpha_1 \left(1 - \frac{y}{N}\right)$$

$$\Rightarrow \frac{d\left(\frac{y}{N}\right)}{1 - \frac{y}{N}} = \alpha_1 \frac{dN}{N}$$

$$\Rightarrow -\ln\left(1 - \frac{y}{N}\right) = \alpha_1 \ln N + C.$$

Se quando $N=1$, $y=0$ (pois $R_1 + R_d = 0$)

$$\Rightarrow \ln\left(1 - \frac{Y}{N}\right) = \ln N^{-\alpha_1}$$

$$\Rightarrow 1 - \frac{Y}{N} = N^{-\alpha_1} \Rightarrow \frac{Y}{N} = 1 - N^{-\alpha_1} \quad (\text{ii})$$

Fazendo agora $Z = R_2 + R_d$, de (4.2) obtemos

$$\frac{Z}{N} = 1 - N^{-\alpha_2} \quad (\text{iii})$$

Adicionando (ii) e (iii) e subtraindo (i) temos

$$\frac{Y}{N} + \frac{Z}{N} - \frac{X}{N} = \frac{R_1 + R_d}{N} + \frac{R_2 + R_d}{N} - \frac{R_1 + R_2 + R_d}{N} = \frac{R_d}{N}$$

ou seja,

$$\frac{R_d}{N} = 1 - N^{-\alpha_1} + 1 - N^{-\alpha_2} - 1 + N^{-(\alpha_1 + \alpha_2)}$$

\Rightarrow

$$\frac{R_d}{N} = (1 - N^{-\alpha_1} - N^{-\alpha_2} + N^{-(\alpha_1 + \alpha_2)})$$

Desta forma, conhecendo α_1 , α_2 e N podemos calcular a fração de dupla resistência $\frac{R_d}{N}$.

Substituindo este resultado em (ii) e (iii) podemos encontrar os valores para R_1 e R_2 , ou seja

$$\frac{R_1}{N} = N^{-\alpha_2} - N^{-(\alpha_1 + \alpha_2)} \quad (4.3)$$

$$\frac{R_2}{N} = N^{-\alpha_1} - N^{-(\alpha_1 + \alpha_2)} \quad (4.4)$$

Admitindo-se que $\alpha = \alpha_1 = \alpha_2$

Então

$$R_d = N(1-N^{-\alpha})^2 \quad e$$

$$R_1 = R_2 = N^{(1-\alpha)} (1-N^{-\alpha})$$

Esta relações representam as quantidades resistentes quando se conhecem a massa tumoral N e a taxa de mutação α . Podemos observar por essas expressões que o fenômeno da resistência é bem caracterizado nos tumores de massa muito grande, ou nos casos onde a taxa de mutação é alta.

Por exemplo, um tumor com massa $N = 10^8$ células e com taxa de mutação $\alpha = 10^{-5}$ apresenta uma população resistente $R_1=R_2 = 1,8 \times 10^4$ células, e $R_d = 3$ utilizando as relações en contradas.

O problema de dupla resistência, podemos observar, que só é eminente nos casos onde a quantidade de massa tumoral é muito grande. Consideremos uma neoplasia com uma taxa de mutação de 10^{-6} , a primeira célula duplamente resistente só aparece quando sua massa é da ordem de 10^{10} e já um tumor com taxa de mutação de 10^{-5} essa primeira célula só aparece quando a massa é da ordem de 10^8 .

Para ilustrarmos esses resultados consideremos que as células tumorais sensíveis se mutam com uma taxa $\alpha=10^{-5}$. A figura 4 nos mostra que as primeiras resistências aparecem quando a massa tumoral for da ordem de 10^4 e a dupla resistência quando a medida respectiva for da ordem de 10^8 células.

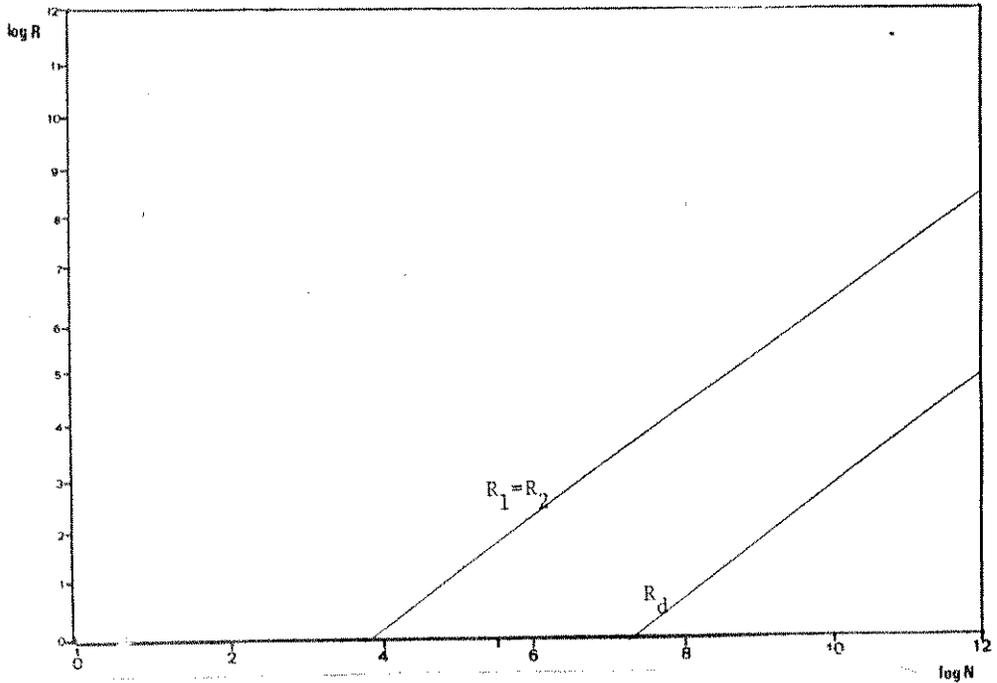


Fig. 4

A figura abaixo nos mostra a evolução temporal das populações

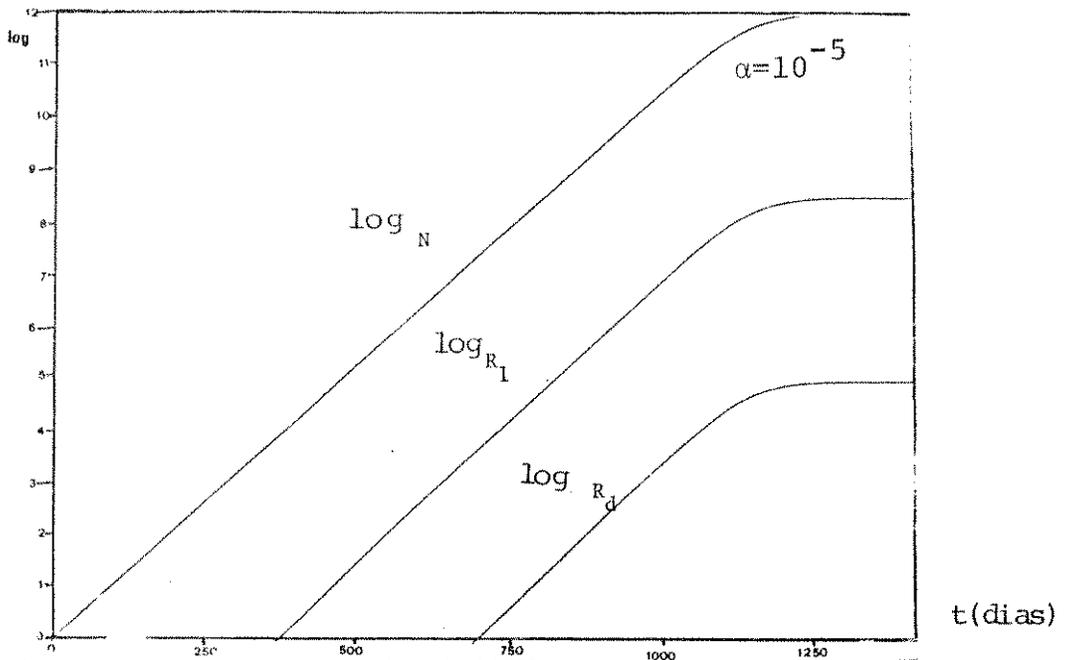


Fig. 5

TABELA DE RESISTÊNCIA CELULAR

Taxa de Mutação $\alpha_1 = \alpha_2 = 10^{-4}, 10^{-5}$ e 10^{-6}

$$R_1 = R_2 = N^{(1-\alpha)} (1-N^{-\alpha}) \text{ e } R_d = N(1-N^{-\alpha})^2$$

N \ α	$\alpha = 10^{-4}$		$\alpha = 10^{-5}$		$\alpha = 10^{-6}$	
	$R_1 = R_2$	R_d	$R_1 = R_2$	R_d	$R_1 = R_2$	R_d
10^1	0	0	0	0	0	0
10^2	0	0	0	0	0	0
10^3	0	0	0	0	0	0
10^4	9	0	0	0	0	0
10^5	$1,15 \times 10^2$	0	$1,1 \times 10^1$	0	0	0
10^6	$1,4 \times 10^3$	2	$1,4 \times 10^2$	0	$1,4 \times 10^1$	0
10^7	$1,6 \times 10^4$	$2,5 \times 10^1$	$1,6 \times 10^3$	0	$1,6 \times 10^2$	0
10^8	$1,8 \times 10^5$	3×10^2	$1,8 \times 10^4$	3	$1,8 \times 10^3$	0
10^9	2×10^6	$4,2 \times 10^3$	2×10^5	$4,2 \times 10^1$	2×10^4	0
10^{10}	$2,2 \times 10^7$	$5,3 \times 10^4$	$2,2 \times 10^6$	$5,3 \times 10^2$	$2,2 \times 10^5$	5
10^{11}	$2,4 \times 10^8$	$6,4 \times 10^5$	$2,4 \times 10^7$	$6,4 \times 10^3$	$2,4 \times 10^6$	$6,4 \times 10^1$
10^{12}	$2,6 \times 10^9$	$7,6 \times 10^6$	$2,6 \times 10^8$	$7,6 \times 10^4$	$2,6 \times 10^7$	$7,6 \times 10^2$

Esta tabela mostra a variação das massas resistentes, segundo a massa tumoral e taxa de mutação.

Soluções Estacionárias do Sistema (4.2)

Vamos considerar em (4.2) que $\alpha = \alpha_1 = \alpha_2$; então podemos reescrevê-lo na seguinte forma:

$$\frac{dN}{dt} = rN(1-KN)$$

$$\frac{dR_1}{dt} = r(1-KN) ((1-2\alpha) R_1 - \alpha R_2 - \alpha R_d + \alpha N)$$

$$\frac{dR_2}{dt} = r(1-KN) ((1-2\alpha) R_2 - \alpha R_1 - \alpha R_d + \alpha N)$$

$$\frac{dR_d}{dt} = r(1-KN) ((1-KN) (\alpha R_1 + \alpha R_2 + R_d))$$

Usando os resultados encontrados em (4.3) e (4.4) e que a solução $N(t)$ em (4.5) tende a $\frac{1}{K}$ quando $t \rightarrow \infty$ (analogamente a (3.3) e (3.4)) temos que

$$\psi(t) = \begin{pmatrix} \frac{1}{K} \\ K(1-\alpha)(1-K^{-\alpha}) \\ K(1-\alpha)(1-K^{-\alpha}) \\ K(1-K^{-\alpha})^2 \end{pmatrix}$$

é uma solução estacionária para (4.2).

Após o estudo do grau de resistência celular existente em um tumor antes do início da terapia, vamos agora estudar o comportamento das populações sensíveis e resistentes com a aplicação dos fármacos.

Inicialmente vamos considerar um programa terapêutico alterado composto de duas terapias A e B, onde são empregados dois fármacos, os quais:

- (i) Possuem efeito instantâneo a cada período T fixo ou
- (ii) Possuem efeito em um intervalo de período T fixo.

Caso 1: terapia com efeito instantâneo

Outra vez, para verificar a possibilidade de extinção do tumor linearizamos o sistema em torno da origem.

Portanto, devemos resolver o sistema linear sujeito a impulsos associado a (4.5) (vide cap. I, seção 3.2)

$$\frac{dx}{dt} = Ax(t) \quad t \neq t_k$$

$$t_k = kT$$

$$\Delta x \Big|_{t=kT} = B_k x(t)$$

onde

$$x(t) = \begin{pmatrix} S(t) \\ R_1(t) \\ R_2(t) \\ R_d(t) \end{pmatrix} \quad e \quad A = \begin{pmatrix} r(1-2\alpha) & 0 & 0 & 0 \\ r\alpha & r(1-\alpha) & 0 & 0 \\ r\alpha & 0 & r(1-\alpha) & 0 \\ 0 & r\alpha & r\alpha & r \end{pmatrix}$$

portanto para t entre 0 e T a solução do sistema será

$$x(t) = e^{tA} x_0 \quad (4.6)$$

Em $t=T$ atua o primeiro fármaco então

$$x(T)^+ - x(T)^- = B_1 x(T) \quad \text{onde}$$

$x(T)^+$ é o valor de $x(t)$ depois da aplicação do 1º fármaco.

e

$x(T)^-$ é o valor de $x(t)$ antes da aplicação do 1º fármaco.

Portanto

$$\begin{pmatrix} (1-F)S(T) \\ R_1(T) \\ (1-F)R_2(T) \\ R_d(T) \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} S(T) \\ R_1(T) \\ R_2(T) \\ R_d(T) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -F & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -F & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} S(T) \\ R_1(T) \\ R_2(T) \\ R_d(T) \end{pmatrix}$$

onde

$$B_1 = \begin{pmatrix} -F & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -F & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

e assim entre T e $2T$ a solução será

$$x(t) = e^{(t-T)A} (I+B_1) e^{TA} x_0 \quad (4.7)$$

Em $t=2T$ atua o segundo fármaco então

$$x(2T)^+ - x(2T)^- = B_2 x(T) \quad \text{onde}$$

$x(2T)^+$ é o valor de $x(t)$ depois da aplicação do fármaco. 29

e

$x(2T)^-$ é o valor de $x(t)$ antes da aplicação do fármaco. 29

Portanto

$$\begin{pmatrix} (1-F)S(2T) \\ (1-F)R_1(2T) \\ R_1(2T) \\ R_d(2T) \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} S(2T) \\ R_1(2T) \\ R_2(2T) \\ R_d(2T) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -F & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -F & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} S(2T) \\ R_1(2T) \\ R_2(2T) \\ R_d(2T) \end{pmatrix}$$

onde

$$B_2 = \begin{pmatrix} -F & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -F & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

e portanto a solução entre $2T$ e $3T$ será

$$x(t) = e^{(t-2T)A} (I+B_2) e^{TA} (I+B_1) e^{TA} x_0 \quad (4.8)$$

e sucessivamente podemos verificar que

$$B_1 = B_3 = B_5 = \dots = B_{2k+1}$$

e

$$B_2 = B_4 = B_6 = \dots = B_{2k}$$

Portanto entre $kT < t < (k+1)T$ com k par teremos

$$x(t) = e^{(t-kT)A} [(I+B_2)e^{TA} (I+B_1)e^{TA}]^{\frac{k}{2}} x_0 \quad (4.9)$$

Assim se considerarmos o período igual a $2T$, a matriz fundamental

$$\text{será } X(2T) = (I+B_2)e^{TA} \cdot (I+B_1)e^{TA} \quad (4.10)$$

Para analisarmos o comportamento assintótico das soluções basta analisar os autovalores da matriz $X(2T)$.

Cálculo de $X(2T)$

Se $A = \begin{pmatrix} r(1-2\alpha) & 0 & 0 & 0 \\ r\alpha & r(1-\alpha) & 0 & 0 \\ r\alpha & 0 & r(1-\alpha) & 0 \\ 0 & r\alpha & r\alpha & r \end{pmatrix}$ obtemos pelo método de Putzer (3.3 do capítulo I)

$$e^{TA} = \begin{pmatrix} e^{r(1-2\alpha)T} & 0 & 0 & 0 \\ a_{21} & e^{r(1-\alpha)T} & 0 & 0 \\ a_{31} & 0 & e^{r(1-\alpha)T} & 0 \\ a_{41} & a_{42} & a_{43} & e^{rT} \end{pmatrix}$$

onde $a_{21} = a_{31} = e^{r(1-\alpha)T} - e^{r(1-2\alpha)T}$
 $a_{42} = a_{43} = e^{rT} - e^{r(1-\alpha)T}$
 $a_{41} = e^{rT} - 2e^{r(1-\alpha)T} + e^{r(1-2\alpha)T}$

e usando (4.10) $X(2T) =$

$$\begin{pmatrix} 1-F & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1-F & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} e^{TA} \cdot \begin{pmatrix} 1-F & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1-F & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} e^{TA}$$

e portanto $X(2T) =$

$$\begin{pmatrix} (1-F)^2 e^{2r(1-2\alpha)T} & 0 & 0 & 0 \\ x_{21} & (1-F) e^{2r(1-\alpha)T} & 0 & 0 \\ x_{31} & 0 & (1-F) e^{2r(1-\alpha)T} & 0 \\ x_{41} & x_{42} & x_{43} & e^{2rT} \end{pmatrix}$$

Onde

$$x_{21} = (1-F) e^{r(1-\alpha)T} (e^{r(1-\alpha)T} - e^{r(1-2\alpha)T}) [e^{-r\alpha T} (1-F) + 1]$$

$$x_{31} = (1-F) e^{r(1-\alpha)T} (e^{r(1-\alpha)T} - e^{r(1-2\alpha)T}) [e^{-r\alpha T} + 1]$$

$$x_{41} = e^{2rT} (1 - e^{-r\alpha T}) (1 - e^{-2r\alpha T} + (1-F) (e^{-r\alpha T} - e^{-3r\alpha T}))$$

$$x_{42} = e^{2rT} (1 - e^{-2r\alpha T})$$

$$x_{43} = e^{2rT} (1 - e^{-r\alpha T}) (1 + (1-F) e^{-r\alpha T})$$

Resolvendo-se a equação de $(X(2T) - \lambda I) = 0$, encontramos os autovalores de $X(2T)$ que são:

$$\lambda_1 = (1-F)^2 e^{2r(1-2\alpha)T}$$

$$\lambda_2 = \lambda_3 = (1-F) e^{2r(1-\alpha)T}$$

$$\lambda_4 = e^{2rT}$$

Neste caso temos que $\lambda_1 < 1 \iff F > 1 - e^{r(1-2\alpha)T}$ e que

$$\lambda_2 < 1 \iff F > 1 - e^{2r(1-\alpha)T} \quad e$$

$\lambda_4 > 1$ pois $e^{2rT} > 1$ e portanto a solução será instável. Porém o tumor poderá ser controlado, pois o resíduo tumoral será constituído somente de células duplamente resistentes, que na população tumoral surgem em estágios muito avançados.

Caso 2: Terapia com efeito contínuo no tempo.

A nossa hipótese agora é que o farmaco tem a sua ação distribuída em um intervalo de período T fixo. O programa terapêutico é composto de dois farmacos "Non-Cross Resistent".

Suponhamos que a terapia A é onde atua o 1º farmaco em um intervalo de período T fixo, e a terapia B é onde atua o 2º farmaco sempre considerando T fixo, então teremos



ou seja podemos expressar as ações desse programa considerando as funções

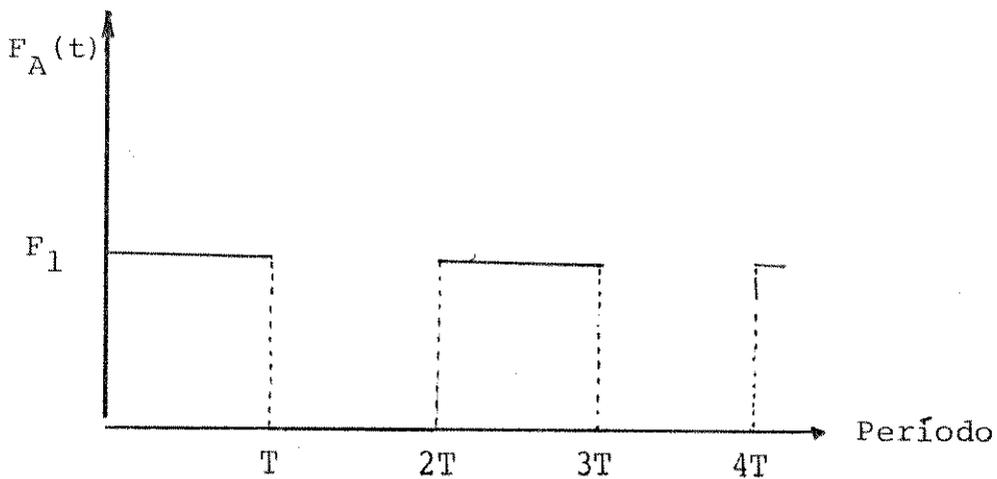
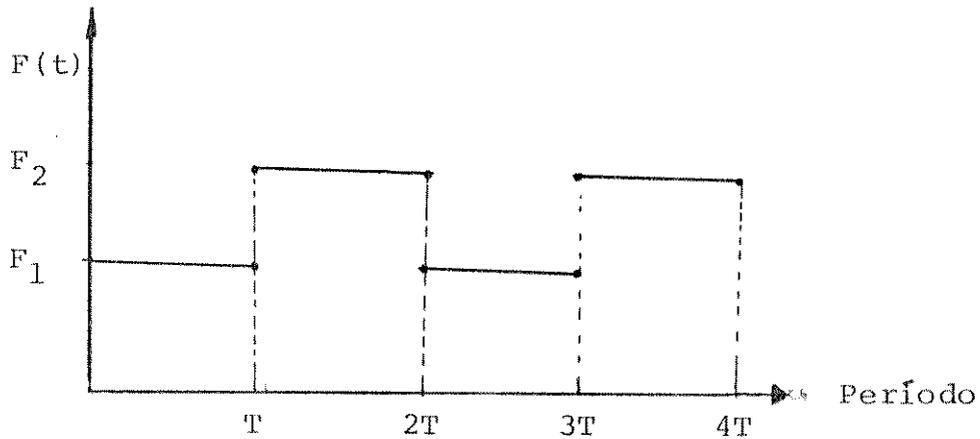
$$F(t) = \begin{cases} F_1 & \text{para } t \in [2nT, (2n+1)T] \\ F_2 & \text{para } t \in [(2n+1)T, 2(n+1)T] \quad n = 0, 1, \dots \end{cases}$$

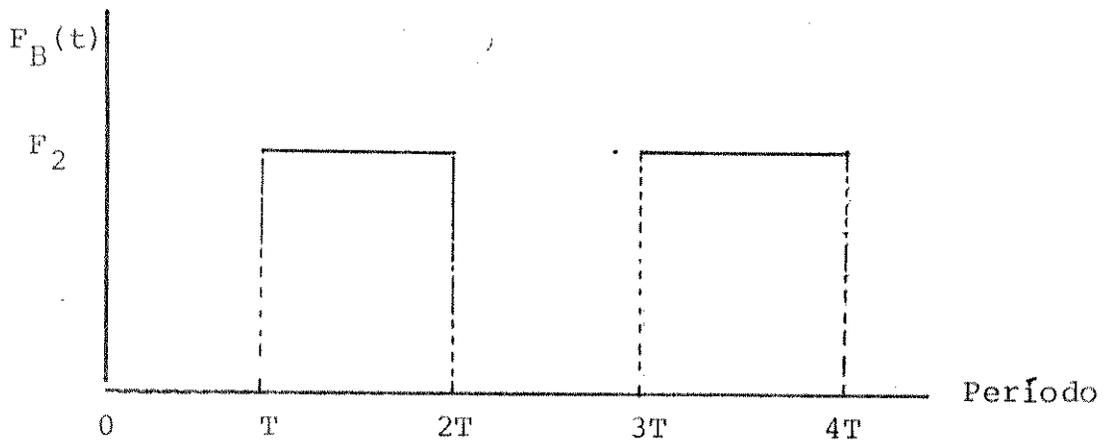
$$F_A(t) = \begin{cases} F_1 & \text{para } t \in [2nT, (2n+1)T] \\ 0 & \text{para } t \in [(2n+1)T, 2(n+1)T] \end{cases} \quad n = 0, 1, \dots$$

e

$$F_B(t) = \begin{cases} 0 & \text{para } t \in [2nT, (2n+1)T] \\ F_2 & \text{para } t \in [(2n+1)T, 2(n+1)T] \end{cases} \quad n = 0, 1, \dots$$

onde F_1 é a taxa de destruição celular devida ao 1º farmaco e F_2 é a taxa de destruição celular devida ao 2º farmaco.





Então agora podemos escrever o sistema (4.1) modificado

$$\left\{ \begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= rS(1-kN) - \alpha_1 rS(1-kN) - \alpha_2 rS(1-kN) - F(t)S. \\
 \frac{dR_1}{dt} &= rR_1(1-kN) + \alpha_1 rS(1-kN) - \alpha_2 rR_1(1-kN) - F_B(t)R_1 \\
 \frac{dR_2}{dt} &= rR_2(1-kN) + \alpha_2 rS(1-kN) - \alpha_1 rR_2(1-kN) - F_A(t)R_2 \\
 \frac{dR_d}{dt} &= r(1-kN)(R_d + \alpha_2 R_1 + \alpha_1 R_2)
 \end{aligned} \right. \quad (4.11)$$

onde $-F(t)S$ é a parte devida a destruição das células sensíveis.

$-F_B(t)R_1$ é a parte devida a destruição das células resistentes ao 1º farmaco pela ação do 2º farmaco.

$-F_A(t)R_2$ é a parte devida a destruição das células resistentes ao 2º farmaco pela ação do 1º farmaco.

Se em (4.11) considerarmos que $\alpha_1 = \alpha_2 = \alpha$ e que os dois
 farmacos sejam igualmente ativos $F = F_1 = F_2$ então

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = r(1-2\alpha)S(1-kN) - FS \\ \frac{dR_1}{dt} = r(1-\alpha)R_1(1-kN) + \alpha rS(1-kN) - F_B(t)R_1 \\ \frac{dR_2}{dt} = r(1-\alpha)R_2(1-kN) + \alpha rS(1-kN) - F_A(t)R_2 \\ \frac{dR_d}{dt} = rR_d(1-kN) + \alpha r(R_1 + R_2)(1-kN) \end{array} \right. \quad (4.12)$$

O sistema linear associado a (4.12) poderá ser escrito na
 na forma $\frac{dx}{dt} = A(t)x$ onde:

$$x(t) = \begin{pmatrix} S(t) \\ R_1(t) \\ R_2(t) \\ R_d(t) \end{pmatrix} \quad \text{e} \quad A(t) = \begin{cases} A_1 & \text{para } t \in [2nT, (2n+1)T] \\ A_2 & \text{para } t \in [(2n+1)T, 2(n+1)T] \end{cases} \quad n = 0, 1, 2, \dots$$

onde

$$A_1 = \begin{pmatrix} r(1-2\alpha) - F & 0 & 0 & 0 \\ r & r(1-\alpha) & 0 & 0 \\ r & 0 & r(1-\alpha) - F & 0 \\ 0 & \alpha r & \alpha r & r \end{pmatrix}$$

e

$$A_2 = \begin{pmatrix} r(1-2\alpha)-F & 0 & 0 & 0 \\ r & r(1-\alpha)-F & 0 & 0 \\ r & 0 & r(1-\alpha) & 0 \\ 0 & \alpha r & \alpha r & r \end{pmatrix}$$

A solução entre $0 < t < T$ será dada pela expressão

$$x(t) = e^{tA_1} x_0 \quad \text{onde} \quad x_0 = \begin{pmatrix} S(0) \\ R_1(0) \\ R_2(0) \\ R_d(0) \end{pmatrix}$$

Entre $T < t < 2T$ a solução será dada por

$$x(t) = e^{(t-T)A_2} \cdot e^{TA_1} x_0. \text{ Portanto para,}$$

t entre $2nT$ e $(2n+1)T$.

$$x(t) = e^{(t-2nT)A_1} \cdot (e^{TA_2} \cdot e^{TA_1})^n \cdot x_0$$

por isso

$$x(2nT) = (e^{TA_2} \cdot e^{TA_1})^n \cdot x_0$$

Vemos que para analisarmos o comportamento das soluções, basta ana

lisarmos os autovalores da matriz $X(2T) = e^{TA_2} \cdot e^{TA_1}$ (teorema 4, capítulo I), pois como A é periódica então

$$X(t+2T) = X(t) \cdot X(2T)$$

e assim

$$X(2nT) = [X(2T)]^n$$

Cálculo da matriz $X(2T) = e^{TA_2} \cdot e^{TA_1}$

Para obtermos e^{TA_1} é suficiente calcularmos os autovalores de A_1 , ou seja resolvermos a equação $\det(A_1 - \lambda I) = 0$. Encontramos: $\lambda_1 = r(1-2\alpha) - F$, $\lambda_2 = r(1-\alpha)$, $\lambda_3 = r(1-\alpha) - F$ e $\lambda_4 = r$. Aplicando a seguir o método de Putzer (3.3, cap. I):

$$e^{TA_1} = \frac{e^{\lambda_1 T} M_1(A_1)}{(\lambda_1 - \lambda_2)(\lambda_1 - \lambda_3)(\lambda_1 - \lambda_4)} + \frac{e^{\lambda_2 T} M_2(A_1)}{(\lambda_2 - \lambda_1)(\lambda_2 - \lambda_3)(\lambda_2 - \lambda_4)} + \frac{e^{\lambda_3 T} M_3(A_1)}{(\lambda_3 - \lambda_1)(\lambda_3 - \lambda_2)(\lambda_3 - \lambda_4)} + \frac{e^{\lambda_4 T} M_4(A_1)}{(\lambda_4 - \lambda_1)(\lambda_4 - \lambda_2)(\lambda_4 - \lambda_3)}$$

onde

$$M_1(A_1) = (A_1 - \lambda_2 I)(A_1 - \lambda_3 I)(A_1 - \lambda_4 I)$$

$$M_2(A_1) = (A_1 - \lambda_1 I)(A_1 - \lambda_3 I)(A_1 - \lambda_4 I)$$

$$M_3(A_1) = (A_1 - \lambda_1 I)(A_1 - \lambda_2 I)(A_1 - \lambda_4 I)$$

$$M_4(A_1) = (A_1 - \lambda_1 I)(A_1 - \lambda_2 I)(A_1 - \lambda_3 I)$$

onde $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ e λ_4 são os autovalores de A_1 .

Obtemos finalmente $e^{TA_1} =$

$$\begin{pmatrix} e^{\lambda_1 T} & 0 & 0 & 0 \\ \frac{r\alpha}{F+r\alpha} (e^{\lambda_2 T} - e^{\lambda_1 T}) & e^{\lambda_2 T} & 0 & 0 \\ e^{\lambda_3 T} - e^{\lambda_1 T} & 0 & e^{\lambda_3 T} & 0 \\ \frac{r\alpha}{F+r\alpha} (e^{\lambda_4 T} - e^{\lambda_1 T} - e^{\lambda_2 T} - e^{\lambda_3 T}) & e^{\lambda_4 T} - e^{\lambda_2 T} & \frac{r\alpha}{F+r\alpha} (e^{\lambda_4 T} - e^{\lambda_3 T}) & e^{\lambda_4 T} \end{pmatrix}$$

E assim podemos garantir a existência de e^{-TA_1} , pois

$$\det e^{TA_1} = e^{(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 + \lambda_4)T} \neq 0.$$

Analogamente para e^{TA_2} , calculamos os autovalores de A_2

$$\mu_1 = r(1-2\alpha) - F, \quad \mu_2 = r(1-\alpha) - F, \quad \mu_3 = r(1-\alpha) \quad \text{e} \quad \mu_4 = r \quad \text{e}$$

aplicamos o método de Putzer, obtendo:

$$e^{TA_2} =$$

$$\begin{pmatrix} e^{\mu_1 T} & 0 & 0 & 0 \\ (e^{\mu_2 T} - e^{\mu_1 T}) & e^{\mu_2 T} & 0 & 0 \\ \frac{r\alpha}{F+r\alpha} (e^{\mu_3 T} - e^{\mu_1 T}) & 0 & e^{\mu_3 T} & 0 \\ \frac{r\alpha}{F+r\alpha} (e^{\mu_4 T} + e^{\mu_1 T} - e^{\mu_2 T} - e^{\mu_3 T}) & \frac{r\alpha}{F+r\alpha} (e^{\mu_4 T} - e^{\mu_2 T}) & (e^{\mu_4 T} - e^{\mu_3 T}) & e^{\mu_4 T} \end{pmatrix}$$

Usando-se o fato de que $\mu_1 = \lambda_1$ $\mu_3 = \lambda_2$

$\mu_2 = \lambda_3$ $\mu_4 = \lambda_4$

$$e^{TA_2} \cdot e^{TA_1} =$$

$$\begin{pmatrix} e^{2\lambda_1 T} & 0 & 0 & 0 \\ a_{21} & e^{(\lambda_2 + \lambda_3) T} & 0 & 0 \\ a_{31} & 0 & e^{(\lambda_3 + \lambda_2) T} & 0 \\ a_{41} & a_{42} & a_{43} & e^{\lambda_4 T} \end{pmatrix}$$

onde

$$a_{21} = F e^{(\lambda_1 + \lambda_3)T} + \frac{r\alpha}{F+r\alpha} e^{(\lambda_2 + \lambda_3)T} - e^{2\lambda_1 T}$$

$$a_{31} = -\frac{r\alpha}{F+r\alpha} e^{2\lambda_1 T} - \frac{F}{F+r\alpha} e^{(\lambda_1 + \lambda_2)T} + e^{(\lambda_2 + \lambda_3)T}$$

$$a_{41} = \frac{r\alpha}{F+r\alpha} (e^{2\lambda_1 T} + e^{2\lambda_4 T}) - \frac{(F^2 + r^2\alpha^2 + (F+r\alpha)^2) e^{(\lambda_2 + \lambda_3)T}}{(F+r\alpha)^2}$$

$$+ \frac{F}{F+r\alpha} (e^{(\lambda_1 + \lambda_2)T} + e^{(\lambda_3 + \lambda_4)T}) - \frac{Fr\alpha}{(F+r\alpha)^2} [e^{(\lambda_1 + \lambda_3)T} + e^{(\lambda_2 + \lambda_4)T}]$$

$$a_{42} = \frac{F}{F+r\alpha} e^{(\lambda_4 + \lambda_3)T} + \frac{r\alpha}{F+r\alpha} e^{2\lambda_4 T} - e^{(\lambda_2 + \lambda_3)T}$$

Para calcularmos os autovalores de e^{TA_2} e e^{TA_1} , basta resolvermos a equação $\det(e^{TA_2} e^{TA_1} - \gamma I) = 0$. Obtemos

$$\gamma_1 = e^{2(r(1-2\alpha)-F)T}$$

$$\gamma_2 = \gamma_3 = e^{(2r(1-\alpha)-F)T}$$

e

$$\gamma_4 = e^{2rT}$$

Para analisarmos o comportamento assintótico da solução que passa por (t_0, x_0) teremos que verificar os valores de $|\gamma_i|$:

para que a solução seja assintoticamente estável é necessário que $|\gamma_i| < 1$ para todo i .

$$|\gamma_1| < 1 \text{ se } \lambda_1 < 0 \implies F > r(1-2\alpha)$$

$|\gamma_3| = |\gamma_2| < 1$ se $\lambda_2 + \lambda_3 < 0 \Rightarrow F > 2r(1-\alpha)$ e $|\gamma_4| < 1$ se $\lambda_4 < 0$ porém isso não deve ocorrer pois $\lambda_4 = r > 0$ e dessa maneira para qualquer valor de F, r, α e T a solução será sempre instável.

Estimativa para S, R_1, R_2 e R_d

Para obtemos informação sobre o estado do tumor após a n -ésima troca de farmacos, devemos calcular $x(2nT)$, onde:

$$x(2nT) = \begin{pmatrix} S(2nT) \\ R_1(2nT) \\ R_2(2nT) \\ R_d(2nT) \end{pmatrix}$$

Inicialmente, temos que

$$x(2nT) = (e^{TA_2} \cdot e^{TA_1})^n \cdot x_0$$

Se pudermos encontrar uma matriz B tal que

$$e^{TA_2} \cdot e^{TA_1} = B \cdot (e^{TA_2} \cdot e^{TA_1})_{\text{diag}} \cdot B^{-1}$$

onde $[e^{TA_2} \cdot e^{TA_1}]_{\text{diag}}$ representa a matriz diagonalizada de $e^{TA_2} \cdot e^{TA_1}$

então

$$(e^{TA_2} \cdot e^{TA_1})^n = B \cdot (e^{TA_2} \cdot e^{TA_1})_{\text{diag}}^n \cdot B^{-1}$$

e a expressão $x(2nT)$ poderá ser mais facilmente computada.

Consideremos $B=(b_{ij})_{4 \times 4}$ tal que:

$$e^{TA_2} \cdot e^{TA_1} B = B \cdot (e^{TA_2} \cdot e^{TA_1}) \text{diag. (i)}$$

onde $e^{TA_2} \cdot e^{TA_1} =$

$$\begin{pmatrix} e^{2\lambda_1 T} & 0 & 0 & 0 \\ a_{21} & e^{(\lambda_2+\lambda_3)T} & 0 & 0 \\ a_{31} & 0 & e^{(\lambda_2+\lambda_3)T} & 0 \\ a_{41} & a_{42} & a_{43} & e^{\lambda_4 T} \end{pmatrix}$$

sendo

$$a_{21} = F e^{(\lambda_1+\lambda_3)T} + \frac{r\alpha}{F+r\alpha} e^{(\lambda_2+\lambda_3)T} - e^{2\lambda_1 T}$$

$$a_{31} = -\frac{r\alpha}{F+r\alpha} e^{2\lambda_1 T} - \frac{F}{F+r\alpha} e^{(\lambda_1+\lambda_2)T} + e^{(\lambda_2+\lambda_3)T}$$

$$a_{41} = \frac{r\alpha}{F+r\alpha} (e^{2\lambda_1 T} + e^{2\lambda_4 T}) - \frac{(F^2 + r^2 \alpha^2 + (F+r\alpha)^2) e^{(\lambda_2+\lambda_3)T}}{(F+r\alpha)^2} +$$

$$+ \frac{F}{F+r\alpha} (e^{(\lambda_1+\lambda_2)T} + e^{(\lambda_3+\lambda_4)T}) - \frac{Fr\alpha}{(F+r\alpha)^2} [e^{(\lambda_1+\lambda_3)T} + e^{(\lambda_2+\lambda_4)T}]$$

$$a_{42} = \frac{F}{F+r\alpha} e^{(\lambda_4+\lambda_3)T} + \frac{r\alpha}{F+r\alpha} e^{2\lambda_4 T} - e^{(\lambda_2+\lambda_3)T}$$

com $\lambda_1 = r(1-2\alpha) - F$, $\lambda_2 = r(1-\alpha)$, $\lambda_3 = r(1-\alpha) - F$ e $\lambda_4 = r$

$$e^{(e^{TA_2} \cdot e^{TA_1}) \text{diag.}} =$$

$$\begin{pmatrix} e^{2\lambda_1 T} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & e^{(\lambda_2 + \lambda_3) T} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & e^{(\lambda_2 + \lambda_3) T} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & e^{\lambda_4 T} \end{pmatrix}$$

Resolvendo a igualdade (i) encontramos $B =$

$$\begin{pmatrix} (\gamma_1 - \gamma_2)(\gamma_2 - \gamma_4) & 0 & 0 & 0 \\ a_{21}(\gamma_1 - \gamma_4) & (\gamma_2 - \gamma_4) & 0 & 0 \\ a_{31}(\gamma_1 - \gamma_4) & 0 & \gamma_2 - \gamma_4 & 0 \\ (\gamma_1 - \gamma_2) a_{41} + a_{21} \cdot a_{42} + a_{43} \cdot a_{31} & a_{42} & a_{43} & 1 \end{pmatrix}$$

$$e \quad B^{-1} =$$

$$\begin{pmatrix} \frac{1}{(\gamma_1 - \gamma_2)(\gamma_1 - \gamma_4)} & 0 & 0 & 0 \\ \frac{-a_{21}}{(\gamma_1 - \gamma_2)(\gamma_2 - \gamma_4)} & \frac{1}{\gamma_2 - \gamma_4} & 0 & 0 \\ \frac{-a_{31}}{(\gamma_1 - \gamma_2)(\gamma_2 - \gamma_4)} & 0 & \frac{1}{\gamma_2 - \gamma_4} & 0 \\ \frac{(\gamma_2 - \gamma_4)a_{41} + (\gamma_1 - \gamma_2)(a_{21} \cdot a_{42} + a_{31} \cdot a_{43})}{(\gamma_1 - \gamma_2)(\gamma_2 - \gamma_4)(\gamma_1 - \gamma_4)} & \frac{-a_{42}}{\gamma_2 - \gamma_4} & \frac{-a_{43}}{\gamma_2 - \gamma_4} & 1 \end{pmatrix}$$

Assim para calcularmos $(e^{TA_2} \cdot e^{TA_1})^n$, basta resolver o produto $B \cdot (e^{TA_2} \cdot e^{TA_1})^n \cdot B^{-1}$

Portanto:

$$(e^{TA_2} \cdot e^{TA_1})^n = D_{4 \times 4} \quad \text{onde} \quad d_{11} = \gamma_1^n, \quad d_{12} = 0, \quad d_{13} = 0, \quad d_{14} = 0$$

$$d_{21} = \frac{a_{21}(\gamma_1^n - \gamma_2^n)}{(\gamma_1 - \gamma_2)}, \quad d_{22} = \gamma_2^n, \quad d_{23} = 0, \quad d_{24} = 0.$$

$$d_{31} = \frac{a_{31}(\gamma_1^n - \gamma_2^n)}{\gamma_1 - \gamma_2}, \quad d_{32} = 0, \quad d_{33} = \gamma_2^n, \quad d_{34} = 0$$

$$d_{41} = a_{41} \frac{(\gamma_1^n - \gamma_4^n)}{\gamma_1 - \gamma_4} + \frac{(a_{21} \cdot a_{42} + a_{31} \cdot a_{43}) (\gamma_1^n (\gamma_2 - \gamma_4) - \gamma_2^n (\gamma_1 - \gamma_4))}{(\gamma_1 - \gamma_2) (\gamma_1 - \gamma_4) (\gamma_2 - \gamma_4)} + \frac{\gamma_4^n}{(\gamma_1 - \gamma_4) (\gamma_2 - \gamma_4)}$$

$$d_{42} = a_{42} \frac{(\gamma_2^n - \gamma_4^n)}{\gamma_2 - \gamma_4}, \quad d_{43} = \frac{a_{43} (\gamma_2^n - \gamma_4^n)}{\gamma_2 - \gamma_4}, \quad d_{44} = \gamma_4^n$$

Por isso sendo

$$x(2nT) = (e^{TA_2} \cdot e^{TA_1})^n x(0) \quad \text{então}$$

$$s(2nT) = \gamma_1^n s(0)$$

$$r_1(2nT) = \frac{a_{21} (\gamma_1^n - \gamma_2^n)}{\gamma_1 - \gamma_2} s(0) + \gamma_2^n r_1(0)$$

$$r_2(2nT) = a_{31} \frac{(\gamma_1^n - \gamma_2^n)}{\gamma_1 - \gamma_2} s(0) + \gamma_2^n r_2(0)$$

e

$$r_d(2nT) = d_{41} s(0) + (d_{42} + d_{43}) r_1(0) + d_{44} r_d(0)$$

Então se:

$$\textcircled{1} \quad |\gamma_1| < 1 \Rightarrow \text{quando } n \rightarrow \infty, |\gamma_1^n| \rightarrow 0 \Rightarrow s(2nT) \rightarrow 0$$

ou seja as células sensíveis tendem à extinção;

$$\textcircled{2} \quad |\gamma_1| < 1 \text{ e } |\gamma_2| < 1 \Rightarrow \text{quando } n \rightarrow \infty, r_1(2nT) \text{ e } r_2(2nT) \rightarrow 0$$

ou seja as células resistentes 1 e 2 tendem à extinção.

Como $|\gamma_4| > 1 \Rightarrow r_d$ não vai a extinção. Porém como essa população somente aparece em populações tumorais com dimensões muito grandes, então isso significa que o resíduo duplamente resistente pode ser controlado tendo em vista que a margem de defesa imunológica requer uma massa menor que aproximadamente 10^5 células.

CAPÍTULO III

UM MODELO MATEMÁTICO PARA O CRESCIMENTO TUMORAL E PARA O CONTROLE DA RESISTÊNCIA AOS FARMACOS ANTI-BLÁSTICOS, COM DEPENDÊNCIA DA MEDIDA DAS CÉLULAS

1. As populações celulares com estrutura de medida

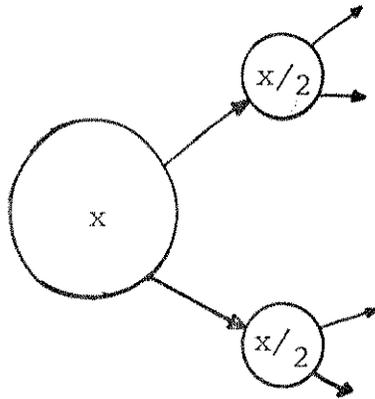
Consideremos uma população celular em que todos os indivíduos são diferenciados uns dos outros por sua medida, a qual denotaremos por x . Neste caso podemos pensar "MEDIDA" como volume, massa, quantidade de proteína ou qualquer outro tipo de quantidade que obedeça à *lei da conservação da massa*. O desenvolvimento dessas células é ilimitado e todos os mecanismos de "feedback" não são conhecidos. De outra parte os elementos dessa população estão sujeitos a crescimento, morte e fissão com a hipótese de que as taxas desses processos fisiológicos dependem da medida dos indivíduos.

A TAXA DE CRESCIMENTO DETERMINÍSTICO INDIVIDUAL

A taxa em que cada indivíduo desta população cresce com relação ao tempo é dado pela equação diferencial ordinária

$$\frac{dx}{dt} = g(x) \quad (1.1)$$

Suponhamos também que cada célula-mãe sempre se divide em duas células-filhas de mesma medida, ou seja, a medida meta de da célula-mãe



Alguns pesquisadores já construíram modelos matemáticos determinísticos descrevendo a dinâmica populacional para as espécies de organismos reproduzindo-se por fissões binárias. Inicialmente, J.W. Sinko e W. Streifer no trabalho "A Model for Populations Reproducing by Fission" [23] tomaram como hipótese básica que as principais características fisiológicas desses organismos podiam ser descritas pela medida de uma delas. Eles chegaram a uma complicada equação de evolução não-linear que somente podia ser resolvida por métodos numéricos.

Além de Sinko e Streifer podemos encontrar ainda alguns pesquisadores como A.G. Fredrickson, D. Ramkrishna e H.M. Tsuchiya [12] que formularam alguns modelos de crescimento para populações de células procarióticas.

O modelo matemático, no qual foi baseado o nosso problema, é uma extensão do problema formulado por Bell & Anderson [2,3], que consistia em um modelo de crescimento de uma população com dependência de medida, onde a reprodução se dava por fissões em duas partes iguais. Além disso eles generalizaram o problema, incorporando também a dependência com a idade. Mais tarde, H.J.A.M. Heimans, O. Diekmann e H.R. Thieme [10] fizeram uma análise mais profunda das propriedades espectrais dos operadores que derivam do modelo descrito para a

equação diferencial parcial:

$$\frac{\partial n(t,x)}{\partial t} + \frac{\partial (g(x)n(t,x))}{\partial x} = -\mu(x)n(t,x) - b(x)n(t,x) + 4b(2x)n(t,2x) \quad (1.2)$$

que descreve a dinâmica populacional de certos organismos (algas ou bactérias) reproduzindo-se por fissão em duas partes iguais.

Aqui t e x denotam, respectivamente, tempo e medida. A função $n(t,x)$ é a distribuição de indivíduos com medida x no tempo t :

$$\int_{x_1}^{x_2} n(t,s) ds \quad \text{é o número de células com tamanho entre } x_1 \text{ e } x_2$$

no tempo t . As funções μ , b e g são as taxas específicas em que as células x morrem, dividem ou crescem, respectivamente. O termo $\frac{\partial (g(x)n(t,x))}{\partial x}$ descreve a variação devido ao crescimen

to dos indivíduos enquanto $\mu(x)n(t,x)$ descreve a variação devido a morte ou diluição. Os dois últimos termos do segundo membro representam o processo de reprodução. O fator 4 que aparece no último termo é devido a duplicação do número de células multiplicado pela duplicação dos intervalos (que foram originados da divisão de $(2x, 2x + 2dx)$ a partir de $(x, x + dx)$.

O problema básico desse trabalho era o de verificar e existência do autovalor dominante (isto é, um autovalor com a parte real estritamente maior que a parte real dos outros autovalores). Eles conseguiram demonstrar que se existe tal autovalor, então pode-se obter o comportamento assintótico da solução quando $t \rightarrow \infty$.

2. O modelo sem a presença do farmaco e sua interpretação

Um dos objetivos básicos de se colocar a medida da célula em nossos modelos é o fato que existem farmacos denominados "FASE-ESPECÍFICOS" como o caso da vinblastina e do metotrexato (usado em leucemias), ou seja, as células tumorais só serão eliminadas quando se encontrarem na fase-específica de sensibilidade ao farmaco, que em cada caso ocorre em um determinado intervalo de medida da célula [1]. Estes modelos construídos e estudados são atualmente de natureza totalmente teórica pois ainda não se tem condições de avaliar experimentalmente os efeitos dos farmacos com relação a medida da célula. Os confrontos serão portanto realizados oportunamente, quando da realização de tais experimentos.

Consideremos o sistema de equações diferenciais parciais lineares, que descreve a dinâmica de uma população de células tumorais, seja farmaco-sensível ou resistente, resultado de uma seleção mutagênica espontânea e reproduzindo-se por fissão em duas partes iguais. Aqui $s(t,x)$ será a representação da distribuição das células sensíveis de medida x no tempo t , e $r(t,x)$ será a representação da distribuição das células resistentes de medida x no tempo t .

Então podemos escrever:

$$\begin{aligned} \frac{\partial s(t,x)}{\partial t} + \frac{\partial (g(x)s(t,x))}{\partial x} &= -(u(x)+b(x))s(t,x) + 4b(2x)s(t,2x) \\ &\quad - 4\alpha b(2x) s(t,2x) \\ \frac{\partial r(t,x)}{\partial t} + \frac{\partial (g(x).r(t,x))}{\partial x} &= -(u(x)+b(x))r(t,x) + 4b(2x) r(t,2x) \\ &\quad + 4\alpha b(2x) s(t,2x) \end{aligned} \quad (2.1)$$

sujeita as condições iniciais

$$s(0, x) = s_0(x) \quad , \quad s_0(x) \rightarrow 0 \quad \text{quando } x \rightarrow 1$$

$$r(0, x) = r_0(x) \quad \text{quando } x \rightarrow 1$$

$u(x)$ é a taxa de mortalidade das células com medida x ;

$b(x)$ é a taxa de fissão das células com medida x ;

$g(x)$ é a taxa de crescimento individual (1.1)

e α a frequência na qual as células se mutam

O termo $4\alpha b(2x)s(t, 2x)$ representa na equação a parte devida a mutação das células sensíveis em resistentes.

Suponhamos que seja $x = a$ a medida mínima na qual uma célula se divide e que todas as células se dividem antes que alcancem a medida máxima que consideraremos como sendo $x = 1$ (medida normalizada), portanto $\frac{a}{2} \leq x < 1$.

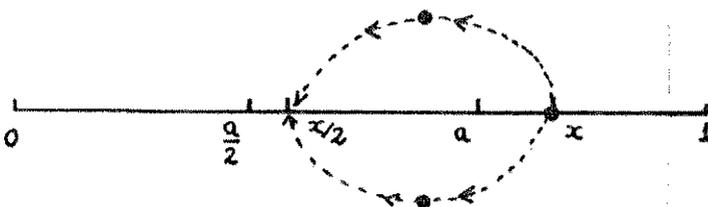
Isto requer que a integral

$$\int_a^x \frac{b(\epsilon)}{g(\epsilon)} d\epsilon \rightarrow \infty \quad \text{quando } x \rightarrow 1 \quad e$$

Podemos considerar $4b(2x)s(t, 2x)$, $4\alpha b(2x) s(t, 2x)$ e $4b(2x)r(t, 2x)$ como zero se $x \geq \frac{1}{2}$, pois caso contrário

$$2x \geq 1.$$

Condições de Contorno



Podemos observar pelo esquema anterior que as células com medida menor que $x = \frac{a}{2}$ não existem, portanto podemos estabelecer as condições de contorno para o sistema (2.1), i.e.,

$$s(t, \frac{a}{2}) = 0 \quad \text{e} \quad r(t, \frac{a}{2}) = 0 \quad (2.2)$$

Condições para as Funções g, μ, b

- (1) $g(x)$ é uma função contínua e estritamente positiva para $x \in [\frac{a}{2}, 1]$;
- (2) $\mu(x)$ é uma função integrável não negativa para qualquer $x \in [\frac{a}{2}, 1]$
- (3) $b(x)$ é uma função integrável não negativa para qualquer $x \in [a, 1-\epsilon]$ com $\epsilon > 0$.

e

$$b(x) = 0 \quad \text{se} \quad x \in [\frac{a}{2}, a]$$

$$b(x) > 0 \quad \text{se} \quad x \in (a, 1)$$

$$\text{e} \quad \lim_{x \uparrow 1} \int_a^x b(\zeta) d\zeta = +\infty$$

Função de Desenvolvimento Individual

Vamos definir a função $E(x)$ denominada *FUNÇÃO DE DESENVOLVIMENTO INDIVIDUAL*, ou seja, $E(x)$ é a probabilidade de que um indivíduo com medida $\frac{a}{2}$ alcance a medida x sem que se tenha

dividido ou tenha morrido.

$$E(x) \stackrel{\text{def}}{=} \exp \left(- \int_{\frac{a}{2}}^x \frac{b(\epsilon) + \mu(\epsilon)}{g(\epsilon)} d\epsilon \right) \quad (2.3)$$

De (1), (2) e (3) $E(x)$ é bem definida e temos que:

- (i) $E(1) = 0$, i.e, a probabilidade de um indivíduo de medida $\frac{a}{2}$ alcançar a medida 1 é zero;
- (ii) $E(\frac{a}{2}) = 1$, i.e, a probabilidade de um indivíduo de medida $\frac{a}{2}$ alcançar $\frac{a}{2}$ é 1.

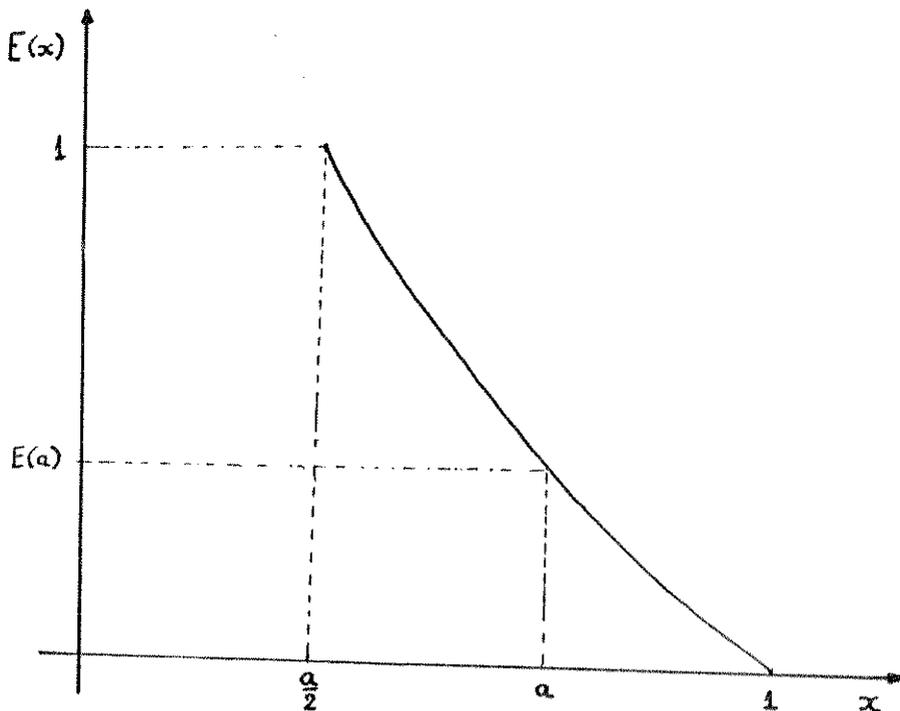


Fig. 1

Redução do Sistema Inicial a um Problema de Evolução

Nas equações 1 e 2 do sistema (2.1) a função $b(x)$ não é integrável para $x = \frac{1}{2}$, pois

$$\lim_{2x \uparrow 1} \int_a^{2x} b(2\epsilon) d\epsilon = +\infty,$$

ou seja, $\lim_{x \uparrow \frac{1}{2}} \int_a^x b(\epsilon) d\epsilon = +\infty$. Isso nos leva a fazer

uma redução dessa singularidade, e para tanto consideremos as transformações:

$$S(t, 2x) = \frac{g(x)}{E(x)} \quad s(t, 2x) \tag{2.4}$$

$$R(t, 2x) = \frac{g(x)}{E(x)} \quad r(t, 2x) \tag{2.5}$$

Portanto a primeira equação

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

com $s(t, \frac{a}{2}) = 0$, $s(0, x) = s_0(x)$ e $4(1-\alpha) b(2x) s(t, 2x) = 0$

para $x \geq \frac{1}{2}$

será escrita usando (2.4):

$$\frac{E(x)}{g(x)} \frac{\partial S(t, x)}{\partial t} + E(x) \frac{\partial S(t, x)}{\partial x} - \frac{(\mu(x) + b(x))}{g(x)} S(t, x) E(x)$$

$$= -(\mu(x) + b(x)) S(t, x) \frac{E(x)}{g(x)} + 4(1-\alpha) \frac{b(2x)}{g(2x)} E(2x) \cdot S(t, 2x)$$

$$\frac{\partial S(t,x)}{\partial t} = -g(x) \frac{\partial S(t,x)}{\partial x} + 4(1-\alpha) g(x) \frac{b(2x)}{g(2x)} \cdot \frac{E(2x)}{E(x)} \cdot S(t,2x)$$

$$\frac{\partial S(t,x)}{\partial t} = -g(x) \frac{\partial S(t,x)}{\partial x} + 4(1-\alpha) K(x) S(t,2x) \quad (2.6)$$

$$\text{com } S(t, \frac{a}{2}) = 0 \quad , \quad S(0,x) = \vartheta_1(x) = \frac{g(x)}{E(x)} s_0(x) \quad (2.7)$$

$$\text{e } K(x) S(t,2x) = 0 \quad \text{quando } x \geq \frac{1}{2}$$

$$\text{com } K(x) = 4 g(x) \frac{b(2x)}{g(2x)} \cdot \frac{E(2x)}{E(x)} \quad (2.8)$$

Observemos que agora na equação (2.6) a função $K(x)$ é bem definida e continua em $[\frac{a}{2}, \frac{1}{2}]$, e é também integrável, pois basta verificar que para

$x = \frac{1}{2}$, $K(x)$ pode ser determinada pela expressão

$$\frac{b(2x)}{g(2x)} \exp \left(- \int_a^{2x} \frac{b(\epsilon)}{g(\epsilon)} d\epsilon \right)$$

$$\text{pois } K(x) = 4g(x) \exp \left(- \int_{\frac{a}{2}}^{2x} \frac{b(\epsilon)}{g(\epsilon)} d\epsilon \right) \cdot \frac{b(2x)}{g(2x)} \exp \left(- \int_a^{2x} \frac{b(\epsilon)}{g(\epsilon)} d\epsilon \right)$$

devido ao fato de que $b(x) = 0$ em $[\frac{a}{2}, a]$, e

portanto, $K(x)$ é integrável em $[\frac{a}{2}, \frac{1}{2}]$, eliminando o problema precedente relativo a $b(x)$.

Analogamente para a segunda equação usando (2.4) e (2.5) teremos

$$\frac{\partial R(t,x)}{\partial t} = -g(x) \frac{\partial R(t,x)}{\partial x} + K(x) R(t,2x) + \alpha K(x) S(t,x) \quad (2.9)$$

$$\text{com } R(t, \frac{a}{2}) = 0, \quad K(x) R(t,2x) = K(x) S(t,2x) = 0 \quad \text{para } x \geq \frac{1}{2}$$

$$\text{e por definição } R(0,x) = \vartheta_2(x) = \frac{g(x)}{E(x)} r(t,x) \quad (2.10)$$

Portanto o sistema (2.1) pode ser escrito como:

$$\begin{pmatrix} \frac{\partial S(t,x)}{\partial t} \\ \frac{\partial R(t,x)}{\partial t} \end{pmatrix} = -g(x) \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{\partial S(t,x)}{\partial x} \\ \frac{\partial R(t,x)}{\partial x} \end{pmatrix} + K(x) \begin{pmatrix} 4(1-\alpha) & 0 \\ \alpha & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} S(t,2x) \\ R(t,2x) \end{pmatrix}$$

$$\text{e se considerarmos } u(t,x) = \begin{pmatrix} S(t,x) \\ R(t,x) \end{pmatrix} \quad \text{então}$$

$$\frac{\partial u(t,x)}{\partial t} = L(x) u(t,x) + M(x) u(t,2x) \quad (2.11)$$

$$\text{onde } L(x) = -g(x) \cdot I \quad \text{e} \quad M(x) = K(x) \cdot \begin{pmatrix} 4(1-\alpha) & 0 \\ \alpha & 1 \end{pmatrix}$$

$$\text{com } u(t, \frac{a}{2}) = 0 \quad \text{e} \quad U_0(x) = u(0,x) = \begin{pmatrix} \vartheta_1(x) \\ \vartheta_2(x) \end{pmatrix}$$

O espaço onde devemos encontrar as soluções para (2.11), como função de t , é derivado das condições de contorno

$$S(t, \frac{a}{2}) = R(t, \frac{a}{2}) = 0, \text{ ou seja,}$$

$$X = \left\{ \psi = \begin{pmatrix} s(x) \\ r(x) \end{pmatrix} \mid s(x), r(x) \in C[\frac{a}{2}, 1], s(\frac{a}{2}) = r(\frac{a}{2}) = 0 \right\} \quad (2.12)$$

munido da norma do supremo.

Portanto o problema de evolução (2.11) pode ser escrito como o problema abstrato de Cauchy

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = Au \\ u(0) = \varphi(x) \end{cases} \quad (2.13)$$

onde A é um operador ilimitado definido por:

$$A\psi(x) = L(x) \psi'(x) + M(x) \psi(2x) \quad (2.14)$$

$$\text{com } M(x) \psi(2x) = 0 \text{ para } x \geq \frac{1}{2}.$$

Domínio de A

$$D(A) = \{ \psi \in X \mid \psi \in C^1 \times C^1 \text{ em } [\frac{a}{2}, 1] - \{\frac{1}{2}\} \times [\frac{a}{2}, 1] - \{\frac{1}{2}\} \} \quad (2.15)$$

com as seguintes condições:

$$(1) \lim_{x \uparrow \frac{1}{2}} L(x) \psi'(x) = \lim_{x \uparrow \frac{1}{2}} L(x) \psi'(x) + M(x) \psi(2x) \text{ existe}$$

$$(2) \quad A\psi\left(\frac{a}{2}\right) = 0$$

Os resultados a serem encontrados podem ser igualmente obtidos se considerarmos $D(A) \subset L_1\left[\frac{a}{2}, 1\right] \times L_1\left[\frac{a}{2}, 1\right]$

$D(A) = \{\psi \in L_1\left[\frac{a}{2}, 1\right] \times L_1\left[\frac{a}{2}, 1\right], \psi \text{ é absolutamente contínua e } \psi\left(\frac{a}{2}\right) = 0\}$.

Existência e Unicidade de uma Solução

Consideremos o problema de Cauchy como em (2.13)

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = Au \\ u(0) = \phi(x) \end{cases}$$

Este operador A pode ser visto como $A = \begin{pmatrix} A_1 & 0 \\ D & A_2 \end{pmatrix}$

$$\text{onde } (A_1 s)(x) = -g(x)s'(x) + (1-\alpha)K(x)s(2x) \quad (2.16)$$

$$(A_2 r)(x) = -g(x)r'(x) + K(x)r(2x) \quad (2.17)$$

$$(Ds)(x) = \alpha K(x)s(2x) \quad (2.18)$$

Formalmente podemos ainda considerar

$$A_1 = B_1 + C_1 \quad \text{onde } B_1 s(x) = -g(x)s'(x)$$

$$\text{e } C_1 s(x) = (1-\alpha)K(x)s(2x)$$

$$A_2 = B_2 + C_2 \quad B_2 r(x) = -g(x)r'(x)$$

$$C_2 r(x) = K(x)r(2x) .$$

Portanto (2.13) pode ser reescrito sob a forma

$$\begin{cases} \frac{du_1}{dt} = B_1 u_1 + C_1 u_1 & \text{com } u_1(0) = \phi_1 \\ \frac{du_2}{dt} = B_2 u_2 + C_2 u_2 + Du_1 & \text{com } u_2(0) = \phi_2 \end{cases} \quad (2.19)$$

Neste sistema, B_1 é um operador ilimitado de $L_1[\frac{a}{2}, 1]$ em si mesmo, com domínio $D(B_1) = \{s \in L_1 / s \text{ é absolutamente contínua e } s(\frac{a}{2}) = 0\}$, e analogamente para o operador B_2 , onde o domínio de B_2 $D(B_2) = \{r \in L_1 \mid r \text{ é absolutamente contínua e } r(\frac{a}{2}) = 0\}$ e C_1, C_2 e D são operadores limitados de X em $L_1[\frac{a}{2}, 1]$ onde X é o espaço descrito em (2.12)

$$\text{Consideremos por definição a função } G(x) = \int_{\frac{a}{2}}^x \frac{1}{g(\zeta)} d\zeta \quad (2.20)$$

$$\frac{a}{2} \leq x < 1.$$

$G(x)$ pode ser interpretada como o tempo em que uma célula passa da medida $\frac{a}{2}$ a x , e podemos verificar que $\lim_{x \uparrow 1} G(x) = \infty$.

A função inversa $G^{-1}(t)$ definida em $[0, G(1)]$ pode ser definida como $\frac{a}{2}$ para $t \leq 0$ e como $x(t)$, ou seja, a medida em t , quando em $t = 0$ tivermos $x = \frac{a}{2}$. Dessa maneira se considerarmos $X(t, x)$ com a solução da equação $\frac{dx}{dt} = g(x)$, com

$X(0, x) = x$, então podemos escrever

$$X(t, x) = G^{-1}(G(x) + t), \quad (2.21)$$

Dessa maneira podemos afirmar que B_1 será um semi-grupo $e^{B_1 t}$ definido por

$$(e^{B_1 t} s)(x) = s(X(-t, x))$$

e, portanto, por (2.21)

$$(e^{B_1 t} s)(x) = s(G^{-1}(G(x) - t)) \text{ para } G(x) - t \geq 0$$

$$\text{Se } t \geq G(x) \implies G^{-1}(t) = \frac{a}{2} \implies (e^{B_1 t} s)(x) = 0,$$

e para $t \geq G(1)$ definimos $e^{B_1 t} = 0$.

Analogamente temos que B_2 gera um semigrupo $e^{B_2 t}$ definido por $(e^{B_2 t} r)(x) = r(X(-t, x)) = r(G^{-1}(G(x) - t))$ com

$e^{B_2 t} = 0$ quando $t \geq G(x)$ ou $t \geq G(1)$, e portanto $e^{B_1 t} = e^{B_2 t}$.

Usando agora a fórmula da variação de constantes, podemos escrever a equação integral relativa a primeira equação do sistema (2.13), ou seja,

$$\frac{du_1}{dt} = B_1 u_1 + C_1 u_1 \implies u_1(t) = e^{B_1 t} \vartheta_1 + \int_0^t e^{B_1(t-\zeta)} C_1 u_1(\zeta) d\zeta.$$

$$\text{com } u_1(0) = \vartheta_1. \quad (2.22)$$

Vamos então mostrar que $u_1(t)$ tem uma única solução

$u_1 = u_1(t; \vartheta_1)$ e depois verificar que $T_1(t) = u_1(t; \vartheta_1)$ define um semigrupo em X , e que A_1 é o gerador de $T_1(t)$.

Lema 2.1 t A fórmula

$$Hu_1(t) = \int_0^t e^{B_1(t-\zeta)} C_1 u_1(\zeta) d\zeta \quad (2.23) \text{ define um}$$

operador linear de $C([0, T]; X)$ em si mesmo. Para T suficientemente pequeno, a norma de H é menor que 1.

Dem.: Para a verificação desse fato, basta considerar

(2.23)

$$(Hu_1(t))(x) = \left(\int_0^t e^{B_1(t-\zeta)} C_1 u_1(\zeta) d\zeta \right) (x) \quad (2.24)$$

e como $(e^{B_1 t} s)(x) = s(G^{-1}(G(x)-t))$

$$(C_1 s)(x) = (1 - \alpha) K(x) s(2x)$$

então obtemos

$$\begin{aligned} (e^{B_1 t} C_1 s)(x) &= e^{B_1 t} (C_1 s(x)) \\ &= e^{B_1 t} ((1-\alpha) K(x) s(2x)) \\ &= (1-\alpha) K(G^{-1}(G(x)-t)) s(2G^{-1}(G(x)-t)), \end{aligned}$$

Considerando em (2.23) $(e^{B_1(t-\zeta)} C_1 s)(x)$ obtemos

$$(Hu_1(t))(x) = \int_0^t (1-\alpha) K(G^{-1}(G(x) - t + \zeta)) u_1(\zeta, 2G^{-1}(G(x)-t+\zeta)) d\zeta,$$

$$0 < \zeta < t$$

Fazendo uma troca de variáveis $\varepsilon = G^{-1}(G(x)-t + \zeta)$

então temos que $\zeta=0 \implies \varepsilon = G^{-1}(G(x)-t)$

$\zeta=t \implies \varepsilon = x$

$$\text{Logo } (Hu_1(t))(x) = \begin{cases} (1-\alpha) \int_{G^{-1}(G(x)-t)}^x K(\epsilon) u_1(G(\epsilon)-G(x)+t, 2\epsilon) \frac{d\epsilon}{g(\epsilon)} & (x < \frac{1}{2}) \\ (1-\alpha) \int_{G^{-1}(G(x)-t)}^{1/2} K(\epsilon) u_1(G(\epsilon)-G(x)+t, 2\epsilon) \frac{d\epsilon}{g(\epsilon)} & (x > \frac{1}{2}) \\ & \text{e } t \geq G(x) - G(\frac{1}{2}) \\ 0 & \text{para } x \geq \frac{1}{2} \text{ e } t \leq G(x) - G(\frac{1}{2}) \end{cases}$$

Então para $(Hu_1(t))(x)$ são válidas:

- (1) é contínua em x para cada t fixado, e $(Hu_1(t))(\frac{a}{2}) = 0$;
- (2) A norma do supremo relativa a x depende continuamente de t ;
- (3) Quando $T \downarrow 0$ a norma do supremo com respeito a t e x tendem a 0 uniformemente para u_1 em um disco unitário de $C([0, T]; X)$.

Como consequência deste resultado temos que a equação $u_1(t) = e^{B_1 t} \theta_1 + \int_0^t e^{B_1(t-\zeta)} C_1 u_1(\zeta) d\zeta$ tem uma única solução em $C([0, T]; X)$, para cada $\theta_1 \in X$ e $T > 0$.

Teorema 2.2 $\{T_1(t)\}$ forma um semi-grupo fortemente contínuo de operadores lineares em X .

Por definição uma família de parâmetros $T(t)$, $0 \leq t < \infty$,

de operadores lineares em X é um semigrupo de operadores lineares em X se:

$$(1) \quad T_1(0) = I$$

$$(2) \quad T_1(t+s) = T_1(t) \cdot T_1(s) \quad \text{para cada } t, s \geq 0.$$

Mostraremos a seguir que $\{T_1(t)\}$ forma um semigrupo:

$$T_1(0) \vartheta_1 = u_1(t, \vartheta_1) = \vartheta_1 \implies T_1(0) = I \text{ (1ª propriedade)}$$

Para verificarmos a segunda propriedade devemos calcular $u_1(t+s)$. E, para isso inicialmente calculamos

$$u(s) = e^{B_1 s} u_1(0) + \int_0^s e^{B_1(s-e)} C_1 u_1(e) de, \quad e$$

para $\zeta \geq s$ temos

$$u_1(\zeta) = e^{B_1(\zeta-s)} u_1(s) + \int_s^\zeta e^{B_1(\zeta-s-e)} C_1 u_1(e) de, \quad e$$

para $\zeta = t+s$ obtemos

$$u_1(t+s) = e^{B_1 t} u_1(s) + \int_s^{t+s} e^{B_1(t-e)} C_1 u_1(e) de.$$

$$s < e < t+s$$

Fazendo-se a troca de variáveis $\mu = e - s$

$$\implies 0 < e - s < t \implies 0 < \mu < t.$$

$$\text{Assim } u_1(t+s) = e^{B_1 t} u_1(s) + \int_0^t e^{B_1(t-\mu)} C_1 u_1(\mu + s) d\mu$$

e, portanto, pela unicidade dessa solução temos que

$$T_1(t+s) = T_1(t) \cdot T_1(s) \quad .$$

Então $\{T_1(t)\}$ forma um semigrupo de operadores lineares em X . Para mostrar que $T_1(t)$ é fortemente contínuo basta observar que

$$\lim_{t \downarrow 0} T_1(t) \vartheta_1 = \lim_{t \downarrow 0} u_1(t, \vartheta_1) = \vartheta_1 ,$$

para cada $\vartheta_1 \in X$.

Portanto $\{T_1(t)\}$ é um semigrupo fortemente contínuo.

TEOREMA 2.3. O operador A_1 é o gerador infinitesimal de $T_1(t)$.

Seja \bar{A}_1 um outro gerador de $T_1(t)$, e consideremos $\vartheta_1 \in D(\bar{A}_1)$ então isso implica que $\bar{A}_1 \vartheta_1 = \psi_1$.

Logo $(\lambda I - \bar{A}_1) \vartheta_1 = \lambda \vartheta_1 - \bar{A}_1 \vartheta_1 = \lambda \vartheta_1 - \psi_1$, e se

$\operatorname{Re} \lambda$ é suficientemente grande então temos

$$\vartheta_1 = (R(\lambda, \bar{A}_1)) (\lambda \vartheta_1 - \psi_1) = \int_0^{\infty} e^{-\lambda t} T_1(t) (\lambda \vartheta_1 - \psi_1) dt .$$

(Vide Pazy[20])

A transformada de Laplace da equação (2.22) é

$$\vartheta_1 = R(\lambda, B_1) (\lambda \vartheta_1 - \psi_1) + R(\lambda, B_1) C_1 \vartheta_1$$

com B_1, C_1 operadores de X em L_1 .

Assim $\vartheta_1 \in D(B_1)$ e $(B_1 + C_1) \vartheta_1 = \psi_1$,

e como $\psi_1 \in X$, $\phi_1 \in D(A_1)$ e $A_1\phi_1 = \psi_1$ isso implica que

$$D(\overline{A_1}) \subset D(A_1) \quad \text{e} \quad \overline{A_1}\phi_1 = A_1\phi_1 \quad \text{para cada} \quad \phi_1 \in D(\overline{A_1}).$$

Fazendo o mesmo procedimento inverso, mostramos que

$D(A_1) \subset D(\overline{A_1})$, e isto mostra que A_1 gera $T_1(t)$. E como consequência, podemos afirmar que $T_1(t) = e^{tA_1}$, onde A_1 é o gerador infinitesimal de $T_1(t)$.

Para resolvermos a segunda equação do sistema (2.13)

$$\frac{du_2}{dt} = B_2u_2 + C_2u_2 + Du_1$$

usamos o fato de que $u_1(t) = e^{tA_1}\phi_1$.

Então formalmente temos o problema

$$\frac{du_2}{dt} = B_2u_2 + C_2u_2 + f(t) \quad \text{onde} \quad f(t) = De^{tA_1}\phi_1,$$

ou seja, temos o problema de Cauchy não-homogêneo

$$\begin{cases} \frac{du_2}{dt} = A_2u_2 + f(t) \\ u_2(0) = \phi_2 \end{cases} \quad (2.25)$$

Para o problema homogêneo resolvemos analogamente, como feito anteriormente para a primeira equação, e assim

$$u_2(t)_{\text{HOMOG}} = e^{B_2t}\phi_2 + \int_0^t e^{B_2(t-\zeta)} u_2(\zeta) d\zeta \quad (2.26)$$

e isso nos mostra que $T_2(t) \vartheta_2 = \underset{\text{HOMOG}}{(u_2(t), \vartheta_2)} = e^{tA_2} \vartheta_2$

portanto A_2 é o gerador infinitesimal do semigrupo $T_2(t)$, e da mesma forma a solução geral de (2.25) é obtida pela fórmula de variação de constantes:

$$u_2(t) = e^{tA_2} \vartheta_2 + \int_0^t e^{A_2(t-\zeta)} f(\zeta) d\zeta \quad (2.27)$$

,ou seja,

$$u_2(t) = e^{tA_2} \vartheta_2 + \int_0^t e^{A_2(t-\zeta)} D \cdot e^{\zeta A_1} \cdot \vartheta_1 d\zeta$$

porém se consideramos o problema na forma

$$\begin{cases} \frac{du_2}{dt} = B_2 u_2 + (C_2 u_2 + D u_1) \\ u_2(0) = \vartheta_2 \end{cases}$$

temos que

$$u_2(t) = \underbrace{e^{tB_2} \vartheta_2 + \int_0^t e^{(t-\zeta)B_2} C_2 u_2(\zeta) d\zeta}_{e^{tA_2} \vartheta_2} + \int_0^t e^{(t-\zeta)B_2} D u_1(\zeta) d\zeta.$$

Portanto para se dizer que

$T(t)\vartheta = (u(t); \vartheta) = \begin{pmatrix} u_1(t, \vartheta_1) \\ u_2(t, \vartheta_2) \end{pmatrix}$ é um semigrupo gerado por

$A = \begin{pmatrix} A_1 & 0 \\ D & A_2 \end{pmatrix}$ é suficiente mostrar que o operador

$Lu_1(t) = \int_0^t e^{(t-\zeta)B_2} D u_1(\zeta) d\zeta$ é contínuo em X para cada

t fixado, e este resultado se verifica com base no Lema (2.1)

considerando

$$Lu_1(t)(x) = \begin{cases} \int_{G^{-1}(G(x)-t)}^x K(\varepsilon) u_1(G(\varepsilon)-G(x)+t, 2\varepsilon) \frac{d\varepsilon}{g(\varepsilon)} & x \leq \frac{1}{2} \\ \int_{\frac{1}{2}}^{G^{-1}(G(x)-t)} K(\varepsilon) u_1(G(\varepsilon)-G(x)+t, 2\varepsilon) \frac{d\varepsilon}{g(\varepsilon)} & x \geq \frac{1}{2} \text{ e} \\ & t \geq G(x) - G\left(\frac{1}{2}\right) \\ 0 & \text{se } x \geq \frac{1}{2} \text{ e } t \leq G(x) - G\left(\frac{1}{2}\right) \end{cases}$$

e, portanto, temos que $Lu_1(t)(x)$ é contínuo em X , como vimos anteriormente para $Hu_1(t)(x)$.

Portanto $A = \begin{pmatrix} A_1 & 0 \\ D & A_2 \end{pmatrix}$ é um gerador infinitesimal de $T(t)$ e

$T(t)$ pode ser escrito como $T(t) = e^{tA}$.

3. O Modelo com o Uso de um Só Farmaco e sua Interpretação

Suponhamos agora que a população tumoral está sob efeito de uma terapia anti-blástica onde existe a ação de um único farmaco com um grau de destruição igual a $F(x)$. Portanto, devemos adicionar ao sistema (2.1) uma função $\mu_F(x)$, denominada FUNÇÃO DE DESTRUIÇÃO, e assim o sistema inicial proposto poderá ser reescrito como:

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

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

(3.1)

com $r(t, \frac{a}{2}) = s(t, \frac{a}{2}) = 0$ (CONDIÇÕES DE CONTORNO)

e $b(2x)s(t, 2x) = b(2x)r(t, 2x) = 0$ quando $x \geq \frac{1}{2}$.

E mais,

$\mu_F(x)$ representa a taxa de mortalidade das células com medida x devida ao farmaco;

o termo $\mu_F(x) s(t,x)$ representa, na equação, a parte sensível destruída devida ao farmaco.

CONDIÇÕES INICIAIS

Vamos supor que ao iniciar a terapia temos

$$s(0,x) = s_0(x) \quad \text{e} \quad r(0,x) = r_0(x) \quad (3.2)$$

sendo que $s_0(x)$, $r_0(x)$ tendem a zero quando $x \uparrow 1$.

Condição para $\mu_F(x)$

$\mu_F(x)$ é uma função integrável não-negativa para cada $x \in [\frac{a}{2}, 1]$.

Quanto à função de desenvolvimento individual $E(x)$ definida em (2.3) como

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

podemos redefini-la com a dependência do fármaco, ou seja

$$F(x) = E(x) \cdot \exp\left(- \int_{\frac{a}{2}}^x \frac{\mu_F(\epsilon)}{g(\epsilon)} d\epsilon\right) \quad (3.3)$$

que expressa a probabilidade em que uma célula de medida $\frac{a}{2}$ a $\frac{a}{1}$ cance a medida x , sem que seja dividida, morta ou destruída pelo fármaco.

Como para $E(x)$, temos que $F(x)$ é bem definida, e que $F(1) = 0$, i.e., os indivíduos com medida maior que 1 não podem existir.

Se consideramos, como caso particular, que esse fármaco é igualmente ativo para todo $x \in [\frac{a}{2}, 1]$ então $\mu_F(x) = F$, e portanto, $F(x) = e^{-F G(x)}$ onde

$$G(x) = \int_{\frac{a}{2}}^x \frac{1}{g(\epsilon)} d\epsilon \quad \text{definida anteriormente em (2.20).}$$

REDUÇÃO DO SISTEMA INICIAL EM UM PROBLEMA DE EVOLUÇÃO

A não integralidade de $b(x)$ em $x = \frac{1}{2}$ no sistema (3.1) requer ainda uma redução dessa singularidade, caso similar ao visto em (2.1). Dessa forma devemos considerar as transformações:

$$S(t, x) = \frac{g(x)}{F(x)} s(t, x) \quad (3.4)$$

$$R(t, x) = \frac{g(x)}{E(x)} r(t, x) \quad (3.5)$$

Portanto, substituindo (3.4) na primeira equação em (3.1) obtemos:

$$\frac{\partial S(t, x)}{\partial t} = -g(x) \frac{\partial S(t, x)}{\partial x} + K_1(x) S(t, 2x) \quad (3.6)$$

com $S(t, \frac{a}{2}) = 0$ e $K_1(x) S(t, 2x) = 0$ quando $x \geq \frac{1}{2}$

$$\text{onde } K_1(x) = 4(1-\alpha) g(x) \frac{b(2x)}{g(2x)} \frac{F(2x)}{F(x)} \quad (3.7)$$

$$\text{e a condição inicial } S(0, x) = \phi_1(x) = \frac{g(x)}{F(x)} \cdot s(0, x) \quad (3.8)$$

Analogamente para a segunda equação usando (3.4) e (3.5) obtemos

$$\frac{\partial R(t, x)}{\partial t} = -g(x) \frac{\partial R(t, x)}{\partial x} + K(x) R(t, 2x) + h(x) S(t, 2x) \quad (3.9)$$

com $R(t, \frac{a}{2}) = 0$ e $K(x) R(t, 2x) = h(x) S(t, 2x) = 0$, quando

$x \geq \frac{1}{2}$, onde por definição

$$K(x) = 4\alpha g(x) \frac{b(2x)}{g(2x)} \cdot \frac{E(2x)}{E(x)} \quad (3.10)$$

$$h(x) = 4\alpha g(x) \frac{b(2x)}{g(2x)} \cdot \frac{F(2x)}{E(x)} \quad (3.11)$$

e a condição inicial $R(0,x) = \vartheta_2(x) = \frac{g(x)}{E(x)} r(0,x)$. (3.12)

Com essas transformações observamos que:

(1) $K_1(x) = (1-\alpha) K(x) e^{-F(G(2x)-G(x))}$ para cada

$$x \in \left[\frac{a}{2}, 1\right];$$

(2) As funções $K_1(x)$, $K(x)$ e $h(x)$ são bem definidas e contínuas em $\left[\frac{a}{2}, 1\right]$, e são integráveis em $\left[\frac{a}{2}, 1\right]$, pois em $x = \frac{1}{2}$

$K(x)$ pode ser determinada da expressão

$$\frac{b(2x)}{g(2x)} \cdot \exp\left(-\int_a^{2x} \frac{b(\epsilon)}{g(\epsilon)} d\epsilon\right)$$

e assim $K(x) = 4g(x) \cdot \exp\left(-\int_{\frac{a}{2}}^x \frac{\mu(\epsilon)}{g(\epsilon)} d\epsilon\right) \frac{b(2x)}{g(2x)} \exp\left(-\int_a^{2x} \frac{b(\epsilon)}{g(\epsilon)} d\epsilon\right)$

pois $b(x) = 0$ em $\left[\frac{a}{2}, a\right]$

e portanto $K(x)$, $K_1(x)$ e $h(x)$ são integráveis

em $\left[\frac{a}{2}, \frac{1}{2}\right]$ eliminando o problema da singularidade em

$x = \frac{1}{2}$.

EXISTÊNCIA E UNICIDADE DE UMA SOLUÇÃO

Usando (3.6) e (3.9) podemos escrever o sistema como uma equação matricial de evolução:

$$\frac{\partial u(t,x)}{\partial t} = L(x) \frac{\partial u(t,x)}{\partial x} + M(x) u(t,2x) \quad (3.13)$$

onde $u(t,x) = \begin{pmatrix} S(t,x) \\ R(t,x) \end{pmatrix}$, $L(x) = -g(x) \cdot I$

e $M(x) = K(x) \begin{pmatrix} (1-\alpha) e^{-F(G(2x)-G(x))} & 0 \\ \alpha e^{-F G(2x)} & 1 \end{pmatrix}$

com $u(t, \frac{a}{2}) = 0$ e $M(x) \cdot u(t,2x) = 0$ quando $x \geq \frac{1}{2}$.

A condição inicial será dada pelo vetor

$$u_0(x) = u(0,x) = \begin{pmatrix} \vartheta_1(x) \\ \vartheta_2(x) \end{pmatrix}$$

O espaço X onde devemos procurar as soluções para (3.13), como função de t , será encontrado da condição de bordo $u(t, \frac{a}{2}) = 0$, e assim,

$$X = \left\{ \psi = \begin{pmatrix} s(x) \\ r(x) \end{pmatrix} \mid s(x), r(x) \in C \left[\frac{a}{2}, 1 \right], s\left(\frac{a}{2}\right) = r\left(\frac{a}{2}\right) = 0 \right\} \quad (3.14)$$

com a norma do supremo.

Dessa maneira o problema de evolução (3.13) poderá ser escrito como o *PROBLEMA ABSTRATO DE CAUCHY*
$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = Au \\ u(0) = \vartheta(x) \end{cases} \quad (3.15)$$

onde A é um operador ilimitado em X definido por:

$$A \psi(x) = L(x) \psi'(x) + M(x) \psi(2x) \quad (3.16)$$

com $M(x) \psi(2x) = 0$ quando $x \geq \frac{1}{2}$.

Consideramos $D(A) = \{\psi \in L_1[\frac{a}{2}, 1] \mid \psi \text{ é absolutamente contínua e } \psi(\frac{a}{2}) = 0\}$ sem perda de generalidade, ao invés de considerarmos $D(A) = \{\psi \in X \mid \psi \in C^1 \text{ em } [\frac{a}{2}, \frac{1}{2}] \cup (\frac{1}{2}, 1]\}$.

Igualmente teremos que A é denso e fechado em X .

A demonstração da existência e unicidade de uma solução para (3.15) é feita de maneira análoga àquela feita para o problema (2.13), ou seja A pode ser escrito, também neste caso, como $A = \begin{pmatrix} A_1 & 0 \\ D & A_2 \end{pmatrix}$ onde $(A_1 s)(x) = -g(x) s'(x) + K_1(x) s(2x)$ (3.16)

$$(A_2 r)(x) = -g(x) r'(x) + K(x) \cdot r(2x) \quad (3.17)$$

$$(Ds)(x) = h(x) s(2x). \quad (3.18)$$

Formalmente ainda podemos considerar

$$\begin{aligned} A_1 &= B_1 + C_1 & \text{onde} & & B_1 s(x) &= -g(x) s'(x) \\ & & & & C_1 s(x) &= K_1(x) s(2x) \\ & & & & B_2 r(x) &= -g(x) r'(x) \\ A_2 &= B_2 + C_2 & & & C_2 r(x) &= K(x) r(2x). \end{aligned}$$

Portanto (3.15) poderá ser reescrito como:

$$\begin{cases} \frac{du_1}{dt} = B_1 u_1 + C_1 u_1 & \text{com } u_1(0) = \emptyset_1 \\ \frac{du_2}{dt} = B_2 u_2 + C_2 u_2 + D u_1 & \text{com } u_2(0) = \emptyset_2 \end{cases} \quad (3.19)$$

e também nesse caso como em (2.15):

1. B_1, B_2 são operadores ilimitados de $L_1[\frac{a}{2}, 1]$ em si mesmo com domínios $D(B_1) = \{s \in L_1 \mid s \text{ é absolutamente contínua}$

e $s(\frac{a}{2}) = 0$ e $D(B_2) = \{r \in L_2 \mid r \text{ é absolutamente contínua e } r(\frac{a}{2}) = 0\}$

2. C_1, C_2 e D são operadores limitados em X sobre $L_1[\frac{a}{2}, 1]$;

3. B_1 gera o semigrupo $e^{B_1 t}$ e B_2 gera o semigrupo $e^{B_2 t}$ defi-

$$\text{nidos por: } (e^{B_1 t} s)(x) = \begin{cases} s(G^{-1}(G(x) - t)) & G(x) \geq t \\ 0 & t \geq G(x) \end{cases}$$

ou $t \geq G(1)$

$$\text{e } (e^{B_2 t} r)(x) = \begin{cases} r(G^{-1}(G(x) - t)) & G(x) \geq t \\ 0 & t \geq G(x) \text{ ou } t \geq G(1) \end{cases}$$

e $G(x)$ é definida como em (2.20), ie, $G(x) = \int_{\frac{a}{2}}^x \frac{1}{g(\epsilon)} d\epsilon$;

4. De (3) temos ainda que $e^{B_1 t} = e^{B_2 t}$;

5. O problema $\frac{du_1}{dt} = B_1 u_1 + C_1 u_1$ nos leva a equação integral

(fórmula de variações de constantes)

$$u_1(t) = e^{B_1 t} \vartheta_1 + \int_0^t e^{B_1(t-\zeta)} C_1 u_1(\zeta) d\zeta; \quad (3.20)$$

6. O operador $\tilde{H}u_1(t) = \int_0^t e^{B_1(t-\zeta)} C_1 u_1(\zeta) d\zeta$ é (3.21)

contínuo em $C([0, T], X)$ em si mesmo e para cada T pequeno $\|\tilde{H}\| \leq 1$, pois;

$$\begin{aligned}
 (\tilde{H}u_1(t))(x) = & \left\{ \begin{aligned}
 & (1-\alpha) \int_{G^{-1}(G(x)-t)}^x K(\varepsilon) u_1(G(\varepsilon)-G(x)+t, 2\varepsilon) \frac{e^{-F(G(2\varepsilon)-G(\varepsilon))}}{g(\varepsilon)} d\varepsilon \\
 & \qquad \qquad \qquad \text{para } x \leq \frac{1}{2} \\
 & (1-\alpha) \int_{G^{-1}(G(x)-t)}^{\frac{1}{2}} K(\varepsilon) u_1(G(\varepsilon)-G(x)+t, 2\varepsilon) \frac{e^{-F(G(2\varepsilon)-G(\varepsilon))}}{g(\varepsilon)} d\varepsilon \\
 & \qquad \qquad \qquad \text{para } x \geq \frac{1}{2} \quad \text{e} \\
 & \qquad \qquad \qquad t \geq G(x) - G\left(\frac{1}{2}\right) \\
 & 0 \quad \text{para } x \geq \frac{1}{2} \quad \text{e} \quad t \leq G(x) - G\left(\frac{1}{2}\right) .
 \end{aligned} \right.
 \end{aligned}$$

Logo $(\tilde{H}u_1(t))(x)$ é uma função contínua em x , para cada t fixo e $(\tilde{H}u_1(t))(x)\left(\frac{a}{2}\right) = 0$, visto que,

$$K_1(x) = (1-\alpha) K(x) e^{-F(G(2x)-G(x))};$$

7. A equação $u_1(t) = e^{B_1 t} \vartheta_1 + \int_0^t e^{B_1(t-\zeta)} C_1 u_1(\zeta) d\zeta$ tem uma única solução em $C([0, T], X)$, para cada $\vartheta_1 \in X$ e $T > 0$, e também podemos definir o operador linear $T_1(t)$ em X por $T_1(t) \vartheta_1 = u_1(t; \vartheta_1)$, onde $u_1(t; \vartheta_1)$ é a solução da equação acima;

8. A_1 é o gerador infinitesimal de $T_1(t)$ e $T_1(t) = e^{tA_1}$ para

cada $t \in [0, \infty]$ (Teorema (3.2) e (3.3));

9. A equação $\frac{du_2}{dt} = B_2 u_2 + C_2 u_2 + D u_1$ com $u_1(t) = e^{tA_1} \varphi_1$ nos le

va ao problema de Cauchy não homogêneo associado:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{du_2(t)}{dt} = A_2 u_2 + f(t) \\ u_2(0) = \varphi_2 \end{array} \right. \quad (3.22)$$

onde $f(t) = D e^{tA_1} \varphi_1$;

10. A parte homogênea $u_2(t) = e^{B_2 t} \varphi_2 + \int_0^t e^{B_2(t-\zeta)} C_2 u_2(\zeta) d\zeta$
HOM (3.23)

é resolvida como a equação anterior, e isso nos leva que $T_2(t)\varphi_2 = (u_2(t), \varphi_2) = e^{tA_2} \varphi_2$. Portanto, A_2 é operador

infinitesimal do semigrupo $T_2(t)$;

11. A solução geral do problema de Cauchy não homogêneo usando a fórmula de variações de constantes é dada por

$$u_2(t) = e^{tA_2} \varphi_2 + \int_0^t e^{A_2(t-\zeta)} f(\zeta) d\zeta,$$

$$\text{ou seja, } u_2(t) = e^{tA_2} \varphi_2 + \int_0^t e^{A_2(t-\zeta)} D e^{\zeta A_1} \varphi_1 d\zeta$$

Se consideramos o problema escrito como

$$\frac{du_2}{dt} = B_2 u_2 + (C_2 u_2 + D u_1) \quad \text{com } u_2(0) = \varphi_2$$

temos

$$u_2(t) = \underbrace{e^{tB_2} \vartheta_2 + \int_0^t e^{(t-\zeta)B_2} C_2 u_2(\zeta) d\zeta + \int_0^t e^{(t-\zeta)B_2} D u_1(\zeta) d\zeta}_{e^{tA_2} \vartheta_2} \quad (3.24)$$

E, portanto, para que possamos afirmar que

$$T(t)\vartheta = (u(t); \vartheta) = \begin{pmatrix} u_1(t; \vartheta_1) \\ u_2(t; \vartheta_2) \end{pmatrix}$$

é um semigrupo gerado por $A = \begin{pmatrix} A_1 & 0 \\ D & A_2 \end{pmatrix}$ é suficiente

mostrarmos que o operador $\tilde{L}u_1(t) = \int_0^t e^{(t-\zeta)B_2} D u_1(\zeta) d\zeta$ (3.25)

é contínuo em X para todo t fixo. Este resultado se verifica com a demonstração análoga ao Lema (2.1) considerando

$$\tilde{L}u_1(t)(x) \begin{cases} \alpha \int_{G^{-1}(G(x)-t)}^{\frac{1}{2}} K(\varepsilon) e^{-FG(2\varepsilon)} u_1(G(\varepsilon)-G(x)+t, 2\varepsilon) \frac{d\varepsilon}{g(\varepsilon)} & x \leq \frac{1}{2} \\ \alpha \int_{G^{-1}(G(x)-t)}^{\frac{1}{2}} K(\varepsilon) e^{-FG(2\varepsilon)} u_1(G(\varepsilon)-G(x)+t, 2\varepsilon) \frac{d\varepsilon}{g(\varepsilon)} & x > \frac{1}{2} \end{cases} e$$

$$t \geq G(x) - G\left(\frac{1}{2}\right)$$

$$0 \quad \text{se } x \geq \frac{1}{2} \quad \text{e } t \leq G(x) - G\left(\frac{1}{2}\right)$$

e portanto temos que $(\tilde{L}u_1(t))(x)$ é contínuo em X , como vimos

em (2.25) para $(Lu_1(t))(x)$.

Portanto $A = \begin{pmatrix} A_1 & 0 \\ D & A_2 \end{pmatrix}$ é um gerador infinitesimal de $T(t)$ e $T(t) = e^{tA}$ para todo $t \in [0, \infty)$

REPRESENTAÇÃO DE UMA SOLUÇÃO: EXPANSÃO GERAL

A solução do problema (3.19) pode ser escrita como

$$u(t) = e^{tB} \phi + \int_0^t e^{(t-\zeta)B} C u(\zeta) d\zeta \quad (3.26)$$

com $u(0) = \phi$,

ou seja,

$$\begin{pmatrix} u_1(t) \\ u_2(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} e^{tB_1} & 0 \\ 0 & e^{tB_2} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \phi_1 \\ \phi_2 \end{pmatrix} + \int_0^t \begin{pmatrix} e^{(t-\zeta)B_1} & 0 \\ 0 & e^{(t-\zeta)B_2} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} C_1 & 0 \\ D_1 & C_2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} u_1(\zeta) \\ u_2(\zeta) \end{pmatrix} d\zeta$$

onde $u(t) = \begin{pmatrix} u_1(t) \\ u_2(t) \end{pmatrix}$, $e^{tB} = \begin{pmatrix} e^{tB_1} & 0 \\ 0 & e^{tB_2} \end{pmatrix}$ e $C = \begin{pmatrix} C_1 & 0 \\ D_1 & C_2 \end{pmatrix}$.

Seja $\{T_0(t)\}_{t \geq 0}$ o semigrupo gerado por B , ou seja

$T_0(t) = e^{Bt}$, e considerando $Cu(t)$ como um termo não-homogêneo, encontramos (3.26) aplicando a fórmula de variações de constantes. Como existe uma relação 1 a 1 entre o problema (3.19) e a equação integral (3.26), então podemos definir $T_i(t)$ $t \geq 0$, $i = 0, 1, 2, \dots$ indutivamente por

$$T_{i+1}(t) = \int_0^t T_0(t-\zeta) C T_i(\zeta) \varnothing d\zeta, \quad t \geq 0, \quad i=1,2,\dots \quad (3.27)$$

Portanto podemos reescrever 3.26 como uma série infinita

$$u(t) = T_0(t)\varnothing + \sum_{i=1}^{\infty} T_i(t)\varnothing. \quad (3.28)$$

Essa expansão em série é denominada *expansão geral* devido a seguinte interpretação biológica: $T_0(t)$ representa a população presente em $t = 0$, e que ainda não passou pelo processo de divisão. Indutivamente $T_i(t)$ representa toda a população que pertence a i -ésima geração, mas que ainda nesse estágio não se reproduziu.

$$\text{Se consideramos em (3.26) } L(u(t)) = \int_0^t T_0(t-\zeta) C u(\zeta) d\zeta,$$

$$\text{então obtemos } L(T_0(t)) = \int_0^t T_0(t-\zeta) C T_0(\zeta) d\zeta = T_1(t)$$

$$\begin{aligned} \text{e } L(T_1(t)) &= \int_0^t T_0(t-\zeta) C T_1(\zeta) d\zeta = T_2(t) \\ &= \int_0^t T_0(t-\zeta) C L(T_0(\zeta)) d\zeta, \end{aligned}$$

$$\text{e assim, } T_2(t) = L(L(T_0(t))) = L^2(T_0(t))$$

$$\text{e indutivamente, } T_{i+1}(t) = L^{i+1}(T_0(t)).$$

Dessa maneira (3.28) se escreve

$$u(t) = T_0(t)\varnothing + \sum_{n=1}^{\infty} L^n T_0(t)\varnothing. \quad (3.29)$$

Diekmann em [5], lema (4.1) mostrou que L é nilpotente, ou seja, que existe n_0 tal que $n \geq n_0 \implies L^n = 0$. O que mostra que a série contém um número finito de termos.

Concluimos que (3.29) dá uma representação válida e utilizável da solução. E ainda mais, cada termo tem uma interpretação muito clara já descrita anteriormente.

COMPACIDADE

Da expansão geral (3.29) nós podemos calcular a solução para tempos finitos (em especial intervalos pequenos), porém isso não nos dá uma idéia do comportamento dessa solução para quando t tende ao infinito. Com a intenção de se obter mais informações, a nossa tentativa será a de caracterizar o espectro de $T(t)$ em termos do espectro de A . É conhecido que esta caracterização se torna mais fácil quando existe compacidade no problema [15, 20].

Enunciaremos os resultados fundamentais, principalmente mostrando que a taxa de crescimento individual $g(x)$ tem uma influência decisiva na compacidade dos operadores envolvidos.

Diekmann em [10] mostrou os seguintes resultados:

Lema 3.1 Consideremos que $2g(x) > g(2x)$ para

$$\frac{a}{2} \leq x \leq \frac{1}{2}.$$

Seja t fixo. Então a aplicação

$$\vartheta \mapsto \int_0^t e^{B(t-\zeta)} C e^{B\zeta} \vartheta \, d\zeta \text{ de } X \text{ em } X \text{ é compacta.}$$

Lema 3.2 Consideremos que $2g(x) > g(2x)$ para $\frac{a}{2} \leq x \leq \frac{1}{2}$.

Seja, a n -ésima geração definida por

$$u_n(t, \varphi) = \int_0^t e^{B(t-\zeta)} C u_{n-1}(\zeta, \varphi) d\zeta \quad n \geq 1$$

Fixando $t > 0$ e $n \in \mathbb{N}$ então a aplicação $\varphi \rightarrow u_n(t, \varphi)$ de X em X é compacta.

Corolário 3.3 Se $g(2x) < 2g(x)$, para todo $x \in [\frac{a}{2}, \frac{1}{2}]$

então $T(t) = e^{tA}$ é compacto para $t \geq G(1)$.

Dem.: Para $t \geq G(1)$, $T_0(t) = 0$, e conseqüentemente $T(t)$ é igual a uma soma finita de operadores compactos.

Vamos assumir portanto que em nosso problema $g(2x) < 2g(x)$ para $x \in [\frac{a}{2}, \frac{1}{2}]$ (que significa que a taxa de crescimento de uma célula-filha é maior do que a metade da taxa de crescimento de uma célula-mãe, o que é confrontado com a realidade biológica.

4. O Comportamento Assintótico das Soluções

Como vimos nas secções precedentes $T(t) = \begin{pmatrix} T_1(t) \\ T_2(t) \end{pmatrix}$ forma

um C_0 -semigrupo em um espaço de Banach X sendo que o operador

$A = \begin{pmatrix} A_1 & 0 \\ D & A_2 \end{pmatrix}$ é o seu gerador infinitesimal.

Nesta secção estamos interessados em estudar o espectro de A , $\sigma(A)$, visto que podemos estabelecer uma caracterização do espectro de $T(t) = e^{tA}$ através do espectro de A . E, a partir disso, estudar o comportamento assintótico das soluções.

O ESPECTRO DE A

Vamos aqui nos restringir ao caso em que $a \geq \frac{1}{2}$ (ou seja, a máxima medida de uma célula-filha é menor que a mínima medida de uma célula-mãe, ou ainda que uma célula para ser célula-mãe deve ter no mínimo uma medida maior ou igual a $\frac{1}{2}$, e portanto as células-filhas sempre terão uma medida entre $\frac{1}{4}$ e $\frac{1}{2}$).

A equação não-homogênea $(A-\lambda I)\psi = f$ pode ser escrita como:

$$\begin{cases} L(x)\psi'(x) - \lambda\psi(x) = f(x) & \text{para } x \in [\frac{1}{2}, 1] \\ L(x)\psi'(x) - \lambda\psi(x) = f(x) - M(x)\psi(2x) & \text{para } x \in [\frac{a}{2}, \frac{1}{2}] \end{cases}$$

onde $A\psi(x) = L(x)\psi'(x) + M(x)\psi(2x)$ com $M(x)\psi(2x) = 0$ para $x \geq \frac{1}{2}$

$$\psi(x) = \begin{pmatrix} s(x) \\ r(x) \end{pmatrix}, \quad f(x) = \begin{pmatrix} f_1(x) \\ f_2(x) \end{pmatrix}, \quad L(x) = \begin{pmatrix} -g(x) & 0 \\ 0 & -g(x) \end{pmatrix}$$

e $M(x) = \begin{pmatrix} K_1(x) & 0 \\ h(x) & K(x) \end{pmatrix}$ definidos em (3.7), (3.10) (3.11)

Para resolver a primeira equação, temos o sistema

$$\begin{cases} -g(x) s'(x) - \lambda s(x) = f_1(x) & \frac{1}{2} \leq x < 1 \\ -g(x) r'(x) - \lambda r(x) = f_2(x) \end{cases}$$

A solução desse sistema é dada por $\psi(x) = \begin{pmatrix} s(x) \\ r(x) \end{pmatrix}$

$$\text{onde } s(x) = s\left(\frac{1}{2}\right) e^{\lambda(G(\frac{1}{2}) - G(x))} - \int_{\frac{1}{2}}^x e^{\lambda(G(\varepsilon) - G(x))} \frac{f_1(\varepsilon)}{g(\varepsilon)} d\varepsilon \quad (4.1)$$

$$e^{-r(x)} = e^{-r\left(\frac{1}{2}\right)} e^{\lambda(G\left(\frac{1}{2}\right) - G(x))} - \int_{\frac{1}{2}}^x e^{\lambda(G(\varepsilon) - G(x))} \frac{f_2(\varepsilon)}{g(\varepsilon)} d\varepsilon \quad (4.2)$$

$$\text{onde } G(x) = \int_{\frac{a}{2}}^x \frac{d\varepsilon}{g(\varepsilon)} .$$

Usando (4.1) e (4.2) podemos resolver a segunda equação

$$L(x)\psi'(x) - \lambda\psi(x) = f(x) - M(x)\psi(2x) \quad \frac{a}{2} \leq x \leq \frac{1}{2} ,$$

ou seja, o sistema

$$\begin{cases} -g(x)s'(x) - \lambda s(x) = f_1(x) - K_1(x)s(2x) \\ -g(x)r'(x) - \lambda r(x) = f_2(x) - K(x)r(2x) - h(x)s(2x) . \end{cases}$$

$$x \in \left[\frac{a}{2}, \frac{1}{2}\right]$$

Para a primeira equação consideramos

$$\bar{f}_1(x) = f_1(x) - K_1(x) \text{ e para } s(2x) \text{ usamos } (4.1) \text{ pois}$$

$2x \in \left[\frac{1}{2}, 1\right]$, se $x \in \left[\frac{a}{2}, \frac{1}{2}\right]$, então analogamente obtemos

$$s(x) = s\left(\frac{a}{2}\right) e^{\lambda(G\left(\frac{a}{2}\right) - G(x))} - \int_{\frac{a}{2}}^x e^{\lambda(G(\varepsilon) - G(x))} \frac{\bar{f}_1(\varepsilon)}{g(\varepsilon)} d\varepsilon$$

$$\begin{aligned} \text{e logo } s(x) = & - \int_{\frac{a}{2}}^x e^{\lambda(G(\varepsilon) - G(x))} [f_1(\varepsilon) - K_1(\varepsilon)(s\left(\frac{1}{2}\right))] e^{(G\left(\frac{1}{2}\right) - G(\varepsilon))} \\ & - \int_{\frac{1}{2}}^x e^{\lambda(G(\zeta) - G(2\varepsilon))} \frac{f_1(\zeta)}{g(\zeta)} \frac{d\varepsilon}{g(\varepsilon)} . \end{aligned} \quad (4.3)$$

Como $s(x)$ é contínua em $x = \frac{1}{2}$ então

$$s\left(\frac{1}{2}\right) = s\left(\frac{1}{2}\right) \int_{\frac{a}{2}}^{\frac{1}{2}} e^{\lambda(G(\varepsilon)-G(2\varepsilon))} \frac{K_1(\varepsilon)}{g(\varepsilon)} d\varepsilon - \int_{\frac{a}{2}}^{\frac{1}{2}} e^{\lambda(G(\varepsilon)-G(\frac{1}{2}))} \{f_1(\varepsilon) +$$

$$+ K_1(\varepsilon) \int_{\frac{1}{2}}^{2\varepsilon} e^{\lambda(G(\zeta)-G(2\varepsilon))} \frac{f_1(\zeta)}{g(\zeta)} \} \frac{d\varepsilon}{g(\varepsilon)}$$

assim

$$\left(\int_{\frac{a}{2}}^{\frac{1}{2}} e^{\lambda(G(\varepsilon)-G(2\varepsilon))} \frac{K_1(\varepsilon)}{g(\varepsilon)} d\varepsilon - 1 \right) s\left(\frac{1}{2}\right) = \int_{\frac{a}{2}}^{\frac{1}{2}} e^{\lambda(G(\varepsilon)-G(\frac{1}{2}))} \{f_1(\varepsilon) K_1(\varepsilon)\} \int_{\frac{1}{2}}^{2\varepsilon} e^{\lambda(G(\zeta)-G(2\varepsilon))} \frac{f_1(\zeta)}{g(\zeta)} \} \frac{d\varepsilon}{g(\varepsilon)}$$

$$\frac{f_1(\zeta)}{g(\zeta)} \} \frac{d\varepsilon}{g(\varepsilon)}$$

$$\text{e logo } s\left(\frac{1}{2}\right) (\pi_1(\lambda) - 1) = r_1(\lambda, f_1) \quad (4.4)$$

$$\text{onde } \pi_1(\lambda) = \int_{\frac{a}{2}}^{\frac{1}{2}} e^{\lambda(G(\varepsilon) - G(2\varepsilon))} \frac{K_1(\varepsilon)}{g(\varepsilon)} d\varepsilon, \quad (4.5)$$

$$\text{e } r_1(\lambda, f_1) = \int_{\frac{a}{2}}^{\frac{1}{2}} e^{\lambda(G(\varepsilon)-G(\frac{1}{2}))} \{f_1(\varepsilon) + K_1(\varepsilon) \int_{\frac{1}{2}}^{2\varepsilon} e^{\lambda(G(\zeta)-G(2\varepsilon))} \frac{f_1(\zeta)}{g(\zeta)} \} \frac{d\varepsilon}{g(\varepsilon)}.$$

(4.6)

Se $\pi_1(\lambda) \neq 1$ então a equação (4.4) pode ser resolvida

$$e \quad s\left(\frac{1}{2}\right) = \frac{\tau_1(\lambda, f_1)}{\pi_1(\lambda) - 1} . \quad (4.7)$$

Da mesma forma podemos resolver a equação para $r(x)$ e portanto

$$(\pi_2(\lambda) - 1) r\left(\frac{1}{2}\right) = \tau_2(\lambda, f_1, f_2) \quad (4.8)$$

$$\text{onde } \pi_2(\lambda) = \int_{\frac{a}{2}}^{\frac{1}{2}} e^{\lambda(G(\epsilon) - G(2\epsilon))} \frac{K(\epsilon)}{g(\epsilon)} d\epsilon, \quad (4.9)$$

$$e \quad \tau_2(\lambda, f_1, f_2) = \int_{\frac{a}{2}}^{\frac{1}{2}} e^{\lambda(G(\epsilon) - G(\frac{1}{2}))} \{ f_2(\epsilon) - e^{\lambda(G(\frac{1}{2}) - G(2\epsilon))} h(\epsilon) s\left(\frac{1}{2}\right) + \\ + \int_{\frac{1}{2}}^{2\epsilon} e^{\lambda(G(\zeta) - G(2\epsilon))} \left\{ \frac{h(\epsilon) f_1(\zeta) + K(\epsilon) f_2(\zeta)}{g(\zeta)} \right\} \zeta \} \frac{d\epsilon}{g(\epsilon)} \quad (4.10).$$

Se $\pi_2(\lambda) \neq 1$ podemos encontrar também o valor $r\left(\frac{1}{2}\right)$, substituindo (4.7) em (4.10) e resolvendo

$$r\left(\frac{1}{2}\right) = \frac{\tau_2(\lambda, f_1, f_2)}{\pi_2(\lambda) - 1} .$$

Para esses valores de $r\left(\frac{1}{2}\right)$ e $s\left(\frac{1}{2}\right)$ a função $\psi(x) = \begin{pmatrix} s(x) \\ r(x) \end{pmatrix}$ encontrada é a solução da equação $(A - \lambda I)\psi = f$, que depende continuamente de f .

Portanto se $\pi_1(\lambda) \neq 1$ e $\pi_2(\lambda) \neq 1$ $\psi = (A - \lambda I)^{-1} f$

existe, e então $\lambda \in \rho(A)$. (λ é um elemento do resolvente de A)

Por outro lado, se $(\pi_1(\lambda)-1)(\pi_2(\lambda)-1) = 0$ com $f = 0$ temos:

(a) Se $\pi_1(\lambda) = 1$ com $f = 0$ então (4.1) e (4.3) são escritas como

$$s(x) = s\left(\frac{1}{2}\right) e^{\lambda(G(\frac{1}{2})-G(x))} \quad \text{para } \frac{1}{2} \leq x \leq 1$$

$$\text{e } s(x) = s\left(\frac{1}{2}\right) \int_{\frac{a}{2}}^x e^{\lambda(G(\epsilon)-G(x)+G(\frac{1}{2})-G(2\epsilon))} \frac{K_1(\epsilon)}{g(\epsilon)} d\epsilon$$

para $\frac{a}{2} \leq x < \frac{1}{2}$.

(b) Se $\pi_2(\lambda) = 1$ com $f = 0$ então (4.2) e (4.8) são escritos como

$$r(x) = r\left(\frac{1}{2}\right) e^{\lambda(G(\frac{1}{2})-G(x))} \quad \text{para } \frac{1}{2} \leq x \leq 1$$

$$\text{e } r(x) = \int_{\frac{a}{2}}^x e^{\lambda(G(\epsilon)-G(x)+G(\frac{1}{2})-G(2\epsilon))} [h(\epsilon)s\left(\frac{1}{2}\right)+K(\epsilon)r\left(\frac{1}{2}\right)] \frac{d\epsilon}{g(\epsilon)}.$$

para $\frac{a}{2} \leq x < \frac{1}{2}$

Portanto $\psi(x) = \begin{pmatrix} r(x) \\ s(x) \end{pmatrix}$ encontradas acima para valores

arbitrários de $\psi\left(\frac{1}{2}\right)$ é uma solução para $(A - \lambda I)\psi = 0$,

e $\pi(\lambda) = (\pi_1(\lambda)-1)(\pi_2(\lambda)-1) = 0$ é a equação característica.

Agora mostraremos que a equação $\pi_1(\lambda) = 1$ tem apenas uma raiz real, e se as raízes são complexas, então elas ocorrem

aos pares conjugados.

Teorema 4.1 Consideremos a equação $\pi_1(\lambda) = 1$, então:

(1) Existe uma única raiz real $\lambda = \lambda \frac{1}{d}$; (o autovalor dominante);

(2) Se $\lambda = p + qi$ ($p, q \in \mathbb{R}$ $q \neq 0$) é uma outra solução então $\lambda = p - qi$ é também solução e $\text{Re} \lambda < \lambda \frac{1}{d}$.

Dem.: Seja
$$\pi_1(\lambda) = \int_{\frac{a}{2}}^{\frac{1}{2}} e^{-\lambda r(\varepsilon)} F(\varepsilon) d\varepsilon$$

onde $r(\varepsilon) = G(2\varepsilon) - G(\varepsilon) \neq \text{constante}$, desde que $g(2x) < 2g(x)$,

e $F(\varepsilon) = \frac{K_1(\varepsilon)}{g(\varepsilon)}$. Calculando a derivada de $\pi_1(\lambda)$ em relação a λ

temos
$$\frac{d\pi_1(\lambda)}{d\lambda} = - \int_{\frac{a}{2}}^{\frac{1}{2}} r(\varepsilon) e^{-\lambda r(\varepsilon)} F(\varepsilon) d\varepsilon < 0$$
 e por

isso $\pi_1(\lambda)$ é monotônica decrescente, e através do cálculo dos limites

$$\lim_{\lambda \rightarrow -\infty} \pi_1(\lambda) = \infty \quad \text{e} \quad \lim_{\lambda \rightarrow +\infty} \pi_1(\lambda) = 0$$

podemos afirmar que existe uma única raiz $\lambda \frac{1}{d}$ tal que $\pi_1(\lambda \frac{1}{d}) = 1$.

Em (2) suponhamos que $\lambda = a + bi$ seja uma solução para $\pi_1(\lambda) = 1$. Então

$$1 = \pi_1(p+qi) = \int_{\frac{a}{2}}^{\frac{1}{2}} e^{-(p+qi)r(\varepsilon)} F(\varepsilon) d\varepsilon$$

$$\begin{aligned}
&= \operatorname{Re} \int_{\frac{a}{2}}^{\frac{1}{2}} e^{-pr(\epsilon)} F(\epsilon) e^{-iqr(\epsilon)} d\epsilon \\
&= \int_{\frac{a}{2}}^{\frac{1}{2}} e^{-pr(\epsilon)} F(\epsilon) \cos(-qr(\epsilon)) d\epsilon = \int_{\frac{a}{2}}^{\frac{1}{2}} e^{-pr(\epsilon)} F(\epsilon) \cos(qr(\epsilon)) d\epsilon \\
&= \operatorname{Re} \int_{\frac{a}{2}}^{\frac{1}{2}} e^{-(p+qi)r(\epsilon)} F(\epsilon) d\epsilon = \int_{\frac{a}{2}}^{\frac{1}{2}} e^{-(p+qi)r(\epsilon)} F(\epsilon) d\epsilon \\
&= \pi_1(p-qi)
\end{aligned}$$

Para mostrar que $\operatorname{Re} \lambda < \lambda d$ suponhamos que

$$\operatorname{Re} \lambda = p > \lambda d, \text{ então como } 1 = \pi_1(p+qi) = \operatorname{Re} \int_{\frac{a}{2}}^{\frac{1}{2}} e^{-(p+qi)r(\epsilon)} \frac{F(\epsilon)}{g(\epsilon)} d\epsilon$$

$$\Rightarrow 1 = \int_{\frac{a}{2}}^{\frac{1}{2}} e^{-pr(\epsilon)} \cos(qr(\epsilon)) F(\epsilon) d\epsilon < \int_{\frac{a}{2}}^{\frac{1}{2}} e^{-\lambda d r(\epsilon)} F(\epsilon) d\epsilon = 1$$

logo $\operatorname{Re} \lambda < \lambda d$, o que contradiz a hipótese.

O mesmo resultado vale para $\pi_2(\lambda)=1$, ou seja, existe uma única raiz real λd^2 , e as complexas ocorrem aos pares conjugados com $\operatorname{Re} \lambda < \lambda d^2$.

Algumas observações:

(1) No caso onde $g(2x) = 2g(x)$ então $r(\epsilon) = G(a) = \underline{\text{constante}}$

$$\pi_1(\lambda) = e^{-\lambda G(a)} \int_{\frac{a}{2}}^{\frac{1}{2}} F(\epsilon) d\epsilon, \text{ e}$$

se λd é o único autovalor real, então consideremos

$$\lambda_0 = \lambda d + \frac{2K\pi}{G(a)} i, \quad K = 0, 1, 2, \dots$$

Vemos que λ_0 satisfaz a

equação $\pi_1(\lambda) = 1$ e $\text{Re}\lambda_0 = \lambda d$, assim nesse caso não existe autovalor dominante.

(2) Mostramos que o espectro de $A, \sigma(A)$, é formado pela união dos elementos que satisfazem a equação

$$(\pi_1(\lambda) - 1) (\pi_2(\lambda) - 1) = 0,$$

e que λd é um autovalor real dominante para $\pi_1(\lambda) = 1$, e λd é um autovalor real dominante para $\pi_2(\lambda) = 1$. Então vamos mostrar que o autovalor dominante λd de $\sigma(A)$ é λd , ou seja, que $\lambda d > \lambda d$.

Para mostrar esse fato consideremos a equação que dá origem a λd , $\pi_1(\lambda) = 1$, então temos que

$$1 = (1-\alpha) \int_{\frac{a}{2}}^{\frac{1}{2}} e^{-(\lambda d + F)r(\epsilon)} \frac{K(\epsilon)}{g(\epsilon)} d\epsilon$$

e como $F > 0$ logo

$$\frac{1}{1-\alpha} = \int_{\frac{a}{2}}^{\frac{1}{2}} e^{-(\lambda d + F)r(\epsilon)} \frac{K(\epsilon)}{g(\epsilon)} d\epsilon < \int_{\frac{a}{2}}^{\frac{1}{2}} e^{-\lambda d r(\epsilon)} \frac{K(\epsilon)}{g(\epsilon)} d\epsilon = \pi_2(\lambda d)$$

assim

$\pi_2(\lambda d) > 1$. E como $\pi_2(\lambda)$ é monotônica decrescente, e

$$\pi_2(\lambda d) > \pi_2(\lambda d) = 1 \quad \text{então} \quad \lambda d < \lambda d.$$

Portanto $\lambda d = \lambda d$ é o autovalor dominante.

(3) $\pi_1(0)$ representa o número médio das células-filhas sensíveis em $x = a$, e analogamente $\pi_2(0)$ é o número médio das

células-filhas resistentes em $x = a$.

$$\text{De (4.5) temos que } \pi_1(0) = \int_{\frac{a}{2}}^{\frac{1}{2}} \frac{K_1(\epsilon)}{g(\epsilon)} d\epsilon$$

$$\text{onde } K_1(\epsilon) = 4(1-\alpha) g(\epsilon) \frac{b(2\epsilon)}{g(2\epsilon)} \frac{F(2\epsilon)}{F(\epsilon)} \quad (\text{de 3.7}),$$

Portanto substituindo $K_1(\epsilon)$ em $\pi_1(0)$ obtemos

$$\pi_1(0) = 2 \int_a^1 \frac{b(\epsilon)}{g(\epsilon)} \exp \left(- \int_{\frac{\epsilon}{2}}^{\epsilon} \frac{\mu(\zeta) + b(\zeta) + \mu_F(\zeta)}{g(\zeta)} d\zeta \right) d\epsilon$$

onde nessa expressão observamos que:

(i) $\frac{b(\epsilon)}{g(\epsilon)}$ é a densidade de chance em que a fissão ocorre em $x = \epsilon$;

$x = \epsilon$;

(ii) $\exp - \int_a^{\epsilon} \frac{\mu(\zeta) + b(\zeta) + \mu_F(\zeta)}{g(\zeta)} d\zeta$ representa a chance

que a célula-mãe possa alcançar a medida $x = \epsilon$;

(iii) $\exp - \int_{\frac{\epsilon}{2}}^a \frac{\mu(\zeta) + \mu_F(\zeta)}{g(\zeta)} d\zeta$ é a chance de uma célula-filha

nascer com tamanho $\frac{\epsilon}{2}$ e não morrer ou ser destruída

pelo farmaco antes de alcançar o tamanho $x = a$. Logo assumindo todas as contribuições entre a e 1 , temos que

a expressão $\pi_1(0)$ representa o número de células-filhas em $x = a$. A mesma análise ocorre também para

$\pi_2(0)$.

(4) Podemos estabelecer relações entre os sinais de $\lambda \bar{d}^1$ e $\lambda \bar{d}^2$ a partir de $\pi_1(0)$ e $\pi_2(0)$. Para isso consideremos o caso onde $g(2x) < 2g(x)$.

$$\text{Dado que } \pi_1(\lambda) = \int_{\frac{a}{2}}^{\frac{1}{2}} e^{-\lambda r(\epsilon)} \frac{F(\epsilon)}{g(\epsilon)} d\epsilon \quad \text{onde}$$

$$r(\epsilon) = G(2\epsilon) - G(\epsilon), \quad F(\epsilon) = (1-\alpha)K(\epsilon) e^{-Fr(\epsilon)} \quad e$$

$$\pi_2(\lambda) = \int_{\frac{a}{2}}^{\frac{1}{2}} e^{-\lambda r(\epsilon)} \frac{K(\epsilon)}{g(\epsilon)} d\epsilon$$

então $r'(\epsilon) = \frac{2g(\epsilon) - g(2\epsilon)}{g(2\epsilon)g(\epsilon)} > 0$, ou seja, $r(\epsilon)$ é crescente em

$$\left[\frac{a}{2}, \frac{1}{2}\right] \text{ com } r(\epsilon) \geq G(a) \text{ e portanto } \pi_1(\lambda) \leq e^{-\lambda G(a)} \pi_1(0)$$

$$\pi_2(\lambda) \leq e^{-\lambda G(a)} \pi_2(0).$$

$$\text{Logo } 1 = \pi_1(\lambda \bar{d}^1) \leq e^{-\lambda \bar{d}^1 G(a)} \pi_1(0) \implies \lambda \bar{d}^1 \leq \frac{\ln \pi_1(0)}{G(a)} \quad e$$

$$\text{analogamente } \lambda \bar{d}^2 \leq \frac{\ln \pi_2(0)}{G(a)}. \quad \text{A partir dos mesmos resultados}$$

obtem-se uma relação entre $\pi_1(0)$ e $\pi_2(0)$, ou seja,

$$\pi_1(0) \leq (1-\alpha) e^{-FG(a)} \pi_2(0) \quad \text{dado que } F(\epsilon) \leq e^{-F G(a)},$$

$$\text{Assim } \frac{1}{\lambda d} \leq \frac{\ln \pi_1(0)}{G(a)} \leq \frac{\ln(1-\alpha)}{G(a)} = F + \frac{\ln \pi_2(0)}{G(a)}, \text{ e,}$$

logo dessa relação podemos considerar que se

$$F > \frac{\ln[(1-\alpha)\pi_2(0)]}{G(a)} \quad \text{então } \frac{1}{\lambda d} < 0.$$

DISTRIBUIÇÃO ESTÁVEL DE MEDIDA

Como λ_d , o autovalor dominante, é algébricamente simples e o resolvente de $A - \lambda_d I$ é compacto, então o espaço X das soluções pode ser decomposto da seguinte maneira: (Teorema 1, seção 4, Cap. I)

$$X = X_1 \oplus X_2$$

onde $X_1 = \text{Ker}(A - \lambda_d I)$ espaço nulo de $A - \lambda_d I$

e

$$X_2 = \text{Im}(A - \lambda_d I) \quad \text{Imagem de } A - \lambda_d I$$

Sejam P a projeção sobre $\text{Ker}(A - \lambda_d I)$ e P_1 a projeção sobre $\text{Im}(A - \lambda_d I)$, então para $\vartheta \in X$ $\vartheta = \vartheta_1 + \vartheta_2$, onde

$\vartheta_1 \in \text{Ker}(A - \lambda_d I)$ e $\vartheta_2 \in \text{Im}(A - \lambda_d I)$, e portanto $P\vartheta = \vartheta_1$ e

$P_1\vartheta = \vartheta_2$ e $P = I - P_1$.

Seja ψ_d o autovetor de A correspondente a λ_d , $A\psi_d = \lambda_d\psi_d$ (observe que ψ_d é único) e então $\text{Ker}(A - \lambda_d I)$ é um subespaço unidimensional gerado por ψ_d , e assim

$$P\vartheta = \vartheta_1 = C\psi_d.$$

As projeções P, P_1 comutam com $T(t)$, o semigrupo fortemente contínuo com gerador infinitesimal A , e $T(t)\psi_d = e^{\lambda_d t}\psi_d$.

Pode-se estudar a ação de $T(t)$ nos dois subespaços X_1 e X_2 , separadamente, porém o nosso objetivo é de fazer uma estimativa exponencial para a ação de $T(t)$ sobre $\text{Im}(A - \lambda_d I)$. Antes enunciaremos alguns teoremas que garantem esse resultado.

TEOREMA 4.2 Se $2g(x) > g(2x)$ então todos os outros autovalores λ satisfazem $\text{Re } \lambda \leq \lambda_d - \varepsilon$ para todo $\varepsilon > 0$, e em cada eixo vertical existe no máximo um número finito desses autovalores.

Dem.: Se $g(2x) < 2g(x)$ para todo $x \in [\frac{a}{2}, \frac{1}{2}]$, então $T(t)$ é compacto para $t \geq G(1)$ (corolário 3.3, cap. III) e usando o teorema 1, secção 4, Cap. I temos o resultado acima.

TEOREMA 4.3 Se $g(2x) < 2g(x)$ então existem constantes ε e M tais que

$$\| P_1 e^{tA} \varphi \| \leq M(\varepsilon) e^{(\lambda_d - \varepsilon)t} \| \varphi \|$$

Dem.: Seja $X_2 = \text{Im}(A - \lambda_d I)$ e vamos denotar $T_{X_2}(t)$ a restrição de $T(t)$ a X_2 , então segue que para todo $\varepsilon \in (0, \sigma)$ existe um $M(\varepsilon) \geq 1$ tal que

$$\| T_{X_2}(t) \varphi \| \leq M(\varepsilon) e^{(\lambda_d - \varepsilon)t} \| \varphi \| \quad t \geq 0, \quad \varphi \in X_2$$

(vide Pazy [20], teorema I.2.2) e teorema 4.2.) Se consideramos

$$\varphi \in X \quad \text{então } \varphi = P\varphi + (I-P)\varphi \quad \text{logo}$$

$$T(t)\varphi = T(t)P\varphi + T_{X_2}(t)(I-P)\varphi. \quad \text{e desde que}$$

$$T(t)P\varphi = e^{\lambda_d t} P\varphi, \quad \text{então nós encontramos}$$

$$\|T(t)\varnothing - e^{\lambda dt} P\varnothing\| = \|T_{X_2}(t)(I-P)\varnothing\| \leq$$

$$M(\varepsilon)e^{(\lambda d - \varepsilon)t} \|(I-P)\varnothing\| \leq M(\varepsilon)e^{(\lambda d - \varepsilon)t}\|\varnothing\|.$$

Portanto $\|T(t)\varnothing - T(t)P\varnothing\| \leq M(\varepsilon)e^{(\lambda d - \varepsilon)t}\|\varnothing\|$

ou seja, $\|(I-P)T(t)\varnothing\| = \|P_1 e^{tA}\varnothing\| \leq M(\varepsilon)e^{(\lambda d - \varepsilon)t}\|\varnothing\|$

Corolário 4.4 Se $g(2x) < 2g(x)$ então

$$u(t,x) = \begin{pmatrix} S(t,x) \\ R(t,x) \end{pmatrix} = e^{\lambda dt} (C \varphi d(x) + o(1)), \quad t \rightarrow +\infty$$

ou seja podemos dizer que o termo dominante em expansão assintótica, para $t \rightarrow \infty$, é fatorizado no produto de uma função exponencial de t , uma função $\varphi d(x) = \begin{pmatrix} sd(x) \\ rd(x) \end{pmatrix}$ e um fator escalar C que depende das condições iniciais.

Desde que $e^{-\lambda dt} u(t,x)$ converge para um múltiplo de φd nós chamamos φd de *distribuição estável* de u . Para voltarmos solução original $\begin{pmatrix} s(t,x) \\ r(t,x) \end{pmatrix}$ consideremos as transformações (3.4) e (3.5) e assim teremos a distribuição estável

$$\varphi d(x) = \begin{pmatrix} \frac{F(x)}{g(x)} & sd(x) \\ \frac{E(x)}{g(x)} & rd(x) \end{pmatrix} \quad \text{e assim}$$

$$\begin{pmatrix} s(t,x) \\ r(t,x) \end{pmatrix} = e^{\lambda dt} \left(C \varphi d + \sum_{n=0}^{\infty} C_n e^{(\operatorname{Re} \lambda_n - \lambda d)t} \right) \quad \text{onde}$$

λ_n são raízes características com $\operatorname{Re} \lambda_n < \lambda d$,

E o termo constante da expressão

$$C = \begin{pmatrix} C_{11} & 0 \\ C_{21} & C_{22} \end{pmatrix} \quad \text{é uma matriz constante dependendo das}$$

condições iniciais somente, ou seja,

$$s(t,x) = e^{\lambda dt} (C_{11} sd(x) + 0(e^{\lambda dt})) \quad t \rightarrow \infty$$

$$r(t,x) = e^{\lambda dt} (C_{21} rd(x) + C_{22} sd(x) + 0(e^{\lambda dt}))$$

onde o erro $0(e^{\lambda dt})$ indica o termo que se aproxima de zero quando t tende a infinito. Logo a existência dessa distribuição nos garante que para populações sensíveis e resistentes com medida entre x_1 e x_2

$$\frac{\int_{x_1}^{x_2} s(t,x) dx}{\int_0^{\infty} s(t,x) dx} \rightarrow \frac{\int_{x_1}^{x_2} C_{11} sd(x) dx}{\int_0^{\infty} C_{11} sd(x) dx} \quad \text{a proporção será constante para } t \text{ grande.}$$

$$\frac{\int_{x_1}^{x_2} r(t,x) dx}{\int_0^{\infty} r(t,x) dx} \rightarrow \frac{\int_{x_1}^{x_2} (C_{21} rd(x) + C_{22} sd(x)) dx}{\int_0^{\infty} (C_{21} rd(x) + C_{22} sd(x)) dx}$$

quando $t \rightarrow \infty$

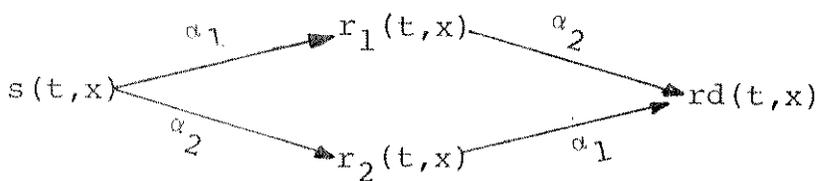
5. Um Modelo Matemático para uma População Tumoral com Estrutura de Medida Submetida a uma Terapia Alternada com a Associação de Dois Farmacos "Non-Cross Resistent"

Com o mesmo objetivo do modelo formulado na secção 4 do Capítulo II, vamos elaborar um modelo que seria a extensão do

modelo anterior, visto que em certos casos a quimioterapia de um só farmaco não é eficiente.

Consideremos o sistema de equações diferenciais parciais lineares, que descreve a dinâmica de uma população tumoral com estrutura de medida, reproduzindo-se por fissão em duas partes iguais, e além disso, no interno da mesma massa tumoral, são desenvolvidas, independentemente uma da outra, duas subpopulações $r_1(t,x)$ e $r_2(t,x)$ resistentes ao primeiro e ao segundo farmaco respectivamente. Vamos supor que na terapia a ser adotada os dois farmacos não são empregados simultaneamente (problema de toxicidade) e que o primeiro farmaco é ativo sobre a população sensível $s(t,x)$ e $r_2(t,x)$; e analogamente o segundo farmaco é ativo também sobre a população sensível $s(t,x)$ e sobre a população $r_1(t,x)$.

Como para o modelo ordinário, no interno dos clones já resistentes $r_1(t,x)$ e $r_2(t,x)$, logo após uma segunda mutação espontânea, podemos encontrar um fenótipo duplamente resistente $r_d(t,x)$. Portanto para o desenvolvimento de uma dupla resistência são necessárias duas etapas, isto é,



onde α_1 é a taxa de mutação $(s(t,x) \rightarrow r_1(t,x))$ e

α_2 é a taxa de mutação $(s(t,x) \rightarrow r_2(t,x))$

com $0 < \alpha_1 < 1$ e $0 < \alpha_2 < 1$.

Portanto podemos escrever uma extensão do modelo (2.1)

EQUAÇÃO DE SENSIBILIDADE

$$\frac{\partial s(t,x)}{\partial t} + \frac{\partial (g(x) \cdot s(t,x))}{\partial x} = -\mu(x)s(t,x) - b(x)s(t,x) - \mu_F(t,x)s(t,x) \\ + 4b(2x)s(t,2x) - 4\alpha_1 b(2x)s(t,2x) - \\ 4\alpha_2 b(2x)s(t,2x) \quad (5.1)$$

com $s(t, \frac{a}{2}) = 0$, sendo $x_{\min} = \frac{a}{2}$, a menor medida que uma célula-filha pode assumir, tendo em vista que as células se reproduzem a partir de $x = a$.

O termo $\mu_F(t,x)s(t,x)$ é a parte da população sensível destruída devido aos farmacos, sendo

$$\mu_F(t,x) = \begin{cases} \mu_{F_1}(x) & nT < t < (2n+1)T \\ \mu_{F_2}(x) & (2n+1)T < t < 2(n+1)T \end{cases}$$

$$n = 0, 1, 2 \dots$$

O termo $4\alpha_1 b(2x)s(t,2x)$ é a parte que se muda de $s(t,x)$ na direção de $r_1(t,x)$ e $4\alpha_2 b(2x)s(t,2x)$ é a que se muda na direção de $r_2(t,x)$.

A condição inicial será dada por $s(0,x) = s_0(x)$ sendo que $\lim_{x \rightarrow 1} s_0(x) = 0$, $x = 1$, (medida suprema normalizada).

Admitindo-se que $x_{\max} < 1$ então $b(2x)s(t,2x) = 0$ para $x \geq \frac{1}{2}$.

EQUAÇÃO DE RESISTÊNCIA 1

$$\begin{aligned} \frac{\partial r_1(t,x)}{\partial t} + \frac{\partial (g(x) \cdot r_1(t,x))}{\partial x} = & -\mu(x) r_1(t,x) - b(x)r_1(t,x) - \mu_{F_1}(t,x)r_1(t,x) \\ & + 4b(2x)r_1(t,2x) + 4\alpha_1 b(2x)s(t,2x) \\ & - 4\alpha_2 b(2x)r_1(t,2x) \end{aligned} \quad (5.2)$$

com $r_1(t, \frac{a}{2}) = 0$ e condição inicial $r_1^0(x) = r_1(0,x)$

e $\lim_{x \rightarrow 1} r_1^0(x) = 0$

O termo $\mu_{F_1}(t,x)r_1(t,x)$ é a parte da população resistente 1 destruída devida ao farmaco, sendo

$$\mu_{F_1}(t,x) = \begin{cases} 0 & \text{se } t \in [2KT, (2K+1)T] \\ \mu_{F_1}(x) & \text{se } t \in [(2K+1)T, 2(K+1)T] \end{cases}$$

$$K = 0, 1, 2, \dots$$

O termo $4\alpha_2 b(2x)r_1(t,2x)$ é a parte que se muda de $r_1(t,x)$ em direção a $rd(t,x)$.

Os termos $b(2x)s(t,2x) = b(2x)r_1(t,2x) = 0$ para $x \geq \frac{1}{2}$

EQUAÇÃO DE RESISTÊNCIA 2

$$\begin{aligned} \frac{\partial r_2(t,x)}{\partial t} + \frac{\partial (g(x)r_2(t,x))}{\partial x} = & -\mu(x)r_2(t,x) - b(x)r_2(t,x) + 4b(2x)r_2(t,2x) \\ & + 4\alpha_2 b(2x)s(t,2x) - 4\alpha_1 b(2x)r_2(t,2x) \end{aligned} \quad (5.3)$$

com $r_2(t, \frac{a}{2}) = 0$ e condição inicial $r_2^0(x) = r_2(0, x)$

e $\lim_{x \rightarrow 1} r_2^0(x) = 0$

O termo $\mu_{F_2}(t, x) r_2(t, x)$ é a parte da população resistente 2 destruída devido ao farmaco sendo

$$\mu_{F_2}(t, x) = \begin{cases} \mu_{F_2}(x) & t \in [2KT, (2K+1)T] \\ 0 & t \in [(2K+1)T, 2(K+1)T] \end{cases}$$

$$K = 0, 1, 2, \dots$$

O termo $4\alpha_1 b(2x)r_2(t, 2x)$ é a parte que se muda de $r_2(t, x)$ em direção a $r_d(t, x)$.

Os termos $b(2x)s(t, 2x) = b(2x)r_2(t, 2x) = 0$ para $x \geq \frac{1}{2}$

E, finalmente

EQUAÇÃO DE DUPLA RESISTÊNCIA

$$\begin{aligned} \frac{\partial r_d(t, x)}{\partial t} + \frac{\partial (g(x) r_d(t, x))}{\partial x} = & - \mu(x) r_d(t, x) - b(x) r_d(t, x) \\ & + 4b(2x) r_d(t, 2x) + 4\alpha_2 b(2x) r_1(t, 2x) + \\ & 4\alpha_1 b(2x) r_2(t, 2x). \end{aligned} \tag{5.4}$$

com $r_d(t, \frac{a}{2}) = 0$ e condição inicial $r_d^0(x) = r_d(0, x)$ e

$\lim_{x \rightarrow 1} r_d^0(x) = 0$.

CONDIÇÕES PARA AS FUNÇÕES, $g, \mu, b, \mu_F, \mu_{F_1}, \mu_{F_2}$

(1) g é contínua e estritamente positiva para cada $x \in [\frac{a}{2}, 1]$;

(2) μ é integrável não-negativa para cada $x \in [\frac{a}{2}, 1]$

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

(4) b é integrável para cada $x \in [a, 1-\epsilon]$ para, $\epsilon > 0$; e $b(x) = 0$ em $[\frac{a}{2}, a]$, positiva para $x > a$

$$e \lim_{x \uparrow 1} \int_a^x b(\epsilon) d\epsilon = \infty$$

Se consideramos $\mu_{F_1}(x) = \mu_{F_2}(x) = F$ e $\alpha_1 = \alpha_2 = \alpha$ então podemos reescrever (5.1) (5.2) (5.3) (5.4) como

$$\left\{ \begin{aligned} \frac{\partial s(t,x)}{\partial t} + \frac{\partial (g(x) s(t,x))}{\partial x} &= -(\mu(x)+b(x))s(t,x) + 4(1-2\alpha)b(2x)s(t,2x) - Fs(t,x) \quad (5.5) \\ \frac{\partial r_1(t,x)}{\partial t} + \frac{\partial (g(x)r_1(t,x))}{\partial x} &= -(\mu(x)+b(x))r_1(t,x) + 4(1-\alpha)b(2x)r_1(t,2x) \\ &\quad + 4\alpha b(2x)s(t,2x) - \mu_{F_1}(t,x)r_1(t,x) \quad (5.6) \\ \frac{\partial r_2(t,x)}{\partial t} + \frac{\partial (g(x)r_2(t,x))}{\partial x} &= -(\mu(x)+b(x))r_2(t,x) + 4(1-\alpha)b(2x)r_2(t,2x) \\ &\quad + 4\alpha b(2x)s(t,2x) - \mu_{F_2}(t,x)r_2(t,x) \quad (5.7) \\ \frac{\partial r_d(t,x)}{\partial t} + \frac{\partial (g(x)r_d(t,x))}{\partial x} &= -(\mu(x)+b(x))r_d(t,x) + 4\alpha b(2x)(r_1(t,2x)+r_2(t,2x)) \\ &\quad + 4b(2x)rd(t,2x) \quad (5.8) \end{aligned} \right.$$

$$\text{com } s(t, \frac{a}{2}) = r_1(t, \frac{a}{2}) = r_2(t, \frac{a}{2}) = r_d(t, \frac{a}{2}) = 0$$

$$s(0, x) = s_0(x) \quad , \quad r_1(0, x) = r_1^0(x) \quad , \quad r_2(0, x) = r_2^0(x) \quad \text{e} \quad r_d(0, x) = r_d^0(x)$$

$$b(2x)s(t, 2x) = b(2x) r_1(t, 2x) = b(2x)r_2(t, 2x) = b(2x)r_d(t, 2x) = 0$$

$$\text{para } x \geq \frac{1}{2}$$

Inicialmente consideramos o problema sem a presença dos farmacos, estudamos a sua soluçãõ, assim como o seu comportamento assintótico, que significa obter informações sobre as populações no período pré terapia. Em seguida o problema será aquele de considerar $\mu_{F_1}, \mu_{F_2} \neq 0$, e essa hipótese gera um tipo de problema, com difícil tipo de resolução, sendo que ao invés de semigrupo teremos um operador de evoluçãõ.

Então consideremos o sistema descrito em (5.5), (5.6), (5.7) e (5.8) admitindo que $\mu_{F_1} = \mu_{F_2} = 0 \quad \forall x \in [\frac{a}{2}, 1]$.

Visto que as equações apresentam um problema de singularidade em $x = \frac{1}{2}$, então faremos as seguintes transformações tentando eliminã-lo:

$$S(t, x) = \frac{g(x)}{E(x)} s(t, x) \tag{5.9}$$

$$R_1(t, x) = \frac{g(x)}{E(x)} r_1(t, x) \tag{5.10}$$

$$R_2(t, x) = \frac{g(x)}{E(x)} r_2(t, x) \tag{5.11}$$

$$R_d(t, x) = \frac{g(x)}{E(x)} r_d(t, x) \tag{5.12}$$

onde $E(x) = \exp \left(- \int_{\frac{a}{2}}^x \frac{\mu(\epsilon) + b(\epsilon)}{g(\epsilon)} d\epsilon \right)$ é a função de desenvol-

vimento individual (definida no Cap. III (2.3)).

Assim o sistema com $F = 0$ é reescrito como:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial S(t,x)}{\partial t} = -g(x) \frac{\partial S(t,x)}{\partial x} + K(x) S(t,2x) - 2\alpha K(x) S(t,2x) \end{array} \right. \quad (5.13)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial R_1(t,x)}{\partial t} = -g(x) \frac{\partial R_1(t,x)}{\partial x} + K(x) R_1(t,2x) - \alpha K(x) R_1(t,2x) + \alpha K(x) S(t,2x) \end{array} \right. \quad (5.14)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial R_2(t,x)}{\partial t} = -g(x) \frac{\partial R_2(t,x)}{\partial x} + K(x) R_2(t,2x) - \alpha K(x) R_2(t,2x) + \alpha K(x) S(t,2x) \end{array} \right. \quad (5.15)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial R_d(t,x)}{\partial t} = -g(x) \frac{\partial R_d(t,x)}{\partial x} + K(x) R_d(t,2x) + \alpha K(x) R_1(t,2x) + \alpha K(x) R_2(t,2x) \end{array} \right. \quad (5.16)$$

com $S(t, \frac{a}{2}) = R_1(t, \frac{a}{2}) = R_2(t, \frac{a}{2}) = R_d(t, \frac{a}{2}) = 0$

$$S(0,x) = \vartheta_1(x) = \frac{g(x)}{E(x)} s_0(x)$$

$$R_1(0,x) = \vartheta_2(x) = \frac{g(x)}{E(x)} r_1^0(x)$$

$$R_2(0,x) = \vartheta_3(x) = \frac{g(x)}{E(x)} r_2^0(x)$$

$$R_d(0,x) = \vartheta_4(x) = \frac{g(x)}{E(x)} r_d^0(x)$$

e $K(x) S(t,2x) = K(x) R_1(t,2x) = K(x) R_2(t,2x) = K(x) R_d(t,2x) = 0$
para $x \geq \frac{1}{2}$

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

O espaço X onde devemos procurar as soluções do sistema encontrado é dado pela condição

$$s(t, \frac{a}{2}) = R_1(t, \frac{a}{2}) = R_2(t, \frac{a}{2}) = R_d(t, \frac{a}{2}) = 0 ,$$

ou seja,

$$X = \{ \psi = \begin{pmatrix} s(x) \\ r_1(x) \\ r_2(x) \\ r_d(x) \end{pmatrix} \mid s(x), r_1(x), r_2(x), r_d(x) \in C[\frac{a}{2}, 1] \text{ e } s(\frac{a}{2}) = r_1(\frac{a}{2}) = \\ = r_2(\frac{a}{2}) = r_d(\frac{a}{2}) = 0 \} .$$

E formalmente podemos considerar o problema de Cauchy

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{ds}{dt} = B_1 s + C_1 s - 2D_1 s \end{array} \right. \quad (5.17)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dr_1}{dt} = B_2 r_1 + C_2 r_1 - D_2 r_1 + D_1 s \end{array} \right. \quad (5.18)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dr_2}{dt} = B_3 r_2 + C_3 r_2 - D_3 r_2 + D_1 s \end{array} \right. \quad (5.19)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dr_d}{dt} = B_4 r_d + C_r r_d + D_2 r_1 + D_3 r_2 \end{array} \right. \quad (5.20)$$

$$s(0) = \vartheta_1, \quad r_1(0) = \vartheta_2, \quad r_2(0) = \vartheta_3, \quad r_d(0) = \vartheta_4$$

$$\text{onde } B\psi(x) = B_1\psi(x) = B_2\psi(x) = B_3\psi(x) = B_4\psi(x) = \alpha(x)\psi'(x) \quad (5.21)$$

$$C\psi(x) = C_1\psi(x) = C_2\psi(x) = C_3\psi(x) = C_4\psi(x) = K(x)\psi(2x) \quad (5.22)$$

$$D\psi(x) = D_1\psi(x) = D_2\psi(x) = D_3\psi(x) = \alpha K(x)\psi(2x) \quad (5.23)$$

Para a primeira equação usando o lema (2.1) do Cap. III e o teorema 2.3 mostramos que $s(t) = e^{tA_1} \vartheta_1$ com $s(0) = \vartheta_1$ (5.24)

$$\text{e } A_1 = B + C - 2D$$

Somando (5.17) e (5.18) obtemos

$$\frac{ds}{dt} + \frac{dr_1}{dt} = (B + C) (s + r_1) - D(s + r_1)$$

$$\text{e portanto } s(t) + r_1(t) = e^{tA_2} (\vartheta_1 + \vartheta_2) \quad (5.25)$$

$$\text{onde } A_2 = B + C - D$$

subtraindo (5.25) de (5.24) obtemos

$$r_1(t) = (e^{tA_2} - e^{tA_1}) \vartheta_1 + e^{tA_2} \vartheta_2 \quad (5.26)$$

Analogamente somando (5.17) e (5.19) obtemos

$$\frac{ds}{dt} + \frac{dr_2}{dt} = (B + C)(s+r_2) - D(s+r_2) \quad \text{e}$$

$$\text{portanto } s(t) + r_2(t) = e^{tA_2} (\vartheta_1 + \vartheta_3) \quad (5.27)$$

Subtraindo (5.27) de (5.24) obtemos

$$r_2(t) = (e^{tA_2} - e^{tA_1}) \vartheta_1 + e^{tA_2} \vartheta_3 \quad (5.28)$$

E, finalmente somando (5.17), (5.18), (5.19) e (5.20) obtemos

$$\frac{ds}{dt} + \frac{dr_1}{dt} + \frac{dr_2}{dt} + \frac{dr_d}{dt} = (B+C)(r_1+r_2+r_3+r_d)$$

$$\text{logo } s(t) + r_1(t) + r_2(t) + r_d(t) = e^{tA_3} (\vartheta_1 + \vartheta_2 + \vartheta_3 + \vartheta_4) \quad (5.29)$$

$$\text{onde } A_3 = B + C$$

e assim

$$r_d(t) = e^{tA_3} (\vartheta_1 + \vartheta_2 + \vartheta_3 + \vartheta_4) - r_1(t) - r_2(t) - s(t).$$

Substituindo (5.24), (5.26) e (5.28) em (5.29) obtemos

$$r_d(t) = e^{tA_3} (\vartheta_1 + \vartheta_2 + \vartheta_3 + \vartheta_4) - (e^{tA_2} - e^{tA_1}) \vartheta_1 - e^{tA_2} \vartheta_2$$

$$- (e^{tA_2} - e^{tA_1}) \vartheta_1 - e^{tA_2} \vartheta_3 - e^{tA_1} \vartheta_1 \quad \text{e portanto}$$

$$r_d(t) = (e^{tA_3} - 2e^{tA_2} + e^{tA_1}) \vartheta_1 + (e^{tA_3} - e^{tA_2}) \vartheta_2 + (e^{tA_3} - e^{tA_2}) \vartheta_3 + e^{tA_3} \vartheta_4 \quad (5.30)$$

Dessa maneira o vetor-solução para $\frac{du}{dt} = Au$ é escrito como:

$$\begin{pmatrix} s(t) \\ r_1(t) \\ r_2(t) \\ r_d(t) \end{pmatrix} = \underbrace{\begin{pmatrix} e^{tA_1} & 0 & 0 & 0 \\ e^{tA_2} - e^{tA_1} & e^{tA_2} & 0 & 0 \\ e^{tA_2} - e^{tA_1} & 0 & e^{tA_2} & 0 \\ e^{tA_3} - 2e^{tA_2} + e^{tA_1} & e^{tA_3} - e^{tA_2} & e^{tA_3} - e^{tA_2} & e^{tA_3} \end{pmatrix}}_{e^{tA}} \begin{pmatrix} \vartheta_1 \\ \vartheta_2 \\ \vartheta_3 \\ \vartheta_4 \end{pmatrix}$$

$$\text{ou seja } u(t) = e^{tA} u(0) = e^{tA} \vartheta \quad (5.31)$$

$$\text{onde } A = \begin{pmatrix} A_1 & 0 & 0 & 0 \\ D & A_2 & 0 & 0 \\ D & 0 & A_2 & 0 \\ 0 & D & D & A_3 \end{pmatrix} \quad u(t) = \begin{pmatrix} s(t) \\ r_1(t) \\ r_2(t) \\ r_d(t) \end{pmatrix} \quad \text{e } \vartheta = \begin{pmatrix} \vartheta_1 \\ \vartheta_2 \\ \vartheta_3 \\ \vartheta_4 \end{pmatrix}$$

ou seja, $u(t)$ é a solução única do sistema, sendo que o semi-grupo $T(t) = e^{tA}$ é um C_0 -semigrupo e A é o gerador infinitesimal.

A solução (5.31), como em (3.29), pode também ser escrita como uma série infinita

$$u(t) = e^{tB} \vartheta + \sum_{n=1}^{\infty} L^n e^{tB} \vartheta \quad (5.32)$$

$$\text{onde } L(u(t)) = \int_0^t e^{(t-\zeta)B} C u(\zeta) d\zeta$$

E, também para $t \geq G(1)$, se $g(2x) < 2g(x)$ para todo $x \in [\frac{a}{2}, 1]$, o C_0 -semigrupo $T(t) = e^{tA}$ é compacto (Corolário 3.3, Cap. III). E pelo Teorema 1 (secção 4.5 Cap. I) existe um autovalor dominante λ_d pertencente ao espectro de A .

O ESPECTRO DE A

Vamos supor ainda que a medida mínima de reprodução $x = a$ é tal que $a \geq \frac{1}{2}$.

A equação não-homogênea $(A - \lambda I) \psi = f$ pode ser escrita como: $L(x) \psi'(x) - \lambda \psi(x) = f(x) \quad \frac{1}{2} \leq x \leq 1$

$$L(x) \psi'(x) - \lambda \psi(x) = f(x) - M(x) \psi(2x) \quad \frac{a}{2} \leq x \leq \frac{1}{2}$$

onde $A\psi(x) = L(x) \psi'(x) + M(x) \psi(2x)$ com

$$M(x) \psi(2x) = 0 \quad \text{se } x \geq \frac{1}{2} \quad \text{e sendo}$$

$$\psi(x) = \begin{pmatrix} s(x) \\ r_1(x) \\ r_2(x) \\ r_d(x) \end{pmatrix}, \quad f(x) = \begin{pmatrix} f_1(x) \\ f_2(x) \\ f_3(x) \\ f_4(x) \end{pmatrix}$$

$$L(x) = -g(x) I \quad \text{e} \quad M(x) = K(x), \quad \begin{pmatrix} 1-2\alpha & 0 & 0 & 0 \\ \alpha & 1-\alpha & 0 & 0 \\ \alpha & 0 & 1-\alpha & 0 \\ 0 & \alpha & \alpha & 1 \end{pmatrix}$$

O primeiro passo é resolver o sistema

$$L(x) \psi'(x) - \lambda \psi(x) = f(x) \quad \text{para } x \text{ entre } \frac{1}{2} \text{ e } 1,$$

então temos que

$$s(x) = s\left(\frac{1}{2}\right) e^{\lambda(G(\frac{1}{2})-G(x))} - \int_{\frac{1}{2}}^x e^{\lambda(G(\epsilon)-G(x))} \frac{f_1(\epsilon)}{G(\epsilon)} d\epsilon \quad (5.33)$$

$$r_1(x) = r_1\left(\frac{1}{2}\right) e^{\lambda(G(\frac{1}{2})-G(x))} - \int_{\frac{1}{2}}^x e^{\lambda(G(\epsilon)-G(x))} \frac{f_2(\epsilon)}{g(\epsilon)} d\epsilon \quad (5.34)$$

$$r_2(x) = r_2\left(\frac{1}{2}\right) e^{\lambda(G(\frac{1}{2})-G(x))} - \int_{\frac{1}{2}}^x e^{\lambda(G(\epsilon)-G(x))} \frac{f_3(\epsilon)}{g(\epsilon)} d\epsilon \quad (5.35)$$

$$r_d(x) = r_d\left(\frac{1}{2}\right) e^{\lambda(G(\frac{1}{2})-G(x))} - \int_{\frac{1}{2}}^x e^{\lambda(G(\epsilon)-G(x))} \frac{f_4(\epsilon)}{g(\epsilon)} d\epsilon \quad (5.36)$$

Usando (5.33), (5.34), (5.35) e (5.36) no sistema $L(x) \psi'(x) - \lambda \psi(x) = f(x) - M(x) \psi(2x)$ para x entre $\frac{a}{2}$ e $\frac{1}{2}$ obtemos

$$s(x) = \int_{\frac{a}{2}}^x (1-2\alpha)K(\epsilon) s\left(\frac{1}{2}\right) e^{\lambda(G(\frac{1}{2})-G(2\epsilon))} e^{\lambda(G(\epsilon)-G(x))} \frac{d\epsilon}{g(\epsilon)} - \int_{\frac{a}{2}}^x e^{\lambda(G(\epsilon)-G(x))} \frac{f_1(\epsilon)}{g(\epsilon)} d\epsilon - \int_{\frac{a}{2}}^x (1-2\alpha)K(\epsilon) e^{\lambda(G(\epsilon)-G(x))} \int_{\frac{1}{2}}^{2\epsilon} e^{\lambda(G(\zeta)-G(2\epsilon))} \frac{f_1(\zeta)}{g(\zeta)} \Big| \frac{d\zeta}{g(\zeta)} d\epsilon \quad (5.37)$$

Sendo $s(x)$ contínua em $x = \frac{1}{2}$ temos

$$s\left(\frac{1}{2}\right) (\pi_1(\lambda) - 1) = \tau_1(\lambda, f_1) \tag{5.38}$$

onde $\pi_1(\lambda) = (1-2\alpha) \int_{\frac{a}{2}}^{\frac{1}{2}} \frac{K(\epsilon)}{g(\epsilon)} e^{-\lambda(G(2\epsilon)-G(\epsilon))} d\epsilon$ (5.39)

$$e \tau_1(\lambda, f_1) = \int_{\frac{a}{2}}^{\frac{1}{2}} e^{\lambda(G(\epsilon)-G(\frac{1}{2}))} [f_1(\epsilon) + (1-2\alpha) K(\epsilon) \int_{\frac{1}{2}}^{2\epsilon} e^{\lambda(G(\zeta)-G(2\epsilon))} \frac{f_1(\zeta)}{g(\zeta)} d\zeta] \frac{d\epsilon}{g(\epsilon)} \tag{5.40}$$

Para a segunda equação

$$\begin{aligned} r_1(x) = & \int_{\frac{a}{2}}^x (1-\alpha)K(\epsilon)r_1\left(\frac{1}{2}\right) e^{\lambda(G(\frac{1}{2})-G(2\epsilon))} e^{\lambda(G(\epsilon)-G(x))} \frac{d\epsilon}{g(\epsilon)} \\ & + \int_{\frac{a}{2}}^x \alpha K(\epsilon)s\left(\frac{1}{2}\right) e^{\lambda(G(\frac{1}{2})-G(2\epsilon))} e^{\lambda(G(\epsilon)-G(x))} \frac{d\epsilon}{g(\epsilon)} - \int_{\frac{a}{2}}^x e^{\lambda(G(\epsilon)-G(x))} \frac{f_2(\epsilon)}{g(\epsilon)} d\epsilon - \\ & \int_{\frac{a}{2}}^x e^{\lambda(G(\epsilon)-G(x))} (1-\alpha) K(\epsilon) r_1\left(\frac{1}{2}\right) \int_{\frac{1}{2}}^{2\epsilon} e^{\lambda(G(\zeta)-G(2\epsilon))} \frac{f_2(\zeta)}{g(\zeta)} d\zeta] \frac{d\epsilon}{g(\epsilon)} \\ & - \int_{\frac{a}{2}}^x e^{\lambda(G(\epsilon)-G(x))} \alpha K(\epsilon) s\left(\frac{1}{2}\right) \int_{\frac{1}{2}}^{2\epsilon} e^{\lambda(G(\zeta)-G(2\epsilon))} \frac{f_1(\zeta)}{g(\zeta)} d\zeta] \frac{d\epsilon}{g(\epsilon)} \tag{5.41} \end{aligned}$$

e como $r_1(x)$ é contínua em $x = \frac{1}{2}$ então

$$r\left(\frac{1}{2}\right) (\pi_2(\lambda) - 1) = \tau_2(\lambda, f_1, f_2) \tag{5.42}$$

$$\text{onde } \pi_2(\lambda) = (1-\alpha) \int_{\frac{a}{2}}^{\frac{1}{2}} \frac{K(\varepsilon)}{g(\varepsilon)} e^{\lambda(G(\varepsilon) - G(2\varepsilon))} d\varepsilon \quad (5.43)$$

$$\begin{aligned} \text{e } \tau_2(\lambda, f_1, f_2) = & -s\left(\frac{1}{2}\right) \frac{\alpha}{1-2\alpha} \pi_1(\lambda) + \int_{\frac{a}{2}}^{\frac{1}{2}} e^{\lambda(G(\varepsilon) - G(\frac{1}{2}))} \{ \\ & f_2(\varepsilon) + \int_{\frac{1}{2}}^{2\varepsilon} e^{\lambda(G(\zeta) - G(2\varepsilon))} K(\varepsilon) [r_1(\frac{1}{2})(1-\alpha)f_2(\zeta) + s(\frac{1}{2})\alpha f_1(\zeta)] d\zeta \} \frac{d\varepsilon}{g(\varepsilon)}. \end{aligned} \quad (5.44)$$

Analogamente resolvemos $r_2(x)$ e temos

$$r_2\left(\frac{1}{2}\right) (\pi_3(\lambda) - 1) = \tau_3(\lambda, f_1, f_3) \quad (5.45)$$

onde $\pi_3(\lambda) = \pi_2(\lambda)$ e

$$\begin{aligned} \tau_3(\lambda, f_1, f_3) = & -s\left(\frac{1}{2}\right) \frac{\alpha}{1-2\alpha} \pi_1(\lambda) + \int_{\frac{a}{2}}^{\frac{1}{2}} e^{\lambda(G(\varepsilon) - G(\frac{1}{2}))} \{ \\ & f_3(\varepsilon) + \int_{\frac{1}{2}}^{2\varepsilon} e^{\lambda(G(\zeta) - G(2\varepsilon))} K(\varepsilon) [r_2(\frac{1}{2})(1-\alpha)f_3(\zeta) + s(\frac{1}{2})\alpha f_1(\zeta)] d\zeta \} \frac{d\varepsilon}{g(\varepsilon)}. \end{aligned} \quad (5.46)$$

F, finalmente para $r_d(x)$ obtemos

$$r_d(x) = \int_{\frac{a}{2}}^x K(\varepsilon) (r_d(\frac{1}{2}) + \alpha r_1(\frac{1}{2}) + \alpha r_2(\frac{1}{2})) e^{\lambda(G(\frac{1}{2}) - G(2\varepsilon) + G(\varepsilon) - G(x))} \frac{d\varepsilon}{g(\varepsilon)}$$

$$\begin{aligned}
& - \int_{\frac{a}{2}}^x e^{\lambda(G(\varepsilon)-G(x))} \{f_4(\varepsilon) + \int_{\frac{1}{2}}^{2\varepsilon} e^{\lambda(G(\zeta)-G(2\varepsilon))} \left[\frac{K(\varepsilon)r_d(\frac{1}{2})f_4(\zeta) + \alpha K(\varepsilon)r_1(\frac{1}{2})f_2(\zeta)}{g(\zeta)} \right. \right. \\
& \left. \left. + \frac{\alpha K(\varepsilon)r_2(\frac{1}{2})f_3(\zeta)}{g(\zeta)} \right] \frac{d\zeta}{g(\varepsilon)} \right\} d\varepsilon. \quad (5.47)
\end{aligned}$$

Como $r_d(x)$ é contínua em $x = \frac{1}{2}$, então podemos escrever

$$r_d(\frac{1}{2}) (\pi_4(\lambda) - 1) = \tau_4(\lambda, f_2, f_3, f_4) \quad (5.48)$$

$$\text{onde } \pi_4(\lambda) = \int_{\frac{a}{2}}^{\frac{1}{2}} K(\varepsilon) e^{-\lambda(G(2\varepsilon)-G(\varepsilon))} \frac{d\varepsilon}{g(\varepsilon)} \quad (5.49)$$

$$\begin{aligned}
e^{-\tau_4(\lambda, f_2, f_3, f_4)} &= - \frac{\alpha}{1-\alpha} \pi_2(\lambda) [r_1(\frac{1}{2}) + r_2(\frac{1}{2})] \\
&+ \int_{\frac{a}{2}}^{\frac{1}{2}} e^{\lambda(G(\varepsilon)-G(\frac{1}{2}))} \{f_4(\varepsilon) - \int_{\frac{1}{2}}^{2\varepsilon} e^{\lambda(G(\zeta)-G(2\varepsilon))} K(\varepsilon) [r_4(\frac{1}{2})f_1(\zeta) + \alpha r_1(\frac{1}{2})f_2(\zeta) \\
&+ \alpha r_2(\frac{1}{2})f_3(\zeta)] \frac{d\zeta}{g(\zeta)} \} \frac{d\varepsilon}{g(\varepsilon)}. \quad (5.50)
\end{aligned}$$

Portanto de (5.38), (5.42), (5.45) e (5.48) podemos escrever

$$(\pi(\lambda) - I) \psi(\frac{1}{2}) = \tau(\lambda, f) \quad (5.51)$$

$$\text{onde } \pi(\lambda) = \begin{pmatrix} \pi_1(\lambda) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \pi_2(\lambda) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \pi_2(\lambda) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \pi_4(\lambda) \end{pmatrix} \quad \psi(\frac{1}{2}) = \begin{pmatrix} s(\frac{1}{2}) \\ r_1(\frac{1}{2}) \\ r_2(\frac{1}{2}) \\ r_d(\frac{1}{2}) \end{pmatrix} \quad \text{e } \tau(\lambda, f) = \begin{pmatrix} \tau_1(\lambda, f) \\ \tau_2(\lambda, f) \\ \tau_3(\lambda, f) \\ \tau_4(\lambda, f) \end{pmatrix}$$

A condição de que $(\pi(\lambda) - I)$ é inversível, ou seja, $\pi_1(\lambda) \neq 1$, $\pi_2(\lambda) \neq 1$, $\pi_3(\lambda) \neq 1$ e $\pi_4(\lambda) \neq 1$ implica que podemos calcular $\psi(\frac{1}{2})$, e para esse valor, a função $\psi = \begin{pmatrix} s(x) \\ r_1(x) \\ r_2(x) \\ r_d(x) \end{pmatrix}$ é

a solução da equação $(A - \lambda I)\psi = f$, a qual depende continuamente de f . Portanto λ é um elemento do resolvente de A $\rho(A)$ se $\pi_1(\lambda) \neq 1$, $\pi_2(\lambda) \neq 1$, $\pi_3(\lambda) \neq 1$ e $\pi_4(\lambda) \neq 1$.

Se $\det(\pi(\lambda) - I) = 0$, ou seja,

$(\pi_1(\lambda) - 1)(\pi_2(\lambda) - 1)(\pi_3(\lambda) - 1)(\pi_4(\lambda) - 1) = 0$ então a solução encontrada para $\psi(x)$ com $f = 0$ define para valores arbitrários de $\psi(\frac{1}{2})$ uma solução de $(A - \lambda I)\psi = 0$.

Segue que, λ é um autovalor se

$\pi_1(\lambda) = 1$ ou $\pi_2(\lambda) = 1$ ou $\pi_3(\lambda) = 1$ ou $\pi_4(\lambda) = 1$, e a equação $(\pi_1(\lambda) - 1)(\pi_2(\lambda) - 1)(\pi_3(\lambda) - 1)(\pi_4(\lambda) - 1) = 0$ é denominada equação característica.

Se $g(2x) < 2g(x)$, podemos mostrar que para cada equação $\pi_i(\lambda) = 1$, $i=1,2,3,4$ existe um único valor real λ_d^i tal que $\text{Re } \lambda < \lambda_d^i$ (Teorema 4.1).

Então o espectro de A será composto desses quatro valores reais $\lambda_d^1, \lambda_d^2, \lambda_d^3$ e λ_d^4 e se outros valores satisfizerem

$(\pi_i(\lambda) - 1) = 0$, então serão complexos conjugados.

O AUTOVALOR DOMINANTE λd DO ESPECTRO DE $A \in \sigma(A)$

O autovalor dominante será o $\max_{i=1, \dots, 4} \{\lambda d\}$

Para isso consideremos as equações que dão origem a λd

$$1 = \pi_1(\lambda d) = (1-2\alpha) \int_{\frac{a}{2}}^{\frac{1}{2}} e^{-\lambda d r(\epsilon)} F(\epsilon) d\epsilon \quad \text{onde} \quad r(\epsilon) = G(2\epsilon) - G(\epsilon)$$

$$F(\epsilon) = \frac{K(\epsilon)}{g(\epsilon)}$$

$$1 = \pi_2(\lambda d) = \pi_3(\lambda d) = (1-\alpha) \int_{\frac{a}{2}}^{\frac{1}{2}} e^{-\lambda d r(\epsilon)} F(\epsilon) d\epsilon \quad e$$

$$1 = \pi_4(\lambda d) = \int_{\frac{a}{2}}^{\frac{1}{2}} e^{-\lambda d r(\epsilon)} F(\epsilon) d\epsilon \cdot e$$

então $\pi_2(\lambda d) = (1 - \alpha) \pi_4(\lambda d) = (1 - \alpha) < 1$.

Como $\pi_2(\lambda)$ é monotônica decrescente então temos que

$$\pi_2(\lambda d) < \pi_2(\lambda d)$$

e assim $\lambda d < \lambda d$. A partir de $\pi_1(\lambda)$

temos $\pi_1(\lambda d) = (1 - 2\alpha) \int_{\frac{a}{2}}^{\frac{1}{2}} e^{-\lambda d r(\epsilon)} F(\epsilon) d\epsilon = \frac{(1-2\alpha)}{(1-\alpha)} < 1$ e

analogamente como $\pi_1(\lambda)$ é monotônica decrescente $\lambda d < \lambda d$ pois $\pi_1(\lambda d) < \pi_1(\lambda d)$.

Portanto o autovalor dominante de $\sigma(A)$ será $\lambda d = \lambda d$, ou seja, se $\lambda \in \sigma(A)$ $\lambda \neq \lambda d$ então $\text{Re } \lambda < \lambda d$.

Sob as mesmas condições do problema estudado na secção 4, deste capítulo, temos que λd é um autovalor dominante algébricamente simples, com resolvente $\rho(A) = (A - \lambda I)^{-1}$ compacto, portanto o espaço X das soluções pode também ser decomposto como

soma direta dos espaços $\text{Ker}(A - \lambda dI)$ e $\text{Im}(A - \lambda dI)$, ou seja, $X = X_1 \oplus X_2$ onde $X_1 = \text{Ker}(A - \lambda dI)$ e $X_2 = \text{Im}(A - \lambda dI)$.

Se consideramos ψd como o autovetor de A correspondente a λd , $A\psi d = \lambda\psi d$, e então $\text{Ker}(A - \lambda dI)$ tem dimensão 1, e será gerado por ψd , o qual será a distribuição estável de $u(t, x)$.

A estimativa da ação do semigrupo $T(t) = e^{tA}$ sobre X_2 é dada pelo seguinte resultado, já demonstrado (Teo. 4.3) desse capítulo, ou seja, se $g(2x) < 2g(x)$ então existem constantes ϵ e M tal que $\|P_1 e^{tA} \phi\| \leq M(\epsilon) e^{(\lambda d - \epsilon)t} \|\phi\|$ onde P_1 é a projeção sobre X_2 . Finalmente, sobre as mesmas condições podemos afirmar que

$$u(t, x) = \begin{pmatrix} S(t, x) \\ R_1(t, x) \\ R_2(t, x) \\ R_d(t, x) \end{pmatrix} = e^{\lambda dt} (C \psi d(x) + o(1)) \quad t \rightarrow \infty$$

onde λd é o autovalor dominante de $\sigma(A)$ e C é o escalar que depende das condições iniciais. Uma das consequências da existência de uma distribuição estável é que para t grande, a proporção da população em qualquer grupo de medida é constante. Por exemplo, a proporção da população que tem idade entre

(x_1, x_2) é

$$\frac{\text{número com medida } x_1 < x < x_2}{\text{população total}} = \frac{\int_{x_1}^{x_2} u(t, x) dx}{\int_0^{\infty} u(t, x) dx}$$

que tende a $\frac{\int_{x_1}^{x_2} C\psi d(x) dx}{\int_0^{\infty} C\psi d(x) dx}$ quando $t \rightarrow \infty$.

CAPITULO IV

AS APLICAÇÕES DOS MODELOS E CONCLUSÕES

Neste capítulo faremos um estudo sobre a aplicabilidade dos modelos propostos no Capítulo II, com o intuito de validar os resultados obtidos. Faremos um confronto entre os resultados obtidos teóricamente e os dados fornecidos por experimentos desenvolvidos "in vitro" em laboratório, nos quais foi usada cultura celular tumoral exposta a um agente anti-blástico. Apresentaremos alguns exemplos de simulações feitas no caso de uma associação de farmacos e finalmente as conclusões obtidas pelos resultados encontrados nos modelos propostos [27, 28, 29].

1. Parte Experimental

Os experimentos foram feitos no Laboratório de Oncologia da Universidade de Florença (Università degli Studi di Firenze (Itália)) e foram coordenados pelo Prof. Dr. Enrico Mini do Departamento de Farmacologia Preclínica e Clínica.

Os dados experimentais foram obtidos "in vitro", usando uma cultura de células linfoblásticas do tipo CCRF-CEM mantidas a uma temperatura de 37^o C no meio RPMI - 1640 suplementado com L-glutamina (2mM), Na HCO₃ (0,1%) e "Foetal calf serum" (10%). 50 mg/L Garamycin foi adicionado como cobertura anti-biótica. Essas células em fase de crescimento exponencial foram expostas ao Metotrexato (MTX) a uma densidade celular de 4 x 10⁵ cel/ml. Depois de um período de incubação de 24 horas,

as células foram lavadas duas vezes mediante centrifugação a 1100 rpm por 10 minutos e o "pellet" final foi recolocado no meio RPMI 1640 enriquecido com 10% de "foetal calf serum" a uma concentração de aproximadamente 2×10^5 cel/ml para as amostras expostas ao metotrexato, e de $0,5 - 2,0 \times 10^5$ cel/ml para o controle. Estes valores de densidade celular se referem ao tempo $t=0$ relativamente ao cálculo do período de recuperação celular T_r (o tempo gasto para a massa celular atingir o volume de controle inicial).

A contagem celular foi feita diariamente em um intervalo de 24 horas com o auxílio de um microscópio ótico mediante o uso de "trypan-bleu" a 0,4%. Por razões de manutenção da linhagem celular quando a densidade celular superava o valor de 1×10^6 cel/ml a suspensão celular era diluída, e quando a densidade celular decrescia a menos de 5×10^4 cel/ml, as células eram concentradas de 2 a 4 vezes o seu volume. A dosagem de MTX no experimento foi de $3 \mu\text{M}$ (μM é unidade de concentração).

Foram feitos vários ciclos repetidos com exposição de 24 horas ao farmaco antes do início de cada ciclo. Foi observado que o tempo de recuperação a cada ciclo decrescia, ou seja, a população tumoral retomava o volume de controle em tempos cada vez menores, o que caracterizava a resistência celular ao farmaco.

1.1 Dados experimentais sem a presença do farmaco.

TABELA 1: Controle da Linhagem Celular - 1º Ciclo

DATA	TEMPO (hs)	Nº TOTAL CEL/ ML	CÉLULAS VIVAS TOTALS	PREVISÃO DO MODELO (r=0,69)
11/6	0	$2,6 \times 10^5$	$1,3 \times 10^7$	$1,3 \times 10^7$
12/6	23	$5,3 \times 10^5$	$2,6 \times 10^7$	$2,6 \times 10^7$
13/6	46.30	1×10^6	$4,8 \times 10^7$	$5,1 \times 10^7$
14/6	69	$5,3 \times 10^5$	$1,1 \times 10^8$	$1,04 \times 10^8$
15/6	92.45	$9,8 \times 10^5$	$2,1 \times 10^8$	$2,2 \times 10^8$
17/6	138.30	$7,6 \times 10^5$	$6,6 \times 10^8$	$8,3 \times 10^8$
18/6	164.30	$1,3 \times 10^6$	$1,1 \times 10^9$	$1,1 \times 10^9$
19/6	188.30	$3,6 \times 10^5$	$1,4 \times 10^9$	$1,4 \times 10^9$
20/6	212.30	$5,1 \times 10^5$	$2,1 \times 10^9$	$1,8 \times 10^9$

Tabela de dados fornecida pelos experimentos realizados no Laboratório de Oncologia da Universidade de Florença (Itália)

* r é a taxa de crescimento exponencial da população obtida aproximadamente dos dados experimentais e da fórmula (2.1). (Seção 2 cap. IV).

Podemos observar, na tabela 1, que a simulação que fizemos para o modelo (3.5) apresenta resultados na mesma ordem de grandeza dos dados fornecidos pelo experimento. Note que após o 6º dia a densidade celular superou o valor 1×10^6 cel/ml e por isso a suspensão celular foi diluída, e como consequência foi alterada a taxa de crescimento das células. Portanto, devemos refazer a simulação após o 7º dia. Este procedimento experimental causa dificuldade para estabelecer uma relação global entre toda a faixa de crescimento das células

sob o ponto de vista experimental, e sob o ponto de vista teórico, ou seja, aquele apresentado através da simulação do modelo. O mesmo procedimento foi tomado para outros quatro ciclos de controle, e os resultados mostraram sempre a mesma tendência. O tempo gasto para poder observar a evolução de cada ciclo era em torno de 10 a 15 dias com leituras do número de células vivas na cultura celular. O tempo total da experiência foi de aproximadamente seis meses, compreendido entre junho e dezembro de 1985.

1.2 Dados experimentais com a presença do farmaco

O farmaco utilizado foi o Metotrexato (MTX) com uma dose de $3\mu\text{M}$. O tempo de exposição era de 24 horas, sendo que esse farmaco não age instantaneamente. Foram necessários cinco ciclos para que o farmaco perdesse a sua eficácia.

Vamos apresentar uma tabela de dados correspondentes ao 1º ciclo que apresenta o primeiro contato das células com o farmaco.

TABELA 2: Crescimento Tumoral Após a Primeira Dose (1º Ciclo)

DATA	TEMPO (hs)	DENSIDADE Nº CEL./ML	Nº TOTAL CEL.VIVAS	PREVISÃO DO MODELO		
				I (F=1,18)	II (F=1,20)	III (F=1,15)
11/6	0	$2,5 \times 10^5$	$1,2 \times 10^7$	$1,2 \times 10^7$	$1,2 \times 10^7$	$1,2 \times 10^7$
12/6	23	$2,3 \times 10^5$	$1,02 \times 10^7$	$0,83 \times 10^7$	$0,72 \times 10^7$	$0,92 \times 10^7$
13/6	46.30	$2,1 \times 10^5$	$0,9 \times 10^7$	$0,65 \times 10^7$	$0,43 \times 10^7$	$0,71 \times 10^7$
14/6	69.00	$2,2 \times 10^5$	$0,52 \times 10^7$	$0,27 \times 10^7$	$0,26 \times 10^7$	$0,3 \times 10^7$
15/6	92.45	$1,9 \times 10^5$	$0,17 \times 10^7$	$0,17 \times 10^7$	$0,15 \times 10^7$	$0,19 \times 10^7$
17/6	138.30	$2,8 \times 10^5$	$0,43 \times 10^7$	$0,68 \times 10^7$	$0,63 \times 10^7$	$0,77 \times 10^7$
18/6	164.30	$4,9 \times 10^5$	$1,07 \times 10^7$	$1,36 \times 10^7$	$1,2 \times 10^7$	$1,5 \times 10^7$
19/6	188.30	$7,0 \times 10^5$	$2,5 \times 10^7$	$2,72 \times 10^7$	$2,5 \times 10^7$	$2,9 \times 10^7$
20/6	212.30	$7,9 \times 10^5$	$2,8 \times 10^7$	$3,46 \times 10^7$	$3,2 \times 10^7$	$3,9 \times 10^7$

Tabela de dados fornecida pelos experimentos realizados no Laboratório de Oncologia da Universidade de Florença (Itália)

* F = taxa de destruição devida ao farmaco, e é obtida dos dados experimentais e da fórmula (2.2). (Seção 2 cap. IV)

A partir da tabela 2 podemos observar que as simulações feitas para o modelo (3.14) apresentam resultados na mesma ordem de grandeza dos dados fornecidos pelo experimento. Note que após o 4º dia a população tumoral retoma a curva de crescimento devida ao término do efeito do farmaco, sendo que no 7º dia de experimento a população já supera o número de células do início da terapia. Cinco ciclos foram estudados com o mesmo procedimento, e foi observado já a partir do 4º ciclo que a população tumoral superava o número inicial de células no 3º dia,

ou seja, o nível de sensibilidade das células ao farmaco é bem pequeno. Portanto, concluímos que a cultura era constituída em grande parte de células resistentes. Encontramos mais dificuldades nas simulações feitas para o modelo, pois era de nosso conhecimento apenas o valor de r que foi encontrado e usado na simulação do modelo sem farmaco. O valor da frequência de mutação $\alpha = 10^{-5}$ foi obtido na literatura médica para tumores dessa natureza [13] e a partir disso, com o valor de r já conhecido e com os valores encontrados no experimento, pudemos encontrar a taxa de destruição F devida ao farmaco. Fizemos algumas perturbações em torno do valor de F para ajustar melhor o modelo e, na simulação III (Tabela 2) os resultados encontrados foram os melhores.

Concluimos pois que os resultados teóricos propostos pelo modelo são válidos em diversas faixas de crescimento da população tumoral. Tivemos que adaptar o modelo às diversas situações ocorridas no experimento feito "in vitro". Os valores dos parâmetros são ainda muito grosseiros dada as dificuldades apresentadas no experimento e o desconhecimento da frequência de mutação. Os resultados do modelo sugerem que de agora em diante sejam feitos experimentos com o intuito de estimar o valor de α , dado que já podemos induzir o fenômeno da resistência celular em laboratório.

2. Parte Computacional

Elaboramos um programa para o computador usando uma subrotina intitulada LSODE que resolve equações diferenciais ordinárias não-lineares. A linguagem utilizada foi FORTRAN 77 e o

computador VAX 85-C. Para a parte gráfica foi utilizado um programa intitulado IDRA e os terminais gráficos foram Plotter Benson e Technitronik.

2.1 Estimativa para os Parâmetros r e F

- (a) Estimativa para a taxa de crescimento r .

Consideremos a fórmula (3.4) do cap. II

$$N(t) = \frac{N_0}{K N_0 + (1 - K N_0) e^{-rt}}$$

onde N_0 é a massa tumoral presente.

Seja t_d o tempo de duplicação da massa N_0 e denotemos por $N_d = 2N_0$. Esses valores podem ser medidos experimentalmente.

Assim, $e^{-rt_d} = \frac{1 - 2KN_0}{2(1 - KN_0)}$ e temos

$$r = \frac{1}{t_d} \ln \frac{2(1 - KN_0)}{1 - 2KN_0} \quad (2.1)$$

O valor de K ($\approx 10^{-12}$) na fórmula acima pode ser obtido na literatura médica [4].

- (b) Estimativa para a taxa de destruição F

Consideremos a equação (3.1) para as células sensíveis tumorais (vide pag. 44, cap. I)

$$\frac{dS}{dt} = r(1 - \alpha)S(1 - KN) - FS$$

sob certas condições podemos supor (3.1) linearizada.

Assim, $\frac{dS}{dt} = (r(1 - \alpha) - F)S$ e então

$$S(t) = S_0 e^{(r(1-\alpha) - F)t} \quad (2.2)$$

onde S_0 é a massa tumoral sensível no início da terapia que podemos supor em $t = 0$, e $S(t)$ é a massa tumoral sensível em $t = T$. Logo $1 - \frac{S(T)}{S_0}$ representa a

fração de células que foram eliminadas se $F > r(1-\alpha)$.

Portanto,

$$F = r(1-\alpha) - \frac{1}{T} \ln \left(\frac{S(T)}{S_0} \right) \quad (2.3)$$

onde r é determinado em (a) e α é simulado.

A partir dos resultados encontrados apresentamos alguns exemplos numéricos para descrever o comportamento da massa tumoral e da massa resistente sob o efeito de uma terapia citotóxica [27]. Como por exemplo:

Consideremos uma neoplasia com massa inicial $N_0 = 10^8$ células que tem um tempo de duplicação de $td = 30$ dias no momento do início da terapia. Vamos utilizar um farmaco em duas situações: na primeira situação o farmaco tem um poder de destruição de "1 log-kill" (isto é, o farmaco elimina uma fração constante de células sensíveis a cada aplicação, de um logaritmo equivalente a 90% das células presentes) (Figura 1), na segunda situação o grau de destruição é de "2 log-kill". Vamos considerar ainda que a frequência de mutação é $\alpha = 10^5$ e que tomamos por hipótese que o farmaco é administrado com dose máxima a cada 10 dias.

Usando as fórmulas (4.3) e (4.4) (Cap. II, seção 4) temos

$$R = 1,8 \times 10^4 \text{ células.}$$

Como $td = 30$ então, $r = 0,023$ (fórmula 2.1, Seção 2, cap. IV) e

$F = 0,253$ (1 log-kill) e $F = 0,483$ (2 log-kill) (Calculados de (2.3))

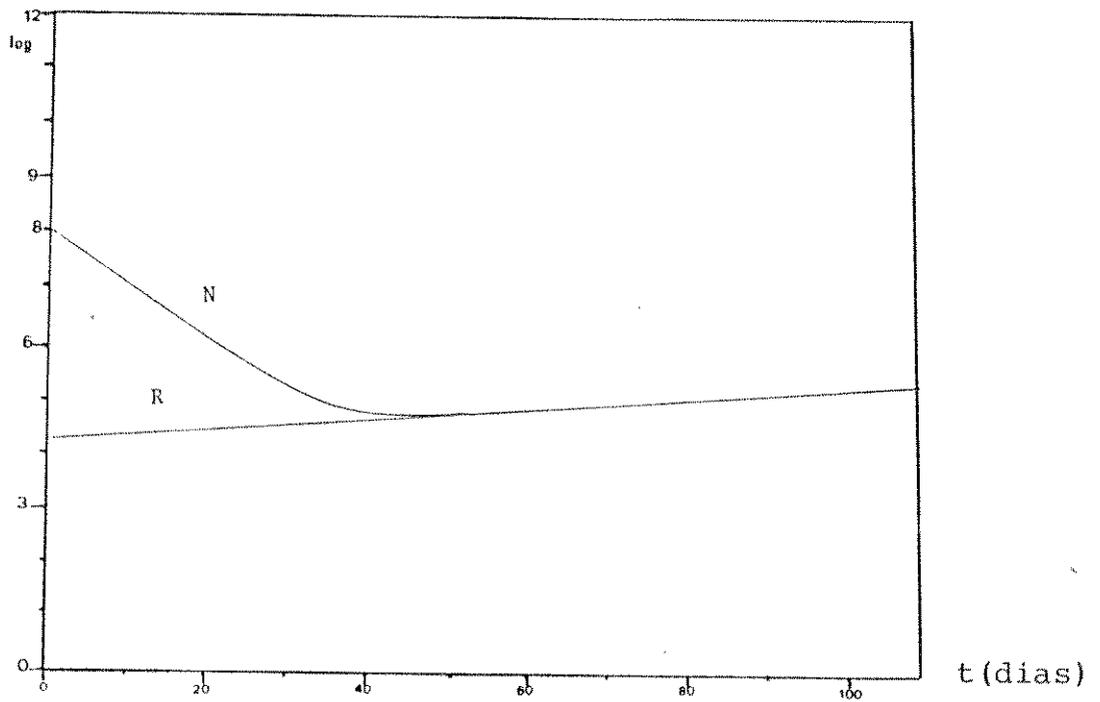


Fig. 1 - Representação do desenvolvimento tumoral submetido a uma terapia com grau de destruição "log kill" igual a 1

Como podemos notar nesse primeiro caso são necessários 4 ciclos de aplicações (equivalente a 40 dias) para que a parte sensível do tumor seja eliminada. Depois disso o tumor não responde mais à terapia, pois é todo resistente.

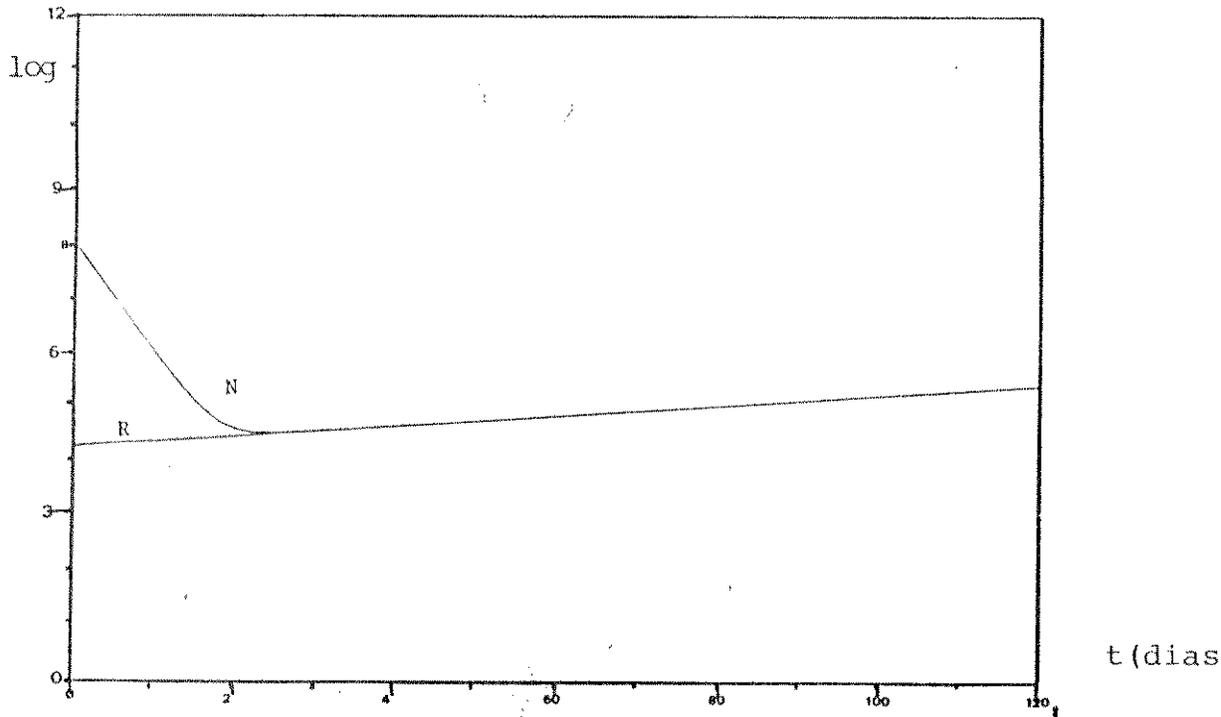


Fig. 2 - Representação do desenvolvimento tumoral submetido a uma terapia com grau de destruição "log kill" igual a 2

Nesse segundo caso são necessários apenas dois ciclos de aplicações (equivalente a 20 dias) para que a parte sensível seja toda destruída. Portanto, a administração de um dado fármaco permite a destruição de todas as células sensíveis em um tempo inversamente proporcional a sua eficácia e que depois de tal período será totalmente inútil continuarmos a administração do mesmo fármaco, isso devido ao fato que toda a população é constituída de células resistentes.

Em prática clínica a possibilidade de identificar o momento em que ocorre a máxima remissão da neoplasia tem uma implicação prática muito importante, pois permite suspender um tratamento inútil e passar mais eficazmente à terapia "non cross resistant" ou a uma radioterapia. [27, 29].

Vamos agora apresentar alguns exemplos de terapias alternadas envolvendo dois farmacos "non cross resistant".

Suponhamos que o tamanho do tumor seja $N = 10^{10}$ células tendo um tempo de duplicação de $td = 30$ dias no momento do início da terapia. Vamos utilizar dois farmacos igualmente ativos com poder de destruição de 2"log-kill", e as taxas de mutações por hipótese são iguais, isto é, $\alpha_1 = \alpha_2 = \alpha = 10^{-6}$. Suponhamos ainda que esses farmacos sejam aplicados em um período de $T = 21$ dias. Usando as fórmulas (4.3) e (4.4) (Cap. II, secção 4) temos

$$R_1 = R_2 = 2,2 \times 10^5 \text{ células e } R_d = 5 \text{ células.}$$

Como em nosso exemplo o tempo de duplicação é de 30 dias então $r = 0,023$ (utilizando a fórmula (2.1)).

Fizemos alguns esquemas de terapias usando

- (1) Aplicações 10 ciclos do tipo AAAAAAAAAA
- (2) Aplicações 3 ciclos alternados do tipo AAABBB
- (3) Aplicações 1 ciclo alternado do tipo ABAB

Inicialmente consideraremos que a hipótese de destruição do farmaco utilizado é de ação instantânea com potência igual a 2"log-kill".

Para o primeiro esquema temos a seguinte tabela:

TABELA 3: Terapia com 10 ciclos

APLICAÇÃO	TEMPO EM DIAS	TRATAMENTO	RESIST. 1	RESIST. 2	DUPLA RESIST.	MAS-SA TUMORAL
-	-	-	$2,2 \times 10^5$	$2,2 \times 10^5$	5	10^{10}
1	0	A	$2,2 \times 10^5$	$2,2 \times 10^3$	5	10^8
2	21	A	$3,5 \times 10^5$	$3,6 \times 10^1$	8	$1,6 \times 10^6$
3	42	A	$5,6 \times 10^5$	0	13	$5,6 \times 10^5$
4	63	A	$8,9 \times 10^5$	0	45	$8,9 \times 10^5$
5	84	A	$1,4 \times 10^6$	0	74	$1,4 \times 10^6$
6	105	A	$2,3 \times 10^6$	0	122	$2,3 \times 10^6$
7	126	A	$3,7 \times 10^6$	0	201	$3,7 \times 10^6$
8	147	A	$6,1 \times 10^6$	0	328	$6,1 \times 10^6$
9	168	A	10^7	0	536	10^7
10	189	A	$1,6 \times 10^7$	0	877	$1,6 \times 10^7$

* Tabela de simulações feita com o computador VAX 85-C

Podemos observar que logo após a 3^a aplicação o tumor não responde mais ao tratamento A e esse tipo de estratégia vem a falhar, com o tumor retomando o seu crescimento normal e o paciente continuando a ser tratado com o farmaco.

Para o segundo protocolo elaboramos a seguinte tabela

TABELA 4: Terapia com 3 ciclos alternativos

APLICAÇÃO	TEMPO (DIAS)	TRATAMENTO	R ₁	R ₂	R _d	N
-	-	-	$2,2 \times 10^5$	$2,2 \times 10^5$	5	10^{10}
1	0	A	$2,2 \times 10^5$	$2,2 \times 10^3$	5	10^8
2	21	A	$3,5 \times 10^5$	$3,6 \times 10^1$	8	$1,6 \times 10^6$
3	42	A	$5,6 \times 10^5$	0	13	$5,6 \times 10^5$
4	63	B	$8,9 \times 10^3$	0	45	$8,9 \times 10^3$
5	84	B	$1,4 \times 10^2$	0	72	$2,2 \times 10^2$
6	105	B	22	0	144	$1,7 \times 10^2$

* Tabela de simulações feita com o computador VAX 85-C

Nesse caso a massa tumoral é muito pequena porém a continuidade a partir da 7^a aplicação seria ineficaz sobre as células resistentes 2, e as células resistentes 1 cresceriam reforçando a massa tumoral.

No último caso elaboramos a seguinte tabela:

APLICAÇÃO	TEMPO (DIAS)	TRATAMENTO	R ₁	R ₂	R _d	N
-	-	-	2,2x10 ⁵	2,2x10 ⁵	5	10 ¹⁰
1	0	A	2,2x10 ⁵	2,2x10 ³	5	10 ⁸
2	21	B	3,5x10 ³	3,5x10 ³	8	1,6x10 ⁶
3	42	A	5,6x10 ³	5,6x10 ¹	13	5,6x10 ³
4	63	B	8,5x10 ¹	8,9x10 ¹	21	2x10 ²
5	84	A	1,4x10 ²	0	34	1,8x10 ²
6	105	B	22	0	45	68

* Tabela de simulação feita com o computador VAX 85-C

Esse esquema mostra a eliminação quase que total da massa tumoral, sendo que o resíduo é amplamente desprezível. É importante que as células resistentes 1 e 2 sejam eliminadas com uma certa paridade pois as células duplamente resistentes dependem das mesmas para o aumento de sua população.

Para farmacos com destruição em um intervalo de tempo T fixo propusemos diversos esquemas para um programa alternado onde os dois farmacos tem o mesmo grau de destruição $F=F_1=F_2 = 0,24$ em um período $T = 10$ dias (equivalente a 1 "log-kill" a cada dez dias).

A massa tumoral inicial é de 10^8 células, sendo que nesse caso

$$R_1 = R_2 = 1,8x10^4 \text{ células}$$

$$R_d = 3 \text{ células}$$

e

$$t_d = 30 \text{ dias (equivalente a } r = 0,023) \text{ e}$$

o coeficiente de mutação é $\alpha = 10^{-5}$.

Os esquemas simulados foram os seguintes:

- (1) ABAB (T = 10) (Figura nº 1)
- (2) AAABBB (T = 30) (Figura nº 2)
- (3) AAAAAABBBBBB (T = 60) (Figura nº 3)

Esses esquemas mostram como é importante subministrar os farmacos conforme a modalidade que reduzam ao mínimo o aparecimento de resistência. Com esse intuito o esquema ABABAB é aquele mais eficaz, pois reduz mais rapidamente a massa tumoral por um efeito melhor que se explica sobre as células resistentes 1 e 2.

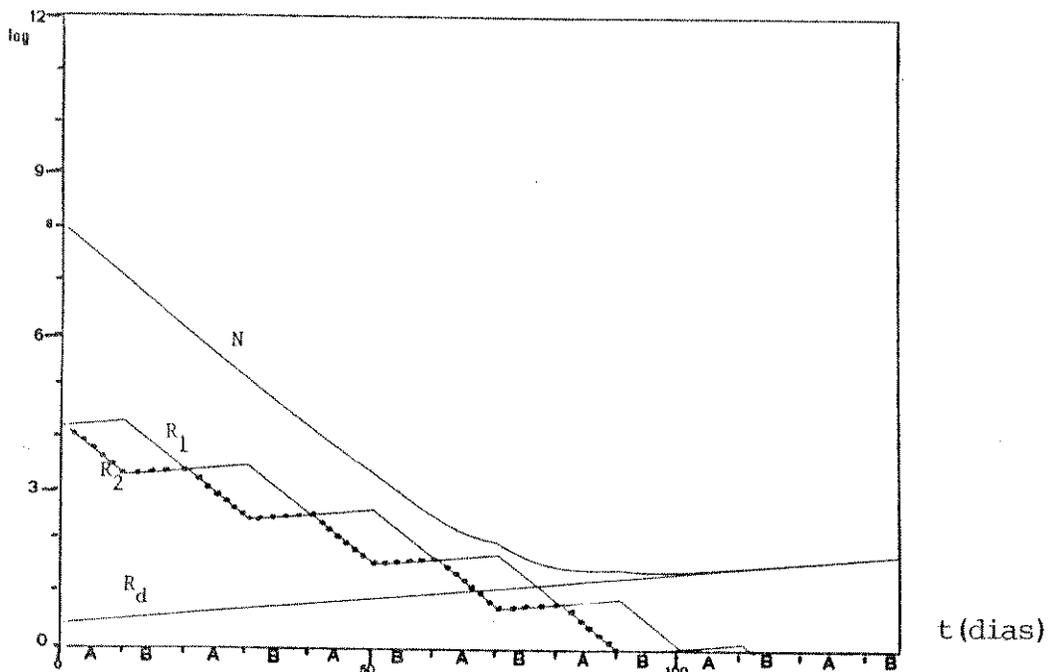


Fig. 3 - Representação do desenvolvimento tumoral submetido a uma terapia do tipo ABAB

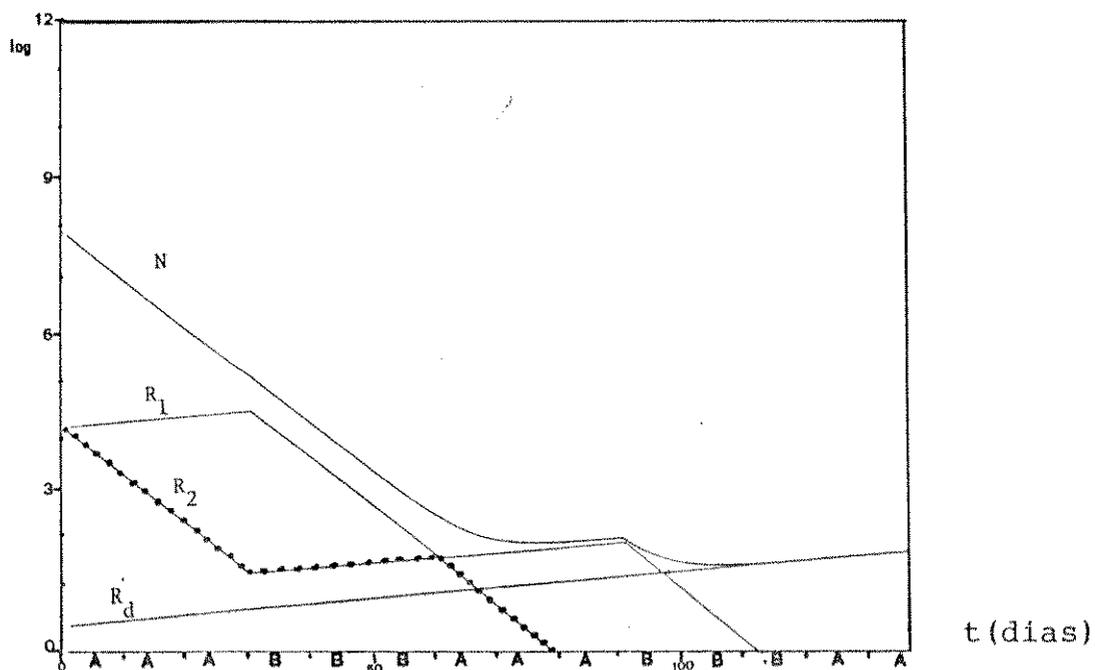


Fig. 4 - Representação do desenvolvimento tumoral submetido a uma terapia do tipo AAABBB.

A figura abaixo mostra um programa ineficaz, onde a insistência com a terapia A depois de 30 dias, leva o tumor a retomar a curva de crescimento inicial

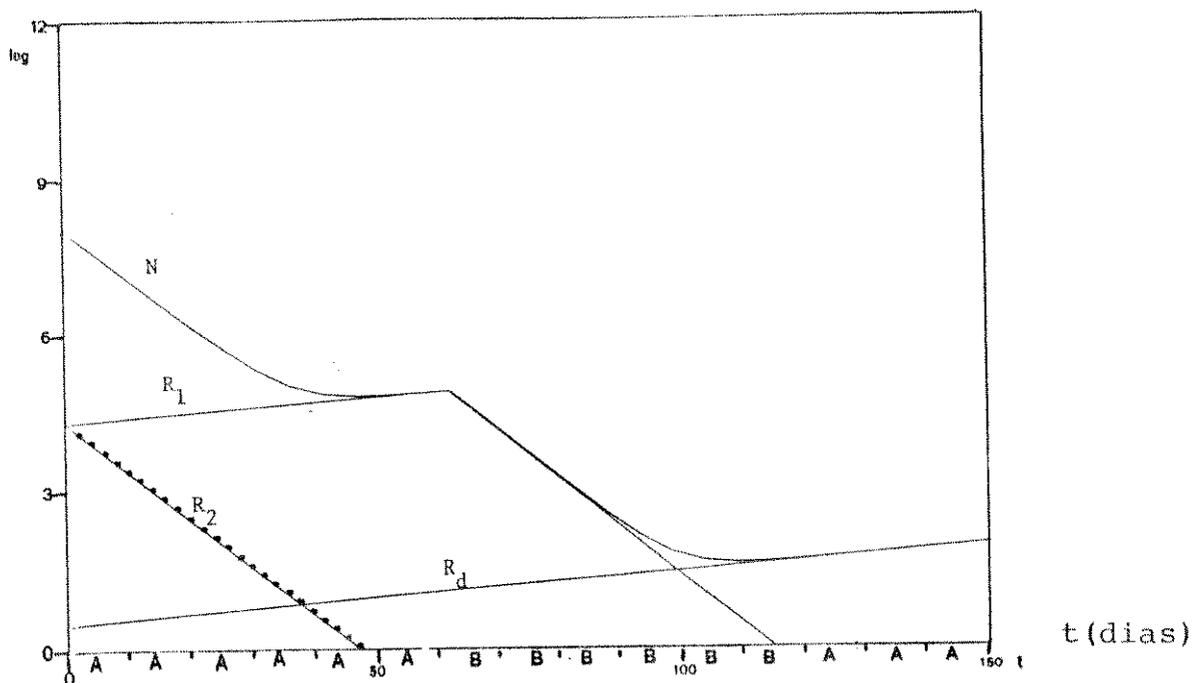


Fig. 5 - Representação do desenvolvimento tumoral submetido a uma terapia do tipo AAAAAABBBBBB.

3. CONCLUSÕES

Neste trabalho mostramos a importância de se estudar a farmaco-resistência proveniente de mutações espontâneas, como uma propriedade intrínseca do tumor. Os modelos matemáticos propostos indicam diversos fatores que podem influenciar na eficácia de uma quimioterapia, tais como: o tamanho do tumor, o grau de resistência celular no início da terapia, o programa terapêutico a ser empregado, a frequência de mutações, a cinética tumoral, etc.

Os resultados teóricos aqui obtidos, no mínimo sugerem uma direção para que o terapeuta possa se orientar na escolha de seu programa quimioterápico. Até então isto é feito de maneira empírica, onde não se tem nenhum controle sobre o tratamento no início da terapia e o seu desenvolvimento. Um dos resultados relevantes desse trabalho foi obtido a partir dos primeiros modelos construídos, onde tem-se a possibilidade de calcular o número de células resistentes presentes no início da terapia em função do número de células tumorais e da frequência de mutação. Esses modelos permitem ainda conhecer a quantidade de células resistentes logo após um programa monoquimioterápico. Embora ainda não se conheça a frequência de mutação (exceto em alguns casos, como na radioterapia ou terapias com agentes alquilantes) os modelos indicam alguns casos em que a monoquimioterapia é indicada, e em que casos ela pode falhar em função da taxa de destruição celular devida ao farmaco e às taxas de crescimento e mutação das células tumorais. Em linhas gerais mostramos que um tratamento, é eficaz, se a quantidade de células tumorais for reduzida a um número muito pequeno (menor que 10^5 células), pois nesse caso a

defesa imunológica do indivíduo pode completar a ação do fármaco, destruindo as células restantes. Por isso a eficácia da monoterapia, pode ser resumida a redução da massa tumoral na ordem de 10^5 . Em certos casos, como nos tumores em estágios avançados podemos já prever o insucesso da quimioterapia, pois a massa resistente no início da terapia já supera o limite da eficácia imunológica.

Foi demonstrado matematicamente, através da análise assintótica das soluções, um resultado empírico de certa relevância, ou seja, um tumor submetido a uma quimioterapia após diversas aplicações do fármaco, perde toda a sua sensibilidade, existindo portanto um tempo crítico de aplicação. Clinicamente, a possibilidade de conhecer esse tempo crítico tem uma implicação prática muito importante, pois permite suspender um tratamento inútil e passar mais eficazmente à terapia "non-cross resistant" ou a uma radioterapia.

Foi demonstrada a vantagem terapêutica de se utilizar um programa composto de uma terapia alternada de fármacos "non-cross resistant" sobre um programa composto de apenas um só fármaco. Os resultados não se alteram quando usamos as hipóteses exclusivas de utilização de fármacos de ação instantânea ou fármacos de ação contínua. Foi observado, pelas simulações feitas, como explicado nas figuras 3, 4 e 5 do capítulo IV que os aspectos qualitativos de uma terapia pode ser ligado unicamente a um protocolo não apropriado de subministração de fármacos, muito embora ao programa escolhido sejam disponíveis dois fármacos igualmente ativos. Em certos casos, dependendo do tamanho da massa tumoral, o uso indevido da alternância de fármacos pode acarretar

um insucesso terapêutico. A partir dos dados experimentais obtidos em laboratório (descritos na seção 1 do cap. IV) concluímos que os resultados teóricos propostos pelos modelos são relativamente válidos. Tivemos que adaptar o modelo às diversas situações de dificuldades ocorridas no experimento feito "in vitro". Os resultados determinísticos sugerem que sejam feitos experimentos com o intuito de estimar o valor da frequência de mutação, dada a possibilidade de indução de resistência celular em laboratório.

Finalmente podemos afirmar que todos os resultados teóricos aqui obtidos tem uma grande relevância dentro da Farmacologia anti-blástica, até mesmo nos modelos construídos com dependência da medida das células. Tais modelos visam a aplicação de fármacos fase-específicos, porém são ainda de natureza teórica avançada, pois ainda não se tem condições de avaliar experimentalmente o crescimento tumoral e o efeito dos fármacos com relação à medida das células. O estudo destes modelos matemáticos abriu a possibilidade de novas inquisições e o nosso objetivo futuro é pois continuar trabalhando com o aperfeiçoamento de tais modelos, para estudar outros problemas relevantes, entre os quais: otimização para dosagem de fármacos, relação dosagem-efeito, tempo de troca de fármacos, estrutura de medida e idade das células, etc.

BIBLIOGRAFIA

[1] ALBERTS D.S. AND GOLDE D.W.:

"DNA synthesis in multiple myeloma cells following cell cycle non specific chemotherapy"
Cancer-Res., 34, pp.2911-2914 (1974)

[2] BELL G.I. AND ANDERSON E.C.:

"Cell growth and division I. A mathematical model with applications to cell volume distributions in mammalian suspension cultures"
Biophys. J., 7, pp.329-351 (1967)

[3] BELL G.I.:

"Cell growth and division III. Conditions for balanced exponential growth in a mathematical model"
Biophys. J., 8, pp.431-444 (1968)

[4] BONADONNA G. AND ROBUSTELLI DELLA CUNA G.:

"Manuale di Oncologia Medica"
Masson (1983)

[5] BONADONNA G.:

"Chemotherapy strategies to improve the control of Hodgkin's disease: The Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture"
Cancer Res., 42, pp.4309-4320 (1982)

[6] CLEMENT G.B.:

"Selection of biochemically variant, in some case mutant mammalian cells in culture"
adv. Cancer Res., 21, pp.273-390 (1975)

[7] DE VITA V.T. AND SCHEIN P.S.:

"The use of drugs in combinations for the treatment of cancer; Rationale and results"
Engl. J. Med., 283(19), pp.998-1006 (1973)

- [8] DE VITA V.T. AND YOUNG R.C.JR.:
"Combination of single agent chemotherapy a review
of the basis for selection of drug treatment of
cancer"
Cancer, 35, pp.98-110 (1975)
- [9] DE VITA V.T.:
"The relationship between tumor mass and resistan-
ce to chemotherapy: implications for surgical ad-
juvant treatment of cancer"
Cancer, 51, pp.1209-1220 (1983)
- [10] DIEKMANN O., HEIJMANS H.J.A. AND THIEME H.R.:
"On the stability of the cell size distribution"
J. Math. Biol., 19, pp.227-248 (1984)
- [11] DUNFORD N. AND SCHWARTZ J.T.:
"Linear Operators I"
Interscience, New York (1958)
- [12] FREDRICKSON A.G., RAMKRISHNA D. AND TSUCHIYA H.M.:
"Statistics and dynamics of procariotic cell popu-
lations"
Math. Biosc., 1, pp.327-374 (1967)
- [13] GOLDIE J.H., COLDMAN A.J. AND GUDAUSKAS G.A.:
"Razionale for the use of alternating non cross
resistant chemotherapy"
Cancer Treatment Reports, 66, pp.439-445 (1982)
- [14] HAKANSSON L. AND TROPE C.:
"On the presence within tumours of clones that
differ in sensivity to cytostatic drugs"
Acta Pathol. Microb. Scand. Section A, 82,
pp.35-40 (1974)

- [15] HALE J.K.:
"Theory of functional differential equations"
Berlin - Heidelberg - New York. Springer-Verlag
(1977)
- [16] HALL T.C.:
"Prediction of Responses to therapy and mechanisms
of resistance"
Sem. Oncol., 4, pp.193-202 (1977)
- [17] HARRIS M.:
"Mutation rates in cells at different ploidy levels"
J. Cell Physiol., 78, pp.177-184 (1981)
- [18] HEPPENER G.H.:
"Heterogeneity in drug sensitivity among tumor cell
subpopulations of a single mammary tumor"
Cancer Res., 38, pp.3758-3763 (1978)
- [19] NUSSBAUM R.D.:
"The radius of the essential spectrum"
Duke Math. J., 38, pp.473-478 (1970)
- [20] PAZY A.:
"Semigroups of linear operators and applications
to partial differential equations"
Berlin - Heidelberg - New York Springer (1983)
- [21] SAMOILENKO A.M. AND PERESTYUK N.A.:
"The stability of solutions of differential equations
with instantaneous variations"
Differentsial'nye Uravneya, 13, 11, pp.1981-1992
(1977)
- [22] SCHAPPACHER W.:
"Asymptotic behaviour of linear semigroups"
Sem. Math. Bari (1982)

[23] SINKO J.W. AND STREIFER W.:

"A model for populations reproducing by fission"
Ecology, 52, pp.330-335 (1971)

[24] SKIPPER H.E.:

"The forty year old mutation theory of Luria and
Delbruck and its pertinence to cancer chemothe-
rapy"
Adv. Cancer Res., 40, pp.331-363 (1983)

[25] SKIPPER H.E. AND SCHABEL F.M.JR.:

"Experimental evaluation of potential anti-cancer
agents XIII. On the criteria and kinetics asso-
ciated with curability of experimental leukemia"
Cancer Chemotherapy Rep., 35, pp.I-III (1964)

[26] TANNOCK I.:

"Cells kinetics and chemoterapy, critical review"
Cancer Treat. Rep., 2 pp.1117-1133 (1978)

[27] VENDITE L.L. E BONAZZA M.:

"Um modello matematico per lo studio della resis-
tenza tumorale ai farmaci anti-neoplastici. I -
Trattamento con un solo farmaco"
Atas do III Encontro multidisciplinar "Pillola e
Mammella" (Firenze), pp. 314-319 (1986) - Ed. Il
Sedicésimo

[28] VENDITE L.L. E BONAZZA M.:

"Un modello matematico per lo studio della resis-
tenza 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 (1986) - Ed. Il
Sedicésimo

[29] VENDITE L.L., BONAZZA M. E MINI E.:

"Valutazione della resistenza tumorale ai farmaci anti-blastici attraverso l'elaborazione di un programma al calcolatore"

Atas do "LXIV Congresso Nazionale della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia" (Roma), pp. 1539-1546 (1987) - Ed. Monduzzi

[30] ZIEGLER J.R. AND SCUDO F.M.:

"The Golden age of theoretical ecology: 1923-1940"
Lectures Notes in Biomathematics, 22, Springer-Verlag (1978)