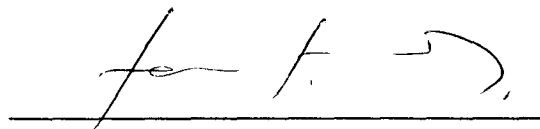


**MODELOS MATEMÁTICOS PARA POPULAÇÕES DE
CÉLULAS TUMORAIS COM ESTRUTURA DE TAMANHO
E O PROBLEMA DA RESISTÊNCIA CELULAR À
UTILIZAÇÃO DE FÁRMACOS DE AÇÃO INSTANTÂNEA**

Este exemplar corresponde à redação final da tese devidamente corrigida e defendida pelo Sr. Hamilton Faria Leckar e aprovada pela Comissão Julgadora.

Campinas, 29 de março de 1996



Prof. Dr. Laércio Luis Vendite
Orientador

Tese apresentada ao Instituto de Matemática, Estatística e Ciência da Computação, UNICAMP, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutorado em Matemática Aplicada.

UNIDADE	AC
N.º CHAMADA	T/UNICAMP
	L495m
V	E.
I. B.	127595
P. C.	667196
C	☐
D	☒
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	03/05/96
N.º CPD	00087559-5

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

Leckar, Hamilton Faria

L495m Modelos matemáticos para populações de células tumorais com estrutura de tamanho e o problema da resistência celular à utilização de fármacos de ação instantânea/Hamilton Faria Leckar.-- Campinas, [S.P. :s.n.], 1996.

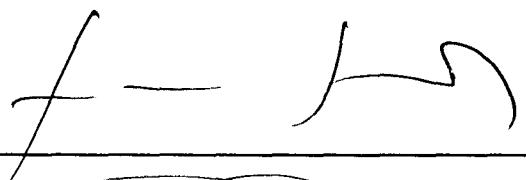
Orientador : Laércio Luis Vendite

Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Matemática, Estatística e Ciência da Computação.

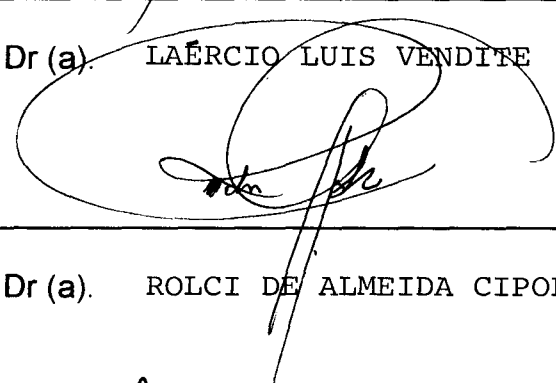
I Quimioterapia - Modelos matemáticos. 2.*Resistência celular.3.*Estrutura de tamanho. I. Vendite, Laércio Luis. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Matemática, Estatística e Ciência da Computação. III. Título.

Tese de Doutorado defendida e aprovada em 29 de março
pela Banca Examinadora composta pelos Profs. Drs.

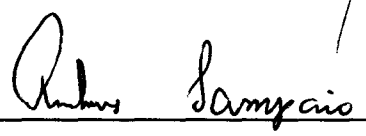
de 1996



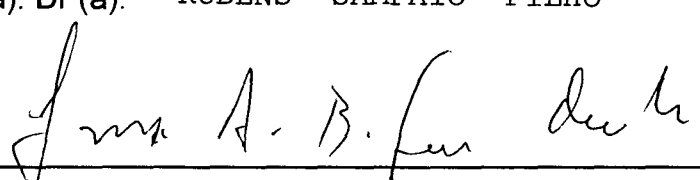
Prof (a). Dr (a). LAÉRCIO LUIS VENDITE



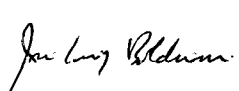
Prof (a). Dr (a). ROLCI DE ALMEIDA CIPOLATTI



Prof (a). Dr (a). RUBENS SAMPAIO FILHO



Prof (a). Dr (a). LUIZ ANTONIO BARRERA SAN MARTIN



Prof (a). Dr (a). JOSÉ LUIZ BOLDRINI

Conteúdo

Agradecimentos	iii
Introdução	v
1 Distribuição de Tamanho Estável. O Estudo do Modelo sem a Presença de Fármaco	1
1.1 Considerações Iniciais.	2
1.2 Os Modelos Considerados e sua Interpretação	5
1.3 Problema de Cauchy Abstrato - Existência e Unicidade	12
1.4 Distribuição de Tamanho Estável	21
2 Distribuição de Tamanho Estável em casos de Fármaco-Destruição Instantânea. O Efeito Impulso.	45
2.1 O Modelo Sujeito a Impulso	45
2.2 Caso do Ciclo Celular	46
2.3 Caso de duas Sub-Populações: Sensíveis e Resistentes.	47
3 Distribuição de Tamanho Estável em casos de Fármaco-Destruição Contínua.	53
3.1 Tratamento com um Único Fármaco.	53
3.2 Tratamento com Associação Alternada de Dois Fármacos "Non-Cross Resistant".	64
Conclusão	101
Lista de Notações	105
Bibliografia	107

Agradecimentos

Ao meu orientador, pelo projeto da tese e em especial, a paciência e confiança em mim depositadas ao longo deste trabalho, a minha mais profunda gratidão.

Aos Professores e Amigos Luiz Antonio Barrera San Martin, José Luiz Boldrini, Rodney Carlos Bassanezi e Waldyr Alves Rodrigues Jr., junto aos quais encontrei além de apoio, uma ótima fonte de discussões e críticas muito proveitosas, agradecimentos especiais.

Aos Professores membros da Banca Examinadora pela avaliação exemplar contribuindo com valiosas sugestões para o presente e futuros trabalhos, meus sinceros agradecimentos.

Ao Professor e Amigo Rubens Sampaio Filho, quem desde os tempos de companheiro na UFF, foi o principal incentivador para que eu aqui chegasse.

Aos Companheiros e Amigos do Curso de Doutorado, e em especial à Clarices, ao Joaop e ao Justino muito abrigado pela força.

Aos Funcionários e Amigos do IMECC, e em especial à Fátima pelo trabalho de datilografia e apoio sempre presente, meus sinceros agradecimentos.

À Família Vendite, pela qual fui acolhido como "filho mais velho", minha gratidão é indescritível.

À minha mãe, minha eterna gratidão pelo apoio de uma Vida Inteira.

À Marilsa, quem em tão pouco tempo me deu tanta compreensão...

Aos Colegas e Amigos da UFF, os quais me deram ainda esta chance, meus sinceros agradecimentos.

À Universidade Federal Fluminense e ao CNPq pelo apoio sem os quais este trabalho não seria realizado.

Introdução

Alguns modelos matemáticos determinísticos, contínuos no tempo, foram considerados em Bonazza et al. (1986:a,b); Bonazza et al. (1987); Vendite (1988), para o estudo da evolução de um tumor (população de células tumorais) e em particular para o estudo da resistência celular à um tratamento quimioterápico com o emprego de fármacos anti-blásticos, seja com a aplicação de um único fármaco, seja com a associação de dois fármacos "non-cross resistant", em intervalos de tempo alternados. Estes modelos levaram em consideração o fenômeno intrínseco e frequente de mutação genética espontânea de células sensíveis em células resistentes, fenômeno este análogo ao observado por "Luria e Delbruck" em bacteriologia [Delbruck et al. (1943)]. As taxas de mutação celular foram consideradas constantes e considerou-se também que uma fração constante de células da população, as quais sejam sensíveis a uma certa droga utilizada, é destruída por uma dada dose da mesma, e não um número constante de tais células: "Lei cinética de primeira ordem" [Skipper (1983)]. Esses modelos, os quais se constituem de sistemas não lineares de equações ordinárias, foram considerados para descrever o comportamento assintótico para tempos grandes, em tratamentos onde supõe-se que:

- (i) uma fração das células tumorais sensíveis é destruída pela droga, continuamente no tempo,
- (ii) uma fração das células tumorais sensíveis é destruída instantaneamente pela droga, em instantes pré-fixados e,
- (iii) duas drogas "non-cross resistant", são associadas alternadamente, cada uma agindo continuamente ou instantaneamente, de acordo com uma sequência de intervalos de tempo ou instantes considerados.

Na análise do comportamento assintótico para tempos grandes das soluções nesses modelos usou-se técnicas de linearização em torno de pontos de equilíbrio e resultados da teoria de estabilidade para sistemas de equações envolvendo ou não impulsos, conforme o caso. Algumas experiências "in vitro" com populações de células tumorais expostas a algumas drogas anti-blásticas foram realizadas e foram feitas algumas

comparações de seus resultados com predições do modelo correspondente [Bonazza et al. (1987)]. Uma conclusão importante a que chegaram foi que sob certas condições envolvendo as taxas de mutação das células e as taxas de destruição das drogas usadas, para tempos grandes, a população tumoral se torna quase completamente constituída de células tumorais resistentes no caso de tratamento com uma única droga e de células tumorais duplamente resistentes no caso de tratamento alternado com duas drogas "non-cross resistant".

O fato de algumas drogas anti-blásticas serem fase-específicas, isto é: "agirem somente durante uma determinada fase no desenvolvimento das células", como por exemplo no caso da Vinblastina e do Metotrexato, levou Vendite (1988), a considerar *tamanho* como estrutura para descrever o problema da resistência celular em populações de células tumorais. Por *tamanho* de uma célula, entendemos qualquer quantidade fisicamente conservada como por exemplo volume, massa, etc. Em Anderson et al. (1967); Sinko et al. (1971), foram apresentados modelos matemáticos com estrutura de *tamanho* ou estrutura de *idade-tamanho* para o crescimento de populações de indivíduos se reproduzindo por fissão. Em Diekmann et al. (1984); Heijmans (1985); Diekmann et al. (1986); Diekmann et al. (1993) um modelo para o ciclo celular com estrutura de *tamanho* onde os indivíduos se reproduzem por fissão é analisado. Tal modelo é uma variante linear dos modelos de Anderson et al. (1967) e supondo satisfeita uma condição técnica sobre a taxa de crescimento individual na população, eles provaram um Teorema de Estabilidade (Existência de Distribuição de Tamanho Estável) o qual mostra que para tempos arbitrariamente grandes, a quantidade células da população, em qualquer intervalo de tamanho, em relação á quantidade total de células da população, é independente do tempo. Em Diekmann et al. (1993), temos uma mais completa lista de referências e das diversas técnicas empregadas na análise desse modelo. Como extensão desse modelo, alguns modelos matemáticos com estrutura de tamanho, onde as células da população estão sujeitas á reprodução por fissão binária em duas partes iguais, para o crescimento tumoral e para o controle da resistência celular a fármacos anti-blásticos, foram introduzidos em Vendite (1988) onde, adaptando técnicas e resultados desenvolvidos em Diekmann et al. (1984), procurou-se estudar o comportamento da distribuição de tamanho das células tumorais, para tempos arbitrariamente grandes, em algumas sugestões de tratamento quimioterápicos, mostrando-se assim, a existência de uma distribuição de tamanho estável para a sub-população das células resistentes, no caso (i), onde um único fármaco age continuamente sobre a sub-população de células sensíveis [Vendite (1988)] e, em regime de pré-terapia (i.é. com as taxas de destruição devidas aos fármacos consideradas nulas) para a sub-população das células duplamente resistentes no caso (iii) , onde propõe-se tratamento com a aplicação de dois fármacos "non-cross resistant" agindo continuamente e alternadamente ao longo de uma dada

sequência de intervalos de tempo [Vendite (1988)]. As técnicas empregadas usaram argumentos da teoria de perturbação de semi-grupos fortemente contínuos e de teoria espectral para semi-grupos eventualmente compactos, isto é, compactos após algum tempo finito não nulo.

Nosso plano inicial nesta tese foi o de estudar o comportamento assintótico para tempos arbitrariamente grandes das soluções das versões dependentes de tamanho dos problemas (ii), onde um único fármaco age instantaneamente sobre a sub-população de células sensíveis em cada instante de uma dada sequência de tempos que cresce indefinidamente e (iii) onde propõe-se tratamento com a aplicação de dois fármacos "non-cross resistant" agindo continuamente e alternadamente ao longo de uma dada sequência de intervalos de tempo, em regime de tratamento efetivo. Resolvemos estes problemas e observamos em cada caso que cada sub-população possui um comportamento assintótico independente, ou seja, sua própria taxa de crescimento malthusiana e correspondente distribuição de tamanho estável, nos casos em que:

- Um único fármaco age instantaneamente,
- Dois fármacos agem alternadamente,

conforme a Definição 1.1 da página 22. Mostramos a existência de uma distribuição de tamanho estável para cada sub-população de células sensíveis e resistentes nesses casos.

Esta tese é constituída basicamente de três capítulos. No primeiro capítulo estudamos o comportamento assintótico da distribuição de tamanho para tempos arbitrariamente grandes para os modelos antes de aplicação de fármacos (pré-tratamento) e nos demais capítulos estudamos casos com aplicação de fármacos (tratamento). O seu desenvolvimento foi o seguinte:

1. No Capítulo 1, recordamos parte dos resultados encontrados em Diekmann et al. (1984); Vendite (1988), com o intuito de fixar notações que serão empregadas posteriormente. Algumas notações são introduzidas com o objetivo de ajudar a explorar o fato de que os modelos considerados para o crescimento tumoral são constituídos de sistemas de equações diferenciais parciais lineares de forma particularmente simples: triangular.

Como nossa contribuição neste capítulo, mostramos no seu quarto parágrafo, a existência de uma distribuição de tamanho estável (conforme a Definição 1.1) para

- (a) a sub-população sensível, no caso de pré-tratamento, para o modelo em que um único fármaco age continuamente sobre a sub-população de células sensíveis (fórmula (1.33)).

- (b) as sub-populações sensíveis, resistentes ao primeiro fármaco e resistentes ao segundo fármaco, no pré-tratamento, para o modelo com a aplicação de dois fármacos "non-cross resistant", agindo continuamente e alternadamente ao longo de uma dada sequência de intervalos de tempo, podendo ser distintas as taxas de mutação (Teorema 1.5).

2. No Capítulo 2, obtivemos um teorema de distribuição de tamanho estável no caso do modelo para o crescimento tumoral no qual a sub-população sensível sofre variação instantânea com taxa de destruição μ_F constante: "A densidade, tamanho dependente, da sub-população de células sensíveis se comporta para instantes $k\tau$ arbitrariamente grandes como

$$S(k\tau; U^0) \equiv e^{k\tau(\frac{1}{\tau}\ell n(1-\mu_F)+\lambda_1)} C_1(U_1^0) S_{\lambda_1}$$

enquanto que para a sub-população resistente,

$$R(k\tau; U^0) \equiv e^{k\tau\lambda_2} C_2(U^0) R_{\lambda_2}$$

sendo λ_1, λ_2 reais, $C_1(U_1^0), C_2(U^0)$ constantes dependendo apenas da condição inicial não negativa U^0 e $S_{\lambda_1}, R_{\lambda_2}$ funções não negativas dependentes apenas do tamanho" (Teorema 2.1).

3. No Capítulo 3, estudamos o comportamento assintótico para tempos arbitrariamente grandes das soluções dos modelos de crescimento tumoral submetidos a tratamento efetivo. Na seção 3.1 obtemos uma distribuição de tamanho estável para a sub-população sensível, para o modelo em que um único fármaco age continuamente no tempo sobre a sub-população de células sensíveis: Teorema 3.2 da página 63, completando os resultados de Vendite (1988) para este problema.

Na seção 3.2 analisamos o modelo do crescimento tumoral considerado sob tratamento com alternância de fármacos e obtemos um teorema de distribuição de tamanho estável para este modelo, onde a noção de distribuição de tamanho estável segundo a Definição 1.1 é efetivamente usada: "As densidades, tamanho dependentes, das sub-populações de células sensíveis e resistentes, se comportam para tempos $n\tau$ arbitrariamente grandes, sob condições apropriadas sobre τ , como

$$\begin{aligned} S(n\tau; \phi) &\equiv e^{n\tau(\lambda_1^0+\lambda_1^1)} \bar{S}(\tau, \phi), \\ R_1(n\tau; \phi) &\equiv e^{n\tau(\lambda_3^0+\lambda_3^1)} \bar{R}_1(\tau, \phi), \\ R_2(n\tau; \phi) &\equiv e^{n\tau(\lambda_2^0+\lambda_2^1)} \bar{R}_2(\tau, \phi), \\ R_d(n\tau; \phi) &\equiv e^{2n\tau\lambda_4} \bar{R}_d(\tau, \phi) \end{aligned}$$

onde ϕ é condição inicial, $\bar{S} = \bar{S}(\tau, \cdot), \bar{R}_1 = \bar{R}_1(\tau, \cdot), \bar{R}_2 = \bar{R}_2(\tau, \cdot), \bar{R}_d = \bar{R}_d(\tau, \cdot)$ são operadores lineares não negativos " (Teorema 3.7, pág. 90).

Capítulo 1

Distribuição de Tamanho Estável. O Estudo do Modelo sem a Presença de Fármaco

Neste capítulo recordamos resultados de Diekmann et al. (1984) para o modelo do ciclo celular governado pela equação (1.1): **Problema 1**, e de Vendite (1988) para os modelos de crescimento tumoral governados pelo sistema (1.2)(1.3): **Problema 2** e pelo sistema (1.4)-(1.7): **Problema 3**.

O operador $\mathcal{A}_{(\rho)}$, $\rho > 0$ dado em (1.12) corresponde ao operador A de Diekmann et al. (1984) no caso $\rho = 1$, o operador $\mathcal{A}_{(\alpha)}$, $0 \leq \alpha < 1$ dado em (1.14) corresponde ao operador A de Vendite (1988, Cap. III (3.2.14) - (3.2.15)), enquanto que o operador $\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}$ dado em (1.16) corresponde (com $\alpha_1 = \alpha_2$) ao operador A de Vendite (1988, Cap. III (3.5.31)).

Observamos que Vendite (1988) descreve o comportamento assintótico da sub-população resistente R para o operador $\mathcal{A}_{(\alpha)}$ (Cap. III, Corolário 3.4.4) e o comportamento assintótico da sub-população duplamente resistente R_d para o caso do operador $\mathcal{A}_{\alpha, \alpha}$ (página 152).

Neste capítulo nós obtivemos o comportamento assintótico da sub-população S para o operador $\mathcal{A}_{(\alpha)}$ (fórmula (1.33)) e para as sub-populações S , R_1 e R_2 no caso de $\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}$ (Teorema 1.5). Fomos levados á Definição 1.1 de distribuição de tamanho estável, a qual nos parece natural no caso de tais sistemas, e que generaliza a noção usual de distribuição de tamanho estável dada em Heijmans (1985, pág. 22), Arino (1992). Veja também, por exemplo, em Webb (1985); Gurtin et al. (1974); Hoppens-teadt (1976), para o caso de distribuição de idades estável.

1.1 Considerações Iniciais.

Supomos que cada célula da população é caracterizada por uma certa quantidade fisiológica e física, conservada, a qual pode ser medida. Tal quantidade será denominada *tamanho* e numericamente, a denotaremos por x . Por exemplo, x pode representar *volume*, *massa*, *quantidade de DNA* de uma célula, etc. O tamanho x deve ser tal que, numa sub-população com mesmas características genéticas, células com mesmo tamanho sejam idênticas e, distintas, caso contrário. Assim, se numa massa tumoral, isto é, numa população de células tumorais, houver duas sub-populações geneticamente diferentes, uma denominada *sensível* e outra de *resistente*, em ambas, suas células caracterizadas fisiológica e fisicamente por uma mesma quantidade de tamanho x , podemos dizer que células sensíveis são distintas se seus tamanhos são diferentes, o mesmo ocorrendo com as resistentes. No entanto, um mesmo valor x pode representar células distintas, sendo uma sensível e outra resistente.

O crescimento de cada célula sensível ou resistente da população é suposto determinado como função unicamente de seu tamanho, em cada instante t , pela equação diferencial

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

sendo a taxa de crescimento $g(x)$ a mesma para uma célula qualquer de tamanho x sensível ou resistente. A reprodução das células da população se dá por fissão binária em duas partes iguais. Isto significa que quando uma célula de tamanho x sofre fissão, ela dá origem a duas células filhas de tamanho $x/2$. A taxa de fissão das células da população, de tamanho x , em cada instante t , é dada por uma função não negativa, $b(x)$. Esta é uma taxa per cápita, por unidade de tempo.

A taxa com que as células da população de tamanho x , morrem, em cada instante t , é dada por uma função não negativa $\mu(x)$.

Com isto estamos considerando que todos os fatores importantes que interferem direta ou indiretamente no desenvolvimento de cada célula da população, pode ser resumido como função unicamente de seu tamanho x , e os demais, desprezados.

O tamanho x é suposto limitado e variando num intervalo $\hat{\Omega}$ de números reais não negativos.

A distribuição de células da população em um *intervalo de tamanho* $\hat{\Omega}' \subset \hat{\Omega}$, num dado instante t , é dada por $\int_{\hat{\Omega}'} n(t, x) dx$ onde $n(t, x)$ representa a densidade de células da população de tamanho x em t . Esta integral representa o número de células da população com tamanho em $\hat{\Omega}'$, no instante t . A função $n(t, x)$ deve ser integrável em $\hat{\Omega}$ e $\hat{\Omega}'$ uma parte mensurável de $\hat{\Omega}$. Das considerações acima, aplicando a lei geral de conservação da “*massa*” para uma população de células em questão, supondo regularidade suficiente das funções envolvidas, chega-se à equação de balanço.

- *Equação para uma população de células se reproduzindo por fissão em duas partes iguais em que mães e filhas possuem a mesma constituição genética [Diekmann et al. (1984)]:*

$$\begin{aligned} \frac{\partial n}{\partial t}(t, x) = & -\frac{\partial}{\partial x}(g(x)n(t, x)) - \mu(x)n(t, x) \\ & -b(x)n(t, x) + 4b(2x)n(t, 2x) \end{aligned} \quad (1.1)$$

onde $g(x)n(t, x)$, $\mu(x)n(t, x)$ e $b(x)n(t, x)$ representam, respectivamente, o fluxo de crescimento, de morte e de fissão, de células da população com tamanho x no tempo t . O termo $4b(2x)n(t, 2x)$ representam o fluxo de fissão de células de tamanho $2x$ no tempo t , originando cada uma, duas filhas de tamanho x . O outro fator 2, surge do fato de que o nascimento de células num intervalo $[x, x + dx]$ por fissão, deve ser oriundo de um intervalo de tamanho $[2x, 2x + 2dx]$.

- *Sistema de equações para uma população de células tumorais constituída por duas sub-populações de células geneticamente distintas, sensíveis e resistentes [Vendite (1988)]:*

Vejam os sistemas no caso em que há uma certa proporção de células da sub-população sensível, que no momento da reprodução, dá nascimento a duas filhas idênticas de característica genética resistente. Supondo que a taxa de mutação de células sensíveis em resistentes é um número α , $0 \leq \alpha < 1$, a lei de balanço correspondente para as sub-populações de células sensíveis e resistentes é dada pelo seguinte sistema:

$$\begin{aligned} \frac{\partial s}{\partial t}(t, x) = & -\frac{\partial}{\partial x}(g(x)s(t, x)) - \mu(x)s(t, x) - b(x)s(t, x) \\ & + 4b(2x)s(t, 2x) - \alpha \cdot 4b(2x)s(t, 2x) \end{aligned} \quad (1.2)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial r}{\partial t}(t, x) = & -\frac{\partial}{\partial x}(g(x)r(t, x)) - \mu(x)r(t, x) - b(x)r(t, x) \\ & + 4b(2x)r(t, 2x) + \alpha \cdot 4b(2x)s(t, 2x) \end{aligned} \quad (1.3)$$

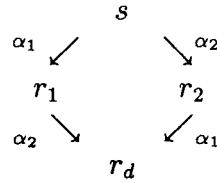
onde $s(t, x)$ e $r(t, x)$ denotam respectivamente, as densidades de células sensíveis e de células resistentes da população tumoral de tamanho x , no tempo t .

- *Sistema de equações para uma população de células tumorais constituída por quatro sub-populações de células geneticamente distintas: sub-população sensível e a sub-população de resistentes se constitui de três sub-populações resistentes distintas [Vendite (1988)]:*

Neste caso, a sub-população de células *sensíveis* possui células que podem se reproduzir dando nascimento a células de duas características genéticas distintas de células *resistentes*, digamos *resistentes* (r_1) ou *resistentes* (r_2). Assim, há uma proporção de células *sensíveis* mutando em *resistentes* (r_1) com taxa de mutação $\alpha_1, 0 \leq \alpha_1 < 1$, e há uma proporção de células *sensíveis* mutando em *resistentes* (r_2), com taxa de mutação $\alpha_2, 0 \leq \alpha_2 < 1$. Além disso, uma proporção da sub-população de células *resistentes* (r_1) como de células *resistentes* (r_2) se reproduz dando origem a células filhas *resistentes*, de características genéticas distintas de suas células-mãe, ditas *duplamente resistentes* (r_d).

As taxas de mutação de células *resistentes* (r_1) em (r_d) e de *resistentes* (r_2) em (r_d) são supostas, respectivamente, α_2 e α_1 .

Temos o seguinte esquema:



Destas notações, a lei de balanço correspondente para a população tumoral, em termos das sub-populações de células sensíveis e resistentes, pode ser escrita como o sistema de equações seguinte:

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial s}{\partial t}(t, x) &= -\frac{\partial}{\partial x}(g(x)s(t, x)) - \mu(x)s(t, x) - b(x)s(t, x) \\
 &\quad + 4b(2x)s(t, 2x) - \alpha_1 \cdot 4b(2x)s(t, 2x) - \alpha_2 \cdot 4b(2x)s(t, 2x)
 \end{aligned} \tag{1.4}$$

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial r_1}{\partial t}(t, x) &= -\frac{\partial}{\partial x}(g(x)r_1(t, x)) - \mu(x)r_1(t, x) - b(x)r_1(t, x) \\
 &\quad + 4b(2x)r_1(t, 2x) + \alpha_1 \cdot 4b(2x)s(t, 2x) - \alpha_2 \cdot 4b(2x)r_1(t, 2x)
 \end{aligned} \tag{1.5}$$

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial r_2}{\partial t}(t, x) &= -\frac{\partial}{\partial x}(g(x)r_2(t, x)) - \mu(x)r_2(t, x) - b(x)r_2(t, x) \\
 &\quad + 4b(2x)r_2(t, 2x) + \alpha_2 \cdot 4b(2x)s(t, 2x) - \alpha_1 \cdot 4b(2x)r_2(t, 2x)
 \end{aligned} \tag{1.6}$$

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial r_d}{\partial t}(t, x) &= -\frac{\partial}{\partial x}(g(x)r_d(t, x)) - \mu(x)r_d(t, x) - b(x)r_d(t, x) \\
 &\quad + 4b(2x)r_d(t, 2x) + \alpha_1 \cdot 4b(2x)r_2(t, 2x) + \alpha_2 \cdot 4b(2x)r_1(t, 2x)
 \end{aligned} \tag{1.7}$$

onde $s(t, x), r_1(t, x), r_2(t, x)$ e $r_d(t, x)$ denotam, respectivamente, a densidade de células sensíveis, resistentes (r_1), (r_2) e (r_d) da população de células tumorais, de tamanho x , no tempo t .

1.2 Os Modelos Considerados e sua Interpretção

Na descrição dos modelos relativos às leis de balanço do parágrafo anterior foram feitas as considerações seguintes:

O tamanho normalizado máximo que uma célula da população pode atingir é $x = 1$. Nenhuma célula da população poderá se reproduzir enquanto seu tamanho não ultrapassar um tamanho mínimo fixado $a, a > 0$. Daí poder-se considerar que não haja na população, células com tamanho igual ou inferior à $\frac{a}{2}$. Além disso, toda célula, necessariamente se reproduz antes de alcançar o tamanho máximo. Assim, considera-se que a densidade de células de qualquer sub-população de tamanho $\frac{a}{2}$ é nula, em qualquer tempo t , bem como não há fluxo de reprodução de células com tamanho $2x$ em qualquer tempo t , para células com tamanho x superior ou igual a $\frac{1}{2}$.

O caso $a \geq \frac{1}{2}$ impede que uma filha recém nascida possa se reproduzir nesse mesmo instante. Isto significa que o tamanho máximo de qualquer célula filha é inferior ao tamanho mínimo de qualquer célula mãe. Caso contrário, poderá existir reprodução em cadeia, em que uma das células filhas se reproduza no exato instante em que nasce, neste caso, poderíamos considerar que na verdade, sua mãe se reproduziu em 4 células filhas.

As leis de balanço do parágrafo precedente juntamente com as considerações acima, constituem os modelos propostos em Diekmann et al.(1984) e Vendite(1988), que passamos a descrever.

Usaremos a notação:

Notação 1.1 : $\Omega = \left[\frac{a}{2}, 1\right]$, $\Omega_0 = \left[\frac{a}{2}, \frac{1}{2}\right]$ e $\Omega_1 = \left[\frac{1}{2}, 1\right]$.

- *Modelo para o crescimento de uma população de células se reproduzindo por fissão binária em duas partes iguais, em que mães e filhas são idênticas geneticamente [Diekmann et al. (1984)]:*

Este modelo é dado, formalmente, pelo seguinte problema de valor inicial e de contorno

Problema 1: Achar $n(t, x), t \geq 0, x \in \Omega$ tal que:

$$\begin{cases} \frac{\partial n}{\partial t}(t, x) = -\frac{\partial}{\partial x}(g(x)n(t, x)) \\ \quad -(\mu(x) + b(x))n(t, x) + 4b(2x)n(t, 2x) & (t > 0) (x \in \Omega) \\ n\left(t, \frac{a}{2}\right) = 0 & (t > 0) \\ n(0, x) = \phi(x) & (x \in \Omega) \end{cases}$$

A função $b(x)$ deve ser nula sobre $\left[\frac{a}{2}, a\right]$, positiva sobre o interior de $(a, 1)$, e deve tender ao infinito a uma certa taxa quando $x \uparrow 1$, dado que toda célula da população necessariamente se reproduz antes de alcançar o tamanho $x = 1$. Além disso, $4b(2x)n(t, 2x)$ é identicamente nulo $x \in \Omega_1$.

- *Modelo para o crescimento de uma população de células tumorais constituída por duas sub-populações de células, sensíveis e resistentes [Vendite (1988)]:*

Este modelo é dado, formalmente, pelo seguinte problema de valor inicial e de contorno

Problema 2: Achar $s(t, x), r(t, x), t \geq 0, x \in \Omega$ tais que:

$$\begin{cases} \frac{\partial s}{\partial t}(t, x) = -\frac{\partial}{\partial x}(g(x)s(t, x)) - (\mu(x) + b(x))s(t, x) \\ \quad + 4(1 - \alpha)b(2x)s(t, 2x) & (t > 0) (x \in \Omega) \\ \frac{\partial r}{\partial t}(t, x) = -\frac{\partial}{\partial x}(g(x)r(t, x)) - (\mu(x) + b(x))r(t, x) \\ \quad + 4b(2x)r(t, x) + 4\alpha b(2x)s(t, 2x) & (t > 0) (x \in \Omega) \\ s\left(t, \frac{a}{2}\right) = r\left(t, \frac{a}{2}\right) = 0 & (t > 0) \\ s(0, x) = s^0(x) & (x \in \Omega) \\ r(0, x) = r^0(x) & (x \in \Omega) \end{cases}$$

Os termos envolvendo argumento $2x$ são nulos se $x \in \Omega_1$.

- *modelo para o crescimento de uma população de células tumorais constituída das sub-populações de células sensíveis, resistentes (r_1), (r_2) e (r_d), [Vendite (1988)]:*

Este modelo é dado, formalmente, pelo seguinte

Problema 3: Achar $s(t, x), r_1(t, x), r_2(t, x)$ e $r_d(t, x); t \geq 0, x \in \Omega$ tais que:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial s}{\partial t}(t, x) = -\frac{\partial}{\partial x}(g(x)s(t, x)) - (u(x) + b(x))s(t, x) \\ \quad + 4(1 - \alpha_1 - \alpha_2)b(x)s(t, 2x) \quad (t > 0) (x \in \Omega) \\ \frac{\partial r_1}{\partial t}(t, x) = -\frac{\partial}{\partial x}(g(x)r_1(t, x)) - (\mu(x) + b(x))r_1(t, x) \\ \quad + 4(1 - \alpha_2)b(2x)r_1(t, 2x) + 4\alpha_1 b(2x)s(t, 2x) \quad (t > 0) (x \in \Omega) \\ \frac{\partial r_2}{\partial t}(t, x) = -\frac{\partial}{\partial x}(g(x)r_2(t, x)) - (\mu(x) + b(x))r_2(t, x) \\ \quad + 4(1 - \alpha_1)b(2x)r_2(t, 2x) + 4\alpha_2 b(2x)s(t, 2x) \quad (t > 0) (x \in \Omega) \\ \frac{\partial r_d}{\partial t}(t, x) = -\frac{\partial}{\partial x}(g(x)r_d(t, x)) - (\mu(x) + b(x))r_d(t, x) \\ \quad + 4b(2x)r_d(t, 2x) + 4\alpha_1 b(2x)r_2(t, 2x) \\ \quad + 4\alpha_2 b(2x)r_1(t, 2x) \quad (t > 0) (x \in \Omega) \\ s\left(t, \frac{a}{2}\right) = r_1\left(t, \frac{a}{2}\right) = r_2\left(t, \frac{a}{2}\right) = r_d\left(t, \frac{a}{2}\right) = 0 \quad (t > 0) \\ s(0, x) = s^0(x), r_1(0, x) = r_1^0(x), r_2(0, x) = r_2^0(x) \quad (x \in \Omega) \\ r_d(0, x) = r_d^0(x) \quad (x \in \Omega) \end{array} \right.$$

Os termos envolvendo o argumento $2x$ são nulos, se $x \in \Omega_1$.

As funções g, μ e b nos modelos considerados anteriormente, são supostas dadas. Com vista a interpretação do desenvolvimento das células das populações em cada modelo, são feitas algumas hipóteses sobre elas.

$(H_g) : g$ é contínua e estritamente positiva sobre Ω ;

$(H_\mu) : \mu$ é integrável e essencialmente não negativa sobre Ω ;

$(H_b) : b$ é contínua sobre $\Omega \setminus \{1\}$, identicamente nula sobre $\left[\frac{a}{2}, a\right]$, estritamente positiva em $(a, 1)$ e

$$\lim_{\varepsilon \downarrow 0} \int_a^{1-\varepsilon} b(x)dx = +\infty.$$

• Função Desenvolvimento das Células.

Da equação diferencial de crescimento de células em função do tamanho $\frac{dx}{dt} = g(x)$,

vem $dt = \frac{dx}{g(x)}$.

Seja $G(x)$ a primitiva de $\frac{1}{g(x)}$ com $G\left(\frac{a}{2}\right) = 0$.

Então,

$$t = \int_{x(0)}^x \frac{d\xi}{g(\xi)} = G(x) - G(x(0))$$

pode ser interpretado como o tempo gasto para uma célula crescer do tamanho inicial $x(0)$ em $t = 0$ até atingir o tamanho $x = x(t)$;

$$\int_0^t \mu(x(s))ds = \int_{x(0)}^x \frac{\mu(\xi)}{g(\xi)} d\xi$$

representa a proporção de células da população, de tamanho $x(0)$ em $t = 0$ que morrem antes de alcançar o tamanho $x = x(t)$.

Analogamente,

$$\int_0^t b(x(s))ds = \int_{x(0)}^x \frac{b(\xi)}{g(\xi)} d\xi, \quad (x \geq x(0) \geq a)$$

representa a proporção de células da população, de tamanho $x(0) \geq a$ que sofrem fissão antes de alcançar o tamanho $x = x(t)$.

Podemos interpretar, respectivamente,

$$\beta(x) := \exp\left(-\int_a^x \frac{\mu(\xi)}{g(\xi)} d\xi\right) \quad (1.8)$$

e,

$$\gamma(x) := \exp\left(-\int_{a/2}^x \frac{b(\xi)}{g(\xi)} d\xi\right) = \exp\left(-\int_a^x \frac{b(\xi)}{g(\xi)} d\xi\right) \quad (1.9)$$

como a probabilidade de uma célula qualquer da população, crescer até o tamanho x sem morrer e, sem sofrer fissão. Daí, $E(x) := \beta(x)\gamma(x)$ pode ser interpretada como a probabilidade de qualquer célula da população alcançar o tamanho x , sem morrer ou sofrer fissão. Temos $E\left(\frac{a}{2}\right) = 1$ e $E(1) = 0$. Mais explicitamente

$$E(x) = \exp\left(-\int_{a/2}^x \frac{\mu(\xi) + b(\xi)}{g(\xi)} d\xi\right). \quad (1.10)$$

A função, $G : \Omega \rightarrow [0, G(1)]$ é continuamente diferenciável, estritamente crescente e $G(x) > 0$ se $x > \frac{a}{2}$. Sua inversa, $G^{-1} : [0, G(1)] \rightarrow \Omega$ é continuamente diferenciável sobre $[0, G(1)]$, é estritamente crescente e positiva. Usamos G^{-1} estendida à $(-\infty, 0)$ definindo

$$G^{-1}(t) = \frac{a}{2}, \quad \text{se } t < 0.$$

De $t = G(x) - G(x(0))$, vem $x = G^{-1}(G(x(0)) + t)$, que é o tamanho de uma célula no tempo t em função de seu tamanho inicial.

• **Redução da Singularidade da Função de Fissão b .**

Embora, seja possível o estudo dos problemas nas formulações apresentadas, é natural se fazer uma mudança de variáveis formal, eliminando-se os termos lineares nas funções incógnitas com argumento x e, ao mesmo tempo reduzindo a singularidade de b .

No **Problema 1**, fazendo a mudança de variáveis

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

conforme Diekmann et al.(1984), obtemos o seguinte problema transformado:

Problema 1':

$$\begin{cases} \frac{\partial m}{\partial t}(t, x) = -g(x) \frac{\partial}{\partial x} m(t, x) + k(x)m(t, 2x) & (t > 0) (x \in \Omega) \\ m\left(t, \frac{a}{2}\right) = 0 & (t > 0) \\ m(0, x) = m_0(x) = \frac{g(x)}{E(x)} \phi(x) & (x \in \Omega) \end{cases}$$

com $E(x)$ dada em (1.10),

$$k(x) = 4 \frac{g(x)}{E(x)} \frac{b(2x)}{g(2x)} E(2x), \quad x \in \Omega_0 \setminus \left\{ \frac{1}{2} \right\} \quad (1.11)$$

e o termo $k(x)m(t, 2x)$ é nulo se $x \in \Omega_1$.

Para o **Problema 2**, fazemos a mudança

$$\begin{aligned} S(t, x) &= g(x) s(t, x) / E(x) \\ R(t, x) &= g(x) r(t, x) / E(x) \end{aligned}$$

conforme Vendite (1988), e somos levados ao

Problema 2':

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial S}{\partial t}(t, x) = -g(x) \frac{\partial}{\partial x} S(t, x) + (1 - \alpha)k(x)S(t, 2x) \quad (t > 0) (x \in \Omega) \\ \frac{\partial R}{\partial t}(t, x) = -g(x) \frac{\partial}{\partial x} R(t, x) + k(x)R(t, 2x) \\ \quad + \alpha k(x)S(t, 2x) \quad (t > 0) (x \in \Omega) \\ S\left(t, \frac{a}{2}\right) = 0 \quad , \quad R\left(t, \frac{a}{2}\right) = 0 \quad (t > 0) \\ S(0, x) = S^0(x) = \frac{g(x)}{E(x)} s^0(x) \quad (x \in \Omega) \\ R(0, x) = R^0(x) = \frac{g(x)}{E(x)} r^0(x) \quad (x \in \Omega) \end{array} \right.$$

onde $k(x) = 4 \frac{g(x)}{E(x)} \frac{b(2x)}{g(2x)} E(2x)$, $x \in \Omega_0 \setminus \left\{ \frac{1}{2} \right\}$ e os termos $k(x)S(t, 2x)$ e $k(x)R(t, 2x)$ são nulos se $x \in \Omega_1$.

No **Problema 3**, fazendo a mudança de variáveis

$$S(t, x) = g(x)s(t, x)/E(x)$$

$$R_1(t, x) = g(x)r_1(t, x)/E(x)$$

$$R_2(t, x) = g(x)r_2(t, x)/E(x)$$

$$R_d(t, x) = g(x)r_d(t, x)/E(x),$$

conforme Vendite (1988), obtemos o seguinte problema transformado:

Problema 3':

$$\left\{ \begin{array}{ll} \frac{\partial S}{\partial t}(t, x) &= -g(x) \frac{\partial}{\partial x} S(t, x) + (1 - \alpha_1 - \alpha_2) k(x) S(t, 2x) \quad (t > 0) (x \in \Omega) \\ \frac{\partial R_1}{\partial t}(t, x) &= -g(x) \frac{\partial}{\partial x} R_1(t, x) + (1 - \alpha_2) k(x) R_1(t, 2x) \\ &\quad + \alpha_1 k(x) S(t, 2x) \quad (t > 0) (x \in \Omega) \\ \frac{\partial R_2}{\partial t}(t, x) &= -g(x) \frac{\partial}{\partial x} R_2(t, x) + (1 - \alpha_1) k(x) R_2(t, 2x) \\ &\quad + \alpha_2 k(x) S(t, 2x) \quad (t > 0) (x \in \Omega) \\ \frac{\partial R_d}{\partial t}(t, x) &= -g(x) \frac{\partial}{\partial x} R_d(t, x) + \alpha_2 k(x) R_1(t, 2x) \\ &\quad + \alpha_1 k(x) R_2(t, 2x) + k(x) R_d(t, 2x) \quad (t > 0) (x \in \Omega) \\ S\left(t, \frac{a}{2}\right) &= R_1\left(t, \frac{a}{2}\right) = R_2\left(t, \frac{a}{2}\right) = R_d\left(t, \frac{a}{2}\right) = 0 \quad (t > 0) \\ S(0, x) &= S^0(x) = \frac{g(x)}{E(x)} s^0(x) \quad (x \in \Omega) \\ R_1(0, x) &= R_1^0(x) = \frac{g(x)}{E(x)} r_1^0(x) \quad (x \in \Omega) \\ R_2(0, x) &= R_2^0(x) = \frac{g(x)}{E(x)} r_2^0(x) \quad (x \in \Omega) \\ R_d(0, x) &= R_d^0(x) = \frac{g(x)}{E(x)} r_d^0(x) \quad (x \in \Omega) \end{array} \right.$$

onde $k(x) = 4 \frac{g(x)}{E(x)} \frac{b(2x)}{g(2x)} E(2x)$, $x \in \Omega_0 \setminus \left\{ \frac{1}{2} \right\}$ e os termos com argumento $2x$ são nulos se $x \in \Omega_1$.

Concluimos esta discussão fazendo algumas observações sobre a função $k(x)$:

i) k é uma função contínua, não negativa sobre $\Omega_0 \setminus \left\{ \frac{1}{2} \right\} = \left[\frac{a}{2}, \frac{1}{2} \right)$ e $k\left(\frac{a}{2}\right) = 0$;

ii) $\int_{a/2}^{1/2} k(x) dx < \infty$;

iii) $k\left(\frac{1}{2}\right) = \lim_{x \uparrow \frac{1}{2}} k(x)$ pode ser nulo, um real positivo ou infinito.

Verificação de ii): Com as notações de (1.8)–(1.10), $E(x) = \beta(x)\gamma(x)$ e podemos escrever

$$\begin{aligned} k(x) &\leq \left\{ \max_{\Omega_0} \left(2 \frac{g(x)}{E(x)} \beta(2x) \right) \right\} \left(2 \frac{b(2x)}{g(2x)} \gamma(2x) \right) \text{ e } \int_{a/2}^{1/2} 2 \frac{b(2x)}{g(2x)} \gamma(2x) dx \\ &= \int_{a/2}^{1/2} 2 \frac{b(2x)}{g(2x)} e^{-\int_{a/2}^{2x} \frac{b(\xi)}{g(\xi)} d\xi} dx = - \int_{a/2}^{1/2} \left[\frac{d}{dx} \gamma(2x) \right] dx = \gamma\left(2 \cdot \frac{a}{2}\right) - \gamma\left(2 \cdot \frac{1}{2}\right) = \gamma(a) = 1. \end{aligned}$$

Assim,

$$\int_{a/2}^{1/2} k(x) dx \leq \max_{\Omega_0} \left(2 \frac{g(x)}{E(x)} \beta(2x) \right) < \infty.$$

1.3 Problema de Cauchy Abstrato - Existência e Unicidade

Nesta seção descrevemos as formulações como problemas de Cauchy abstratos sobre espaços de Banach de funções contínuas sobre Ω e os resultados de existência e unicidade obtidos em Diekmann et al.(1984) para o **Problema 1'** e em Vendite (1988) para os **Problemas 2'** e **3'**, usando a técnica de perturbação de semigrupos fortemente contínuos de operadores lineares limitados sobre espaços de Banach.

- **Caso do Ciclo Celular.**

Fixado um número real $\rho > 0$ definamos o operador linear não limitado

$$A_{(\rho)} : X \rightarrow X \tag{1.12}$$

onde X denota o espaço das funções contínuas sobre Ω que se anulam em $\frac{a}{2}$, com a norma do supremo, com domínio $D_{(\rho)} = D(A_{(\rho)})$ dado por

$$\left\{ u \in X : u \in C^1\left(\Omega \setminus \left\{\frac{1}{2}\right\}\right), \frac{du}{dx}\left(\frac{a}{2}\right) = 0, \right.$$

$$\left. \lim_{x \uparrow \frac{1}{2}} \left(-g(x) \frac{du}{dx}(x) + \rho k(x) u(2x) \right) \text{ e } \lim_{x \downarrow \frac{1}{2}} \left(-g(x) \frac{du}{dx}(x) \right) \text{ existem e são iguais} \right\}$$

e tal que para todo $u \in D_{(\rho)}$,

$$(A_{(\rho)}u)(x) = \begin{cases} -g(x)\frac{du}{dx}(x) + \rho k(x)u(2x) & (x \in \Omega_0) \\ -g(x)\frac{du}{dx}(x) & (x \in \Omega_1) \end{cases}$$

onde

$$(A_{(\rho)}u)\left(\frac{1}{2}\right) = \lim_{x \uparrow \frac{1}{2}}(A_{(\rho)}u)(x) = \lim_{x \downarrow \frac{1}{2}}(A_{(\rho)}u)(x).$$

Lema 1.1 ([Diekmann et al.(1984)]): $A_{(\rho)}$ é um operador fechado e $D_{(\rho)}$ é denso em X .

O **Problema 1'** é formulado como o seguinte

(PCA)₁ : Dada $\phi \in D_{(\rho)}$, achar $m : [0, +\infty) \rightarrow X$ tal que:

(i) m é contínua e $m(t) \in D_{(\rho)}$ ($t \geq 0$).

(ii) $m : (0, +\infty) \rightarrow X$ é diferenciável e

$$\begin{cases} \frac{dm}{dt}(t) = A_{(\rho)}m(t) & (t > 0) \\ m(0) = \phi. \end{cases}$$

com $\rho = 1$.

Teorema 1.1 ([Diekmann et al.(1984)]): $A_{(\rho)}$ gera um semigrupo fortemente contínuo de operadores lineares limitados $\{e^{tA_{(\rho)}}\}_{t \geq 0}$ de X , para cada $\rho > 0$ fixado.

Assim, a função $m(t; \phi) := e^{tA_{(\rho)}}\phi$, $t \geq 0$ define a solução de **(PCA)₁** no caso de $\phi \in D_{(\rho)}$. No caso em que $\phi \in X \setminus D_{(\rho)}$, a função $m(\cdot; \phi)$ é a solução fraca ou generalizada de **(PCA)₁**.

Dada $\phi \in X$, a solução $m(\cdot; \phi)$ pode ser caracterizada como a única solução da equação integral

$$m(t) = e^{Bt}\phi + \rho \int_0^t e^{B(t-\tau)}Cm(\tau)d\tau, \quad t \geq 0$$

onde, $\{e^{Bt}\}_{t \geq 0}$, é o semigrupo de operadores lineares limitados de $L^1(\Omega)$ dado por

$$(e^{Bt}\phi)(x) = \phi(G^{-1}(G(x) - t)), \quad x \in \Omega \quad (1.13)$$

o qual preserva a imersão de X em $L^1(\Omega)$ e $C : X \rightarrow L^1(\Omega)$ é o operador linear limitado, definido por

$$(C\phi)(x) = \begin{cases} k(x)\phi(2x) & (x \in \Omega_0) \\ 0 & (x \in \Omega_1), \end{cases}$$

notando-se que a integral pertence à X e que o segundo membro define para $T > 0$ suficientemente pequeno, uma contração em $C([0, T]; X)$.

A equação integral é obtida escrevendo-se formalmente o $(\mathbf{PCA})_1$ como

$$\begin{cases} \frac{dm}{dt} &= (B + C)m \\ m(0) &= \phi \end{cases}$$

e usando-se a fórmula de variação de parâmetros.

Denotando ainda $e^{Bt} = T_0(t)$, $t \geq 0$ e $T_{i+1}(t) = \rho \int_0^t T_0(t - \tau) T_i(\tau) d\tau$ ($i \geq 0$, $t \geq 0$), podemos escrever

$$T_{(\rho)}(t) := e^{tA(\rho)} = \sum_{i=0}^{\infty} T_i(t)$$

onde esta série é convergente na norma de $\mathcal{L}(X)$, uniformemente sobre intervalos da forma $[0, T]$, para $T > 0$.

Lema 1.2 ([Diekmann et al.(1984)]): Para cada $t > 0$, a série para $T_{(\rho)}(t)$ contém apenas um número finito de parcelas.

A representação da solução pela série $T_{(\rho)}(t)\phi = \sum_{i=0}^{\infty} T_i(t)\phi$ é denominada, *expansão em gerações* posto que cada parcela $T_i(t)\phi$ representa a densidade das células da população, resultantes de exatamente i reproduções até o instante t .

De $e^{tB} \equiv 0$ se $t \geq G(1)$ conclui-se que:

Corolário 1.1 ([Diekmann et al.(1984)]): Se $g(2x) < 2g(x)$, $x \in \Omega_0$, e se $t \geq G(1)$, então $T_{(\rho)}(t)$ é compacto.

• Caso de duas Sub-Populações: Sensíveis e Resistentes.

Consideremos para $0 \leq \alpha < 1$, o operador linear não limitado

$$\mathcal{A}_{(\alpha)} : X^2 \rightarrow X^2 \tag{1.14}$$

com domínio $D(\mathcal{A}_{(\alpha)})$ dado por

$$\left\{ U = \begin{pmatrix} S \\ R \end{pmatrix} \in X^2 : S \in D_{(1-\alpha)}, R \in C^1\left(\Omega \setminus \left\{\frac{1}{2}\right\}\right), R'\left(\frac{a}{2}\right) = 0, \lim_{x \downarrow \frac{1}{2}} [-g(x)R'(x)] \right.$$

$$\left. \text{e } \lim_{x \uparrow \frac{1}{2}} [\alpha k(x)S(2x) - g(x)R'(x) + k(x)R(2x)] \text{ existem e são iguais} \right\}$$

$$\left[\mathcal{A}_{(\alpha)} \begin{pmatrix} S \\ R \end{pmatrix} \right] (x) = \begin{cases} \begin{pmatrix} -g(x)S'(x) + (1-\alpha)k(x)S(2x) \\ \alpha k(x)S(2x) - g(x)R'(x) + k(x)R(2x) \end{pmatrix} & (x \in \Omega_0) \\ \begin{pmatrix} -g(x) & S'(x) \\ -g(x) & R'(x) \end{pmatrix} & (x \in \Omega_1). \end{cases}$$

O Problema de Cauchy abstrato é $(\mathbf{PCA})_2$: Dado $U^0 = \begin{pmatrix} S^0 \\ R^0 \end{pmatrix} \in D(\mathcal{A}_{(\alpha)})$, achar $U : [0, +\infty) \rightarrow X^2$ contínua tal que

(i) $U(t) \in D(\mathcal{A}_{(\alpha)})$, $\forall t \geq 0$.

(ii) $U : (0, +\infty) \rightarrow X^2$ é diferenciável e

$$\begin{cases} \frac{dU}{dt} = \mathcal{A}_{(\alpha)}U & (t > 0) \\ U(0) = U^0. \end{cases}$$

Lema 1.3 ([Vendite (1988)]): $\mathcal{A}_{(\alpha)} (0 \leq \alpha < 1)$ é fechado e densamente definido em X^2 .

Teorema 1.2 ([Vendite (1988)]): $\mathcal{A}_{(\alpha)} (0 \leq \alpha < 1)$ é o gerador infinitesimal do semi-grupo fortemente contínuo $\{e^{t\mathcal{A}_{(\alpha)}}\}_{t \geq 0}$ de operadores lineares limitados de X^2 , dado por

$$e^{t\mathcal{A}_{(\alpha)}} \begin{pmatrix} S \\ R \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} e^{tA_{(1-\alpha)}}S \\ (e^{tA_{(1)}} - e^{tA_{(1-\alpha)}})S + e^{tA_{(1)}}R \end{pmatrix}.$$

A solução $U(t; U^0) = e^{t\mathcal{A}_{(\alpha)}}U^0$ onde $U = \begin{pmatrix} S \\ R \end{pmatrix}$, $U^0 = \begin{pmatrix} S^0 \\ R^0 \end{pmatrix} \in X^2$ é dada como a única solução da equação integral

$$U(t) = e^{t\mathcal{B}}U^0 + \int_0^t e^{(t-\tau)\mathcal{B}}\mathcal{C}U(\tau)d\tau$$

onde $e^{t\mathcal{B}} = \begin{pmatrix} e^{tB} & 0 \\ 0 & e^{tB} \end{pmatrix}$, $t \geq 0$ (e^{tB} de (1.13)), é um semi-grupo de operadores lineares limitados de $L^1(\Omega)^2$ que preserva a imersão de X^2 em $L^1(\Omega)^2$,

$$\mathcal{C} = \begin{pmatrix} (1-\alpha)C & 0 \\ \alpha C & C \end{pmatrix} : X^2 \rightarrow L^1(\Omega)^2$$

é limitado. Aqui, $\mathcal{A}_{(\alpha)}$ foi formalmente pensado como $\mathcal{B} + \mathcal{C}$.

Explicitamente, esta equação integral é, em termos de suas componentes,

$$\begin{aligned} S(t) &= e^{tB} S^0 + \int_0^t e^{(t-\tau)B} (1-\alpha) C S(\tau) d\tau \\ &= e^{tB} S^0 + (1-\alpha) \int_0^t e^{(t-\tau)B} C S(\tau) d\tau, \quad (t \geq 0). \end{aligned}$$

Já sabemos que, conforme o Teorema 1.1,

$$S(t; S^0) = e^{tA(1-\alpha)} S^0.$$

A segunda componente é,

$$R(t) = e^{tB} R^0 + \int_0^t e^{(t-\tau)B} C (R(\tau) + \alpha S(\tau)) d\tau, \quad t \geq 0.$$

Temos que $S : [0, T] \rightarrow X$, para $T > 0$ é bem definida e a aplicação $\mathcal{L} : C([0, T]; X) \rightarrow C([0, T]; X)$ dada por

$$m(\cdot) \mapsto (\mathcal{L}m)(t) = e^{tB} R^0 + \int_0^t e^{(t-\tau)B} C (m(\tau) + \alpha S(\tau)) d\tau$$

é para $T > 0$ suficientemente pequeno, uma contração. De fato, se $m_1, m_2 \in C([0, T]; X)$,

$$(\mathcal{L}m_1 - \mathcal{L}m_2)(t) = \int_0^t e^{(t-\tau)B} C (m_1(\tau) - m_2(\tau)) d\tau.$$

Os argumentos da prova do Teorema 1.1, nos garante a afirmação.

Assim, com $S(t) \equiv S(t; S^0)$, temos que a única solução $R(t; R^0; S(\cdot))$ da equação integral existe.

Podemos escrever ainda,

$$R(t) = e^{tB} R^0 + \int_0^t e^{(t-\tau)B} C R(\tau) d\tau + \alpha \int_0^t e^{(t-\tau)B} C S(\tau) d\tau$$

e daí

$$\begin{aligned} S(t) + R(t) &= e^{tB} S^0 + (1-\alpha) \int_0^t e^{(t-\tau)B} C S(\tau) d\tau \\ &\quad + e^{tB} R^0 + \int_0^t e^{(t-\tau)B} C R(\tau) d\tau + \alpha \int_0^t e^{(t-\tau)B} C S(\tau) d\tau \\ &= e^{tB} (S^0 + R^0) + \int_0^t e^{(t-\tau)B} C (S(\tau) + R(\tau)) d\tau \end{aligned}$$

e como $(S + R)(0) = S^0 + R^0$, pela unicidade da solução temos $S(t) + R(t) = e^{tA(1)} (S^0 + R^0)$ e portanto $R(t) = e^{tA(1)} (S^0 + R^0) - e^{tA(1-\alpha)} S^0$ e obtemos assim, a solução para o $(\mathbf{PCA})_2$.

Note que, de $\begin{pmatrix} S \\ R \end{pmatrix} \in D(\mathcal{A}_\alpha)$, vem que $S + R \in D_{(1)}$. Como os operadores $e^{tA(\rho)} \in \mathcal{L}(X)$, $\rho > 0$, temos

$$\begin{aligned} e^{tA(\alpha)} \begin{pmatrix} S^0 \\ R^0 \end{pmatrix} &= \begin{pmatrix} e^{tA_{(1-\alpha)}} S^0 \\ e^{tA_{(1)}}(S^0 + R^0) - e^{tA_{(1-\alpha)}} S^0 \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} e^{tA_{(1-\alpha)}} S^0 \\ e^{tA_{(1)}} S^0 - e^{tA_{(1-\alpha)}} S^0 + e^{tA_{(1)}} R^0 \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} e^{tA_{(1-\alpha)}} & 0 \\ e^{tA_{(1)}} - e^{tA_{(1-\alpha)}} & e^{tA_{(1)}} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} S^0 \\ R^0 \end{pmatrix}. \end{aligned} \quad (1.15)$$

É imediato o seguinte:

Corolário 1.2 ([Vendite (1988)]): *Fixe $\alpha, 0 \leq \alpha < 1$. Se $g(2x) < 2g(x)$, para $x \in \Omega_0$, então $e^{tA(\alpha)}$ é compacto, se $t \geq G(1)$.*

De fato:

Basta considerar $e^{tA(\alpha)}$ escrito na forma

$$\begin{pmatrix} e^{tA_{(1-\alpha)}} & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ e^{tA_{(1)}} - e^{tA_{(1-\alpha)}} & 0 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & e^{tA_{(1)}} \end{pmatrix}.$$

Dado que $e^{tB} \equiv 0$ se $t \geq G(1)$ e, com $\rho = 1, \rho = 1 - \alpha$ respectivamente, usa-se o Corolário 1.1.

Vejam a expansão em gerações neste caso:

Sejam para $t \geq 0$, $\mathcal{T}_0(t) = e^{tB}U^0$ e $\mathcal{T}_{i+1}(t) = \int_0^t e^{(t-\tau)B}C \mathcal{T}_i(\tau) d\tau$ ($i \geq 0$). Então, para cada $t \geq 0$, temos

$$e^{tA(\alpha)}U^0 = \sum_{i=0}^{\infty} \mathcal{T}_i(t),$$

com apenas um número finito de parcelas sendo $\mathcal{T}_0(t) \equiv 0$ e as demais parcelas $\mathcal{T}_i(t)$ compactas, se $t \geq G(1)$.

Mais explicitamente,

$$\mathcal{T}_{i+1}(t) = \begin{pmatrix} S_{i+1}(t) \\ R_{i+1}(t) \end{pmatrix}, \quad i \geq 0$$

onde $\mathcal{T}_0(t) = e^{tB}U^0$

$$\begin{aligned} S_{i+1}(t) &= (1 - \alpha) \int_0^t e^{(t-\tau)B}C S_i(\tau) d\tau \\ R_{i+1}(t) &= \int_0^t e^{(t-\tau)B}C R_i(\tau) d\tau + \alpha \int_0^t e^{(t-\tau)B}C S_i(\tau) d\tau \end{aligned}$$

e $S_i(t)$ (respectivamente: $R_i(t)$) representa a sub-população das células sensíveis (respectivamente: resistentes) resultantes de exatamente i reproduções até o tempo t .

- **Caso de quatro sub-populações: Sensíveis (s) e Resistentes (r_1), (r_2) e (r_d).**

Consideramos:

$$0 \leq \alpha_1 < 1, 0 \leq \alpha_2 < 1 \text{ com } 0 \leq \alpha_1 + \alpha_2 < 1.$$

Considere operador linear não limitado

$$\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2} : X^4 \rightarrow X^4 \quad (1.16)$$

de domínio $D(\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2})$ dado por

$$\left\{ \begin{aligned} U = \begin{pmatrix} S \\ R_1 \\ R_2 \\ R_d \end{pmatrix} \in X^4 : S \in D_{(1-\alpha_1-\alpha_2)}, \\ R_1, R_2, R_d \in C^1(\Omega \setminus \{\frac{1}{2}\}), \\ R'_1\left(\frac{a}{2}\right) = R'_2\left(\frac{a}{2}\right) = R'_d\left(\frac{a}{2}\right) = 0, \\ \lim_{x \uparrow \frac{1}{2}} [\alpha_1 k(x) S(2x) - g(x) R'_1(x) + (1 - \alpha_2) k(x) R_1(2x)] \\ \text{e } \lim_{x \downarrow \frac{1}{2}} [-g(x) R'_1(x)] \text{ existem e são iguais,} \\ \lim_{x \uparrow \frac{1}{2}} [\alpha_2 k(x) S(2x) - g(x) R'_2(x) + (1 - \alpha_1) k(x) R_2(2x)] \\ \text{e } \lim_{x \downarrow \frac{1}{2}} [-g(x) R'_2(x)] \text{ existem e são iguais,} \\ \lim_{x \uparrow \frac{1}{2}} [\alpha_2 k(x) R_1(2x) + \alpha_1 k(x) R_2(2x) - g(x) R'_d(x) + k(x) R_d(2x)] \\ \text{e } \lim_{x \downarrow \frac{1}{2}} [-g(x) R'_d(x)] \text{ existem e são iguais} \end{aligned} \right\}$$

e

$$\begin{aligned} & \left[\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2} \begin{pmatrix} S \\ R_1 \\ R_2 \\ R_d \end{pmatrix} \right] (x) \\ &= \begin{cases} \begin{pmatrix} -g(x) S'(x) & + & (1 - \alpha_1 - \alpha_2) k(x) S(2x) \\ \alpha_1 k(x) S(2x) & - & g(x) R'_1(x) + (1 - \alpha_2) k(x) R_1(2x) \\ \alpha_2 k(x) S(2x) & - & g(x) R'_2(x) + (1 - \alpha_1) k(x) R_2(2x) \\ \alpha_2 k(x) R_1(2x) & + & \alpha_1 k(x) R_2(2x) - g(x) R'_d(x) + k(x) R_d(2x) \end{pmatrix} & (x \in \Omega_0) \\ \begin{pmatrix} -g(x) & S'(x) \\ -g(x) & R'_1(x) \\ -g(x) & R'_2(x) \\ -g(x) & R'_d(x) \end{pmatrix} & (x \in \Omega_1) \end{cases} \end{aligned}$$

O problema de Cauchy abstrato é

(PCA)₃ : Dado $U^0 = \begin{pmatrix} S^0 \\ R_1^0 \\ R_2^0 \\ R_d^0 \end{pmatrix} \in D(\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2})$, achar $U : [0, +\infty) \rightarrow X^4$ contínua tal que

(i) $U(t) \in D(\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}), \forall t \geq 0$

(ii) $U : (0, +\infty) \rightarrow X^4$ é diferenciável e

$$\begin{cases} \frac{dU}{dt} = \mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2} U & (t > 0) \\ U(0) = U^0. \end{cases}$$

O operador A_{α_1, α_2} é fechado e $D(A_{\alpha_1, \alpha_2})$ é denso em X^4 .

Teorema 1.3 ([Vendite (1988)]) *Sejam $0 \leq \alpha_1, \alpha_2 < 1$ com $\alpha_1 + \alpha_2 < 1$. $\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}$ é o gerador infinitesimal de um semi-grupo $\{e^{t\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}}\}_{t \geq 0}$ fortemente contínuo de operadores lineares limitados, que pode ser representado para cada $t \geq 0$ por*

$$e^{t\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}} = \begin{pmatrix} e^{tA(1-\alpha_1-\alpha_2)} & 0 & 0 & 0 \\ e^{tA(1-\alpha_2)} - e^{tA(1-\alpha_1-\alpha_2)} & e^{tA(1-\alpha_2)} & 0 & 0 \\ e^{tA(1-\alpha_1)} - e^{tA(1-\alpha_1-\alpha_2)} & 0 & e^{tA(1-\alpha_1)} & 0 \\ e^{tA(1)} - e^{tA(1-\alpha_2)} & e^{tA(1)} - e^{tA(1-\alpha_2)} & e^{tA(1)} - e^{tA(1-\alpha_1)} & e^{tA(1)} \\ -e^{tA(1-\alpha_1)} - e^{tA(1-\alpha_1-\alpha_2)} & e^{tA(1)} - e^{tA(1-\alpha_2)} & e^{tA(1)} - e^{tA(1-\alpha_1)} & e^{tA(1)} \end{pmatrix}.$$

$e^{t\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}} U^0 = U(t)$ é a solução de (PCA)₃.

Os operadores $e^{t\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}}$ são definidos para $U^0 \in X^4$ por $e^{t\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}} U^0 = U(t), t \geq 0$ onde $U(t)$ é a solução da equação integral

$$U(t) = e^{t\tilde{\mathcal{B}}} U^0 + \int_0^t e^{(t-\tau)\tilde{\mathcal{B}}} \tilde{\mathcal{C}} U(\tau) d\tau$$

onde o problema (PCA)₃ é escrito formalmente como

$$\begin{cases} \frac{dU}{dt} = (\tilde{\mathcal{B}} + \tilde{\mathcal{C}})U \\ U(0) = U^0 \end{cases}$$

com

$$\tilde{B} = \begin{pmatrix} B & 0 & 0 & 0 \\ 0 & B & 0 & 0 \\ 0 & 0 & B & 0 \\ 0 & 0 & 0 & B \end{pmatrix} \quad e \quad \tilde{C} = \begin{pmatrix} (1 - \alpha_1 - \alpha_2)C & 0 & 0 & 0 \\ \alpha_1 C & (1 - \alpha_2)C & 0 & 0 \\ \alpha_2 C & 0 & (1 - \alpha_1)C & 0 \\ 0 & \alpha_2 C & \alpha_1 C & C \end{pmatrix}.$$

Analizando a equação integral componente a componente, temos

$$\begin{aligned} S(t) &= e^{tB} S^0 + \int_0^t e^{(t-\tau)B} (1 - \alpha_1 - \alpha_2) C S(\tau) d\tau \\ &= e^{tB} S^0 + (1 - \alpha_1 - \alpha_2) \int_0^t e^{(t-\tau)B} C S(\tau) d\tau. \end{aligned} \quad (1.17)$$

Sabemos que a solução desta equação é

$$S(t) = e^{tA(1-\alpha_1-\alpha_2)} S^0. \quad (1.18)$$

As demais componetes são

$$\begin{aligned} R_1(t) &= e^{tB} R_1^0 + \int_0^t e^{(t-\tau)B} ((1 - \alpha_2) C R_1(\tau) + \alpha_1 C S(\tau)) d\tau \\ &= e^{tB} R_1^0 + \int_0^t e^{(t-\tau)B} C ((1 - \alpha_2) R_1(\tau) + \alpha_1 S(\tau)) d\tau \end{aligned} \quad (1.19)$$

$$\begin{aligned} R_2(t) &= e^{tB} R_2^0 + \int_0^t e^{(t-\tau)B} ((1 - \alpha_1) C R_2(\tau) + \alpha_2 C S(\tau)) d\tau \\ &= e^{tB} R_2^0 + \int_0^t e^{(t-\tau)B} C ((1 - \alpha_1) R_2(\tau) + \alpha_2 S(\tau)) d\tau \end{aligned} \quad (1.20)$$

$$\begin{aligned} R_d(t) &= e^{tB} R_d^0 + \int_0^t e^{(t-\tau)B} (C R_d(\tau) + \alpha_2 C R_1(\tau) + \alpha_1 C R_2(\tau)) d\tau \\ &= e^{tB} R_d^0 + \int_0^t e^{(t-\tau)B} C (R_d(\tau) + \alpha_2 R_1(\tau) + \alpha_1 R_2(\tau)) d\tau. \end{aligned} \quad (1.21)$$

Do mesmo modo que em $(\mathbf{PCA})_2$ vemos que estas equações possuem soluções únicas em $C([0, +\infty); X)$.

Somando-se (1.17) e (1.19) temos

$$S(t) + R_1(t) = e^{tB} (S^0 + R_1^0) + (1 - \alpha_2) \int_0^t e^{(t-\tau)B} C (S(\tau) + R_1(\tau)) d\tau$$

e como no caso do $(\mathbf{PCA})_2$ vemos que

$$S(t) + R_1(t) = e^{tA(1-\alpha_2)} (S^0 + R_1^0). \quad (1.22)$$

Somando-se (1.17) e (1.20) temos

$$S(t) + R_2(t) = e^{tB} (S^0 + R_2^0) + (1 - \alpha_1) \int_0^t e^{(t-\tau)B} C (S(\tau) + R_2(\tau)) d\tau$$

e daí

$$S(t) + R_2(t) = e^{tA(1-\alpha_1)} (S^0 + R_2^0). \quad (1.23)$$

Finalmente, somando-se (1.17), (1.19)-(1.21) temos

$$\begin{aligned} S(t) + R_1(t) + R_2(t) + R_d(t) &= e^{tB}(S^0 + R_1^0 + R_2^0 + R_d^0) \\ &\quad + \int_0^t e^{(t-\tau)B} C(S(\tau) + R_1(\tau) + R_2(\tau) + R_d(\tau)) d\tau \end{aligned}$$

logo

$$S(t) + R_1(t) + R_2(t) + R_d(t) = e^{tA(1)}(S^0 + R_1^0 + R_2^0 + R_d^0). \quad (1.24)$$

Assim, a solução do $(\mathbf{PCA})_3$ é

$$\begin{cases} S(t) &= e^{tA(1-\alpha_1-\alpha_2)} S^0 \\ R_1(t) &= e^{tA(1-\alpha_2)}(S^0 + R_1^0) - e^{tA(1-\alpha_1-\alpha_2)} S^0 \\ R_2(t) &= e^{tA(1-\alpha_1)}(S^0 + R_2^0) - e^{tA(1-\alpha_1-\alpha_2)} S^0 \\ R_d(t) &= e^{tA(1)}(S^0 + R_1^0 + R_2^0 + R_d^0) - S(t) - R_1(t) - R_2(t) \end{cases}$$

Como os operadores $e^{tA(\rho)} \in \mathcal{L}(X)$, a solução fraca de $(\mathbf{PCA})_3$ para $U^0 \in X^4$ é $e^{tA_{\alpha_1, \alpha_2}} U^0$ dada por

$$\begin{pmatrix} e^{tA(1-\alpha_1-\alpha_2)} & 0 & 0 & 0 \\ e^{tA(1-\alpha_2)} - e^{tA(1-\alpha_1-\alpha_2)} & e^{tA(1-\alpha_2)} & 0 & 0 \\ e^{tA(1-\alpha_1)} - e^{tA(1-\alpha_1-\alpha_2)} & 0 & e^{tA(1-\alpha_1)} & 0 \\ e^{tA(1)} - e^{tA(1-\alpha_1)} - e^{tA(1-\alpha_2)} - e^{tA(1-\alpha_1-\alpha_2)} & e^{tA(1)} - e^{tA(1-\alpha_2)} & e^{tA(1)} - e^{tA(1-\alpha_1)} & e^{tA(1)} \end{pmatrix} U^0$$

que se obtém distribuindo-se as fórmulas acima.

Corolário 1.3 ([Vendite (1988)]): Fixe $0 \leq \alpha_1, \alpha_2 < 1$, $\alpha_1 + \alpha_2 < 1$.

Se $g(2x) < 2g(x)$ para $x \in \Omega_0$, temos que $e^{tA_{\alpha_1, \alpha_2}}$ é compacto se $t \geq G(1)$.

1.4 Distribuição de Tamanho Estável

Na análise do comportamento assintótico da solução, é usada a teoria espectral do semi-grupo correspondente, ao invés da expansão em gerações (conforme Lema 1.2 ou comentário após o Corolário 1.2) posto que o número de parcelas, embora finito, cresce com o crescimento do tempo.

Por outro lado, sabemos da seção anterior que sob a condição $g(2x) < 2g(x)$, $x \in \Omega_0 = \left[\frac{a}{2}, \frac{1}{2}\right]$, os semi-grupos envolvidos são compactos para $t \geq G(1)$ (isto é, *eventualmente compactos*, segundo por exemplo Arino (1992); Diekmann et al.(1995)).

Além disso, como veremos doravante, com a suposição $a \geq \frac{1}{2}$, o espectro de cada gerador infinitesimal é puramente pontual e discreto, daí, o espectro do semigrupo correspondente unido à 0 é igual a união de 0 e o conjunto exponencial do espectro do

seu gerador infinitesimal. Por sua vez, o gerador infinitesimal possui um auto-valor real estritamente maior do que a parte real de todos os seus demais auto-valores (*auto-valor estritamente dominante*) e o qual é simples (uma singularidade isolada do seu operador resolvente). Daí, existe uma decomposição do espaço, segundo a qual o semi-grupo é invariante, o que torna fácil estudar o comportamento assintótico do semi-grupo em questão, para tempos arbitrariamente grandes. Usamos neste capítulo basicamente os argumentos de Diekmann et al. (1984) e de Vendite (1988). Como referências complementares podemos citar também Diekmann et al. (1995, cap IV.2), Pazy (1983), Dautray et al. (1985), Schappacher (1983). Para $a \geq 0$ veja Heijmans (1985).

Assim, como veremos, para o $(\text{PCA})_1$ existe um auto-valor dominante de $A_{(1)}$ o qual é simples, nos permitindo decompor o espaço X em subespaços invariantes por $T_{(1)}(t) := e^{tA_{(1)}}$, um de dimensão finita que nos dará uma distribuição estável e outro no qual $T_{(1)}(t)$ tem taxa de crescimento inferior a este auto-valor. Para os problemas $(\text{PCA})_2$ e $(\text{PCA})_3$ mostramos que existe uma distribuição de tamanho estável no sentido da definição seguinte:

Definição 1.1 *Seja $A : Y^N \rightarrow Y^N, N \geq 1$ um operador linear de domínio $D(A) \subset Y^N$ fechado com $D(A)$ denso em Y^N . Consideremos o problema de Cauchy abstrato*

$$(\text{PCA}) \begin{cases} \frac{dy}{dt} &= Ay, t > 0 \\ y(0) &= \phi^0 \in Y^N \end{cases}$$

onde A é um operador descrevendo a dinâmica de N sub-populações de uma população de células dependentes de tamanho. Existe uma distribuição de tamanho estável para o operador A se existe uma N -upla de números complexos $\lambda = (\lambda_1, \dots, \lambda_N)$ e uma N -upla $P^s = (P_1^s, \dots, P_N^s) \in \mathcal{L}(Y^N)$, tais que $\forall \phi^0 \in Y^N$, a solução $y(t; \phi^0)$ de

$$(\text{PCA}) \text{ se escreve como } y(t, \phi^0) = \begin{pmatrix} y_1(t, \phi^0) \\ \vdots \\ y_N(t, \phi^0) \end{pmatrix} \text{ em que para cada } i, \text{ temos } y_i(t; \phi^0) = e^{\lambda_i t} P_i^s(\phi^0) + z_i(t, \phi^0) \text{ com } \lim_{t \rightarrow \infty} e^{-\lambda_i t} z_i(t; \phi^0) = 0.$$

Neste caso, P^s é dita uma *distribuição de tamanho estável* para o operador A .

Observação 1.1 *Um caso particular muito freqüente é aquele onde existe uma N -upla $(y_1^s, \dots, y_N^s) \in Y^N$ tais que para cada $\phi^0 \in Y^N$, existe uma N -upla de constantes $C = C(\phi^0)$ dependendo apenas de ϕ^0 , tal que para cada i , temos $y_i(t; y^0) = e^{\lambda_i t} C_i(\phi^0) y_i^s + z_i(t, y^0)$. Neste caso, $P_i^s(\cdot) = C(\cdot) y_i^s$ ($i = 1, \dots, N$).*

Neste parágrafo é descrito o Corolário 7.2 de Diekmann et al. (1984) e é completado o Corolário 4.4 e os resultados das páginas 152-153 em Vendite (1988), segundo esta definição.

• Caso do Ciclo Celular.

Espectro de $A_{(\rho)}$, $0 < \rho$

Por simplicidade, consideraremos $a \geq \frac{1}{2}$.

O problema que vamos estudar, é o seguinte:

Dada uma função $f \in X$, queremos saber se existe $\lambda \in \mathbb{C}$ e $u \in D_{(\rho)} \setminus \{0\}$ tal que

$$A_{(\rho)}u - \lambda u = f.$$

Devemos achar $u \in D_{(\rho)}$ tal que

$$\begin{aligned} -g(x)u'(x) + \rho k(x)u(2x) - \lambda u(x) &= f(x) & (x \in \Omega_0) \\ -g(x)u'(x) - \lambda u(x) &= f(x) & (x \in \Omega_1) \end{aligned}$$

Para $x \in \Omega_1$, temos

$$u(x) = e^{\lambda(G(\frac{1}{2})-G(x))}u\left(\frac{1}{2}\right) - \int_{\frac{1}{2}}^x e^{\lambda(G(\xi)-G(x))}f(\xi)\frac{d\xi}{g(\xi)}. \quad (1.25)$$

De $a \geq \frac{1}{2}$ temos que para $\xi \in \Omega_0$, $2\xi \geq a \geq \frac{1}{2}$ logo $2\xi \in \Omega_1$ e assim, desta fórmula

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

logo, para $x \in \Omega_0$, a primeira equação pode ser escrita como

$$-g(x)u'(x) - \lambda u(x) = f(x) - \rho k(x)u(2x)$$

com o segundo membro conhecido. Sua solução é

$$\begin{aligned} u(x) &= \rho \int_{a/2}^x e^{\lambda(G(\xi)-G(x))}k(\xi)u(2\xi)\frac{d\xi}{g(\xi)} - \int_{a/2}^x e^{\lambda(G(\xi)-G(x))}f(\xi)\frac{d\xi}{g(\xi)} \\ &= - \int_{a/2}^x e^{\lambda(G(\xi)-G(x))}f(\xi)\frac{d\xi}{g(\xi)} \\ &\quad + \rho \int_{a/2}^x e^{\lambda(G(\xi)-G(x))}k(\xi) \left[e^{\lambda(G(\frac{1}{2})-G(2\xi))}u\left(\frac{1}{2}\right) - \int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda(G(\eta)-G(2\xi))}f(\eta)\frac{d\eta}{g(\eta)} \right] \frac{d\xi}{g(\xi)} \\ &= - \int_{a/2}^x e^{\lambda(G(\xi)-G(x))} \left[f(\xi) + \rho k(\xi) \int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda(G(\eta)-G(2\xi))}f(\eta)\frac{d\eta}{g(\eta)} \right] \frac{d\xi}{g(\xi)} \\ &\quad + \rho u\left(\frac{1}{2}\right) e^{\lambda(G(\frac{1}{2})-G(x))} \int_{a/2}^x e^{\lambda(G(2\xi)-G(\xi))}k(\xi)\frac{d\xi}{g(\xi)}, \end{aligned}$$

onde a expressão $u(2\xi)$ foi usada.

Usando a notação, para $x \in \Omega_0$

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

e

$$\begin{aligned} \zeta_\rho(\lambda, f, x) \\ = \int_{a/2}^x e^{\lambda(G(\xi)-G(x))} \left[f(\xi) + \rho k(\xi) \int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda(G(\eta)-G(2\xi))} f(\eta) \frac{d\eta}{g(\eta)} \right] \frac{d\xi}{g(\xi)} \end{aligned}$$

temos

$$u(x) = \rho u\left(\frac{1}{2}\right) e^{\lambda(G(\frac{1}{2})-G(x))} \pi(\lambda, x) - \zeta_\rho(\lambda, f, x) \quad (x \in \Omega_0) . \quad (1.26)$$

Da continuidade de u em $x = \frac{1}{2}$, vem de (1.25) e (1.26),

$$\begin{aligned} \lim_{x \downarrow \frac{1}{2}} u(x) &= u\left(\frac{1}{2}\right) \\ &= \rho u\left(\frac{1}{2}\right) \pi\left(\lambda, \frac{1}{2}\right) - \zeta_\rho\left(\lambda, f, \frac{1}{2}\right) \\ &= \lim_{x \uparrow \frac{1}{2}} u(x) \end{aligned}$$

ou seja,

$$\left(\rho \pi\left(\lambda, \frac{1}{2}\right) - 1\right) u\left(\frac{1}{2}\right) = \zeta_\rho\left(\lambda, f, \frac{1}{2}\right) .$$

Ainda, com $\pi\left(\lambda, \frac{1}{2}\right) := \pi(\lambda)$ e $\zeta_\rho\left(\lambda, f, \frac{1}{2}\right) := \zeta_\rho(\lambda, f)$

temos

$$(\rho \pi(\lambda) - 1) u\left(\frac{1}{2}\right) = \zeta_\rho(\lambda, f) \quad (1.27)$$

onde, explicitamente

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

e

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

Em (1.27) temos dois casos a considerar:

$$\pi(\lambda) \neq \frac{1}{\rho} \quad \text{ou} \quad \pi(\lambda) = \frac{1}{\rho} .$$

No primeiro caso, $u\left(\frac{1}{2}\right) = \zeta_\rho(\lambda, f)/(\rho\pi(\lambda) - 1) = u_\lambda\left(\frac{1}{2}\right)$ é univocamente determinado e portanto, existe $u \in D_{(\rho)} \setminus \{0\}$ solução do nosso problema:

$$u_\lambda(x) = \begin{cases} u_\lambda\left(\frac{1}{2}\right) e^{\lambda(G(\frac{1}{2})-G(x))} - \int_{1/2}^x e^{\lambda(G(\xi)-G(x))} f(\xi) \frac{d\xi}{g(\xi)} & (x \in \Omega_1) \\ \rho u_\lambda\left(\frac{1}{2}\right) e^{\lambda(G(\frac{1}{2})-G(x))} \pi(\lambda, x) - \zeta_\rho(\lambda, f, x) & (x \in \Omega_0) \end{cases}$$

Como u_λ depende continuamente de f , temos que λ pertence ao conjunto resolvente de $A_{(\rho)}$ e $u_\lambda = (A_{(\rho)} - \lambda I)^{-1} f$.

Vemos explicitamente que $(A_{(\rho)} - \lambda I)^{-1}$ é compacto.

No segundo caso, como $\zeta_\rho(\lambda, f) = 0$ se $f \equiv 0$, a equação (1.27) é satisfeita para $u\left(\frac{1}{2}\right)$ qualquer, logo se $\pi(\lambda) = \frac{1}{\rho}$, com $u\left(\frac{1}{2}\right)$ qualquer, por exemplo $u_\lambda\left(\frac{1}{2}\right) = e^{-\lambda G(\frac{1}{2})}$, temos que

$$u_\lambda(x) = \begin{cases} e^{-\lambda G(x)} & (x \in \Omega_1) \\ \rho e^{-\lambda G(x)} \pi(\lambda, x) & (x \in \Omega_0) \end{cases}$$

satisfaz

$$A_{(\rho)} u_\lambda = \lambda u_\lambda$$

daí, λ é um auto-valor de $A_{(\rho)}$.

Como $\mathbb{C}$ é a reunião disjunta do espectro de $A_{(\rho)}$ e seu conjunto resolvente, temos que o espectro de $A_{(\rho)}$ é pontual:

$$\sigma_P(A_{(\rho)}) = \left\{ \lambda \in \mathbb{C} : \pi(\lambda) = \frac{1}{\rho} \right\}.$$

A equação

$$\pi(\lambda) = \frac{1}{\rho}$$

é denominada *equação característica* de $A_{(\rho)}$.

Sendo $\pi(\lambda)$ analítica, temos que $\sigma_P(A_{(\rho)})$ é um conjunto discreto. Além desse fato, segue-se da compacidade de $T_{(\rho)}(t)$ no caso $g(2x) < 2g(x)$ para

$x \in \Omega_0 = \left[\frac{a}{2}, \frac{1}{2}\right]$, para $t \geq G(1)$, que em cada faixa vertical no plano complexo, existe apenas um número finito de auto-valores de $A_{(\rho)}$.

A posição dos auto-valores de $A_{(\rho)}$ é importante para análise do comportamento assintótico de $T_{(\rho)}(t)$. Com este fim, observa-se que, a restrição de $\pi(\lambda)$ ao eixo real é uma função estritamente decrescente, posto que a função $\xi \mapsto G(\xi) - G(2\xi)$ é estritamente negativa, $\lim_{\lambda \rightarrow -\infty} \pi(\lambda) = +\infty$ e $\lim_{\lambda \rightarrow +\infty} \pi(\lambda) = 0$.

Assim, existe um único real λ_1 satisfazendo $\pi(\lambda_1) = \frac{1}{\rho}$. Além disso, $\lambda_1 > 0$ se $\pi(0) < \frac{1}{\rho}$ e $\lambda_1 \leq 0$ se $\pi(0) \geq \frac{1}{\rho}$.

Lema 1.4 ([Diekmann et al. (1984)]): Se $g(2x) < 2g(x)$, $x \in \Omega_0$ então

$$\forall \lambda \in \sigma_P(A_{(\rho)}), \lambda = \lambda_1 \text{ ou } \operatorname{Re}(\lambda) < \lambda_1.$$

Como, em cada faixa vertical, por exemplo, $\lambda_1 - 1 \leq \operatorname{Re}(\lambda) \leq \lambda_1$, existe apenas um número finito de $\lambda \in \sigma_P(A_{(\rho)})$, nas hipóteses do Lema 1.4, temos:

Corolário 1.4 ([Diekmann et al. (1984)]): “Existe $\varepsilon > 0$ tal que para todo $\lambda \in \sigma_P(A_{(\rho)})$, se $\lambda \neq \lambda_1$, então $\operatorname{Re}(\lambda) \leq \lambda_1 - \varepsilon$. ” Além disso, λ_1 é uma raiz de $\pi(\lambda) = \frac{1}{\rho}$ de multiplicidade 1 posto que $\pi'(\lambda_1) < 0$.

Distribuição de Tamanho Estável para $(PCA)_1$

Suponhamos que $g(2x) < 2g(x)$ para $x \in \Omega_0$. Sendo $u_{\lambda_1} \in D_{(\rho)}$ a auto-função de $A_{(\rho)}$ correspondente a λ_1 , temos que u_{λ_1} é também auto-função de $T_{(\rho)}(t)$ relativa ao auto-valor $e^{\lambda_1 t}$ de $T_{(\rho)}(t)$. Então, de $T_{(\rho)}(t)$ compacto para $t \geq G(1)$ temos que o espectro de $T_{(\rho)}(t)$ é discreto e na verdade $\sigma(T_{(\rho)}(t)) = \sigma_P(T_{(\rho)}(t)) = \{0\} \cup e^{t\sigma(A_{(\rho)})} = \{0\} \cup \{e^{\lambda t} : \lambda \in \sigma(A_{(\rho)})\}$, para $t > 0$. Fixe $t_0 \geq G(1)$. Então, de $|\operatorname{Re}(e^{\lambda t_0})| = |e^{\operatorname{Re}(\lambda)t_0} \cos(\operatorname{Im}(\lambda)t_0)| \leq e^{\operatorname{Re}(\lambda)t_0}$ e do Lema 1.4 temos que $\sigma(T_{(\rho)}(t_0))$ é uma reunião disjunta dos conjuntos

$$\sigma_0^{(\lambda_1)} = \{\mu \in \sigma(T_{(\rho)}(t_0)) : |\operatorname{Re}(\mu)| < e^{\lambda_1 t_0}\}$$

e

$$\sigma_1^{(\lambda_1)} = \{\mu \in \sigma(T_{(\rho)}(t_0)) : |\operatorname{Re}(\mu)| \geq e^{\lambda_1 t_0}\} = \{e^{\lambda_1 t_0}\}.$$

Então, existe uma decomposição de X em soma direta $X = X_1 \oplus X_2$ com $X_1 = PX$, onde P é a projeção espectral associada ao conjunto $\{e^{\lambda_1 t_0}\}$,

$$X_1 = \operatorname{Nucl}(A_{(\rho)} - \lambda_1 Id) = \operatorname{Nucl}(T_{(\rho)}(t_0) - e^{t_0 \lambda_1} Id) = \mathbb{R} \cdot u_{\lambda_1} \text{ e, } T_{(\rho)}(t_0) |_{X_2}$$

é tal que $\|T_{(\rho)}(t_0) |_{X_2}\| < Ke^{\lambda_1 t_0}$, ($K \geq 1$) e daí $\lim_{t \rightarrow \infty} e^{-\lambda_1 t} \|T_{(\rho)}(t) |_{X_2}\| = 0$.

Dada $u_0 \in X$, temos

Observação 1.2

$$T_{(\rho)}(t)u_0 = e^{\lambda_1 t} C_1(u_0)u_{\lambda_1} + T_{(\rho)}(t)(Id - P)u_0 \quad (1.28)$$

onde

$$\lim_{t \rightarrow \infty} e^{-\lambda_1 t} (T_{(\rho)}(t)(Id - P)u_0) = 0. \quad (1.29)$$

Observação 1.3 :

(i) Na discussão acima, fizemos uso da técnica empregada na prova do Teorema 12 em [Schappacher(1983)].

(ii)
$$Pu = \frac{1}{2\pi i} \int_{\Gamma} (\lambda Id - A_{(\rho)})^{-1} u d\lambda \text{ (resíduo no desenvolvimento de Laurent do operador resolvente de } A_{(\rho)}, (\lambda Id - A_{(\rho)})^{-1} = -(A_{(\rho)} - \lambda Id)^{-1} \text{ em torno de } \lambda = \lambda_1)$$

$$= -\frac{1}{\rho} e^{\lambda_1 G(\frac{1}{2})} \frac{\zeta_{\rho}(\lambda_1, u)}{\pi'(\lambda_1)} u_{\lambda_1} := C_1(u) u_{\lambda_1}. \quad (1.30)$$

Aqui, $\Gamma = \partial B$ onde $B = \{\lambda \in \mathbb{C} : |\lambda - \lambda_1| \leq r\}$ intersepta o espectro de $A_{(\rho)}$ apenas em λ_1 , orientada no sentido anti-horário.

Teorema 1.4 ([Diekmann et al.(1984, Corolário 7.4)]): Suponha $g(2x) < 2g(x)$, para $x \in \Omega_0$. Então, o $(PCA)_1$ possui uma distribuição de tamanho estável. Para $\lambda = \lambda_1, u = u_{\lambda_1}$ temos

$$\forall u_0 \in X, T_{(\rho)}(t)u_0 = C_1(u_0)e^{\lambda_1 t}u_{\lambda_1} + o(e^{\lambda_1 t})$$

onde $e^{-\lambda_1 t} o(e^{\lambda_1 t}) \rightarrow 0$ quando $t \rightarrow \infty$, sendo $C_1(u_0) = -\frac{1}{\rho} e^{\lambda_1 G(\frac{1}{2})} \frac{\zeta_{\rho}(\lambda_1, u_0)}{\pi'(\lambda_1)}$ e $o(e^{\lambda_1 t}) = T_{(\rho)}(t)(I - P)u_0$.

• **Caso de Duas Sub-Populações Sensíveis e Resistentes.**

Espectro de $\mathcal{A}_{(\alpha)}$, $0 < \alpha < 1$.

Supomos $a \geq \frac{1}{2}$, neste parágrafo.

Vamos estudar o problema seguinte: Dada $f = \begin{pmatrix} f_1 \\ f_2 \end{pmatrix} \in X^2$, para quais $\lambda \in \mathbb{C}$, existem funções $U = \begin{pmatrix} S \\ R \end{pmatrix} \in D(\mathcal{A}_{(\alpha)})$ satisfazendo $\mathcal{A}_{(\alpha)}U - \lambda U = f$?

Mais explicitamente, vamos resolver o problema

$$\begin{cases} -g(x) \frac{dU}{dx} - \lambda U(x) = f(x) & (x \in \Omega_1) \\ -g(x) \frac{dU}{dx} - \lambda U(x) = f(x) - \begin{pmatrix} (1-\alpha)k(x) & 0 \\ \alpha k(x) & k(x) \end{pmatrix} U(2x) & (x \in \Omega_0). \end{cases}$$

A solução em Ω_1   dada por

$$U(x) = e^{\lambda(G(\frac{1}{2})-G(x))} U\left(\frac{1}{2}\right) - \int_{1/2}^x e^{\lambda(G(\xi)-G(x))} f(\xi) \frac{d\xi}{g(\xi)} \quad (x \in \Omega_1)$$

daí, usando esta expressão e do fato de $x \in \Omega_0 \Rightarrow 2x \in \Omega_1$, temos $U(2x)$ conhecida para $x \in \Omega_0$, logo a solução $U(x)$ em Ω_0  

$$e^{\lambda(G(\frac{a}{2})-G(x))} U\left(\frac{a}{2}\right) - \int_{a/2}^x e^{\lambda(G(\xi)-G(x))} \left[f(\xi) - \begin{pmatrix} (1-\alpha)k(\xi) & 0 \\ \alpha k(\xi) & k(\xi) \end{pmatrix} U(2\xi) \right] \frac{d\xi}{g(\xi)}$$

ou ainda, de $U\left(\frac{a}{2}\right) = 0$,

$$U(x) = - \int_{a/2}^x e^{\lambda(G(\xi)-G(x))} \left[f(\xi) - \begin{pmatrix} (1-\alpha)k(\xi) & 0 \\ \alpha k(\xi) & k(\xi) \end{pmatrix} U(2\xi) \right] \frac{d\xi}{g(\xi)}$$

e de

$$U(2\xi) = e^{\lambda(G(\frac{1}{2})-G(2\xi))} U\left(\frac{1}{2}\right) - \int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda(G(\eta)-G(2\xi))} f(\eta) \frac{d\eta}{g(\eta)}$$

se $\xi \in \Omega_0$, temos

$$\begin{aligned} U(x) &= e^{\lambda(G(\frac{1}{2})-G(x))} \int_{a/2}^x e^{\lambda(G(\xi)-G(2\xi))} \begin{pmatrix} (1-\alpha)k(\xi) & 0 \\ \alpha k(\xi) & k(\xi) \end{pmatrix} U\left(\frac{1}{2}\right) \frac{d\xi}{g(\xi)} \\ &\quad - \int_{a/2}^x e^{\lambda(G(\xi)-G(x))} \left[f(\xi) + \begin{pmatrix} (1-\alpha)k(\xi) & 0 \\ \alpha k(\xi) & k(\xi) \end{pmatrix} \int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda(G(\eta)-G(2\xi))} f(\eta) \frac{d\eta}{g(\eta)} \right] \frac{d\xi}{g(\xi)}. \end{aligned}$$

Ainda, podemos escrever $U(x)$ como

$$\begin{aligned} &e^{\lambda(G(\frac{1}{2})-G(x))} \begin{pmatrix} (1-\alpha) \int_{a/2}^x e^{\lambda(G(\xi)-G(2\xi))} k(\xi) \frac{d\xi}{g(\xi)} & 0 \\ \alpha \int_{a/2}^x e^{\lambda(G(\xi)-G(2\xi))} k(\xi) \frac{d\xi}{g(\xi)} & \int_{a/2}^x e^{\lambda(G(\xi)-G(2\xi))} k(\xi) \frac{d\xi}{g(\xi)} \end{pmatrix} U\left(\frac{1}{2}\right) \\ &\quad - \int_{a/2}^x e^{\lambda(G(\xi)-G(x))} \left[f(\xi) + \begin{pmatrix} (1-\alpha)k(\xi) & 0 \\ \alpha k(\xi) & k(\xi) \end{pmatrix} \int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda(G(\eta)-G(2\xi))} f(\eta) \frac{d\eta}{g(\eta)} \right] \frac{d\xi}{g(\xi)}. \end{aligned}$$

De forma mais simplificada, temos

$$U(x) = e^{\lambda(G(\frac{1}{2})-G(x))} \hat{\pi}(\lambda, x) U\left(\frac{1}{2}\right) - \hat{\zeta}(\lambda, f, x) \quad \text{para } x \in \Omega_0$$

onde

$$\hat{\pi}(\lambda, x) = \begin{pmatrix} (1 - \alpha)\pi(\lambda, x) & 0 \\ \alpha\pi(\lambda, x) & \pi(\lambda, x) \end{pmatrix} \quad (x \in \Omega_0).$$

A continuidade de U em $x = \frac{1}{2}$ requer

$$\lim_{\substack{x \in \Omega_1 \\ x \downarrow \frac{1}{2}}} U(x) = U\left(\frac{1}{2}\right) = \hat{\pi}\left(\lambda, \frac{1}{2}\right) U\left(\frac{1}{2}\right) - \hat{\zeta}\left(\lambda, f, \frac{1}{2}\right) = \lim_{\substack{x \in \Omega_0 \\ x \uparrow \frac{1}{2}}} U(x)$$

ou seja,

$$\left(\hat{\pi}\left(\lambda, \frac{1}{2}\right) - Id\right)U\left(\frac{1}{2}\right) = \hat{\zeta}\left(\lambda, f, \frac{1}{2}\right).$$

temos dois casos a considerar:

(a) $\hat{\pi}\left(\lambda, \frac{1}{2}\right) - Id$ não singular.

(b) $\hat{\pi}\left(\lambda, \frac{1}{2}\right) - Id$ singular.

Em (a), temos que

$$U_\lambda\left(\frac{1}{2}\right) := U\left(\frac{1}{2}\right) = \left(\hat{\pi}\left(\lambda, \frac{1}{2}\right) - Id\right)^{-1} \hat{\zeta}\left(\lambda, f, \frac{1}{2}\right)$$

e a função $U_\lambda(x) := U(x)$ correspondente é,

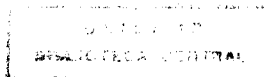
$$U_\lambda(x) = \begin{cases} e^{\lambda(G(\frac{1}{2}) - G(x))} U_\lambda\left(\frac{1}{2}\right) - \int_{1/2}^x e^{\lambda(G(\xi) - G(x))} f(\xi) \frac{d\xi}{g(\xi)} & (x \in \Omega_1) \\ e^{\lambda(G(\frac{1}{2}) - G(x))} \hat{\pi}(\lambda, x) U_\lambda\left(\frac{1}{2}\right) - \hat{\zeta}(\lambda, f, x) & (x \in \Omega_0) \end{cases}$$

Note que, para cada $\lambda \in \mathbb{C}$ para o qual existe $\left(\hat{\pi}(\lambda, \frac{1}{2}) - Id\right)^{-1}$, a correspondência $f \in X^2 \rightarrow U_\lambda \in D(\mathcal{A}_{(\alpha)})$ depende continuamente de f e define o operador resolvente $(\lambda Id - \mathcal{A}_{(\alpha)})^{-1}$ de $\mathcal{A}_{(\alpha)}$. Assim, $\lambda \in \rho(\mathcal{A}_{(\alpha)}) \Leftrightarrow \left(\hat{\pi}(\lambda, \frac{1}{2}) - Id\right)^{-1}$ existe, onde $\rho(\mathcal{A}_{(\alpha)})$ é o conjunto resolvente de $\mathcal{A}_{(\alpha)}$.

Em (b), $\det\left(\hat{\pi}(\lambda, \frac{1}{2}) - Id\right) = 0$. Notando que $f = 0$ implica $\hat{\zeta}(\lambda, f, x) \equiv 0$, vemos que com $U_\lambda\left(\frac{1}{2}\right)$ qualquer no núcleo de $\hat{\pi}(\lambda, \frac{1}{2}) - Id$, a função

$$U_\lambda(x) = \begin{cases} e^{\lambda(G(\frac{1}{2}) - G(x))} U_\lambda\left(\frac{1}{2}\right) & (x \in \Omega_1) \\ e^{\lambda(G(\frac{1}{2}) - G(x))} \hat{\pi}(\lambda, x) U_\lambda\left(\frac{1}{2}\right) & (x \in \Omega_0) \end{cases}$$

satisfaz, $\mathcal{A}_{(\alpha)} U_\lambda = \lambda U_\lambda$, portanto $\lambda \in \sigma(\mathcal{A}_{(\alpha)}) = \sigma_P(\mathcal{A}_{(\alpha)})$.



Nota 1.1

$$\lambda \in \sigma(\mathcal{A}_{(\alpha)}) \Leftrightarrow 1 \in \sigma\left(\hat{\pi}\left(\lambda, \frac{1}{2}\right)\right)$$

Assim,

$$\lambda \in \sigma(\mathcal{A}_{(\alpha)}) \Leftrightarrow ((1 - \alpha)\pi(\lambda) - 1)(\pi(\lambda) - 1) = 0 \text{ (equação característica de } \mathcal{A}_{(\alpha)})$$

Temos

$$\sigma(\mathcal{A}_{(\alpha)}) = \sigma_P(\mathcal{A}_{(\alpha)}) = \left\{ \lambda \in \mathbb{C} : \pi(\lambda) = \frac{1}{1 - \alpha} \right\} \cup \{ \lambda \in \mathbb{C} : \pi(\lambda) = 1 \}.$$

Como $\pi(\lambda)$ restrita ao eixo real é estritamente decrescente, existem únicos reais λ_1 e λ_2 tais que $\pi(\lambda_1) = \frac{1}{1 - \alpha}$ e $\pi(\lambda_2) = 1$ e além disso, de $\frac{1}{1 - \alpha} > 1$, temos $\lambda_1 < \lambda_2$.

Mas, se $g(2x) < 2g(x)$ ($x \in \Omega_0$) temos $e^{t\mathcal{A}_{(\alpha)}}$ é compacto se $t \geq G(1)$. Logo,

$$(a) \text{ Se } \pi(\lambda) = \frac{1}{1 - \alpha} \text{ e } \lambda \neq \lambda_1, \text{ então } \operatorname{Re}(\lambda) < \lambda_1.$$

$$(b) \text{ Se } \pi(\lambda) = 1 \text{ e } \lambda \neq \lambda_2, \text{ então } \operatorname{Re}(\lambda) < \lambda_2.$$

Note que se $\lambda = \lambda_2$, $U_{\lambda_2}\left(\frac{1}{2}\right)$ é dado por

$$\begin{aligned} \left(\hat{\pi}\left(\lambda_2, \frac{1}{2}\right) - Id\right) U_{\lambda_2}\left(\frac{1}{2}\right) &= \begin{pmatrix} (1 - \alpha)\pi(\lambda_2) - 1 & 0 \\ \alpha\pi(\lambda_2) & \pi(\lambda_2) - 1 \end{pmatrix} U_{\lambda_2}\left(\frac{1}{2}\right) \\ &= \begin{pmatrix} (1 - \alpha)\pi(\lambda_2) - 1 & 0 \\ \alpha\pi(\lambda_2) & \pi(\lambda_2) - 1 \end{pmatrix} U_{\lambda_2}\left(\frac{1}{2}\right) = \begin{pmatrix} \alpha & 0 \\ \alpha & 0 \end{pmatrix} U_{\lambda_2}\left(\frac{1}{2}\right) = 0 \end{aligned}$$

pois $\pi(\lambda_2) = 1$. Daí, $U_{\lambda_2}\left(\frac{1}{2}\right) = \begin{pmatrix} 0 \\ c \end{pmatrix}$, $c \in \mathbb{R}$, portanto com $U_{\lambda_2}\left(\frac{1}{2}\right) = \begin{pmatrix} 0 \\ e^{-\lambda_2 G(\frac{1}{2})} \end{pmatrix}$,

$$\text{temos } U_{\lambda_2}(x) = \begin{pmatrix} 0 \\ R_{\lambda_2}(x) \end{pmatrix} \text{ e } R_{\lambda_2}(x) = \begin{cases} e^{-\lambda_2 G(x)} & (x \in \Omega_1) \\ e^{-\lambda_2 G(x)} \pi(\lambda_2, x) & (x \in \Omega_0). \end{cases}$$

Distribuição de Tamanho Estável para (PCA)₂

Existe uma decomposição de X^2 na forma,

$$\begin{aligned} X^2 &= \operatorname{Nucl}(\mathcal{A}_{(\alpha)} - \lambda_2 Id) \oplus \operatorname{Im}(\mathcal{A}_{(\alpha)} - \lambda_2 Id) \\ &= \mathbb{R} \cdot \{U_{\lambda_2}\} \oplus \operatorname{Im}(\mathcal{A}_{(\alpha)} - \lambda_2 Id) = \hat{P}X^2 \oplus (Id - \hat{P})X^2, \end{aligned}$$

onde $\hat{P}U = \frac{1}{2\pi i} \left(\int_{\Gamma} (\lambda Id - \mathcal{A}_{(\alpha)})^{-1} d\lambda \right) U$, sendo que $\Gamma = \partial B$ com $B = \{\lambda \in \mathbb{C} : |\lambda - \lambda_2| \leq r\}$ ($r > 0$), é orientada no sentido anti-horário, e intercepta $\sigma(\mathcal{A}_{(\alpha)})$ apenas em λ_2 .

Assim, dado $U^0 \in X^2$, podemos escrever $e^{t\mathcal{A}_{(\alpha)}}U_0 = e^{t\mathcal{A}_{(\alpha)}}\hat{P}U^0 + e^{t\mathcal{A}_{(\alpha)}}(Id - \hat{P})U^0 = e^{\lambda_2 t}\hat{P}U^0 + e^{t\mathcal{A}_{(\alpha)}}(Id - \hat{P})U^0$ com $\lim_{t \rightarrow \infty} e^{-\lambda_2 t}(e^{t\mathcal{A}_{(\alpha)}}(Id - \hat{P})U^0) = 0$.

Observamos que para $\lambda \in \Gamma$,

$$\begin{aligned} U_{\lambda} \left(\frac{1}{2} \right) &= \left(\hat{\pi}(\lambda, \frac{1}{2}) - Id \right)^{-1} \hat{\zeta} \left(\lambda, f, \frac{1}{2} \right) \\ &= \begin{pmatrix} \hat{\zeta}_1 \left(\lambda, f, \frac{1}{2} \right) / ((1 - \alpha)\pi(\lambda) - 1) \\ \left(\hat{\zeta}_2 \left(\lambda, f, \frac{1}{2} \right) - \frac{\alpha\pi(\lambda)\hat{\zeta}_1 \left(\lambda, f, \frac{1}{2} \right)}{(1 - \alpha)\pi(\lambda) - 1} \right) / (\pi(\lambda) - 1) \end{pmatrix} \end{aligned}$$

onde $\hat{\zeta} = \begin{pmatrix} \hat{\zeta}_1 \\ \hat{\zeta}_2 \end{pmatrix}$, $f = \begin{pmatrix} f_1 \\ f_2 \end{pmatrix}$,

$$\begin{aligned} \hat{\zeta}_1 \left(\lambda, f, \frac{1}{2} \right) &= \int_{a/2}^{1/2} e^{\lambda(G(\xi) - G(\frac{1}{2}))} \left[f_1(\xi) + (1 - \alpha)k(\xi) \int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda(G(\eta) - G(2\xi))} f_1(\eta) \frac{d\eta}{g(\eta)} \right] \frac{d\xi}{g(\xi)} \\ \hat{\zeta}_2 \left(\lambda, f, \frac{1}{2} \right) &= \int_{a/2}^{1/2} e^{\lambda(G(\xi) - G(\frac{1}{2}))} \left[\frac{f_2(\xi) + \alpha k(\xi) \int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda(G(\eta) - G(2\xi))} f_1(\eta) \frac{d\eta}{g(\eta)}}{+ k(\xi) \int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda(G(\eta) - G(2\xi))} f_2(\eta) \frac{d\eta}{g(\eta)}} \right] \frac{d\xi}{g(\xi)}. \end{aligned}$$

Do desenvolvimento de Laurent para $(\lambda Id - \mathcal{A}_{(\alpha)})^{-1}$ em torno de λ_2 , temos

$$\hat{P}U = \left\{ \frac{-e^{\lambda_2 G(\frac{1}{2})}}{\pi'(\lambda_2)} \left[\hat{\zeta}_1(\lambda_2, U_1, \frac{1}{2}) + \hat{\zeta}_2(\lambda_2, U, \frac{1}{2}) \right] \right\} \begin{pmatrix} 0 \\ R_{\lambda_2} \end{pmatrix}$$

ou ainda denotando o coeficiente por $C_2(U)$, temos $\hat{P}U = \begin{pmatrix} 0 \\ C_2(U)R_{\lambda_2} \end{pmatrix}$ e daí,

$$(Id - \hat{P})U = \begin{pmatrix} U_1 \\ U_2 - C_2(U)R_{\lambda_2} \end{pmatrix},$$

logo de (1.15)

$$\begin{aligned} e^{t\mathcal{A}_{(\alpha)}}U^0 &= \begin{pmatrix} e^{t\mathcal{A}_{(1-\alpha)}} & 0 \\ e^{t\mathcal{A}_{(1)}} - e^{t\mathcal{A}_{(1-\alpha)}} & e^{t\mathcal{A}_{(1)}} \end{pmatrix} \left\{ \begin{pmatrix} 0 \\ C_2(U^0)R_{\lambda_2} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} U_1^0 \\ U_2^0 - C_2(U^0)R_{\lambda_2} \end{pmatrix} \right\} \\ &= e^{\lambda_2 t} \begin{pmatrix} 0 \\ C_2(U^0)R_{\lambda_2} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} e^{t\mathcal{A}_{(1-\alpha)}}U_1^0 \\ (e^{t\mathcal{A}_{(1)}} - e^{t\mathcal{A}_{(1-\alpha)}})U_1^0 + e^{t\mathcal{A}_{(1)}}(U_2^0 - C_2(U^0)R_{\lambda_2}) \end{pmatrix} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= \begin{pmatrix} 0 \\ e^{\lambda_2 t} C_2(U^0) R_{\lambda_2} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} e^{tA_{(1-\alpha)}} U_1^0 \\ 0 \end{pmatrix} \\
&+ \begin{pmatrix} 0 \\ (e^{tA_{(1)}} - e^{tA_{(1-\alpha)}}) U_1^0 + e^{tA_{(1)}} (U_2^0 - C_2(U^0) R_{\lambda_2}) \end{pmatrix}
\end{aligned}$$

onde em particular,

$$e^{-\lambda_2 t} \left\{ (e^{tA_{(1)}} - e^{tA_{(1-\alpha)}}) U_1^0 + e^{tA_{(1)}} (U_2^0 - C_2(U^0) R_{\lambda_2}) \right\} \rightarrow 0 (t \rightarrow \infty). \quad (1.31)$$

Mas, de (1.28)–(1.30), com $\rho = 1 - \alpha$,

$$e^{tA_{(1-\alpha)}} U_1^0 = e^{\lambda_1 t} C_1(U_1^0) S_{\lambda_1} + e^{tA_{(1-\alpha)}} (Id - P) U_1^0$$

com

$$e^{-\lambda_1 t} (e^{tA_{(1-\alpha)}} (Id - P) U_1^0) \rightarrow 0 \text{ quando } t \rightarrow \infty \quad (1.32)$$

onde

$$C_1(U_1^0) = \frac{-e^{\lambda_1 G(\frac{1}{2})} \hat{\zeta}_1 \left(\lambda_1, U_1^0, \frac{1}{2} \right)}{(1 - \alpha) \pi'(\lambda_1)} e S_{\lambda_1}(x) = \begin{cases} e^{-\lambda_1 G(x)} & (x \in \Omega_1) \\ (1 - \alpha) e^{-\lambda_1 G(x)} \pi(\lambda_1, x) & (x \in \Omega_0) \end{cases}.$$

Então, temos com $C_1(U^0) = C_1(U_1^0)$,

$$\begin{aligned}
e^{tA_{(\alpha)}} U^0 &= \begin{pmatrix} 0 \\ e^{\lambda_2 t} C_2(U^0) R_{\lambda_2} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} e^{\lambda_1 t} C_1(U^0) S_{\lambda_1} \\ 0 \end{pmatrix} \\
&+ \begin{pmatrix} e^{tA_{(1-\alpha)}} (I - P) U_1^0 \\ (e^{tA_{(1)}} - e^{tA_{(1-\alpha)}}) U_1^0 + e^{tA_{(1)}} (U_2^0 - C_2(U^0) R_{\lambda_2}) \end{pmatrix}.
\end{aligned}$$

Logo, de (1.31) e (1.32)

$$S(t; U^0) = e^{\lambda_1 t} C_1(U^0) S_{\lambda_1} + o(e^{\lambda_1 t}) \text{ quando } t \rightarrow \infty \quad (1.33)$$

$$R(t; U^0) = e^{\lambda_2 t} C_2(U^0) R_{\lambda_2} + o(e^{\lambda_2 t}) \text{ quando } t \rightarrow \infty. \quad (1.34)$$

Neste caso vemos que as taxas de crescimento são distintas para cada sub-população, e isto completa o Corolário 4.4 em Vendite(1988), no caso pré-tratamento.

- **Caso de Quatro Sub-Populações: Sensíveis (s) e Resistentes (r_1), (r_2) e (r_d).**

O Espectro de $\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}$

Supomos $0 < \alpha_1 \leq \alpha_2 < \alpha_1 + \alpha_2 < 1$.

O operador $\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}$ pode ser escrito para $U = \begin{pmatrix} S \\ R_1 \\ R_2 \\ R_d \end{pmatrix}$ em $D(\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2})$ na forma

$$(\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2} U)(x) = \begin{cases} -g(x)U'(x) + M(x)U(2x) & (x \in \Omega_0) \\ -g(x)U'(x) & (x \in \Omega_1) \end{cases}$$

onde para $x \in \Omega_0$,

$$M(x) = \begin{pmatrix} (1 - \alpha_1 - \alpha_2)k(x) & 0 & 0 & 0 \\ \alpha_1 k(x) & (1 - \alpha_2)k(x) & 0 & 0 \\ \alpha_2 k(x) & 0 & (1 - \alpha_1)k(x) & 0 \\ 0 & \alpha_2 k(x) & \alpha_1 k(x) & k(x) \end{pmatrix}.$$

Vamos estudar o problema: Dada $f \in X^4$, para quais $\lambda \in \mathbb{C}$, existe $U = U_\lambda \in D(\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2})$ tal que $\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2} U - \lambda U = f$?

Consideramos o caso $a \geq \frac{1}{2}$, neste parágrafo. Resolvemos então em Ω_1 , $-g(x)U'(x) - \lambda U(x) = f(x)$ cuja solução é

$$U(x) = e^{\lambda(G(\frac{1}{2}) - G(x))} U\left(\frac{1}{2}\right) - \int_{1/2}^x e^{\lambda(G(\xi) - G(x))} f(\xi) \frac{d\xi}{g(\xi)} \quad (x \in \Omega_1).$$

Em Ω_0 , temos que resolver $-g(x)U'(x) - \lambda U(x) = f(x) - M(x)U(2x)$ onde $U(2x)$ é conhecida para $x \in \Omega_0$, pois sendo $a \geq \frac{1}{2}$, $2x \in \Omega_1$. Usando $U\left(\frac{a}{2}\right) = 0$, temos

$$U(x) = - \int_{a/2}^x e^{\lambda(G(\xi) - G(x))} (f(\xi) - M(\xi)U(2\xi)) \frac{d\xi}{g(\xi)},$$

para $x \in \Omega_0$.

Usando nesta fórmula a expressão para $U(2\xi)$, $2\xi \in \Omega_1$, temos

$$U(x) = e^{\lambda(G(\frac{1}{2}) - G(x))} \hat{\pi}_M(\lambda, x) U\left(\frac{1}{2}\right) - \hat{\zeta}_M(\lambda, f, x) \quad (x \in \Omega_0)$$

onde

$$\hat{\pi}_M(\lambda, x) = \begin{pmatrix} (1 - \alpha_1 - \alpha_2)\pi(\lambda, x) & 0 & 0 & 0 \\ \alpha_1 \pi(\lambda, x) & (1 - \alpha_2)\pi(\lambda, x) & 0 & 0 \\ \alpha_2 \pi(\lambda, x) & 0 & (1 - \alpha_1)\pi(\lambda, x) & 0 \\ 0 & \alpha_2 \pi(\lambda, x) & \alpha_1 \pi(\lambda, x) & \pi(\lambda, x) \end{pmatrix}$$

com

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

$$\hat{\zeta}_M(\lambda, f, x) = \int_{a/2}^x e^{\lambda(G(\xi)-G(x))} \left[f(\xi) + M(\xi) \left(\int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda(G(\eta)-G(2\xi))} \frac{f(\eta)}{g(\eta)} d\eta \right) \right] \frac{d\xi}{g(\xi)} \quad (x \in \Omega_0).$$

Notação 1.2 Usaremos por simplicidade:

$$\hat{\pi}_M\left(\lambda, \frac{1}{2}\right) = \hat{\pi}_M(\lambda), \quad \pi\left(\lambda, \frac{1}{2}\right) = \pi(\lambda) \quad e \quad \hat{\zeta}_M\left(\lambda, f, \frac{1}{2}\right) = \hat{\zeta}_M(\lambda, f).$$

Da continuidade de $U(x)$ em $x = \frac{1}{2}$, vem

$$U\left(\frac{1}{2}\right) = \hat{\pi}_M(\lambda)U\left(\frac{1}{2}\right) - \hat{\zeta}_M(\lambda, f) \quad \text{ou} \quad (\hat{\pi}_M(\lambda) - Id)U\left(\frac{1}{2}\right) = \hat{\zeta}_M(\lambda, f).$$

Temos dois casos a considerar:

- (a) $(\hat{\pi}_M(\lambda) - Id)^{-1}$ existe.
- (b) $(\hat{\pi}_M(\lambda) - Id)^{-1}$ não existe.

Explicitamente, $\hat{\pi}_M(\lambda) - Id$ se escreve como

$$\begin{pmatrix} (1 - \alpha_1 - \alpha_2)\pi(\lambda) - 1 & 0 & 0 & 0 \\ \alpha_1\pi(\lambda) & (1 - \alpha_2)\pi(\lambda) - 1 & 0 & 0 \\ \alpha_2\pi(\lambda) & 0 & (1 - \alpha_1)\pi(\lambda) - 1 & 0 \\ 0 & \alpha_2\pi(\lambda) & \alpha_1\pi(\lambda) & \pi(\lambda) - 1 \end{pmatrix}.$$

No caso (a), temos

$$U_\lambda\left(\frac{1}{2}\right) = (\hat{\pi}_M(\lambda) - Id)^{-1} \hat{\zeta}_M(\lambda, f)$$

e daí

$$U_\lambda(x) = [(\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2} - \lambda Id)^{-1} f](x)$$

$$= \begin{cases} e^{\lambda(G(\frac{1}{2})-G(x))} U_\lambda\left(\frac{1}{2}\right) - \int_{1/2}^x e^{\lambda(G(\xi)-G(x))} f(\xi) \frac{d\xi}{g(\xi)} & (x \in \Omega_1) \\ e^{\lambda(G(\frac{1}{2})-G(x))} \hat{\pi}_M(\lambda, x) U_\lambda\left(\frac{1}{2}\right) - \hat{\zeta}_M(\lambda, f, x) & (x \in \Omega_0) \end{cases}.$$

Assim, $\lambda \in \rho(\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}) \Leftrightarrow \det(\hat{\pi}_M(\lambda) - Id) \neq 0$.

No caso (b), vemos que com $f = 0$, $\hat{\zeta}_M(\lambda, f) \equiv 0$ e a equação $(\hat{\pi}_M(\lambda) - Id)U\left(\frac{1}{2}\right) = 0$ possui solução $U_\lambda\left(\frac{1}{2}\right)$ não trivial, isto é, se $\det(\hat{\pi}_M(\lambda) - Id) = 0$, ou equivalentemente,

$$\pi(\lambda) = \frac{1}{1 - \alpha_1 - \alpha_2}, \pi(\lambda) = \frac{1}{1 - \alpha_1}, \pi(\lambda) = \frac{1}{1 - \alpha_2} \text{ ou } \pi(\lambda) = 1$$

temos que, a função

$$U_\lambda(x) = \begin{cases} e^{\lambda(G(\frac{1}{2}) - G(x))} U_\lambda\left(\frac{1}{2}\right) & (x \in \Omega_1) \\ e^{\lambda(G(\frac{1}{2}) - G(x))} \hat{\pi}_M(\lambda, x) U_\lambda\left(\frac{1}{2}\right) & (x \in \Omega_0) \end{cases}$$

é uma auto-função de $\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}$ relativa ao auto-valor λ . O espectro de $\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}$ é então uma reunião finita de zeros de funções analíticas, portanto, é um conjunto discreto, além disso, seu espectro é puramente pontual:

$$\sigma_P(\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}) = \sigma(\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}).$$

É imediato se verificar que o resolvente de $\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}$ é compacto para cada $\lambda \in \rho(\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2})$ o qual é constituído pelos $\lambda \in \mathbb{C}$ tais que $\det(\hat{\pi}_M(\lambda) - Id) \neq 0$. Como $\pi(\lambda)$ restrita à $\mathbb{R}$ é estritamente decrescente, $\lim_{\lambda \rightarrow -\infty} \pi(\lambda) = +\infty$ e $\lim_{\lambda \rightarrow +\infty} \pi(\lambda) = 0$, existem reais únicos

$\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4$ satisfazendo $\pi(\lambda_4) = 1$, $\pi(\lambda_3) = \frac{1}{1 - \alpha_1}$, $\pi(\lambda_2) = \frac{1}{1 - \alpha_2}$ e $\pi(\lambda_1) = \frac{1}{1 - \alpha_1 - \alpha_2}$. Como $1 < \frac{1}{1 - \alpha_1} \leq \frac{1}{1 - \alpha_2} < \frac{1}{1 - \alpha_1 - \alpha_2}$ temos $\lambda_1 < \lambda_2 \leq \lambda_3 < \lambda_4$.

Lema 1.5 ([Vendite (1988)]): *Seja $\lambda_0 \in \mathbb{R}$. Então,*

- (i) *Se $\lambda \in \mathbb{C}$ e $\pi(\lambda) = \pi(\lambda_0)$, então $\operatorname{Re}(\lambda) \leq \lambda_0$.*
- (ii) *Se $g(2x) < 2g(x)$ ($x \in \Omega_0$), então se $\lambda \in \mathbb{C}$ e $\pi(\lambda) = \pi(\lambda_0)$, tem-se $\lambda = \lambda_0$ ou $\operatorname{Re}(\lambda) < \lambda_0$.*

Suponha $0 < \alpha_1 < \alpha_2 < \alpha_1 + \alpha_2 < 1$.

Distribuição de Tamanho Estável para $(PCA)_3$

Teorema 1.5 *Se $g(2x) < 2g(x)$ para $x \in \Omega_0$, existem $S_{\lambda_1}, R_{1\lambda_2}, R_{2\lambda_3}, R_{d\lambda_4} \in X$ tais que, para toda $U^0 \in X^4$, podemos escrever*

$$e^{t\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}} U^0 = \begin{pmatrix} e^{\lambda_1 t} C_1(U^0) S_{\lambda_1} \\ e^{\lambda_2 t} C_2(U^0) R_{1\lambda_2} \\ e^{\lambda_3 t} C_3(U^0) R_{2\lambda_3} \\ e^{\lambda_4 t} C_4(U^0) R_{d\lambda_4} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} z_1(t, U^0) \\ z_2(t, U^0) \\ z_3(t, U^0) \\ z_4(t, U^0) \end{pmatrix}$$

onde $C_i(U^0)$ é uma constante que depende apenas de U^0 e, $\lim_{t \rightarrow \infty} e^{-\lambda_i t} z_i(t, U^0) = 0$, para $i = 1, 2, 3, 4$.

Este teorema completa os resultados das páginas 152 e 153 de Vendite (1988).

Do Lema 1.5, temos que para todo $\lambda \in \sigma(\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2})$, se $\lambda \neq \lambda_4$, então $R_e(\lambda) < \lambda_4$. Daí, como $e^{t\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}}$ é compacto e λ_4 é um pólo de ordem 1 do resolvente $(\lambda Id - \mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2})^{-1}$, existe a decomposição de X^4 em soma direta

$$X^4 = Nucl(\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2} - \lambda_4 Id) \oplus Im(\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2} - \lambda_4 Id) = \mathbf{R} \cdot \{U_{\lambda_4}\} \oplus Im(\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2} - \lambda_4 Id)$$

onde

$$U_{\lambda_4}(x) = \begin{cases} e^{-\lambda_4 G(x)} \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} & (x \in \Omega_1) \\ e^{-\lambda_4 G(x)} \hat{\pi}_M(\lambda_4, x) \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} & (x \in \Omega_0) \end{cases}$$

ou ainda,

$$U_{\lambda_4}(x) = R_{d\lambda_4}(x) \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} \text{ com } R_{d\lambda_4}(x) = \begin{cases} e^{-\lambda_4 G(x)} & (x \in \Omega_1) \\ e^{-\lambda_4 G(x)} \pi(\lambda_4, x) & (x \in \Omega_0) \end{cases}$$

posto que

$$(\hat{\pi}_M(\lambda_4) - Id) = \begin{pmatrix} -(\alpha_1 + \alpha_2) & 0 & 0 & 0 \\ \alpha_1 & -\alpha_2 & 0 & 0 \\ \alpha_2 & 0 & -\alpha_1 & 0 \\ 0 & \alpha_2 & \alpha_1 & 0 \end{pmatrix}.$$

Portanto, de $(\hat{\pi}_M(\lambda_4) - Id)U_{\lambda_4} \begin{pmatrix} 1 \\ 2 \end{pmatrix} = 0$ vem $U_{\lambda_4} \begin{pmatrix} 1 \\ 2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ c \end{pmatrix}$.

Além disso,

$$\|e^{t\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}}|_{Im(\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2} - \lambda_4 Id)}\| < Ke^{(\lambda_4 - \delta)t} \quad (t \geq 0)$$

para algum $\delta > 0$ e algum $K \geq 1$.

Assim, dado $U^0 \in X^4$, U^0 é decomposto na forma

$$U^0 = C_4(U^0)R_{d\lambda_4} \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} + (Id - \hat{P})U^0,$$

onde $\hat{P}$ denota a projeção sobre $Nucl(\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2} - \lambda_4 Id)$.

Dai,

$$e^{t\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}} U^0 = C_4(U^0)e^{t\lambda_4} R_{d\lambda_4} \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} + e^{t\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}} (Id - \hat{P})U^0$$

com

$$\lim_{t \rightarrow \infty} e^{-\lambda_4 t} (e^{t\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}} (Id - \hat{P})U^0) = 0.$$

Observamos que

$$(Id - \hat{P})U^0 = \begin{pmatrix} U_1^0 \\ U_2^0 \\ U_3^0 \\ U_4^0 - C_4(U^0)R_{d\lambda_4} \end{pmatrix}.$$

Em particular, a quarta componente de $e^{t\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}} (Id - \hat{P})U^0$ também satisfaz

$$\lim_{t \rightarrow \infty} e^{-\lambda_4 t} ([e^{t\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}} (Id - \hat{P})U^0]_4) = 0.$$

Denotemos por $e^{t\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}^{(3)}}$ o operador linear limitado de X^3 dado pela submatriz principal de terceira ordem de $e^{t\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}}$. Então,

$$\begin{aligned} e^{t\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}} (Id - \hat{P})U^0 &= \begin{pmatrix} e^{t\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}^{(3)}} \begin{pmatrix} U_1^0 \\ U_2^0 \\ U_3^0 \end{pmatrix} \\ [e^{t\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}} (Id - \hat{P})U^0]_4 \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} e^{t\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}^{(3)}} \begin{pmatrix} U_1^0 \\ U_2^0 \\ U_3^0 \end{pmatrix} \\ 0 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ [e^{t\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}} (Id - \hat{P})U^0]_4 \end{pmatrix}. \end{aligned}$$

Assim, podemos escrever $e^{t\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}} U^0$ igual a

$$e^{\lambda_4 t} C_4(U^0) R_{d\lambda_4} \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ [e^{t\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}} (Id - \hat{P}) U^0]_4 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} e^{t\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}^{(3)}} \begin{pmatrix} U_1^0 \\ U_2^0 \\ U_3^0 \end{pmatrix} \\ 0 \end{pmatrix}.$$

$\{e^{t\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}^{(3)}}, t \geq 0\}$ é gerado pelo operador $\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}^{(3)} : X^3 \rightarrow X^3$ onde

$$D(\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}^{(3)}) = \left\{ \begin{pmatrix} S \\ R_1 \\ R_2 \end{pmatrix} \in X^3 : \begin{pmatrix} S \\ R_1 \\ R_2 \\ R_d \end{pmatrix} \in D(\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}) \right\}$$

$$\left(\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}^{(3)} \begin{pmatrix} S \\ R_1 \\ R_2 \end{pmatrix} \right) (x) = \begin{cases} -g(x) \begin{pmatrix} S \\ R_1 \\ R_2 \end{pmatrix}' (x) & (x \in \Omega_1) \\ -g(x) \begin{pmatrix} S \\ R_1 \\ R_2 \end{pmatrix}' (x) + M^{(3)}(x) \begin{pmatrix} S \\ R_1 \\ R_2 \end{pmatrix} (2x) & (x \in \Omega_0) \end{cases}$$

$M^{(3)}$ é a sub-matriz principal de M de ordem 3.

Desprezando a quarta componente nas fórmulas obtidas para o espectro de $\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}$ temos que λ_3 é o auto-valor estritamente dominante de $\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}^{(3)}$ e portanto

$$e^{t\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}^{(3)}} \begin{pmatrix} U_1^0 \\ U_2^0 \\ U_3^0 \end{pmatrix} = e^{\lambda_3 t} C_3(U^0) R_{2\lambda_3} \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} + e^{t\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}^{(3)}} \begin{pmatrix} U_1^0 \\ U_2^0 \\ U_3^0 - C_3(U^0) R_{2\lambda_3} \end{pmatrix}$$

com

$$\lim_{t \rightarrow \infty} e^{-\lambda_3 t} e^{t\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}^{(3)}} \begin{pmatrix} U_1^0 \\ U_2^0 \\ U_3^0 - C_3(U^0) R_{2\lambda_3} \end{pmatrix} = 0.$$

Temos, analogamente,

$$e^{t\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}^{(3)}} \begin{pmatrix} U_1^0 \\ U_2^0 \\ U_3^0 - C_3(U^0) R_{2\lambda_3} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} e^{t\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}^{(2)}} \begin{pmatrix} U_1^0 \\ U_2^0 \end{pmatrix} \\ \left[e^{t\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}^{(3)}} \begin{pmatrix} U_1^0 \\ U_2^0 \\ U_3^0 - C_3(U^0) R_{2\lambda_3} \end{pmatrix} \right]_3 \end{pmatrix}$$

onde $\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}^{(2)}$ é a submatriz principal de $\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}$ de ordem 2, e $\{e^{t\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}^{(2)}}\}_{t \geq 0}$ é o semigrupo gerado por $\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}^{(2)}$ e, em particular,

$$\lim_{t \rightarrow \infty} e^{-\lambda_3 t} \underbrace{\left(\left[e^{t\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}^{(3)}} \begin{pmatrix} U_1^0 \\ U_2^0 \\ U_3^0 - C_3(U^0)R_{2\lambda_3} \end{pmatrix} \right]_3 \right)}_{\text{terceira coordenada de } e^{t\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}^{(3)}} \begin{pmatrix} U_1^0 \\ U_2^0 \\ U_3^0 \end{pmatrix}} = 0$$

Novamente, $e^{t\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}} U^0$ se escreve na seguinte forma:

$$\begin{aligned} & e^{\lambda_4 t} C_4(U^0) R_{d\lambda_4} \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} + e^{\lambda_3 t} C_3(U^0) R_{2\lambda_3} \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ [e^{t\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}}(Id - \hat{P})U^0]_4 \end{pmatrix} \\ & + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \left[e^{t\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}^{(3)}} \begin{pmatrix} U_1^0 \\ U_2^0 \\ U_3^0 - C_3(U^0)R_{2\lambda_3} \end{pmatrix} \right]_3 \\ 0 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} e^{t\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}^{(2)}} \begin{pmatrix} U_1^0 \\ U_2^0 \end{pmatrix} \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}. \end{aligned}$$

Note que de $\pi(\lambda_3) = \frac{1}{1 - \alpha_1}$ vem

$$(\hat{\pi}_{M^{(3)}}(\lambda_3) - Id) = \begin{pmatrix} \frac{-\alpha_2}{1 - \alpha_1} & 0 & 0 \\ \frac{\alpha_1}{1 - \alpha_1} & \frac{1 - \alpha_2}{1 - \alpha_1} - 1 & 0 \\ \frac{\alpha_2}{1 - \alpha_1} & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

$$\begin{aligned} \text{logo } U_{\lambda_3}^{(3)} \left(\frac{1}{2} \right) &= \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ c \end{pmatrix} \text{ e portanto, } U_{\lambda_3}^{(3)} = R_{2\lambda_3} \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} \text{ com } R_{2\lambda_3}(x) = \\ &\begin{cases} e^{-\lambda_3 G(x)} & (x \in \Omega_1) \\ (1 - \alpha_1)e^{-\lambda_3 G(x)} \pi(\lambda_3, x) & (x \in \Omega_0). \end{cases} \end{aligned}$$

Como no caso anterior, temos com $\pi(\lambda_2) = \frac{1}{1-\alpha_2}$ e $\pi(\lambda_1) = \frac{1}{1-\alpha_1-\alpha_2}$

$$e^{t\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}^{(2)}} \begin{pmatrix} U_1^0 \\ U_2^0 \end{pmatrix} = e^{\lambda_2 t} C_2(U^0) R_{1\lambda_2} \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix} + e^{t\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}^{(2)}} \begin{pmatrix} U_1^0 \\ U_2^0 - C_2(U^0) R_{1\lambda_2} \end{pmatrix}$$

com

$$\lim_{t \rightarrow \infty} e^{-\lambda_2 t} e^{t\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}^{(2)}} \begin{pmatrix} U_1^0 \\ U_2^0 - C_2(U^0) R_{1\lambda_2} \end{pmatrix} = 0$$

onde

$$R_{1\lambda_2}(x) = \begin{cases} e^{-\lambda_2 G(x)} & (x \in \Omega_1) \\ (1 - \alpha_2) e^{-\lambda_2 G(x)} \pi(\lambda_2, x) & (x \in \Omega_0) \end{cases}$$

e $R_{1\lambda_2} \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix}$ é a auto-função de $\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_1}^{(2)}$ relativa ao seu auto-valor estritamente dominante λ_2 .

Com isto podemos escrever,

$$\begin{aligned} e^{t\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}^{(2)}} \begin{pmatrix} U_1^0 \\ U_2^0 \end{pmatrix} &= e^{\lambda_2 t} C_2(U^0) R_{1\lambda_2} \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} e^{tA_{(1-\alpha_1-\alpha_2)} U_1^0} \\ \left[e^{t\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}^{(2)}} \begin{pmatrix} U_1^0 \\ U_2^0 - C_2(U^0) R_{1\lambda_2} \end{pmatrix} \right]_2 \end{pmatrix} \\ &= e^{\lambda_2 t} C_2(U^0) R_{1\lambda_2} \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ \left[e^{t\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}^{(2)}} \begin{pmatrix} U_1^0 \\ U_2^0 - C_2(U^0) R_{1\lambda_2} \end{pmatrix} \right]_2 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} e^{tA_{(1-\alpha_1-\alpha_2)} U_1^0} \\ 0 \end{pmatrix} \end{aligned}$$

onde

$$\lim_{t \rightarrow \infty} e^{-\lambda_2 t} \left(\left[e^{t\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}^{(2)}} \begin{pmatrix} U_1^0 \\ U_2^0 - C_2(U^0) R_{1\lambda_2} \end{pmatrix} \right]_2 \right) = 0.$$

Aqui, $\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}^{(1)} = A_{(1-\alpha_1-\alpha_2)}$.

Por sua vez,

$$e^{tA_{(1-\alpha_1-\alpha_2)}} U_1^0 = e^{\lambda_1 t} C_1(U^0) S_{\lambda_1} + e^{tA_{(1-\alpha_1-\alpha_2)}} (U_1^0 - C_1(U^0) S_{\lambda_1})$$

com

$$\lim_{t \rightarrow \infty} e^{-\lambda_1 t} e^{tA_{(1-\alpha_1-\alpha_2)}} (U_1^0 - C_1(U^0) S_{\lambda_1}) = 0$$

onde

$$S_{\lambda_1}(x) = \begin{cases} e^{-\lambda_1 G(x)} & (x \in \Omega_1) \\ (1 - \alpha_1 - \alpha_2) e^{-\lambda_1 G(x)} \pi(\lambda_1, x) & (x \in \Omega_0). \end{cases}$$

Finalmente, temos

$$e^{t\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}} U^0 = \begin{pmatrix} e^{t\lambda_1} C_1(U^0) S_{\lambda_1} \\ e^{t\lambda_2} C_2(U^0) R_{1\lambda_2} \\ e^{t\lambda_3} C_3(U^0) R_{2\lambda_3} \\ e^{t\lambda_4} C_4(U^0) R_{d\lambda_4} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} z_1(t, U^0) \\ z_2(t, U^0) \\ z_3(t, U^0) \\ z_4(t, U^0) \end{pmatrix}$$

com

$$\lim_{t \rightarrow \infty} e^{-\lambda_i t} z_i(t, U^0) = 0 \quad (i = 1, 2, 3, 4).$$

Observação 1.4 : $C_i(U^0), z_i(t, U^0)$ para $i = 1, \dots, 4$ dependem somente das i primeiras componentes de U^0 .

Caso $0 \leq \alpha_1 = \alpha_2 = \alpha < \frac{1}{2}$.

Neste caso, $\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}^{(3)} := \mathcal{A}_{\alpha, \alpha}^{(3)}$ é dado por

$$\left(\mathcal{A}_{\alpha, \alpha}^{(3)} \begin{pmatrix} U_1 \\ U_2 \\ U_3 \end{pmatrix} \right) (x) = (\mathcal{A}_{\alpha, \alpha}^{(3)} U)(x) = \begin{cases} -g(x)U'(x) & (x \in \Omega_1) \\ -g(x)U''(x) + M_{\alpha}^{(3)}(x)U(2x) & (x \in \Omega_0) \end{cases}$$

com

$$M_{\alpha}^{(3)}(x) = \begin{pmatrix} (1-2\alpha)k(x) & 0 & 0 \\ \alpha k(x) & (1-\alpha)k(x) & 0 \\ \alpha k(x) & 0 & (1-\alpha)k(x) \end{pmatrix}.$$

Neste caso,

$$\hat{\pi}_{M_{\alpha}^{(3)}}(\lambda, x) = \begin{pmatrix} (1-2\alpha)\pi(\lambda, x) & 0 & 0 \\ \alpha\pi(\lambda, x) & (1-\alpha)\pi(\lambda, x) & 0 \\ \alpha\pi(\lambda, x) & 0 & (1-\alpha)\pi(\lambda, x) \end{pmatrix},$$

$$\det(\hat{\pi}_{M_{\alpha}^{(3)}}(\lambda) - Id) = 0 \Leftrightarrow \pi(\lambda) = \frac{1}{1-2\alpha} \text{ ou } \pi(\lambda) = \frac{1}{1-\alpha}.$$

Sejam $\lambda_1 < \lambda_2$ com $\pi(\lambda_1) = \frac{1}{1-2\alpha}, \pi(\lambda_2) = \frac{1}{1-\alpha}$.

Ainda supondo $g(2x) < 2g(x)$ ($x \in \Omega_0$), temos que o núcleo $\text{Nucl}(\mathcal{A}_{\alpha, \alpha}^{(3)} - \lambda_2 Id)$ é gerado pelas auto-funções $U_{\lambda_2}^{(1)}, U_{\lambda_2}^{(2)}$ dadas por

$$U_{\lambda_2}^{(1)} = R \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \\ 0 \end{pmatrix}, U_{\lambda_2}^{(2)} = R \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} \text{ onde } R(x) = \begin{cases} e^{-\lambda_2 G(x)} & (x \in \Omega_1) \\ (1-\alpha)e^{-\lambda_2 G(x)}\pi(\lambda_2, x) & (x \in \Omega_0). \end{cases}$$

Assim, com $\lambda_3 = \lambda_2$ temos a *distribuição de tamanho estável*

$$e^{t\mathcal{A}_{\alpha,\alpha}}U^0 = \begin{pmatrix} e^{t\lambda_1}C_1(U^0)S_{\lambda_1} \\ e^{t\lambda_2}C_2(U^0)R \\ e^{t\lambda_2}C_3(U^0)R \\ e^{t\lambda_4}C_4(U^0)R_{d\lambda_4} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} o(e^{\lambda_1 t}) \\ o(e^{\lambda_2 t}) \\ o(e^{\lambda_2 t}) \\ o(e^{\lambda_4 t}) \end{pmatrix} \quad (1.35)$$

onde $\pi(\lambda_4) = 1$.

Temos,

$$C_2(U^0) = \frac{-e^{\lambda_2 G(\frac{1}{2})}}{(1-\alpha)\pi'(\lambda_2)}([\hat{\zeta}_{M_\alpha^{(3)}}(\lambda_2, U^0)]_1 + [\hat{\zeta}_{M_\alpha^{(3)}}(\lambda_2, U^0)]_2)$$

$$C_3(U^0) = \frac{-e^{\lambda_2 G(\frac{1}{2})}}{(1-\alpha)\pi'(\lambda_2)}([\hat{\zeta}_{M_\alpha^{(3)}}(\lambda_2, U^0)]_1 + [\hat{\zeta}_{M_\alpha^{(3)}}(\lambda_2, U^0)]_3)$$

onde $[\hat{\zeta}_{M_\alpha^{(3)}}]_i$ é a coordenada i de $\hat{\zeta}_{M_\alpha^{(3)}}$.

De fato, um cálculo direto mostra que $(\pi_{M_\alpha^{(3)}}(\lambda) - Id)^{-1}$

$$\begin{pmatrix} \frac{1}{(1-2\alpha)\pi(\lambda) - 1} & 0 & 0 \\ \frac{-\alpha\pi(\lambda)}{((1-2\alpha)\pi(\lambda) - 1)((1-\alpha)\pi(\lambda) - 1)} & \frac{1}{(1-\alpha)\pi(\lambda) - 1} & 0 \\ \frac{-\alpha\pi(\lambda)}{((1-2\alpha)\pi(\lambda) - 1)((1-\alpha)\pi(\lambda) - 1)} & 0 & \frac{1}{(1-\alpha)\pi(\lambda) - 1} \end{pmatrix}.$$

Denotando

$$\hat{\zeta}_{M_\alpha^{(3)}} = \begin{pmatrix} [\hat{\zeta}_{M_\alpha^{(3)}}]_1 \\ [\hat{\zeta}_{M_\alpha^{(3)}}]_2 \\ [\hat{\zeta}_{M_\alpha^{(3)}}]_3 \end{pmatrix}$$

temos

$$U_\lambda\left(\frac{1}{2}\right) = (\hat{\pi}_{M_\alpha^{(3)}}(\lambda) - Id)^{-1}\hat{\zeta}_{M_\alpha^{(3)}}(\lambda, f)$$

$$= \begin{pmatrix} [\hat{\zeta}_{M_\alpha^{(3)}}(\lambda, f)]_1 / ((1-2\alpha)\pi(\lambda) - 1) \\ \left(\frac{-\alpha\pi(\lambda)}{((1-2\alpha)\pi(\lambda) - 1)} [\hat{\zeta}_{M_\alpha^{(3)}}(\lambda, f)]_1 + [\hat{\zeta}_{M_\alpha^{(3)}}(\lambda, f)]_2 \right) / ((1-\alpha)\pi(\lambda) - 1) \\ \left(\frac{-\alpha\pi(\lambda)}{((1-2\alpha)\pi(\lambda) - 1)} [\hat{\zeta}_{M_\alpha^{(3)}}(\lambda, f)]_1 + [\hat{\zeta}_{M_\alpha^{(3)}}(\lambda, f)]_3 \right) / ((1-\alpha)\pi(\lambda) - 1) \end{pmatrix}$$

Em $\lambda = \lambda_2$, $\frac{-\alpha\pi(\lambda)}{(1-2\alpha)\pi(\lambda)-1}$ vale 1 e para $\lambda \in \rho(\mathcal{A}_{\alpha,\alpha}^{(3)})$, o desenvolvimento de Laurent de $(\lambda Id - \mathcal{A}_{\alpha,\alpha}^{(3)})^{-1}$, onde

$$\begin{aligned} & [(\mathcal{A}_{\alpha}^{(3)} - \lambda Id)^{-1}f](x) \\ &= \begin{cases} -e^{\lambda(G(\frac{1}{2})-G(x))}U_{\lambda}\left(\frac{1}{2}\right) + \int_{1/2}^x e^{\lambda(G(\xi)-G(x))}f(\xi)\frac{d\xi}{g(\xi)} & (x \in \Omega_1) \\ -e^{\lambda(G(\frac{1}{2})-G(x))}\hat{\pi}_{M_{\alpha}^{(3)}}(\lambda, x)U_{\lambda}\left(\frac{1}{2}\right) + \hat{\zeta}_{M_{\alpha}^{(3)}}(\lambda, f, x) & (x \in \Omega_0) \end{cases} \end{aligned}$$

tem resíduo $\hat{P}_{M_{\alpha}^{(3)}}$ dado por

$$\begin{aligned} (\hat{P}_{M_{\alpha}^{(3)}})f &= \frac{-e^{\lambda_2 G(\frac{1}{2})}}{(1-\alpha)\pi'(\lambda_2)}([\hat{\zeta}_{M_{\alpha}^{(3)}}(\lambda_2, f)]_1 + [\hat{\zeta}_{M_{\alpha}^{(3)}}(\lambda_2, f)]_2)R \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \\ 0 \end{pmatrix} \\ &\quad - \frac{e^{\lambda_2 G(\frac{1}{2})}}{(1-\alpha)\pi'(\lambda_2)}([\hat{\zeta}_{M_{\alpha}^{(3)}}(\lambda_2, f)]_1 + [\hat{\zeta}_{M_{\alpha}^{(3)}}(\lambda_2, f)]_3)R \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} \end{aligned}$$

onde

$$R(x) = \begin{cases} e^{-\lambda_2(G(\frac{1}{2})-G(x))} & (x \in \Omega_1) \\ (1-\alpha)e^{-\lambda_2(G(\frac{1}{2})-G(x))}\pi(\lambda_2, x) & (x \in \Omega_0). \end{cases}$$

Capítulo 2

Distribuição de Tamanho Estável em casos de Fármaco-Destruição Instantânea. O Efeito Impulso.

Neste capítulo estamos supondo que a população tumoral está submetida a um tratamento quimioterápico, o qual destrói instantaneamente uma fração constante da população sensível, no momento da aplicação da droga.

Matematicamente, trata-se de estudar o comportamento assintótico das soluções de um sistema linear de equações diferenciais parciais sujeito a impulso em tempos fixados, como veremos em seguida. As considerações que fazemos neste capítulo não nos parece corrente na literatura.

2.1 O Modelo Sujeito a Impulso

Sejam Y um espaço de Banach, $A : Y \rightarrow Y$ um operador linear fechado de domínio $D(A)$ denso em Y e seja $H : Y \rightarrow Y$ um operador linear limitado com $D(A)$ invariante por H : $H(D(A)) \subset D(A)$.

Fixe uma seqüência $t_0 = 0 < t_1 < \dots < t_k < \dots$ com $\lim_{k \rightarrow \infty} t_k = \infty$.

Podemos colocar o seguinte problema: Dado $y_0 \in D(A)$, achar $y : [0, +\infty) \rightarrow Y$ satisfazendo

$$(\text{PCI}) \begin{cases} \frac{dy}{dt}(t) = Ay(t) & (0 < t \neq t_k) (k = 1, 2, \dots) \\ y(0) = y_0 \\ (\Delta y)(t_k) = y(t_k + 0) - y(t_k - 0) = Hy(t_k - 0) & (k = 1, 2, \dots) \end{cases}$$

Na verdade, devemos ter $y : [t_{k-1}, t_k) \rightarrow Y$ contínua, $y(t) \in D(A)$ para $t \neq t_k$, $\lim_{t \uparrow t_k} y(t)$

existe, $y : (t_{k-1}, t_k) \rightarrow Y$ diferenciável e satisfazendo (PCI). Denotando $y(t_k + 0)$ por $y(t_k)$, a condição sobre $(\Delta y)(t_k)$ pode ser escrita como $y(t_k) = (Id + H)y(t_k - 0)$. Estudaremos este problema nos seguintes casos :

a) $Y = X$, $A = A_{(\rho)}$ ($\rho > 0$), $t_k = k\tau$, $Hm = -\mu_F m$.

b) $Y = X \times X$, $A = \mathcal{A}_{(\alpha)}$ ($0 < \alpha < 1$), $t_k = k\tau$, $H \begin{pmatrix} S \\ R \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\mu_F & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} S \\ R \end{pmatrix}$.

Em ambos os casos, τ é um número real positivo fixado e μ_F é constante, $0 < \mu_F < 1$.

2.2 Caso do Ciclo Celular

Fixado $\tau > 0$, denotemos $t_k = k\tau$, $k = 1, 2, \dots$ e seja μ_F constante, $0 < \mu_F < 1$. O problema:

$$\begin{cases} \frac{dm}{dt}(t) = A_{(\rho)}m(t) & (0 < t \neq t_k, k = 1, 2, \dots) \\ m(0) = m_0 \in X \\ (\Delta m)(t_k) = -\mu_F m(t_k - 0) & (k = 1, 2, \dots) \end{cases}$$

pode ser resolvido do seguinte modo:

(i) Para $0 \leq t < t_1$ podemos considerar $m(t; m_0) = e^{tA_{(\rho)}}m_0$ e então,

$$m(t_1; m_0) := m(t_1 + 0; m_0) = (1 - \mu_F)e^{t_1 A_{(\rho)}}m_0.$$

(ii) Para $t_1 \leq t < t_2$ temos $m(t; m_0) = e^{(t-t_1)A_{(\rho)}}(1 - \mu_F)e^{t_1 A_{(\rho)}}m_0$ e daí

$$m(t_2; m_0) = (1 - \mu_F)e^{(t_2-t_1)A_{(\rho)}}(1 - \mu_F)e^{t_1 A_{(\rho)}}m_0 = (1 - \mu_F)^2 e^{t_2 A_{(\rho)}}m_0.$$

Em geral, para todo $k > 1$,

$$m(t_k; m_0) := m(t_k + 0; m_0) = (1 - \mu_F)^k e^{t_k A_{(\rho)}}m_0, \text{ se } t_k \leq t < t_{k+1}.$$

Se $g(2x) < 2g(x)$ ($x \in \Omega_0$), do Teorema 1.4 com $m_{\lambda_1} \equiv u_{\lambda_1}$, podemos escrever

$$m_0 = C_1(m_0)m_{\lambda_1} + (Id - P)m_0,$$

logo,

$$\begin{aligned} m(t_k; m_0) &= (1 - \mu_F)^k \left\{ C_1(m_0)e^{t_k \lambda_1} m_{\lambda_1} + e^{t_k A_{(\rho)}}(Id - P)m_0 \right\} \\ &= e^{k\ell n(1-\mu_F) + t_k \lambda_1} C_1(m_0)m_{\lambda_1} + e^{t_k(\frac{1}{\tau}\ell n(1-\mu_F))} e^{t_k A_{(\rho)}}(Id - P)m_0 \\ &= e^{t_k(\frac{1}{\tau}\ell n(1-\mu_F) + \lambda_1)} C_1(m_0)m_{\lambda_1} + e^{t_k(\frac{1}{\tau}\ell n(1-\mu_F))} e^{t_k A_{(\rho)}}(Id - P)m_0 \end{aligned}$$

onde $\lim_{t \rightarrow \infty} e^{-t\lambda_1} e^{tA(\rho)}(Id - P)m_0 = 0$.

Assim,

$$\lim_{t_k \rightarrow \infty} e^{-t_k(\frac{1}{\tau}\ell n(1-\mu_F)+\lambda_1)} \left[e^{t_k(\frac{1}{\tau}\ell n(1-\mu_F))} e^{t_k A(\rho)}(Id - P)m_0 \right] = \lim_{t_k \rightarrow \infty} e^{-t_k\lambda_1} e^{t_k A(\rho)}(Id - P)m_0 = 0.$$

Temos então, um teorema de distribuição de tamanho estável para o problema: m_{λ_1} é a distribuição de tamanho estável e $\frac{1}{\tau}\ell n(1-\mu_F) + \lambda_1$ é o parâmetro malthusiano da população.

2.3 Caso de duas Sub-Populações: Sensíveis e Resistentes.

Consideremos o operador $\mathcal{A}_{(\alpha)}$ ($0 < \alpha < 1$), $\tau > 0$ fixado, $t_k = k\tau$, $k = 1, 2, \dots$ e μ_F constante, $0 < \mu_F < 1$.

Considerando então um tratamento quimioterápico para uma população de células tumorais onde uma fração das células sensíveis existentes num determinado instante t_k é destruída à uma taxa constante μ_F devida a aplicação de um fármaco "F", temos uma distribuição de tamanho estável para as sub-populações S e R dado no seguinte teorema.

Teorema 2.1 *Suponha $g(2x) < 2g(x)$ para todo $x \in \Omega_0$. Dado $U^0 \in X^2$ com $U^0 \geq 0$, podemos escrever para todo $k \geq 1$,*

$$\begin{aligned} & U(k\tau; U^0) \\ &= \begin{pmatrix} e^{k\tau(\frac{1}{\tau}\ell n(1-\mu_F)+\lambda_1)} C_1(U_1^0) S_{\lambda_1} \\ e^{k\tau\lambda_2} C_2(U^0) R_{\lambda_2} \end{pmatrix} \\ &+ \begin{pmatrix} e^{k\tau(\frac{1}{\tau}\ell n(1-\mu_F))} e^{k\tau A_{(1-\alpha)}}(U_1^0 - C_1(U_1^0) S_{\lambda_1}) \\ \left(\sum_{j=1}^k (1 - \mu_F)^{j-1} e^{(k-j)\tau A_{(1)}} L(\tau) e^{(j-1)\tau A_{(1-\alpha)}} \right) U_1^0 \\ + e^{k\tau A_{(1)}}(U_2^0 - C_2(U^0) R_{\lambda_2}) \end{pmatrix} \end{aligned}$$

onde a primeira e a segunda componente da segunda parcela do membro da direita desta igualdade são respectivamente $o(e^{(\frac{1}{\tau}\ell n(1-\mu_F)+\lambda_1)k\tau})$ e $o(e^{\lambda_2 k\tau})$, quando k tende a $+\infty$.

Prova. Na prova do teorema fazemos uso dos resultados que conduziram a existência das distribuições de tamanho estáveis para o operador $\mathcal{A}_{(\alpha)}$ dadas pelas fórmulas (1.33) (1.34) e explorando também o fato de ser $e^{t\mathcal{A}_{(\alpha)}}$ (veja (1.15)) um semi-grupo fortemente contínuo de operadores lineares positivos : $e^{t\mathcal{A}_{(\alpha)}}\phi \geq 0$ se $\phi \geq 0$. O problema:

$$\begin{cases} \frac{dU}{dt}(t) = \mathcal{A}_{(\alpha)}U(t) & (0 < t \neq t_k, k = 1, 2, \dots) \\ U(0) = U^0 \in X^2 \\ (\Delta U)(t_k) = HU(t_k - 0) & (k = 1, 2, \dots) \end{cases}$$

onde $U = \begin{pmatrix} S \\ R \end{pmatrix}$, $U^0 = \begin{pmatrix} U_1^0 \\ U_2^0 \end{pmatrix}$ e $H = \begin{pmatrix} -\mu_F & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}$, pode ser resolvido do seguinte modo:

(i) Para $0 \leq t < t_1$ consideramos $U(t; U^0) = e^{t\mathcal{A}_{(\alpha)}}U^0$ e então,

$$U(t_1; U^0) := U(t_1 + 0; U^0) = \begin{pmatrix} 1 - \mu_F & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} e^{t_1\mathcal{A}_{(\alpha)}}U^0.$$

(ii) Para $t_1 \leq t < t_2$ temos $U(t; U^0) = e^{(t-t_1)\mathcal{A}_{(\alpha)}}(Id + H)e^{t_1\mathcal{A}_{(\alpha)}}U^0$, e daí, podemos escrever

$$U(t_2 + 0; U^0) := U(t_2; U^0) = (Id + H)e^{(t_2-t_1)\mathcal{A}_{(\alpha)}}(Id + H)e^{t_1\mathcal{A}_{(\alpha)}}U^0.$$

(iii) Para todo $k > 1$ temos

$$U(t; U^0) = e^{(t-t_{k-1})\mathcal{A}_{(\alpha)}}(Id+H)e^{(t_{k-1}-t_{k-2})\mathcal{A}_{(\alpha)}} \dots (Id+H)e^{t_1\mathcal{A}_{(\alpha)}}U^0, \text{ se } t_{k-1} \leq t < t_k.$$

Daí,

$$U(t_k - 0; U^0) = e^{(t_k-t_{k-1})\mathcal{A}_{(\alpha)}} \prod_{j=k-1}^1 (Id + H)e^{(t_j-t_{j-1})\mathcal{A}_{(\alpha)}}U^0,$$

onde $t_0 = 0$, $U(t_k; U^0) = U(t_k + 0; U^0) = \prod_{j=k}^1 (Id + H)e^{(t_j-t_{j-1})\mathcal{A}_{(\alpha)}}U^0$. Usando $t_k = k\tau$, $t_j = j\tau$ temos,

$$U(k\tau; U^0) = [(Id + H)e^{\tau\mathcal{A}_{(\alpha)}}]^k U^0 \quad (k \geq 1).$$

De

$$e^{t\mathcal{A}_{(\alpha)}} = \begin{pmatrix} e^{t\mathcal{A}_{(1-\alpha)}} & 0 \\ L(t) & e^{t\mathcal{A}_{(1)}} \end{pmatrix},$$

onde $L(t)$ denota o operador $e^{tA_{(1)}} - e^{tA_{(1-\alpha)}}$ para $t \geq 0$, vem:

$$(Id + H)e^{\tau A_{(\alpha)}} = \begin{pmatrix} (1 - \mu_F)e^{\tau A_{(1-\alpha)}} & 0 \\ L(\tau) & e^{\tau A_{(1)}} \end{pmatrix},$$

$$[(Id + H)e^{\tau A_{(\alpha)}}]^2 = \begin{pmatrix} (1 - \mu_F)^2 e^{2\tau A_{(1-\alpha)}} & 0 \\ e^{\tau A_{(1)}} L(\tau) + (1 - \mu_F)L(\tau)e^{\tau A_{(1-\alpha)}} & e^{2\tau A_{(1)}} \end{pmatrix},$$

$$[(Id + H)e^{\tau A_{(\alpha)}}]^3 = \begin{pmatrix} (1 - \mu_F)^3 e^{3\tau A_{(1-\alpha)}} & 0 \\ e^{2\tau A_{(1)}} L(\tau) + (1 - \mu_F)e^{\tau A_{(1)}} L(\tau)e^{\tau A_{(1-\alpha)}} & e^{3\tau A_{(1)}} \\ +(1 - \mu_F)^2 L(\tau)e^{2\tau A_{(1-\alpha)}} & \end{pmatrix}$$

e,

$$[(Id + H)e^{\tau A_{(\alpha)}}]^4 = \begin{pmatrix} (1 - \mu_F)^4 e^{4\tau A_{(1-\alpha)}} & 0 \\ e^{3\tau A_{(1)}} L(\tau) + (1 - \mu_F)e^{2\tau A_{(1)}} L(\tau)e^{\tau A_{(1-\alpha)}} & e^{4\tau A_{(1)}} \\ +(1 - \mu_F)^2 e^{\tau A_{(1-\alpha)}} L(\tau)e^{2\tau A_{(1-\alpha)}} + (1 - \mu_F)^3 L(\tau)e^{3\tau A_{(1-\alpha)}} & \end{pmatrix}.$$

Em geral, para $k \geq 1$

$$[(Id + H)e^{\tau A_{(\alpha)}}]^k = \begin{pmatrix} (1 - \mu_F)^k e^{k\tau A_{(1-\alpha)}} & 0 \\ \sum_{j=1}^k (1 - \mu_F)^{j-1} e^{(k-j)\tau A_{(1)}} L(\tau)e^{(j-1)\tau A_{(1-\alpha)}} & e^{k\tau A_{(1)}} \end{pmatrix}.$$

A Distribuição de Tamanho Estável

Segundo a decomposição de X^2 descrita no estudo da distribuição estável para o operador $A_{(\alpha)}$ na seção 1.4, temos:

$$U^0 = C_2(U^0)R_{\lambda_2} \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} U_1^0 \\ U_2^0 - C_2(U^0)R_{\lambda_2} \end{pmatrix},$$

$$(Id + H)e^{\tau A_{(\alpha)}} U^0$$

$$= (Id + H) \left(e^{\tau A_{(\alpha)}} \left[C_2(U^0)R_{\lambda_2} \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix} \right] \right) + (Id + H)e^{\tau A_{(\alpha)}} \begin{pmatrix} U_1^0 \\ U_2^0 - C_2(U^0)R_{\lambda_2} \end{pmatrix}$$

$$= (Id + H) \left(e^{\tau \lambda_2} C_2(U^0)R_{\lambda_2} \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix} \right) + (Id + H)e^{\tau A_{(\alpha)}} \begin{pmatrix} U_1^0 \\ U_2^0 - C_2(U^0)R_{\lambda_2} \end{pmatrix}.$$

Como $(Id + H) \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix}$ temos

$$(Id + H)e^{\tau \mathcal{A}(\alpha)} U^0 = e_2^{\tau \lambda_2} C_2(U^0) R_{\lambda_2} \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix} + (Id + H)e^{\tau \mathcal{A}(\alpha)} \begin{pmatrix} U_1^0 \\ U_2^0 - C_2(U^0) R_{\lambda_2} \end{pmatrix},$$

onde usamos que $e^{\tau \mathcal{A}(\alpha)} R_{\lambda_2} \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix} = e^{\tau \lambda_2} R_{\lambda_2} \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix}$. Em particular, de

$$[(Id + H)e^{\tau \mathcal{A}(\alpha)}]^k \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix} = e^{k\tau \lambda_2} R_{\lambda_2} \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix},$$

vem

$$\begin{aligned} & [(I + H)e^{\tau \mathcal{A}(\alpha)}]^k U^0 \\ &= e^{k\tau \lambda_2} C_2(U^0) R_{\lambda_2} \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix} + [(I + H)e^{\tau \mathcal{A}(\alpha)}]^k \begin{pmatrix} U_1^0 \\ U_2^0 - C_2(U^0) R_{\lambda_2} \end{pmatrix}. \end{aligned}$$

Temos então,

$$\begin{aligned} & [(Id + H)e^{\tau \mathcal{A}(\alpha)}]^k \begin{pmatrix} U_1^0 \\ U_2^0 - C_2(U^0) R_{\lambda_2} \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} (1 - \mu_F)^k e^{k\tau A_{(1-\alpha)}} U_1^0 \\ \left(\sum_{j=1}^k (1 - \mu_F)^{j-1} e^{(k-j)\tau A_{(1)}} L(\tau) e^{(j-1)\tau A_{(1-\alpha)}} \right) U_1^0 \\ + e^{k\tau A_{(1)}} (U_2^0 - C_2(U^0) R_{\lambda_2}) \end{pmatrix}. \end{aligned}$$

Podemos escrever

$$e^{k\tau A_{(1-\alpha)}} U_1^0 = e_1^{k\tau \lambda_1} C_1(U_1^0) S_{\lambda_1} + e^{k\tau A_{(1-\alpha)}} (Id - P) U_1^0$$

onde

$$\lim_{k \rightarrow \infty} e^{-k\tau \lambda_1} e^{k\tau A_{(1-\alpha)}} (Id - P) U_1^0 = 0.$$

Por outro lado, sendo $U_1^0 \geq 0$ e $(1 - \mu_F)^s \leq 1$, temos para $j = 1, \dots, k$

$$0 \leq ((1 - \mu_F)^{j-1} e^{(k-j)\tau A_{(1)}} L(\tau) e^{(j-1)\tau A_{(1-\alpha)}}) U_1^0 \leq (e^{(k-j)\tau A_{(1)}} L(\tau) e^{(j-1)\tau A_{(1-\alpha)}}) U_1^0.$$

Além disso, usando propriedades de semi-grupo, temos

$$e^{k\tau \mathcal{A}(\alpha)} = \begin{pmatrix} e^{k\tau A_{(1-\alpha)}} & 0 \\ \sum_{j=1}^k e^{(k-j)\tau A_{(1)}} L(\tau) e^{(j-1)\tau A_{(1-\alpha)}} & e^{k\tau A_{(1)}} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} e^{k\tau A_{(1-\alpha)}} & 0 \\ L(k\tau) & e^{k\tau A_{(1)}} \end{pmatrix}.$$

Já sabemos também que $\lim_{k \rightarrow \infty} e^{-k\tau\lambda_2} [L(k\tau)U_1^0 + e^{k\tau A_{(1)}}(U_2^0 - C_2(U^0)R_{\lambda_2})] = 0$. Daí, e da desigualdade acima temos

$$\lim_{k \rightarrow \infty} \frac{\left(\sum_{j=1}^k (1 - \mu_F)^{j-1} e^{(k-j)\tau A_{(1)}} L(\tau) e^{(j-1)\tau A_{(1-\alpha)}} \right) U_1^0 + e^{k\tau A_{(1)}}(U_2^0 - C_2(U^0)R_{\lambda_2})}{e^{k\tau\lambda_2}} = 0.$$

Finalmente, podemos escrever:

$$\begin{aligned} U(k\tau; U^0) &= [(Id + H)e^{\tau A_{(\alpha)}}]^k U^0 = \begin{pmatrix} e^{k\tau(\frac{1}{\tau}\ell n(1-\mu_F)+\lambda_1)} C_1(U^0) S_{\lambda_1} \\ e^{k\tau\lambda_2} C_2(U^0) R_{\lambda_2} \end{pmatrix} \\ &+ \begin{pmatrix} e^{k\tau(\frac{1}{\tau}\ell n(1-\mu_F))} e^{k\tau A_{(1-\alpha)}} (Id - P) U_1^0 \\ \left(\sum_{j=1}^k (1 - \mu_F)^{j-1} e^{(k-j)\tau A_{(1)}} L(\tau) e^{(j-1)\tau A_{(1-\alpha)}} \right) U_1^0 + e^{k\tau A_{(1)}}(U_2^0 - C_2(U^0)R_{\lambda_2}) \end{pmatrix} \end{aligned}$$

onde a primeira e a segunda componente da última parcela são respectivamente $o\left(e^{(\frac{1}{\tau}\ell n(1-\mu_F)+\lambda_1)k\tau}\right)$ e $o(e^{\lambda_2 k\tau})$ quando k tende ao infinito. $\square$

Capítulo 3

Distribuição de Tamanho Estável em casos de Fármaco-Destruição Contínua.

Neste capítulo estudaremos os modelos matemáticos para o crescimento tumoral e a resistência celular supondo que a população tumoral está sob tratamento quimioterápico contínuo, o qual destrói uma fração constante de cada população sensível ao longo do tempo.

3.1 Tratamento com um Único Fármaco.

O modelo descrito neste parágrafo é uma variação do modelo sujeito a mutação de sensíveis em resistentes, onde na frequência de mutação α , é incorporada também a mutação devida ao uso do fármaco, descrito em Vendite(1988, Cap. III) onde foi obtida uma distribuição de tamanho estável para a sub-população resistente.

Obtemos um Teorema de Distribuição de Tamanho Estável (conforme as fórmulas (3.3)-(3.5)) para o modelo, onde cada sub-população possui um comportamento assintótico próprio, que motivou a Definição 1.1, de *distribuição de tamanho estável*, a qual nos parece natural quando estão envolvidas mais de uma sub-população.

Consideremos que a taxa de destruição devida a terapia com o uso de um fármaco F , em função do tamanho x de uma célula, seja uma função $\mu_F(x)$, $x \in \Omega$, com $0 \leq \mu_F(x) \leq 1$.

O modelo pode ser escrito como:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial s}{\partial t}(t, x) = -\frac{\partial}{\partial x}(g(x)s(t, x)) - (\mu(x) + b(x) + \mu_F(x))s(t, x) + 4(1 - \alpha)b(2x)s(t, 2x) \\ \frac{\partial r}{\partial t}(t, x) = -\frac{\partial}{\partial x}(g(x)r(t, x)) - (\mu(x) + b(x))r(t, x) + 4b(2x)r(t, 2x) + 4\alpha b(2x)s(t, 2x) \\ s(0, x) = s^0(x), r(0, x) = r^0(x) \quad (x \in \Omega) \\ s\left(t, \frac{a}{2}\right) = r\left(t, \frac{a}{2}\right) = 0 \quad (t > 0) \end{array} \right.$$

onde os termos possuindo argumento $2x$ são nulos se $x \in \Omega_1$.

Além das hipóteses $(H_g), (H_\mu), (H_b)$, faremos a seguinte hipótese sobre μ_F :

$(H_{\mu_F}) : \mu_F$ é integrável sobre Ω e essencialmente, $0 \leq \mu(x) \leq 1$ para $x \in \Omega$.

Fazendo a mudança de variáveis

$$S(t, x) = \frac{g(x)}{E(x)\delta(x)}s(t, x), \quad R(t, x) = \frac{g(x)}{E(x)}r(t, x)$$

onde

$$\delta(x) := e^{-\int_{a/2}^x \mu_F(\xi) \frac{d\xi}{g(\xi)}} \quad \text{e} \quad E(x) = e^{-\int_{a/2}^x \frac{\mu(\xi) + b(\xi)}{g(\xi)} d\xi},$$

obtemos o seguinte problema transformado:

$$\left\{ \begin{array}{ll} \frac{\partial S}{\partial t}(t, x) = -g(x) \frac{\partial S}{\partial x}(t, x) + (1 - \alpha)k(x) \frac{\delta(2x)}{\delta(x)} S(t, 2x) & (t > 0, x \in \Omega) \\ \frac{\partial R}{\partial t}(t, x) = -g(x) \frac{\partial R}{\partial x}(t, x) + k(x)R(t, 2x) + \alpha k(x)\delta(2x)S(t, 2x) & (t > 0, x \in \Omega) \\ S\left(t, \frac{a}{2}\right) = R\left(t, \frac{a}{2}\right) = 0 & (t > 0) \\ S(0, x) = S^0(x) = \frac{g(x)}{E(x)\delta(x)}s^0(x) & (x \in \Omega) \\ R(0, x) = R^0(x) = \frac{g(x)}{E(x)}r^0(x) & (x \in \Omega) \end{array} \right.$$

onde os termos com argumento $2x$ são nulos se $x \in \Omega_1$.

Podemos interpretar

$$F(x) := (E\delta)(x) = e^{-\int_{a/2}^x (\mu(\xi) + b(\xi) + \mu_F(\xi)) \frac{d\xi}{g(\xi)}}$$

como a probabilidade de uma célula da população atingir o tamanho x , sem morrer, se reproduzir ou ser destruída pelo fármaco.

• **Problema de Cauchy Abstrato**

Podemos reescrever o problema acima com $U = \begin{pmatrix} S \\ R \end{pmatrix}, U^0 = \begin{pmatrix} S^0 \\ R^0 \end{pmatrix}$ na forma

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial t} U(t, x) = -g(x) \frac{\partial}{\partial x} U(t, x) + M_{\alpha, F}(x) U(t, 2x) & (t > 0, x \in \Omega) \\ U\left(t, \frac{a}{2}\right) = 0 & (t > 0) \\ U(0, x) = U^0(x) & (x \in \Omega) \end{cases}$$

onde

$$M_{\alpha, F}(x) = \begin{pmatrix} (1 - \alpha)k(x) \frac{\delta(2x)}{\delta(x)} & 0 \\ \alpha k(x) \delta(2x) & k(x) \end{pmatrix}$$

e o termo $M_{\alpha, F}(x)U(t, 2x) \equiv 0$ se $x \in \Omega_1$.

Consideraremos este problema formulado em X^2 na forma:

$$\begin{cases} \frac{dU}{dt}(t) = \mathcal{A}_{\alpha, F} U(t) & (t > 0) \\ U(0) = U^0 \in X^2 \end{cases}$$

sendo o operador $\mathcal{A}_{\alpha, F} : X^2 \rightarrow X^2$ dado por

$$\begin{aligned} D(\mathcal{A}_{\alpha, F}) &= \left\{ U = \begin{pmatrix} S \\ R \end{pmatrix} \in X^2 : S, R \in C^1\left(\Omega \setminus \left\{\frac{1}{2}\right\}\right), S'\left(\frac{a}{2}\right) = R'\left(\frac{a}{2}\right) = 0, \right. \\ &\quad \left. \lim_{x \uparrow \frac{1}{2}} [-g(x)U'(x) + M_{\alpha, F}(x)U(2x)] \text{ e } \lim_{x \downarrow \frac{1}{2}} [-g(x)U'(x)] \text{ existem e são iguais} \right\}, \\ (\mathcal{A}_{\alpha, F} U)(x) &= -g(x)U'(x) + M_{\alpha, F}(x)U(2x) \quad (x \in \Omega), \text{ para todo } U \in D(\mathcal{A}_{\alpha, F}). \end{aligned}$$

Teorema 3.1 ([Vendite(1988)]): *O operador $\mathcal{A}_{\alpha, F}$ é o gerador infinitesimal de um semi-grupo fortemente contínuo $\{e^{t\mathcal{A}_{\alpha, F}}\}_{t \geq 0}$ de operadores lineares limitados de X^2 . Se $g(2x) < 2g(x)$, para $x \in \Omega_0$, então $e^{t\mathcal{A}_{\alpha, F}}$ é compacto para $t \geq G(1)$.*

Prova. De fato, para cada $U^0 \in X^2$, para cada $T > 0, t \rightarrow (e^{t\mathcal{A}_{\alpha, F}})U^0$, para $t \in [0, T]$ é a única solução em $C([0, T]; X^2)$ da equação integral

$$U(t) = e^{tB}U^0 + \int_0^t e^{(t-\tau)B} \mathcal{C}_{\alpha, F} U(\tau) d\tau.$$

Mais explicitamente, $e^{tB} = \begin{pmatrix} e^{tB} & 0 \\ 0 & e^{tB} \end{pmatrix}$ é um semi-grupo de operadores lineares limitados de X^2 , dado no Teorema 1.2. Além disso $e^{tB} \in \mathcal{L}(L^1(\Omega)^2)$. O operador $\mathcal{C}_{\alpha,F} : X^2 \rightarrow L^1(\Omega)^2$ é linear contínuo, dado para $U \in X^2$, por

$$(\mathcal{C}_{\alpha,F}U)(x) = \begin{cases} M_{\alpha,F}(x)U(2x) & (x \in \Omega_0) \\ 0 & (x \in \Omega_1). \end{cases} \quad (3.1)$$

Então, faz sentido considerar para cada $s \geq 0$, $e^{sB}\mathcal{C}_{\alpha,F}U$ como elemento de $L^1(\Omega)^2$. De fato, dado $U \in C([0, T]; X^2)$, temos verdadeiramente, para cada $t \in [0, T]$, uma função $\tau \mapsto e^{(t-\tau)B}\mathcal{C}_{\alpha,F}U(\tau)$, de $[0, t]$ com valores em $L^1(\Omega)^2$, definida para cada $x \in \Omega$ por

$$\begin{aligned} (e^{(t-\tau)B}\mathcal{C}_{\alpha,F}U(\tau))(x) &= (\mathcal{C}_{\alpha,F}U(\tau))(G^{-1}(G(x) - t + \tau)) \\ &= M_{\alpha,F}(G^{-1}(G(x) - t + \tau))U(\tau)(2G^{-1}(G(x) - t + \tau)). \end{aligned}$$

Mostra-se que, se $U \in C([0, T]; X^2)$, $\int_0^t e^{(t-\tau)B}\mathcal{C}_{\alpha,F}U(\tau)d\tau \in X^2$ e que $t \in [0, T] \rightarrow \int_0^t e^{(t-\tau)B}\mathcal{C}_{\alpha,F}U(\tau)d\tau$ é um elemento de $C([0, T]; X^2)$. Além disso, para $T > 0$ suficientemente pequeno, a aplicação

$$U \in C([0, T]; X^2) \rightarrow e^{tB}U^0 + \int_0^t e^{(t-\tau)B}\mathcal{C}_{\alpha,F}U(\tau)d\tau$$

é uma contração. Assim, a equação integral acima possui uma única solução, a qual depende continuamente de $U^0 \in X^2$. Denotando-se tal solução por $U(t; U^0)$, a qual pode ser estendida para todo $t \geq 0$ usando-se argumentos de continuação, define-se

$$e^{tA_{\alpha,F}}U^0 = U(t; U^0), t \geq 0.$$

Com efeito: A expressão

$$(e^{(t-\tau)B}\mathcal{C}_{\alpha,F}U(\tau))(x) = M_{\alpha,F}(G^{-1}(G(x) - t + \tau))U(\tau)(2G^{-1}(G(x) - t + \tau))$$

com $U(\tau) = \begin{pmatrix} S(\tau) \\ R(\tau) \end{pmatrix}$, é dada para $G^{-1}(G(x) - t + \tau) < \frac{1}{2}$ por

$$\begin{pmatrix} (1 - \alpha)k(G^{-1}(G(x) - t + \tau))\frac{\delta(2G^{-1}(G(x) - t + \tau))}{\delta(G^{-1}(G(x) - t + \tau))}S(\tau)(2G^{-1}(G(x) - t + \tau)) \\ \alpha k(G^{-1}(G(x) - t + \tau))\delta(2G^{-1}(G(x) - t + \tau))S(\tau)(2G^{-1}(G(x) - t + \tau)) + \\ + k(G^{-1}(G(x) - t + \tau))R(\tau)(2G^{-1}(G(x) - t + \tau)) \end{pmatrix},$$

e é igual a 0, se $G^{-1}(G(x) - t + \tau) \geq \frac{1}{2}$. A equação integral é

$$S(t)(x) = (e^{tB}S^0)(x) + (1 - \alpha) \int_0^t k(\xi) \frac{\delta(2\xi)}{\delta(\xi)} S(\tau)(2\xi) d\tau$$

$$R(t)(x) = (e^{tB}R^0)(x) + \int_0^t k(\xi) R(\tau)(2\xi) d\tau + \alpha \int_0^t k(\xi) \delta(2\xi) S(\tau)(2\xi) d\tau$$

onde

$$\xi = G^{-1}(G(x) - t + \tau) \text{ e } \tau \in [0, t] \rightarrow \xi \in [G^{-1}(G(x) - t), x]. \quad (3.2)$$

Note que de (3.1), $S(t)(x) = (e^{tB}S^0)(x)$ e $R(t)(x) = (e^{tB}R^0)(x)$ se $\xi \geq \frac{1}{2}$. Em particular, $S(t)(x) = (e^{tB}S^0)(x)$ e $R(t)(x) = (e^{tB}R^0)(x)$ se $G^{-1}(G(x) - t) \geq \frac{1}{2}$ isto é, $G(x) - G\left(\frac{1}{2}\right) \geq t$. Sendo $\tau = G(\xi) - G(x) + t$, então $d\tau = \frac{d\xi}{g(\xi)}$, e daí,

$$S(t)x = (e^{tB}S^0)(x), \text{ no caso } G(x) - G\left(\frac{1}{2}\right) \geq t \text{ e } x \geq \frac{1}{2}.$$

$$S(t)x = (e^{tB}S^0)(x) + \int_{G^{-1}(G(x)-t)}^x (1 - \alpha) k(\xi) \frac{\delta(2\xi)}{\delta(\xi)} S(G(\xi) - G(x) + t)(2\xi) \frac{d\xi}{g(\xi)} \text{ no caso } G(x) - G\left(\frac{1}{2}\right) \leq t \text{ e } x \leq \frac{1}{2}.$$

Se $G(x) - G\left(\frac{1}{2}\right) \leq t$ e $x \geq \frac{1}{2}$ então, a integral é sobre $\left[G^{-1}(G(x) - t), \frac{1}{2}\right]$, tendo em vista (3.2).

Da integrabilidade de $k(\xi) \frac{\delta(2\xi)}{\delta(\xi)}$, temos que para $T > 0$ suficientemente pequeno, a expressão acima define uma contração de $C([0, T]; X)$, portanto, esta equação integral possui solução única para S e define um semi-grupo $e^{tA_{(1-\alpha),F}}S^0 = S(t; S^0)$, $t \geq 0$. Aqui, $A_{(1-\alpha),F} : X \rightarrow X$ é o operador dado por

$$D(A_{(1-\alpha),F}) = \left\{ S \in X : \begin{pmatrix} S \\ R \end{pmatrix} \in D(\mathcal{A}_{\alpha,F}) \right\},$$

$$(A_{(1-\alpha),F}S)(x) = \begin{cases} -g(x)S'(x) + (1 - \alpha)k(x) \frac{\delta(2x)}{\delta(x)} S(2x) & (x \in \Omega_0) \\ -g(x)S'(x) & (x \in \Omega_1). \end{cases}$$

Para este operador também vale a seguinte

Observação 3.1 Se $g(2x) < 2g(x)$ ($x \in \Omega_0$), então $e^{A_{(1-\alpha),F}}$ é compacto se $t \geq G(1)$.

Para a segunda equação temos:

$$R(t)(x) = (e^{tB} R^0)(x) \text{ no caso } G(x) - G\left(\frac{1}{2}\right) \geq t \text{ e } x \geq \frac{1}{2}.$$

$$\text{Para } G(x) - G\left(\frac{1}{2}\right) \leq t,$$

$$\begin{aligned} R(t)(x) &= (e^{tB} R^0)(x) + \int_{G^{-1}(G(x)-t)}^x k(\xi) R(G(\xi) - G(x) + t)(2\xi) \frac{d\xi}{g(\xi)} \\ &+ \alpha \int_{G^{-1}(G(x)-t)}^x k(\xi) \delta(2\xi) S(G(\xi) - G(x) + t)(2\xi) \frac{d\xi}{g(\xi)}. \end{aligned}$$

A integral é sobre $\left[G^{-1}(G(x) - t), \frac{1}{2}\right]$ se $x \geq \frac{1}{2}$.

Isto mostra que para $T > 0$ suficientemente pequeno, dado que $S(\tau)$ é conhecida, existe uma única solução:

$$R(t; U^0) = e^{tB} R^0 + \int_0^t e^{(t-\tau)B} C R(\tau) d\tau + \alpha \int_0^t e^{(t-\tau)B} C_1 S(\tau) d\tau$$

$$\text{onde para } S \in X, (C_1 S)(x) = \begin{cases} k(x) \delta(2x) S(2x) & (x \in \Omega_0) \\ 0 & (x \in \Omega_1) \end{cases}.$$

Podemos ainda escrever

$$R(t) = e^{tA_{(1)}} R^0 + \alpha \int_0^t e^{(t-\tau)B} C_1 S(\tau) d\tau$$

$$S(t) = e^{tA_{(1-\alpha),F}} S^0 = e^{tB} S^0 + (1 - \alpha) \int_0^t e^{(t-\tau)B} C_F S(\tau) d\tau$$

$$\text{onde para } S \in X, (C_F S)(x) = \begin{cases} k(x) \frac{\delta(2x)}{\delta(x)} S(2x) & (x \in \Omega_0) \\ 0 & (x \in \Omega_1) \end{cases}.$$

Assim, denotando para $t \geq 0$, $L_t : X \rightarrow X$ tal que para todo $S^0 \in X$, associa

$$L_t S^0 = \int_0^t e^{(t-\tau)B} C_1 S(\tau) d\tau = \int_0^t e^{(t-\tau)B} C_1 (e^{\tau A_{(1-\alpha),F}} S^0) d\tau,$$

temos de [Vendite(1988)], que no caso $g(2x) < 2g(x)$ ($x \in \Omega_0$), L_t é compacta se $t \geq G(1)$. Então, neste caso, também

$$e^{tA_{\alpha,F}} = \begin{pmatrix} e^{tA_{(1-\alpha),F}} & 0 \\ \alpha L_t & e^{tA_{(1)}} \end{pmatrix}$$

é compacto se $t \geq G(1)$. $\square$

• O Espectro de $\mathcal{A}_{\alpha,F}$ ($0 < \alpha < 1$).

Supomos neste parágrafo $a \geq \frac{1}{2}$.

Vamos estudar o seguinte problema para o operador $A_{\alpha,F}$:

Dada $f \in X^2$, para quais $\lambda \in \mathbb{C}$, existe $U \in D(\mathcal{A}_{\alpha,F})$ satisfazendo $\mathcal{A}_{\alpha,F}U - \lambda U = f$?

Esta equação se escreve:

$$\begin{cases} -g(x)U'(x) - \lambda U(x) = f(x) & (x \in \Omega_1) \\ -g(x)U'(x) - \lambda U(x) = f(x) - M_{\alpha,F}(x)U(2x) & (x \in \Omega_0) \end{cases}$$

A solução em Ω_1 é dada por

$$U(x) = e^{\lambda(G(\frac{1}{2})-G(x))}U\left(\frac{1}{2}\right) - \int_{1/2}^x e^{\lambda(G(\xi)-G(x))}f(\xi)\frac{d\xi}{g(\xi)} \quad (x \in \Omega_1).$$

Daí, para $\xi \in \Omega_0$, $2\xi \in \Omega_1$ e neste caso

$$U(2\xi) = e^{\lambda(G(\frac{1}{2})-G(2\xi))}U\left(\frac{1}{2}\right) - \int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda(G(\eta)-G(2\xi))}\frac{f(\eta)}{g(\eta)}d\eta \quad (\xi \in \Omega_0).$$

Por outro lado, a solução da segunda equação em Ω_0 é

$$\begin{aligned} U(x) &= - \int_{a/2}^x e^{\lambda(G(\xi)-G(x))}f(\xi)\frac{d\xi}{g(\xi)} + \int_{a/2}^x e^{\lambda(G(\xi)-G(x))}M_{\alpha,F}(\xi)U(2\xi)\frac{d\xi}{g(\xi)} \\ &= - \int_{a/2}^x e^{\lambda(G(\xi)-G(x))}f(\xi)\frac{d\xi}{g(\xi)} + e^{\lambda(G(\frac{1}{2})-G(x))} \int_{a/2}^x e^{\lambda(G(\xi)-G(2\xi))}M_{\alpha,F}(\xi)U\left(\frac{1}{2}\right)\frac{d\xi}{g(\xi)} \\ &\quad - \int_{a/2}^x e^{\lambda(G(\xi)-G(x))}M_{\alpha,F}(\xi)\left(\int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda(G(\eta)-G(2\xi))}f(\eta)\frac{d\eta}{g(\eta)}\right)\frac{d\xi}{g(\xi)} \\ &= e^{\lambda(G(\frac{1}{2})-G(x))}\hat{\pi}_{\alpha,F}(\lambda, x)U\left(\frac{1}{2}\right) - \hat{\zeta}_{\alpha,F}(\lambda, f, x), \end{aligned}$$

onde

$$\hat{\pi}_{\alpha,F}(\lambda, x) = \begin{pmatrix} (1-\alpha)\int_{a/2}^x e^{\lambda(G(\xi)-G(2\xi))}k(\xi)\frac{\delta(2\xi)}{\delta(\xi)}\frac{d\xi}{g(\xi)} & 0 \\ \alpha\int_{a/2}^x e^{\lambda(G(\xi)-G(2\xi))}k(\xi)\delta(2\xi)\frac{d\xi}{g(\xi)} & \pi(\lambda, x) \end{pmatrix}$$

e,

$$\hat{\zeta}_{\alpha,F}(\lambda, f, x) = \int_{a/2}^x e^{\lambda(G(\xi)-G(x))}\left[f(\xi) + M_{\alpha,F}(\xi)\left(\int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda(G(\eta)-G(2\xi))}\frac{f(\eta)}{g(\eta)}d\eta\right)\right]\frac{d\xi}{g(\xi)}.$$

Usaremos a notação seguinte:

$$\hat{\pi}_{\alpha,F} \left(\lambda, \frac{1}{2} \right) := \hat{\pi}_{\alpha,F}(\lambda) \text{ e } \hat{\zeta}_{\alpha,F} \left(\lambda, f, \frac{1}{2} \right) := \hat{\zeta}_{\alpha,F}(\lambda, f).$$

A continuidade de U em $x = \frac{1}{2}$ nos conduz a equação de compatibilidade seguinte:

$$U \left(\frac{1}{2} \right) = \lim_{x \uparrow \frac{1}{2}} U(x) = \lim_{x \downarrow \frac{1}{2}} U(x) = \hat{\pi}_{\alpha,F}(\lambda) U \left(\frac{1}{2} \right) - \hat{\zeta}_{\alpha,F}(\lambda, f)$$

daí,

$$(\hat{\pi}_{\alpha,F}(\lambda) - Id) U \left(\frac{1}{2} \right) = \hat{\zeta}_{\alpha,F}(\lambda, f).$$

Denotando,

$$\pi_F(\lambda, x) := \int_{a/2}^x e^{\lambda(G(\xi) - G(2\xi))} k(\xi) \frac{\delta(2\xi)}{\delta(\xi)} \frac{d\xi}{g(\xi)}, \pi_F(\lambda) := \pi_F \left(\lambda, \frac{1}{2} \right),$$

$$\pi_1(\lambda, x) := \int_{a/2}^x e^{\lambda(G(\xi) - G(2\xi))} k(\xi) \delta(2\xi) \frac{d\xi}{g(\xi)}, \pi_1(\lambda) := \pi_1 \left(\lambda, \frac{1}{2} \right),$$

temos

$$\hat{\pi}_{\alpha,F}(\lambda, x) = \begin{pmatrix} (1 - \alpha)\pi_F(\lambda, x) & 0 \\ \alpha\pi_1(\lambda, x) & \pi(\lambda, x) \end{pmatrix} \text{ e } \hat{\pi}_{\alpha,F}(\lambda) = \begin{pmatrix} (1 - \alpha)\pi_F(\lambda) & 0 \\ \alpha\pi_1(\lambda) & \pi(\lambda) \end{pmatrix}.$$

Na equação de compatibilidade, temos

$$\det(\hat{\pi}_{\alpha,F}(\lambda) - Id) \neq 0 \text{ ou } \det(\hat{\pi}_{\alpha,F}(\lambda) - Id) = 0.$$

Se $\lambda \in \mathbb{C}$ e verifica a primeira condição, temos com

$$U \left(\frac{1}{2} \right) = U_\lambda \left(\frac{1}{2} \right) = (\hat{\pi}_{\alpha,F}(\lambda) - Id)^{-1} \hat{\zeta}_{\alpha,F}(\lambda, f)$$

onde

$$(\hat{\pi}_{\alpha,F}(\lambda) - Id)^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{1}{((1 - \alpha)\pi_F(\lambda) - 1)} & 0 \\ \frac{-\alpha\pi_1(\lambda)}{((1 - \alpha)\pi_F(\lambda) - 1)(\pi(\lambda) - 1)} & \frac{1}{\pi(\lambda) - 1} \end{pmatrix}$$

que a solução do problema é

$$U_\lambda(x) = \begin{cases} e^{\lambda G(\frac{1}{2}) - G(x)} U_\lambda\left(\frac{1}{2}\right) - \int_{1/2}^x e^{\lambda(G(\xi) - G(x))} f(\xi) \frac{d\xi}{g(\xi)} & (x \in \Omega_1) \\ e^{\lambda G(\frac{1}{2}) - G(x)} \hat{\pi}_{\alpha,F}(\lambda, x) U_\lambda\left(\frac{1}{2}\right) - \hat{\zeta}_{\alpha,F}(\lambda, f, x) & (x \in \Omega_0) \end{cases}$$

sendo

$$U_\lambda\left(\frac{1}{2}\right) = \begin{pmatrix} \frac{[\hat{\zeta}_{\alpha,F}(\lambda, f)]_1}{(1 - \alpha)\pi_F(\lambda) - 1} \\ \frac{-\alpha\pi_1(\lambda)[\hat{\zeta}_{\alpha,F}(\lambda, f)]_1}{((1 - \alpha)\pi_F(\lambda) - 1)(\pi(\lambda) - 1)} + \frac{[\hat{\zeta}_{\alpha,F}(\lambda, f)]_2}{\pi(\lambda) - 1} \end{pmatrix}.$$

Assim, $\lambda \in \rho(\mathcal{A}_{\alpha,F}) : (\lambda Id - \mathcal{A}_{\alpha,F})^{-1}$ existe e depende continuamente de f . No caso, $\det(\hat{\pi}_{\alpha,F}(\lambda) - Id) = 0$, isto é, $\pi(\lambda) = 1$ ou $\pi_F(\lambda) = \frac{1}{1 - \alpha}$ temos que com $f = 0$, a equação de compatibilidade é satisfeita com $U_\lambda\left(\frac{1}{2}\right)$ no núcleo de $\hat{\pi}_{\alpha,F}(\lambda) - Id$.

Para $\pi(\lambda) = 1$ ou $\pi_F(\lambda) = \frac{1}{1 - \alpha}$ temos, com $f = 0$ que

$$U_\lambda(x) = \begin{cases} e^{\lambda G(\frac{1}{2}) - G(x)} U_\lambda\left(\frac{1}{2}\right) & (x \in \Omega_1) \\ e^{\lambda G(\frac{1}{2}) - G(x)} \hat{\pi}_{\alpha,F}(\lambda, x) U_\lambda\left(\frac{1}{2}\right) & (x \in \Omega_0) \end{cases}$$

é auto-função de $\mathcal{A}_{\alpha,F}$ relativa ao auto valor λ :

$$\sigma(\mathcal{A}_{\alpha,F}) = \sigma_p(\mathcal{A}_{\alpha,F}) = \left\{ \lambda \in \mathbb{C} : \pi(\lambda) = 1 \text{ ou } \pi_F(\lambda) = \frac{1}{1 - \alpha} \right\}.$$

A restrição de $\pi(\lambda)$ e de $\pi_F(\lambda)$ à reta real são funções estritamente decrescentes $\pi_F(-\infty) = +\infty$ e $\pi(-\infty) = +\infty$. Também segue-se de

$$0 \leq \mu_F(x) \leq 1 \text{ que } 0 < \frac{\delta(2\xi)}{\delta(\xi)} = \exp\left(-\int_\xi^{2\xi} \frac{\mu_F(\eta)}{g(\eta)} d\eta\right) \leq 1 \text{ e portanto, } \pi_F(\lambda) \leq \pi(\lambda).$$

Existe um único $\lambda_2 \in \mathbb{R}$ tal que $\pi(\lambda_2) = 1$ e um único $\lambda_1 \in \mathbb{R}$ tal que $\pi_F(\lambda_1) = \frac{1}{1 - \alpha}$. Temos que:

Lema 3.1

$$\lambda_1 < \lambda_2.$$

Prova. Sendo $\pi_F(\lambda)$ decrescente e $\pi_F(\lambda) \leq \pi(\lambda)$ vem $\frac{1}{1-\alpha} = \pi_F(\lambda_1) \leq \pi(\lambda_1)$. Mas, $\pi(\lambda_2) = 1 < \frac{1}{1-\alpha} \leq \pi(\lambda_1)$, ou seja, $\pi(\lambda_2) < \pi(\lambda_1)$ e portanto $\lambda_1 < \lambda_2$. $\square$

Lema 3.2 *Se $g(2x) < 2g(x)$, para $x \in \Omega_0$, então:*

(i) *Se $\lambda \in \mathbb{C}$ satisfaz $\pi(\lambda) = 1$, então $\lambda = \lambda_2$ ou $\operatorname{Re}(\lambda) < \lambda_2$.*

(ii) *se $\lambda \in \mathbb{C}$ satisfaz $\pi_F(\lambda) = \frac{1}{1-\alpha}$, então $\lambda = \lambda_1$ ou $\operatorname{Re}(\lambda) < \lambda_1$.*

A constante $U_{\lambda_2} \left(\frac{1}{2} \right)$ é dada por $(\hat{\pi}_{\alpha,F}(\lambda_2) - Id)U_{\lambda_2} \left(\frac{1}{2} \right) = 0$ isto é,

$$\begin{pmatrix} (1-\alpha)\pi_F(\lambda_2) - 1 & 0 \\ \alpha\pi_1(\lambda_2) & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} U_{\lambda_2}^1 \left(\frac{1}{2} \right) \\ U_{\lambda_2}^2 \left(\frac{1}{2} \right) \end{pmatrix} = 0 \text{ ou } \begin{cases} ((1-\alpha)\pi_F(\lambda_2) - 1)U_{\lambda_2}^1 \left(\frac{1}{2} \right) = 0 \\ \alpha\pi_1(\lambda_2)U_{\lambda_2}^1 \left(\frac{1}{2} \right) = 0 \end{cases}$$

Temos $\pi_F(\lambda_2) \leq \pi(\lambda_2) = 1 < \frac{1}{1-\alpha} \therefore (1-\alpha)\pi_F(\lambda_2) - 1 < 0$ daí, $U_{\lambda_2}^1 \left(\frac{1}{2} \right) = 0$ e portanto $U_{\lambda_2} \left(\frac{1}{2} \right) = \begin{pmatrix} 0 \\ c \end{pmatrix}$. Tomando $c = e^{-\lambda_2 G(\frac{1}{2})}$ temos $U_{\lambda_2}(x) = R_{\lambda_2}(x) \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix}$ onde

$$R_{\lambda_2}(x) = \begin{cases} e^{-\lambda_2 G(x)} & (x \in \Omega_1) \\ e^{-\lambda_2 G(x)} \pi(\lambda_2, x) & (x \in \Omega_0) \end{cases}.$$

Para o operador $A_{(1-\alpha),F}$, cuja equação de compatibilidade é $((1-\alpha)\pi_F(\lambda) - 1)S_\lambda \left(\frac{1}{2} \right) = [\hat{\zeta}_{\alpha,F}(\lambda, f)]_1$ e de (ii) do Lema 3.2, λ_1 é seu auto-valor estritamente dominante, temos

$$\begin{aligned} & [(A_{(1-\alpha),F} - \lambda Id)^{-1} f_1](x) \\ &= \begin{cases} e^{\lambda(G(\frac{1}{2})-G(x))} S_\lambda \left(\frac{1}{2} \right) - \int_{1/2}^x e^{\lambda(G(\xi)-G(x))} f_1(\xi) \frac{d\xi}{g(\xi)} & (x \in \Omega_1) \\ (1-\alpha)e^{\lambda(G(\frac{1}{2})-G(x))} \pi_F(\lambda, x) S_\lambda \left(\frac{1}{2} \right) - [\hat{\zeta}_{\alpha,F}(\lambda, f, x)]_1 & (x \in \Omega_0) \end{cases} \end{aligned}$$

onde

$$\begin{aligned} & [\hat{\zeta}_{\alpha,F}(\lambda, f, x)]_1 \\ &= \int_{a/2}^x e^{\lambda(G(\xi)-G(x))} \left[f_1(\xi) + (1-\alpha)\pi_F(\lambda, \xi) \int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda(G(\eta)-G(2\xi))} f_1(\eta) \frac{d\eta}{g(\eta)} \right] \frac{d\xi}{g(\xi)} \end{aligned}$$

e

$$S_\lambda \left(\frac{1}{2} \right) = [\hat{\zeta}_{\alpha, F}(\lambda, f)]_1 / ((1-\alpha)\pi(\lambda)-1).$$

Daí, com $f = 0$, os zeros de $\pi_F(\lambda) = \frac{1}{1-\alpha}$ definem as auto-funções de $A_{(1-\alpha), F}$. em particular, para $\lambda = \lambda_1$ temos com $S_{\lambda_1} \left(\frac{1}{2} \right) = e^{-\lambda_1 G(\frac{1}{2})}$

$$S_{\lambda_1}(x) = \begin{cases} e^{\lambda_1 G(x)} & (x \in \Omega_1) \\ (1-\alpha)e^{-\lambda_1 G(x)} \pi_F(\lambda_1, x) & (x \in \Omega_0) \end{cases}.$$

• **Distribuição Estável para $\mathcal{A}_{\alpha, F}$**

Teorema 3.2 *Sejam fixadas as constantes reais a e α , sendo $0 < \alpha < 1$ e $\frac{1}{2} \leq a < 1$. Suponhamos $g(2x) < 2g(x)$ ($x \in \Omega_0$). Então, existem constantes reais $\lambda_1 < \lambda_2$ e funções reais não negativas $S_{\lambda_1}, R_{\lambda_2}$ com $S_{\lambda_1}(x) > 0$, $R_{\lambda_2}(x) > 0$ para $x > \frac{a}{2}$, tais que, para cada $U^0 = \begin{pmatrix} U_1^0 \\ U_2^0 \end{pmatrix} \in X^2$, temos para todo $t \geq 0$,*

$$e^{t\mathcal{A}_{\alpha, F}} U^0 = \begin{pmatrix} e^{\lambda_1 t} C_1(U_1^0) S_{\lambda_1} \\ e^{\lambda_2 t} C_2(U^0) R_{\lambda_2} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} z_1(t, U_1^0) \\ z_2(t, U^0) \end{pmatrix}$$

com

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \begin{pmatrix} e^{-\lambda_1 t} z_1(t, U_1^0) \\ e^{-\lambda_2 t} z_2(t, U^0) \end{pmatrix} = 0.$$

Prova.

Para $U^0 = \begin{pmatrix} U_1^0 \\ U_2^0 \end{pmatrix} \in X^2$, podemos escrever

$$U^0 = C_2(U^0) R_{\lambda_2} \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} U_1^0 \\ U_2^0 - C_2(U^0) R_{\lambda_2} \end{pmatrix}.$$

De $e^{t\mathcal{A}_{\alpha, F}} = \begin{pmatrix} e^{tA_{(1-\alpha), F}} & 0 \\ \alpha L_t & e^{A_{(1)}} \end{pmatrix}$, temos

$$e^{t\mathcal{A}_{\alpha, F}} U^0 = e^{\lambda_2 t} C_2(U^0) R_{\lambda_2} \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix} + e^{t\mathcal{A}_{\alpha, F}} \begin{pmatrix} U_1^0 \\ U_2^0 - C_2(U^0) R_{\lambda_2} \end{pmatrix}$$

com

$$\lim_{t \rightarrow \infty} e^{-\lambda_2 t} e^{t\mathcal{A}_{\alpha, F}} \begin{pmatrix} U_1^0 \\ U_2^0 - C_2(U^0) R_{\lambda_2} \end{pmatrix} = 0.$$

Em particular,

$$\lim_{t \rightarrow \infty} e^{-\lambda_2 t} \left[e^{t\mathcal{A}_{\alpha,F}} \begin{pmatrix} U_1^0 \\ U_2^0 - C_2(U^0)R_{\lambda_2} \end{pmatrix} \right]_2 = 0.$$

Temos também

$$e^{t\mathcal{A}_{\alpha,F}} U^0 = e^{\lambda_2 t} C_2(U^0) R_{\lambda_2} \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} e^{tA_{(1-\alpha),F}} U_1^0 \\ 0 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ \left[e^{t\mathcal{A}_{\alpha,F}} \begin{pmatrix} U_1^0 \\ U_2^0 - C_2(U^0)R_{\lambda_1} \end{pmatrix} \right]_2 \end{pmatrix}$$

Por outro lado,

$$\begin{aligned} e^{tA_{(1-\alpha),F}} U_1^0 &= e^{tA_{(1-\alpha),F}} (C_1(U_1^0)S_{\lambda_1} + (U_1^0 - C_1(U_1^0)S_{\lambda_1})) \\ &= e^{\lambda_1 t} C_1(U_1^0)S_{\lambda_1} + e^{tA_{(1-\alpha),F}} (U_1^0 - C_1(U_1^0)S_{\lambda_1}) \end{aligned}$$

onde

$$\lim_{t \rightarrow \infty} e^{-\lambda_1 t} e^{tA_{(1-\alpha),F}} (U_1^0 - C_1(U_1^0)S_{\lambda_1}) = 0.$$

Podemos então escrever finalmente

$$e^{t\mathcal{A}_{\alpha,F}} U^0 = \begin{pmatrix} e^{\lambda_1 t} C_1(U_1^0)S_{\lambda_1} \\ e^{\lambda_2 t} C_2(U^0)R_{\lambda_2} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} z_1(t, U_1^0) \\ z_2(t, U^0) \end{pmatrix} \quad (3.3)$$

com

$$\begin{pmatrix} z_1(t, U_1^0) \\ z_2(t, U^0) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} e^{tA_{(1-\alpha),F}} (U_1^0 - C_1(U_1^0)S_{\lambda_1}) \\ \left[e^{t\mathcal{A}_{\alpha,F}} \begin{pmatrix} U_1^0 \\ U_2^0 - C_2(U^0)R_{\lambda_2} \end{pmatrix} \right]_2 \end{pmatrix} \quad (3.4)$$

tal que

$$\lim_{t \rightarrow \infty} e^{-\lambda_1 t} z_1(t, U_1^0) = 0 \text{ e } \lim_{t \rightarrow \infty} e^{-\lambda_2 t} z_2(t, U^0) = 0. \quad (3.5)$$

□

Este resultado completa o Corolário 4.4 de Vendite(1988).

3.2 Tratamento com Associação Alternada de Dois Fármacos "Non-Cross Resistant".

Suponhamos uma terapia alternada com dois fármacos distintos (f_0) e (f_1) com taxas de destruição em função do tamanho, dadas por $\mu_0(x)$ e $\mu_1(x)$ respectivamente, $0 \leq$

$\mu_0(x), \mu_1(x) \leq 1$, os quais não são empregados simultaneamente, devido ao problema de toxicidade. Supomos que o fármaco (f_0), quando aplicado num intervalo de tempo, atua somente sobre as sub-populações (s) e (r_2) enquanto que o fármaco (f_1) atua somente sobre as sub-populações (s) e (r_1). Cada fármaco é igualmente ativo sobre as sub-populações em que o mesmo atua. Consideramos que haja uma proporção da sub-população de células sensíveis (s) mutando em células resistentes (r_1) com taxa de mutação α_1 ($0 \leq \alpha_1 < 1$) e haja uma proporção da sub-população de células sensíveis que muta em células resistentes (r_2) com taxa de mutação α_2 ($0 \leq \alpha_2 < 1$). Além disso, uma proporção de células resistentes (r_1) muta em células resistentes (r_d) e uma proporção de células resistentes (r_2) muta em células resistentes (r_d) com taxas de mutação respectivamente α_2 e α_1 .

Sejam $J_n = (n\tau, (n+1)\tau)$, $n = 0, 1, 2, \dots$ os intervalos de tempo $n\tau < t < (n+1)\tau$, $\tau > 0$, sobre os quais, a terapia será aplicada.

Em regime de terapia com (f_0) no intervalo J_n , n par, a população tumoral possui a seguinte evolução:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial s}{\partial t}(t, x) = -\frac{\partial}{\partial x}(g(x)s(t, x)) - (\mu(x) + b(x) + \mu_0(x))s(t, x) \\ \quad + 4(1 - \alpha_1 - \alpha_2)b(2x)s(t, 2x) \\ \frac{\partial r_1}{\partial t}(t, x) = -\frac{\partial}{\partial x}(g(x)r_1(t, x)) - (\mu(x) + b(x))r_1(t, x) \\ \quad + 4(1 - \alpha_2)b(2x)r_1(t, 2x) + 4\alpha_1b(2x)s(t, 2x) \\ \frac{\partial r_2}{\partial t}(t, x) = -\frac{\partial}{\partial x}(g(x)r_2(t, x)) - (\mu(x) + b(x) + \mu_0(x))r_2(t, x) \\ \quad + 4(1 - \alpha_1)b(2x)r_2(t, 2x) + 4\alpha_2b(2x)s(t, 2x) \\ \frac{\partial r_d}{\partial t}(t, x) = -\frac{\partial}{\partial x}(g(x)r_d(t, x)) - (\mu(x) + b(x))r_d(t, x) \\ \quad + 4b(2x)r_d(t, 2x) + 4\alpha_2b(2x)r_1(t, 2x) + 4\alpha_1b(2x)r_2(t, 2x) \end{array} \right.$$

Em regime de terapia com (f_1) no intervalo de tempo J_n , n ímpar, a população tumoral evolui da seguinte forma:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial s}{\partial t}(t, x) = -\frac{\partial}{\partial x}(g(x)s(t, x)) - (\mu(x) + b(x) + \mu_1(x))s(t, x) \\ \quad + 4(1 - \alpha_1 - \alpha_2)b(2x)s(t, 2x) \\ \frac{\partial r_1}{\partial t}(t, x) = -\frac{\partial}{\partial x}(g(x)r_1(t, x)) - (\mu(x) + b(x) + \mu_1(x))r_1(t, x) \\ \quad + 4(1 - \alpha_2)b(2x)r_1(t, 2x) + 4\alpha_1b(2x)s(t, 2x) \\ \frac{\partial r_2}{\partial t}(t, x) = -\frac{\partial}{\partial x}(g(x)r_2(t, x)) - (\mu(x) + b(x))r_2(t, x) \\ \quad + 4(1 - \alpha_1)b(2x)r_2(t, 2x) + 4\alpha_2b(2x)s(t, 2x) \\ \frac{\partial r_d}{\partial t}(t, x) = -\frac{\partial}{\partial x}(g(x)r_d(t, x)) - (\mu(x) + b(x))r_d(t, x) \\ \quad + 4b(2x)r_d(t, 2x) + 4\alpha_2b(2x)r_1(t, 2x) + 4\alpha_1b(2x)r_2(t, 2x) \end{array} \right.$$

Definamos para $t \geq 0$ e $x \in \Omega$:

$$\mu_{(f)}(t, x) = \mu_{(f_0)}(t, x) + \mu_{(f_1)}(t, x)$$

onde para $k = 0, 1, 2, \dots$,

$$\mu_{(f_0)}(t, x) = \begin{cases} \mu_0(x) & (t \in J_{2k}) \\ 0 & (t \in J_{2k+1}) \end{cases} \text{ e } \mu_{(f_1)}(t, x) = \begin{cases} 0 & (t \in J_{2k}) \\ \mu_1(x) & (t \in J_{2k+1}) \end{cases}$$

Em resumo,

$$\mu_{(f)}(t, x) = \begin{cases} \mu_0(x) & (t \in J_{2k}) \\ \mu_1(x) & (t \in J_{2k+1}) \end{cases}$$

para $k = 0, 1, 2, \dots$.

Assim, com alternância de fármacos nos intervalos de tempo: (f_0) em J_{2k} e (f_1) em J_{2k+1} ($k = 0, 1, 2, \dots$), podemos escrever a evolução da seguinte maneira:

$$\begin{cases} \frac{\partial s}{\partial t}(t, x) &= -\frac{\partial}{\partial x}(g(x)s(t, x)) - (\mu(x) + b(x) + \mu_{(f)}(t, x))s(t, x) \\ &+ 4(1 - \alpha_1 - \alpha_2)b(2x)s(t, 2x) \\ \frac{\partial r_1}{\partial t}(t, x) &= -\frac{\partial}{\partial x}(g(x)r_1(t, x)) - (\mu(x) + b(x) + \mu_{(f_1)}(t, x))r_1(t, x) \\ &+ 4(1 - \alpha_2)b(2x)r_1(t, 2x) + 4\alpha_1b(2x)s(t, 2x) \\ \frac{\partial r_2}{\partial t}(t, x) &= -\frac{\partial}{\partial x}(g(x)r_2(t, x)) - (\mu(x) + b(x) + \mu_{(f_0)}(t, x))r_2(t, x) \\ &+ 4(1 - \alpha_1)b(2x)r_2(t, 2x) + 4\alpha_2b(2x)s(t, 2x) \\ \frac{\partial r_d}{\partial t}(t, x) &= -\frac{\partial}{\partial x}(g(x)r_d(t, x)) - (\mu(x) + b(x))r_d(t, x) + 4b(2x)r_d(t, 2x) \\ &+ 4\alpha_2b(2x)r_1(t, 2x) + 4\alpha_1b(2x)r_2(t, 2x) \end{cases}$$

Os termos envolvendo argumento $2x$ são nulos para $x \in \Omega_1$.

De forma mais simplificada, podemos escrever o sistema, para $u = \begin{pmatrix} s \\ r_1 \\ r_2 \\ r_d \end{pmatrix}$, na forma

$$\frac{\partial}{\partial t}u(t, x) = -\frac{\partial}{\partial x}(g(x)u(t, x)) - N_{(f)}(t, x)u(t, x) + M(x)u(t, 2x) \quad (t \geq 0, x \in \Omega)$$

com

$$M(x) = 4 \begin{pmatrix} (1 - \alpha_1 - \alpha_2)b(2x) & 0 & 0 & 0 \\ \alpha_1b(2x) & (1 - \alpha_2)b(2x) & 0 & 0 \\ \alpha_2b(2x) & 0 & (1 - \alpha_1)b(2x) & 0 \\ 0 & \alpha_2b(2x) & \alpha_1b(2x) & b(2x) \end{pmatrix}$$

e

$$N_{(f)} = \begin{pmatrix} (\mu + b) + \mu_{(f)} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & (\mu + b) + \mu_{(f_1)} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & (\mu + b) + \mu_{(f_0)} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & (\mu + b) \end{pmatrix}$$

onde $M(x)u(t, 2x) \equiv 0$ para $t \geq 0$ se $x \geq \frac{1}{2}$.

Vamos estudar o problema de evolução para este sistema na forma transformada, como um problema de Cauchy abstrato no espaço X^4 . Como o nosso interesse é no comportamento das soluções para tempos arbitrariamente grandes, vamos em primeiro lugar estudar separadamente cada operador constante para t em J_{2k} e t em J_{2k+1} , respectivamente.

Seja $N_{(f)}^0(x)$ a matriz $N_{(f)}(t, x)$ para $t \in J_{2k}$, e $N_{(f)}^1(x)$ a correspondente matriz para $t \in J_{2k+1}$, ou seja,

$$N_{(f)}^0(x) = \begin{pmatrix} \mu(x) + b(x) + \mu_0(x) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \mu(x) + b(x) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \mu(x) + b(x) + \mu_0(x) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \mu(x) + b(x) \end{pmatrix}$$

e

$$N_{(f)}^1(x) = \begin{pmatrix} \mu(x) + b(x) + \mu_1(x) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \mu(x) + b(x) + \mu_1(x) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \mu(x) + b(x) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \mu(x) + b(x) \end{pmatrix}$$

O problema geral é o seguinte

$$(\mathcal{P}) \begin{cases} \frac{\partial}{\partial t} u(t, x) = -\frac{\partial}{\partial x} (g(x)u(t, x) - N_{(f)}(t, x)u(t, x) + M(x)u(t, 2x)) & (t > 0, x \in \Omega) \\ u\left(t, \frac{a}{2}\right) = 0 & (t > 0) \\ u(0, x) = u^0(x) & (x \in \Omega) \end{cases}$$

e os problemas parciais são

$$(\mathcal{P}_0) \begin{cases} \frac{\partial}{\partial t} u(t, x) = -\frac{\partial}{\partial x} (g(x)u(t, x)) - N_{(f)}^0(x)u(t, x) + M(x)u(t, 2x) & (t > 0, x \in \Omega) \\ u\left(t, \frac{a}{2}\right) = 0 & (t > 0) \\ u(0, x) = u^0(x) & (x \in \Omega) \end{cases}$$

e,

$$(\mathcal{P}_1) \begin{cases} \frac{\partial}{\partial t} u(t, x) = -\frac{\partial}{\partial x} (g(x)u(t, x)) - N_{(f)}^1(x)u(t, x) + M(x)u(t, 2x) & (t > 0, x \in \Omega) \\ u\left(t, \frac{a}{2}\right) = 0 & (t > 0) \\ u(0, x) = u^1(x) & (x \in \Omega) \end{cases}$$

O problema $(\mathcal{P}_0)$ descreve a evolução nos intervalos J_{2k} e $(\mathcal{P}_1)$ nos intervalos J_{2k+1} . Vamos considerar a solução de $(\mathcal{P})$ do seguinte modo: Para $u_0^0 \in X^4$ dado, denotemos por $u^0(t, x; u_0^0)$ a solução de $(\mathcal{P}_0)$ para $t \geq 0$ (com $u^0 \equiv u_0^0$), e por $u^1(t, x; u_0^0)$ a solução de $(\mathcal{P}_1)$ para $t \geq 0$ (com $u^1 \equiv u_0^0$). Então a solução de $(\mathcal{P})$, $u(t, x, u_0^0)$ é dada por

$$\begin{aligned} u(t, x; u_0^0) &= u^0(t, x; u_0^0) & (t \in J_0) \\ u(t, x; u_0^0) &= u^1(t - \tau, x; u^0(\tau, \cdot; u_0^0)) & (t \in J_1) \\ u(t, x; u_0^0) &= u^0(t - 2\tau, x; u(2\tau, \cdot; u_0^0)) & (t \in J_2) \end{aligned}$$

e assim por diante.

• Redução de Singularidade nos Problemas $(\mathcal{P}_0)$ e $(\mathcal{P}_1)$

Sejam para $x \in \Omega, i = 0, 1, \dots$, $F_i(x) = \exp\left(-\int_{a/2}^x \frac{\mu_i(\xi)}{g(\xi)} d\xi\right)$ e $\mathcal{F}_i(x) = E(x)F_i(x) = \exp\left(-\int_{a/2}^x \frac{\mu(\xi) + b(\xi) + \mu_i(\xi)}{g(\xi)} d\xi\right)$. Para o problema $(\mathcal{P}_0)$ fazendo a substituição

$$\begin{aligned} S(t, x) &= \frac{g(x)}{\mathcal{F}_0(x)} s(t, x), \\ R_1(t, x) &= \frac{g(x)}{E(x)} r_1(t, x), \\ R_2(t, x) &= \frac{g(x)}{\mathcal{F}_0(x)} r_2(t, x), \\ R_d(t, x) &= \frac{g(x)}{E(x)} r_d(t, x) \end{aligned}$$

obtemos o seguinte problema transformado:

$$\begin{cases} \frac{\partial S}{\partial t}(t, x) = -g(x) \frac{\partial S}{\partial x}(t, x) + (1 - \alpha_1 - \alpha_2)k_0(x)S(t, 2x) \\ \frac{\partial R_1}{\partial t}(t, x) = -g(x) \frac{\partial R_1}{\partial x}(t, x) + (1 - \alpha_2)k(x)R_1(t, 2x) + \alpha_1 k_0^0(x)S(t, 2x) \\ \frac{\partial R_2}{\partial t}(t, x) = -g(x) \frac{\partial R_2}{\partial x}(t, x) + (1 - \alpha_1)k_0(x)R_2(t, 2x) + \alpha_2 k_0(x)S(t, 2x) \\ \frac{\partial R_d}{\partial t}(t, x) = -g(x) \frac{\partial R_d}{\partial x}(t, x) + k(x)R_d(t, 2x) + \alpha_2 k(x)R_1(t, 2x) + \alpha_1 k_0^0(x)R_2(t, 2x) \end{cases}$$

com

$$k_0(x) = 4g(x) \frac{b(2x)}{g(2x)} \frac{\mathcal{F}_0(2x)}{\mathcal{F}_0(x)} = k(x) \frac{F_0(2x)}{F_0(x)} \text{ e } k_0^0(x) = 4g(x) \frac{b(2x)}{g(2x)} \frac{\mathcal{F}_0(2x)}{E(x)} = k(x)F_0(2x).$$

Assim, com $U = \begin{pmatrix} S \\ R_1 \\ R_2 \\ R_d \end{pmatrix}$, obtemos o seguinte problema transformado

$$\begin{cases} \frac{\partial U}{\partial t} = -g(x) \frac{\partial U}{\partial x}(t, x) + M_0(x)U(t, 2x) & (t > 0, x \in \Omega) \\ U\left(t, \frac{a}{2}\right) = 0 & (t > 0) \\ u(0, x) = U^0(x) & (x \in \Omega) \end{cases}$$

onde

$$M_0(x) = \begin{pmatrix} (1 - \alpha_1 - \alpha_2)k_0(x) & 0 & 0 & 0 \\ \alpha_1 k_0^0(x) & (1 - \alpha_2)k(x) & 0 & 0 \\ \alpha_2 k_0(x) & 0 & (1 - \alpha_1)k_0(x) & 0 \\ 0 & \alpha_2 k(x) & \alpha_1 k_0^0(x) & k(x) \end{pmatrix}.$$

O termo $M_0(x)U(t, 2x) \equiv 0$, para todo $t \geq 0$, se $x \in \Omega_1$.

A condição inicial é

$$U^0 = \begin{pmatrix} S^0 \\ R_1^0 \\ R_2^0 \\ R_d^0 \end{pmatrix}, S^0 = \frac{g}{\mathcal{F}_0}s^0, R_1^0 = \frac{g}{E}r_1^0, R_2^0 = \frac{g}{\mathcal{F}_0}r_2^0, R_d^0 = \frac{g}{E}r_d^0, \text{ supondo } u^0 = \begin{pmatrix} s^0 \\ r_1^0 \\ r_2^0 \\ r_d^0 \end{pmatrix}.$$

Analogamente, para o problema $(\mathcal{P}_1)$, fazendo a substituição

$$\begin{aligned} S(t, x) &= \frac{g(x)}{\mathcal{F}_1(x)} s(t, x), \\ R_1(t, x) &= \frac{g(x)}{\mathcal{F}_1(x)} r_1(t, x), \\ R_2(t, x) &= \frac{g(x)}{E(x)} r_2(t, x), \\ R_d(t, x) &= \frac{g(x)}{E(x)} r_d(t, x) \end{aligned}$$

temos

$$\left\{ \begin{aligned} \frac{\partial S}{\partial t}(t, x) &= -g(x) \frac{\partial S}{\partial x}(t, x) + (1 - \alpha_1 - \alpha_2) k_1(x) S(t, 2x) \\ \frac{\partial R_1}{\partial t}(t, x) &= -g(x) \frac{\partial R_1}{\partial x}(t, x) + (1 - \alpha_2) k_1(x) R_1(t, 2x) + \alpha_1 k_1(x) S(t, 2x) \\ \frac{\partial R_2}{\partial t}(t, x) &= -g(x) \frac{\partial R_2}{\partial x}(t, x) + (1 - \alpha_1) k(x) R_2(t, 2x) + \alpha_2 k_1^0(x) S(t, 2x) \\ \frac{\partial R_d}{\partial t}(t, x) &= -g(x) \frac{\partial R_d}{\partial x}(t, x) + k(x) R_d(t, 2x) + \alpha_2 k_1^0(x) R_1(t, 2x) + \alpha_1 k(x) R_2(t, 2x) \end{aligned} \right.$$

com

$$k_1(x) = 4g(x) \frac{b(2x)}{g(2x)} \frac{\mathcal{F}_1(2x)}{\mathcal{F}_1(x)} = k(x) \frac{F_1(2x)}{F_1(x)} \text{ e } k_1^0(x) = 4g(x) \frac{b(2x)}{g(2x)} \frac{\mathcal{F}_1(2x)}{E(x)} = k(x) F_1(2x).$$

Mais simplificadamente podemos escrever o problema transformado:

Com $U = \begin{pmatrix} S \\ R_1 \\ R_2 \\ R_d \end{pmatrix}$, temos o problema transformado

$$\left\{ \begin{aligned} \frac{\partial U}{\partial t} &= -g(x) \frac{\partial U}{\partial x}(t, x) + M_1(x) U(t, 2x) & (t > 0, x \in \Omega) \\ U\left(t, \frac{a}{2}\right) &= 0 & (t > 0) \\ u(0, x) &= U^0(x) & (x \in \Omega) \end{aligned} \right.$$

onde

$$U^0 = \begin{pmatrix} S^0 \\ R_1^0 \\ R_2^0 \\ R_d^0 \end{pmatrix}, S^0 = \frac{g}{\mathcal{F}_1} s^0, R_1^0 = \frac{g}{\mathcal{F}_1} r_1^0, R_2^0 = \frac{g}{E} r_2^0 \text{ e } R_d^0 = \frac{g}{E} r_d^0, \text{ supondo } u^0 = \begin{pmatrix} s^0 \\ r_1^0 \\ r_2^0 \\ r_d^0 \end{pmatrix},$$

$$M_1(x) = \begin{pmatrix} (1 - \alpha_1 - \alpha_2)k_1(x) & 0 & 0 & 0 \\ \alpha_1 k_1(x) & (1 - \alpha_2)k_1(x) & 0 & 0 \\ \alpha_2 k_1^0(x) & 0 & (1 - \alpha_1)k(x) & 0 \\ 0 & \alpha_2 k_1^0(x) & \alpha_1 k(x) & k(x) \end{pmatrix}.$$

O termo $M_1(x)U(t, 2x) \equiv 0$ para todo $t \geq 0$ se $x \in \Omega_1$.

• **Problemas de Cauchy Abstratos Associados - Existência e Unicidade**

Suponhamos $0 < \alpha_1, \alpha_2 < \alpha_1 + \alpha_2 < 1$.

Sejam $\mathcal{A}_0, \mathcal{A}_1 : X^4 \rightarrow X^4$ os operadores lineares não limitados de X^4 dados para $i = 0, 1$ por:

$$D(\mathcal{A}_i) = \left\{ U = \begin{pmatrix} U^1 \\ U^2 \\ U^3 \\ U^4 \end{pmatrix} \in X^4 : U \in C^1\left(\Omega \setminus \left\{\frac{1}{2}\right\}\right)^4, \right. \\ \left. \frac{dU}{dx}\left(\frac{a}{2}\right) = 0 \text{ e, existem e são iguais os limites: } \right. \\ \left. \lim_{x \downarrow \frac{1}{2}} [-g(x)U'(x) + M_i(x)U(2x)] \text{ e } \lim_{x \downarrow \frac{1}{2}} [-g(x)U'(x)] \right\}, \\ (\mathcal{A}_i U)(x) = -g(x)U'(x) + M_i(x)U(2x) \quad (x \in \Omega, U \in D(\mathcal{A}_i)).$$

Teorema 3.3 *Os operadores $\mathcal{A}_0, \mathcal{A}_1$ são fechados, densamente definidos sobre X^4 e geram semi-grupos fortemente contínuos de operadores lineares limitados $\{e^{t\mathcal{A}_0}\}_{t \geq 0}, \{e^{t\mathcal{A}_1}\}_{t \geq 0}$ respectivamente, sobre X^4 .*

Teorema 3.4 *Se $g(2x) < 2g(x)$ para $x \in \Omega_0$, então $\{e^{t\mathcal{A}_0}\}_{t \geq 0}$ e $\{e^{t\mathcal{A}_1}\}_{t \geq 0}$ são compactos se $t \geq G(1)$.*

Estes Teoremas podem ser provados usando-se argumentos análogos aos utilizados respectivamente na prova do Teorema 3.1 e da Observação 3.1.

Observação 3.2 *Abstratamente, os problemas não transformados $(\mathcal{P}_0)$ e $(\mathcal{P}_1)$ podem ser colocados sobre o espaço X_0^4 onde $X_0 = \{\phi \in X : \phi/E \text{ é limitada}\}, \|\phi\|_0 = \|\phi/E\|_\infty$. As transformações de variáveis $H_0, H_1 : X_0^4 \rightarrow X^4$ são dadas por*

$$H_0 = \frac{g}{E} \begin{pmatrix} 1/F_0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1/F_0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \text{ e } H_1 = \frac{g}{E} \begin{pmatrix} 1/F_1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1/F_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

as quais são lineares contínuas de X_0^4 em X^4 , portanto, isomorfismos. As soluções $u(t, \cdot; u^0)$ de $(\mathcal{P}_0)$ e $u(t, \cdot; u^1)$ de $(\mathcal{P}_1)$ podem ser dadas abstratamente por $u(t, \cdot; u^0) = H_0^{-1} e^{t\mathcal{A}_0} H_0 u^0$, $u(t, \cdot; u^1) = H_1^{-1} e^{t\mathcal{A}_1} H_1 u^1$ ($t \geq 0$). Daí, a solução $u(t, \cdot; u^0)$ do problema $(\mathcal{P})$ toma a forma seguinte:

- (a) $t \in [0, \tau) : u(t, \cdot; u^0) = H_0^{-1} e^{t\mathcal{A}_0} H_0 u^0$
- (b) $t \in [\tau, 2\tau) : u(t, \cdot; u^0) = H_1^{-1} e^{(t-\tau)\mathcal{A}_1} H_1 H_0^{-1} e^{\tau\mathcal{A}_0} H_0 u^0$
- (c) $t \in [2\tau, 3\tau) : u(t, \cdot; u^0) = H_0^{-1} e^{(t-2\tau)\mathcal{A}_0} H_0 (H_1^{-1} e^{\tau\mathcal{A}_1} H_1 H_0^{-1} e^{\tau\mathcal{A}_0} H_0 u^0)$
- (d) $t \in [3\tau, 4\tau) :$
 $u(t, \cdot; u^0) = H_1^{-1} e^{(t-\tau)\mathcal{A}_1} H_1 (H_0^{-1} e^{\tau\mathcal{A}_0} H_0 H_1^{-1} e^{\tau\mathcal{A}_1} H_1 H_0^{-1} e^{\tau\mathcal{A}_0} H_0 u^0)$
 $u(4\tau, \cdot; u^0) = (H_1^{-1} e^{\tau\mathcal{A}_1} H_1 H_0^{-1} e^{\tau\mathcal{A}_0} H_0)^2 u^0$
- (e) Se $n \geq 4$, temos
 $u(2n\tau, \cdot; u^0) = (H_1^{-1} e^{\tau\mathcal{A}_1} H_1 H_0^{-1} e^{\tau\mathcal{A}_0} H_0)^n u^0$
 $u((2n+1)\tau, \cdot; u^0) = H_0^{-1} e^{\tau\mathcal{A}_0} H_0 (H_1^{-1} e^{\tau\mathcal{A}_1} H_1 H_0^{-1} e^{\tau\mathcal{A}_0} H_0)^n u^0.$

Com as devidas adaptações na prova do Teorema 3.7 da página 90, fazendo uso do fato de que o operador $H_1 H_0^{-1}$ é diagonal, podemos mostrar que o comportamento assintótico para n arbitrariamente grande das soluções do problema $(\mathcal{P})$ é equivalente ao comportamento assintótico dado no Teorema 3.7 para $(e^{\tau\mathcal{A}_1} e^{\tau\mathcal{A}_0})^n$, de forma análoga ao que ocorre em termos de similaridade, com o comportamento assintótico das soluções dos problemas $(\mathcal{P}_i)$ e $(e^{\tau\mathcal{A}_i})^n$.

- O Espectro de $\mathcal{A}_i$ ($i = 0, 1$) $a \geq \frac{1}{2}$

Estudaremos o seguinte problema: $i = 0$ ou $i = 1$.

Para quais $\lambda \in \mathbb{C}$, a equação $\mathcal{A}_i U - \lambda U = f$ possui solução $U \in D(\mathcal{A}_i)$, dada $f \in X^4$?

Assim, devemos resolver para $U \in D(\mathcal{A}_i)$ o sistema

$$\begin{cases} -g(x)U'(x) - \lambda U(x) = f(x) & (x \in \Omega_1) \\ -g(x)U'(x) + M_i(x)U(2x) - \lambda U(x) = f(x) & (x \in \Omega_0) \end{cases}.$$

Em Ω_1 temos

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

De $a \geq \frac{1}{2}$ vem que $\xi \in \Omega_0$ implica $2\xi \in \Omega_1$ daí a expressão $M_i(x)U(2x)$ é conhecida para $x \in \Omega_0$. Mais explicitamente,

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

Assim, podemos escrever a segunda equação na forma:

$$-g(x)U(x) - \lambda U(x) = f(x) - M_i(x)U(2x)$$

cuja solução é

$$U(x) = - \int_{a/2}^x e^{\lambda(G(\xi)-G(x))} [f(\xi) - M_i(\xi)U(2\xi)] \frac{d\xi}{g(\xi)}$$

onde foi usado o fato de ser $U\left(\frac{a}{2}\right) = 0$.

Mas,

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

Assim,

$$\begin{aligned} U(x) &= - \int_{a/2}^x e^{\lambda(G(\xi)-G(x))} f(\xi) \frac{d\xi}{g(\xi)} + \int_{a/2}^x e^{\lambda(G(\xi)-G(x))} e^{\lambda(G(\frac{1}{2})-G(2\xi))} M_i(\xi)U\left(\frac{1}{2}\right) \frac{d\xi}{g(\xi)} \\ &\quad - \int_{a/2}^x e^{\lambda(G(\xi)-G(x))} M_i(\xi) \left(\int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda(G(\eta)-G(2\xi))} f(\eta) \frac{d\eta}{g(\eta)} \right) \frac{d\xi}{g(\xi)} \\ &= e^{\lambda(G(\frac{1}{2})-G(x))} \int_{a/2}^x e^{\lambda(G(\xi)-G(2\xi))} M_i(\xi)U\left(\frac{1}{2}\right) \frac{d\xi}{g(\xi)} \\ &\quad - \left\{ \int_{a/2}^x e^{\lambda(G(\xi)-G(x))} \left[f(\xi) + M_i(\xi) \left(\int_{1/2}^{2\xi} e^{\lambda(G(\eta)-G(2\xi))} f(\eta) \frac{d\eta}{g(\eta)} \right) \right] \frac{d\xi}{g(\xi)} \right\}. \end{aligned}$$

Temos

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

Usando a notação

$$\hat{\pi}_{M_i}(\lambda, x) = \int_{a/2}^x e^{\lambda(G(\xi)-G(2\xi))} M_i(\xi) \frac{d\xi}{g(\xi)}$$

e

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

podemos escrever em Ω_0 ,

$$U(x) = e^{\lambda(G(\frac{1}{2})-G(x))} \hat{\pi}_{M_i}(\lambda, x)U\left(\frac{1}{2}\right) - \hat{\zeta}_{M_i}(\lambda, f, x).$$

Note que

$$\hat{\pi}_{M_0}(\lambda, x) = \begin{pmatrix} (1 - \alpha_1 - \alpha_2)\pi_0(\lambda, x) & 0 & 0 & 0 \\ \alpha_1\pi_0^0(\lambda, x) & (1 - \alpha_2)\pi(\lambda, x) & 0 & 0 \\ \alpha_2\pi_0(\lambda, x) & 0 & (1 - \alpha_1)\pi_0(\lambda, x) & 0 \\ 0 & \alpha_2\pi(\lambda, x) & \alpha_1\pi_0^0(\lambda, x) & \pi(\lambda, x) \end{pmatrix}$$

$$\text{onde } \pi_0(\lambda, x) = \int_{a/2}^x e^{\lambda(G(\xi)-G(2\xi))} k_0(\xi) \frac{d\xi}{g(\xi)}, \pi_0^0(\lambda, x) = \int_{a/2}^x e^{\lambda(G(\xi)-G(2\xi))} k_0^0(\xi) \frac{d\xi}{g(\xi)}$$

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

Por outro lado,

$$\hat{\pi}_{M_1}(\lambda, x) = \begin{pmatrix} (1 - \alpha_1 - \alpha_2)\pi_1(\lambda, x) & 0 & 0 & 0 \\ \alpha_1\pi_1(\lambda, x) & (1 - \alpha_2)\pi_1(\lambda, x) & 0 & 0 \\ \alpha_2\pi_1^0(\lambda, x) & 0 & (1 - \alpha_1)\pi(\lambda, x) & 0 \\ 0 & \alpha_2\pi_1^0(\lambda, x) & \alpha_1\pi(\lambda, x) & \pi(\lambda, x) \end{pmatrix}$$

$$\text{onde } \pi_1(\lambda, x) = \int_{a/2}^x e^{\lambda(G(\xi)-G(2\xi))} k_1(\xi) \frac{d\xi}{g(\xi)}, \pi_1^0(\lambda, x) = \int_{a/2}^x e^{\lambda(G(\xi)-G(2\xi))} k_1^0(\xi) \frac{d\xi}{g(\xi)} \text{ e}$$

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

Notação 3.1 Para $i = 0, 1$,

$$\pi_i\left(\lambda, \frac{1}{2}\right) := \pi_i(\lambda), \pi_i^0\left(\lambda, \frac{1}{2}\right) := \pi_i^0(\lambda), \hat{\pi}_{M_i}\left(\lambda, \frac{1}{2}\right) := \hat{\pi}_{M_i}(\lambda), \hat{\zeta}_{M_i}\left(\lambda, f, \frac{1}{2}\right) := \hat{\zeta}_{M_i}(\lambda, f).$$

Para que as expressões para $U(x)$ definam uma função de $D(\mathcal{A}_i)$ devemos ter satisfeita a seguinte condição de compatibilidade, ou de continuidade de $U(x)$ em $x = \frac{1}{2}$:

$$\lim_{\substack{x \in \Omega_1 \\ x \downarrow \frac{1}{2}}} U(x) = \lim_{\substack{x \in \Omega_0 \\ x \uparrow \frac{1}{2}}} U(x)$$

que das expressões para $U(x)$, $x \in \Omega_1$, e $x \in \Omega_0$ vem

$$U\left(\frac{1}{2}\right) = \hat{\pi}_{M_i}(\lambda)U\left(\frac{1}{2}\right) - \hat{\zeta}_{M_i}(\lambda, f)$$

ou seja

$$(\hat{\pi}_{M_i}(\lambda) - Id)U\left(\frac{1}{2}\right) = \hat{\zeta}_{M_i}(\lambda, f) \quad (i = 0, 1).$$

Se $\det(\hat{\pi}_{M_i}(\lambda) - Id) \neq 0$ então, $\lambda \in \rho(\mathcal{A}_i)$ pois podemos resolver de modo único para $U\left(\frac{1}{2}\right)$, e assim, para cada $f \in X^4$ existe uma única $U \equiv U_\lambda \in D(\mathcal{A}_i), i = 0, 1$. Neste caso,

$$U(x) = U_\lambda(x) = ((\mathcal{A}_i - \lambda Id)^{-1}f)(x)$$

$$= \begin{cases} e^{\lambda(G(\frac{1}{2})-G(x))}U_\lambda\left(\frac{1}{2}\right) - \int_{1/2}^x e^{\lambda(G(\xi)-G(x))}f(\xi)\frac{d\xi}{g(\xi)} & (x \in \Omega_1) \\ e^{\lambda(G(\frac{1}{2})-G(x))}\hat{\pi}_{M_i}(\lambda, x)U_\lambda\left(\frac{1}{2}\right) - \hat{\zeta}_{M_i}(\lambda, f, x) & (x \in \Omega_0) \end{cases}$$

para todo $\lambda \in \rho(\mathcal{A}_i)$ e vemos que o operador resolvente de $\mathcal{A}^i$ é compacto ($i = 0, 1$). Caso contrário, isto é, $\det(\hat{\pi}_{M_i}(\lambda) - Id) = 0$ então, com $f \equiv 0$ a equação de compatibilidade é

$$(\hat{\pi}_{M_i}(\lambda) - Id)U_\lambda\left(\frac{1}{2}\right) = 0$$

pois $\hat{\zeta}_{M_i}(\lambda, 0) = 0$, e podemos achar $U_\lambda \in D(\mathcal{A}_i)$ não trivial, com $\mathcal{A}_i U_\lambda = \lambda U_\lambda$ ou seja, $\lambda \in \sigma(\mathcal{A}_i) \equiv \sigma_p(\mathcal{A}_i), i = 0, 1$. O espectro de $\mathcal{A}_0$ é constituído dos $\lambda \in \mathbb{C}$ tais que

$$0 = [(1 - \alpha_1 - \alpha_2)\pi_0(\lambda) - 1][(1 - \alpha_2)\pi(\lambda) - 1][(1 - \alpha_1)\pi_0(\lambda) - 1][\pi(\lambda) - 1]$$

ou seja,

$$\pi_0(\lambda) = \frac{1}{1 - (\alpha_1 + \alpha_2)}, \pi(\lambda) = \frac{1}{1 - \alpha_2}, \pi_0(\lambda) = \frac{1}{1 - \alpha_1} \text{ ou } \pi(\lambda) = 1.$$

O espectro de $\mathcal{A}_1$ é dado analogamente pelas raízes de

$$\pi_1(\lambda) = \frac{1}{1 - (\alpha_1 + \alpha_2)}, \pi_1(\lambda) = \frac{1}{1 - \alpha_2}, \pi(\lambda) = \frac{1}{1 - \alpha_1} \text{ ou } \pi(\lambda) = 1.$$

Se $\lambda \in \sigma(\mathcal{A}_i)$ temos com $U_\lambda\left(\frac{1}{2}\right) \in \text{Nucl}(\hat{\pi}_{M_i}(\lambda) - Id)$ que a auto-função correspondente é

$$U_\lambda(x) = \begin{cases} e^{\lambda(G(\frac{1}{2})-G(x))}U_\lambda\left(\frac{1}{2}\right) & (x \in \Omega_1) \\ e^{\lambda(G(\frac{1}{2})-G(x))}\hat{\pi}_{M_i}(\lambda, x)U_\lambda\left(\frac{1}{2}\right) & (x \in \Omega_0) \end{cases}$$

para $i = 0, 1$.

• **Localização dos Auto-Valores de $\mathcal{A}_i$ ($i = 0, 1$)**

Observamos que as funções

$$\pi(\lambda) = \int_{a/2}^{1/2} e^{\lambda(G(\xi)-G(2\xi))} k(\xi) \frac{d\xi}{g(\xi)} \text{ e } \pi_i(\lambda) = \int_{a/2}^{1/2} e^{\lambda(G(\xi)-G(2\xi))} k_i(\xi) \frac{d\xi}{g(\xi)} \quad (i = 0, 1)$$

são analíticas sobre $\mathbb{C}$ e estritamente decrescentes quando restritas à reta real.

De fato: Se $\lambda_1, \lambda_2 \in \mathbb{R}$, então $\lambda_1 < \lambda_2 \Rightarrow e^{\lambda_1(G(\xi)-G(2\xi))} > e^{\lambda_2(G(\xi)-G(2\xi))}$ para todo $\xi \in \Omega_0$, posto que G é estritamente crescente. Além disso, $k(\xi) > 0, k_i(\xi) > 0$ se $\xi \in \left(\frac{a}{2}, \frac{1}{2}\right)$.

Lema 3.3 *Se μ_i ($i = 0, 1$) é contínua, não identicamente nula sobre Ω , então $\pi_i(\lambda) < \pi(\lambda)$ se $\lambda \in \mathbb{R}, i = 0, 1$.*

Como $\pi(-\infty) = +\infty, \pi(+\infty) = 0; \pi_i(-\infty) = +\infty, \pi_i(+\infty) = 0; i = 0, 1$; existe uma única raiz real das equações seguintes:

$$\begin{aligned} \pi_i(\lambda) &= \frac{1}{1 - (\alpha_1 + \alpha_2)} \quad (i = 0, 1), \quad \pi_0(\lambda) = \frac{1}{1 - \alpha_1}, \\ \pi(\lambda) &= \frac{1}{1 - \alpha_1}, \quad \pi_1(\lambda) = \frac{1}{1 - \alpha_2}, \quad \pi(\lambda) = \frac{1}{1 - \alpha_2} \text{ e } \pi(\lambda) = 1. \end{aligned}$$

Caso do Espectro de $\mathcal{A}_0$

Suponha $0 < \alpha_1, \alpha_2 < \alpha_1 + \alpha_2 < 1$. Sejam $\lambda_1^0, \lambda_2^0, \lambda_3^0, \lambda_4$ reais tais que

$$\pi_0(\lambda_1^0) = \frac{1}{1 - (\alpha_1 + \alpha_2)}, \quad \pi_0(\lambda_2^0) = \frac{1}{1 - \alpha_1}, \quad \pi(\lambda_3^0) = \frac{1}{1 - \alpha_2} \text{ e } \pi(\lambda_4) = 1.$$

Temos de $\pi_0(\lambda_1^0) > \pi_0(\lambda_2^0)$ que $\lambda_1^0 < \lambda_2^0$ e de $\pi(\lambda_3^0) > \pi(\lambda_4)$, que $\lambda_3^0 < \lambda_4$.

Se $\alpha_2 \leq \alpha_1$ então $\frac{1}{1 - \alpha_1} \geq \frac{1}{1 - \alpha_2}$ daí, $\pi_0(\lambda_2^0) = \frac{1}{1 - \alpha_1} \geq \frac{1}{1 - \alpha_2} = \pi(\lambda_3^0) > \pi_0(\lambda_3^0)$ e portanto, $\lambda_2^0 < \lambda_3^0$.

Em resumo:

Corolário 3.1 *Suponhamos $0 < \alpha_2 \leq \alpha_1 < \alpha_1 + \alpha_2 < 1$ e que μ_0 é contínua, não identicamente nula sobre Ω . Então,*

$$\lambda_1^0 < \lambda_2^0 < \lambda_3^0 < \lambda_4.$$

Lema 3.4 *Se, além das hipóteses do Corolário 3.1, $g(2x) < 2g(x)$, para todo $x \in \Omega_0$ então*

- (i) Se $\lambda \in \mathbb{C}$ e $\pi_0(\lambda) = \pi_0(\lambda_k^0)$, então $\lambda = \lambda_k^0$ ou $\operatorname{Re}(\lambda) < \lambda_k^0$ ($k = 1, 2$).
- (ii) Se $\lambda \in \mathbb{C}$ e $\pi(\lambda) = \pi(\lambda_3^0)$, então $\lambda = \lambda_3^0$ ou $\operatorname{Re}(\lambda) < \lambda_3^0$.
- (iii) Se $\lambda \in \mathbb{C}$ e $\pi(\lambda) = \pi(\lambda_4) = 1$, então $\lambda = \lambda_4$ ou $\operatorname{Re}(\lambda) < \lambda_4$.

Em cada caso, existe em cada faixa vertical do plano complexo, apenas um número finito de tais λ .

Em particular temos o:

Corolário 3.2 Se além das hipóteses do Corolário 3.1, $g(2x) < 2g(x)$ para $x \in \Omega_0$, então existe $\varepsilon > 0$ tal que $\forall \lambda \in \mathbb{C}$, se $\pi(\lambda) = 1$ então, $\lambda = \lambda_4$ ou $\operatorname{Re}(\lambda) \leq \lambda_4 - \varepsilon$.

Caso do Espectro de $\mathcal{A}_1$

Sejam $\lambda_1^1, \lambda_2^1, \lambda_3^1, \lambda_4$ os reais tais que $\pi_1(\lambda_1^1) = \frac{1}{1 - (\alpha_1 + \alpha_2)}$, $\pi_1(\lambda_2^1) = \frac{1}{1 - \alpha_2}$, $\pi(\lambda_3^1) = \frac{1}{1 - \alpha_1}$ e $\pi(\lambda_4) = 1$.

É imediato que $\lambda_1^1 < \lambda_2^1$ e $\lambda_3^1 < \lambda_4$. Se $\alpha_1 \leq \alpha_2$ então $\lambda_2^1 < \lambda_3^1$. De fato, neste caso, $\pi_1(\lambda_2^1) = \frac{1}{1 - \alpha_2} \geq \frac{1}{1 - \alpha_1} = \pi(\lambda_3^1) > \pi_1(\lambda_3^1)$ donde $\lambda_2^1 < \lambda_3^1$.

Corolário 3.3 Suponhamos $0 < \alpha_1 \leq \alpha_2 < \alpha_1 + \alpha_2 < 1$ e μ_1 contínua não identicamente nula sobre Ω . Então, $\lambda_1^1 < \lambda_2^1 < \lambda_3^1 < \lambda_4$.

Lema 3.5 Se além das hipóteses do Corolário 3.3, temos $g(2x) < 2g(x)$ para $x \in \Omega_0$, então

- (i) $\forall \lambda \in \mathbb{C}, \pi_1(\lambda) = \pi_1(\lambda_k^1) (k = 1, 2) \Rightarrow \lambda = \lambda_k^1$ ou $\operatorname{Re}(\lambda) < \lambda_k^1$.
- (ii) $\forall \lambda \in \mathbb{C}, \pi(\lambda) = \pi(\lambda_3^1) \Rightarrow \lambda = \lambda_3^1$ ou $\operatorname{Re}(\lambda) < \lambda_3^1$.
- (iii) $\forall \lambda \in \mathbb{C}, \pi(\lambda) = \pi(\lambda_4) = 1 \Rightarrow \lambda = \lambda_4$ ou $\operatorname{Re}(\lambda) < \lambda_4$.

Em cada caso, em cada faixa vertical do plano complexo, existe apenas um número finito de tais λ, s .

Em particular temos o seguinte:

Corolário 3.4 Nas hipóteses do Lema 3.5, existe $\varepsilon > 0$ tal que

$$\forall \lambda \in \sigma(\mathcal{A}_1), \operatorname{Re}(\lambda) \leq \lambda_4 - \varepsilon.$$

Corolário 3.5 Se $0 < \alpha_1 = \alpha_2 = \alpha < \frac{1}{2}$, μ_i ($i = 1, 2$), é contínua, não identicamente nula, então

$$(i) \lambda_1^0 < \lambda_2^0 < \lambda_3^0 < \lambda_4$$

$$(ii) \lambda_1^1 < \lambda_2^1 < \lambda_3^1 < \lambda_4.$$

Se além disso, $\mu_0 \equiv \mu_1$ temos $\pi_0 = \pi_1$, $\pi_0^0 = \pi_1^0$, $\lambda_1^0 = \lambda_1^1$, $\lambda_2^0 = \lambda_2^1$ e $\lambda_3^0 = \lambda_3^1$.

• **Comportamento Assintótico de e^{tA_0}**

Consideraremos nesta seção: $0 < \alpha_2 \leq \alpha_1 < \frac{1}{2}$, μ_0 contínua, não identicamente nula sobre Ω , $g(2x) < 2g(x)$, para $x \in \Omega_0$ e $a \geq \frac{1}{2}$.

Então, dos resultados da sub-seção 3.2.4, temos $\lambda_1^0 < \lambda_2^0 < \lambda_3^0 < \lambda_4$ e existe $\varepsilon_0 > 0$ tal que, se $\lambda \in \mathbb{C}$ e $\pi(\lambda) = 1$, então $Re(\lambda) \leq \lambda_4 - \varepsilon_0$.

Dada $\phi = \begin{pmatrix} \phi_1 \\ \phi_2 \\ \phi_3 \\ \phi_4 \end{pmatrix} \in X^4$, $\phi^{(3)}$ denota a coluna $\begin{pmatrix} \phi_1 \\ \phi_2 \\ \phi_3 \end{pmatrix}$ e $\widetilde{\phi^{(2)}}$ a coluna $\begin{pmatrix} \phi_1 \\ 0 \\ \phi_3 \end{pmatrix}$.

Teorema 3.5 Existem funções $S_{\lambda_1^0}$, $R_{1\lambda_3^0}$, $R_{2\lambda_2^0}$ e $R_{d\lambda_4}$ tais que para toda $\phi \in X^4$, existem constantes reais $C_0^{(1)}(\phi_1)$, $C_0^{(2)}(\widetilde{\phi^{(2)}})$, $C_0^{(3)}(\phi^{(3)})$ e $C_0(\phi)$ para as quais podemos escrever para $t \geq 0$

$$e^{tA_0}\phi = \begin{pmatrix} e^{t\lambda_1^0}C_0^{(1)}(\phi_1)S_{\lambda_1^0} \\ e^{t\lambda_3^0}C_0^{(3)}(\phi^{(3)})R_{1\lambda_3^0} \\ e^{t\lambda_2^0}C_0^{(2)}(\widetilde{\phi^{(2)}})R_{2\lambda_2^0} \\ e^{t\lambda_4}C_0(\phi)R_{d\lambda_4} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} z_1(t, \phi_1) \\ z_2(t, \phi^{(3)}) \\ z_3(t, \widetilde{\phi^{(2)}}) \\ z_4(t, \phi) \end{pmatrix}$$

onde os z_i ($i = 1, \dots, 4$) verificam

$$\begin{aligned} \lim_{t \rightarrow +\infty} e^{-t\lambda_1^0} z_1(t, \phi_1) &= 0 \\ \lim_{t \rightarrow +\infty} e^{-t\lambda_3^0} z_2(t, \phi^{(3)}) &= 0 \\ \lim_{t \rightarrow +\infty} e^{-t\lambda_2^0} z_3(t, \widetilde{\phi^{(2)}}) &= 0 \\ \lim_{t \rightarrow +\infty} e^{-t\lambda_4} z_4(t, \phi) &= 0. \end{aligned}$$

Prova. Temos a seguinte decomposição de X^4 :

$$X^4 = \text{Nucl}(\mathcal{A}_0 - \lambda_4 Id) \oplus \text{Im}(\mathcal{A}_0 - \lambda_4 Id) = \mathbb{R} \cdot \{U_{\lambda_4}\} \oplus \text{Im}(\mathcal{A}_0 - \lambda_4 Id)$$

onde

$$U_{\lambda_4}(x) = \begin{cases} e^{\lambda_4(G(\frac{1}{2})-G(x))} U_{\lambda_4}\left(\frac{1}{2}\right) & (x \in \Omega_1) \\ e^{\lambda_4(G(\frac{1}{2})-G(x))} \hat{\pi}_{M_0}(\lambda_4, x) U_{\lambda_4}\left(\frac{1}{2}\right) & (x \in \Omega_0) \end{cases}$$

com $U_{\lambda_4}\left(\frac{1}{2}\right) \in \text{Nucl}(\hat{\pi}_{M_0}(\lambda_4) - Id)$.

Como

$$\hat{\pi}_{M_0}(\lambda_4) - Id = \begin{pmatrix} -(\alpha_1 + \alpha_2) & 0 & 0 & 0 \\ \alpha_1 \pi_0^0(\lambda_4) & -\alpha_2 & 0 & 0 \\ \alpha_2 \pi_0(\lambda_4) & 0 & (1 - \alpha_1)\pi_0(\lambda_4) - 1 & 0 \\ 0 & \alpha_2 & \alpha_1 \pi_0^0(\lambda_4) & 0 \end{pmatrix}$$

temos que $U_{\lambda_4}\left(\frac{1}{2}\right)$ é da forma $\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ c \end{pmatrix}$ (c constante), posto que, de

$(1 - \alpha_1)\pi_0(\lambda_2^0) - 1 = 0$ e $\lambda_2^0 < \lambda_4$, segue-se $(1 - \alpha_1)\pi_0(\lambda_4) - 1 \neq 0$. Daí, tomando

$$U_{\lambda_4}\left(\frac{1}{2}\right) = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ e^{-\lambda_4 G(\frac{1}{2})} \end{pmatrix} \text{ teremos}$$

$$U_{\lambda_4}(x) = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ R_{d\lambda_4}(x) \end{pmatrix} \text{ com } R_{d\lambda_4}(x) = \begin{cases} e^{-\lambda_4 G(x)} & (x \in \Omega_1) \\ e^{-\lambda_4 G(x)} \pi(\lambda_4, x) & (x \in \Omega_0) \end{cases}.$$

Denotando por P_0 a projeção de X^4 sobre $\mathbb{R} \cdot \{U_{\lambda_4}\}$ relativa a decomposição de X^4 , temos $P_0\phi := C_0(\phi)U_{\lambda_4}$ e podemos escrever

$$(Id - P_0)\phi = \begin{pmatrix} \phi^{(3)} \\ 0 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ \phi_4 - C_0(\phi)R_{d\lambda_4} \end{pmatrix}.$$

Assim, com ϕ na forma: $\phi = C_0(\phi)U_{\lambda_4} + (Id - P_0)\phi$ temos

$$e^{t\mathcal{A}_0}\phi = e^{\lambda_4 t}C_0(\phi)U_{\lambda_4} + e^{t\mathcal{A}_0}(Id - P_0)\phi = e^{\lambda_4 t}C_0(\phi)U_{\lambda_4} + e^{t\mathcal{A}_0}\begin{pmatrix} \phi^{(3)} \\ \phi_4 - C_0(\phi)R_{d\lambda_4} \end{pmatrix}.$$

Denotemos a sub-matriz principal 3×3 de $e^{t\mathcal{A}_0}$ por $e^{t\mathcal{A}_0^{(3)}}$, correspondente ao sub-operador principal $\mathcal{A}_0^{(3)}$ cujo problema correspondente é

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -g(x)\frac{dS}{dx} + (1 - (\alpha_1 + \alpha_2))k_0(x)S(2x) \\ \frac{dR_1}{dt} = -g(x)\frac{dR_1}{dx} + (1 - \alpha_2)k(x)R_1(2x) + \alpha_1 k_0^0(x)S(2x) \\ \frac{dR_2}{dt} = -g(x)\frac{dR_2}{dx} + (1 - \alpha_1)k_0(x)R_2(2x) + \alpha_2 k_0(x)S(2x) \\ S(0) = S^0, R_1(0) = R_1^0, R_2(0) = R_2^0. \end{cases}$$

Então,

$$e^{t\mathcal{A}_0}\phi = e^{\lambda_4 t}C_0(\phi)U_{\lambda_4} + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ [e^{t\mathcal{A}_0}(Id - P_0)\phi]_4 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} e^{t\mathcal{A}_0^{(3)}}\phi^{(3)} \\ 0 \end{pmatrix}.$$

Já sabemos que existe $\varepsilon_0 > 0$ tal que, para todo $\phi \in X^4$ e $t \geq 0$

$$\|e^{t\mathcal{A}_0}(Id - P_0)\phi\| \leq K_0 e^{t\lambda_4 - t\varepsilon_0} \|\phi\| \quad (3.6)$$

onde $K_0 \geq 1$, é independente de ϕ . Além disso, $e^{t\mathcal{A}_0^{(3)}}$ é um semigrupo fortemente contínuo e compacto se $t \geq G(1)$, gerador infinitesimal de $\mathcal{A}_0^{(3)}$. O problema de auto-valores para $\mathcal{A}_0^{(3)}$, em analogia com aquele para $\mathcal{A}_0$, nos leva à

$$\lambda \in \sigma(\mathcal{A}_0^{(3)}) \Leftrightarrow \pi_0(\lambda) = \frac{1}{1 - (\alpha_1 + \alpha_2)}, \pi(\lambda) = \frac{1}{1 - \alpha_2} \text{ ou } \pi_0(\lambda) = \frac{1}{1 - \alpha_1}.$$

Então, $\sigma(\mathcal{A}_0^{(3)}) \cap \mathbb{R} = \{\lambda_1^0, \lambda_2^0, \lambda_3^0\}$

onde

$$\pi_0(\lambda_1^0) = \frac{1}{1 - (\alpha_1 + \alpha_2)}, \pi(\lambda_3^0) = \frac{1}{1 - \alpha_2} \text{ e } \pi_0(\lambda_2^0) = \frac{1}{1 - \alpha_1}.$$

Além disso,

$$\lambda_1^0 < \lambda_2^0 < \lambda_3^0.$$

De fato, o problema: "Para quais $\lambda \in \mathbb{C}$, dada $f^{(3)} \in X^3$, existe $U^{(3)} \in D(\mathcal{A}_0^{(3)})$ tal que, $\mathcal{A}_0^{(3)}U^{(3)} - \lambda U^{(3)} = f^{(3)}$? " possui a seguinte solução única

$$U_\lambda^{(3)}(x) = [(\mathcal{A}_0^{(3)} - \lambda Id)^{-1} f^{(3)}](x) \\ = \begin{cases} e^{\lambda(G(\frac{1}{2})-G(x))} U_\lambda^{(3)}\left(\frac{1}{2}\right) - \int_{1/2}^x e^{\lambda(G(\xi)-G(x))} f^{(3)}(\xi) \frac{d\xi}{g(\xi)} & (x \in \Omega_1) \\ e^{\lambda(G(\frac{1}{2})-G(x))} \hat{\pi}_{M_0^{(3)}}(\lambda, x) U_\lambda^{(3)}\left(\frac{1}{2}\right) - \hat{\zeta}_{M_0^{(3)}}(\lambda, f^{(3)}, x) & (x \in \Omega_0) \end{cases}$$

para todo $\lambda \in \rho(\mathcal{A}_0^{(3)}) = \{\lambda \in \mathbb{C} : \det(\hat{\pi}_{M_0^{(3)}}(\lambda) - Id) \neq 0\}$.

Se $\lambda \in \sigma(\mathcal{A}_0^{(3)}) = \{\lambda \in \mathbb{C} : \det(\hat{\pi}_{M_0^{(3)}}(\lambda) - Id) = 0\}$, temos com $f^{(3)} \equiv 0$, que $\hat{\zeta}_{M_0^{(3)}}(\lambda, f^{(3)}, x) \equiv 0$ e,

$$U_\lambda^{(3)}(x) = \begin{cases} e^{\lambda(G(\frac{1}{2})-G(x))} U_\lambda^{(3)}\left(\frac{1}{2}\right) & (x \in \Omega_1) \\ e^{\lambda(G(\frac{1}{2})-G(x))} \hat{\pi}_{M_0^{(3)}}(\lambda, x) U_\lambda^{(3)}\left(\frac{1}{2}\right) & (x \in \Omega_0) \end{cases}$$

é uma auto-função de $\mathcal{A}_0^{(3)}$ relativa à λ se, e somente se, $(\hat{\pi}_{M_0^{(3)}}(\lambda) - Id)U_\lambda^{(3)}\left(\frac{1}{2}\right) = 0$. Mas, $\det(\hat{\pi}_{M_0^{(3)}}(\lambda) - Id) = 0$ se, e somente se,

$$\pi_0(\lambda) = \frac{1}{1 - (\alpha_1 + \alpha_2)}, \pi(\lambda) = \frac{1}{1 - \alpha_2} \text{ ou } \pi_0(\lambda) = \frac{1}{1 - \alpha_1}.$$

A auto-função correspondente a λ_3^0 é determinada por $(\hat{\pi}_{M_0^{(3)}}(\lambda_3^0) - Id)U_{\lambda_3^0}\left(\frac{1}{2}\right) = 0$. Mas,

$$(\hat{\pi}_{M_0^{(3)}}(\lambda_3^0) - Id) = \begin{pmatrix} (1 - (\alpha_1 + \alpha_2))\pi_0(\lambda_3^0) - 1 & 0 & 0 \\ \alpha_1\pi_0(\lambda_3^0) & 0 & 0 \\ \alpha_2\pi_0(\lambda_3^0) & 0 & (1 - \alpha_1)\pi_0(\lambda_3^0) - 1 \end{pmatrix}$$

e como $\lambda_1^0 < \lambda_2^0 < \lambda_3^0$, temos $U_{\lambda_3^0}^{(3)}\left(\frac{1}{2}\right) = \begin{pmatrix} 0 \\ c \\ 0 \end{pmatrix}$ (c constante). Tomando $c = e^{-\lambda_3^0 G(\frac{1}{2})}$, temos

$$U_{\lambda_3^0}^{(3)}(x) = \begin{pmatrix} 0 \\ R_{1\lambda_3^0}(x) \\ 0 \end{pmatrix} \text{ onde } R_{1\lambda_3^0}(x) = \begin{cases} e^{-\lambda_3^0 G(x)} & (x \in \Omega_1) \\ e^{-\lambda_3^0 G(x)}(1 - \alpha_2)\pi(\lambda_3^0, x) & (x \in \Omega_0) \end{cases}.$$

Sendo λ_3^0 auto-valor estritamente dominante para $\mathcal{A}_0^{(3)}$, denotando por $P_0^{(3)}$ a projeção de X^3 sobre $Nucl(\mathcal{A}_0^{(3)} - \lambda_3^0 Id) = \mathbb{R} \cdot \{U_{\lambda_3^0}^{(3)}\}$, onde $P_0^{(3)}\phi^{(3)} := C_0^{(3)}(\phi^{(3)})U_{\lambda_3^0}^{(3)}$, temos

$$X^3 = P_0^{(3)}X^3 \oplus (Id - P_0^{(3)})X^3$$

Dai,

$$\phi^{(3)} = \begin{pmatrix} 0 \\ C_0^{(3)}(\phi^{(3)})R_{1\lambda_3^0} \\ 0 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \phi_1 \\ \phi_2 - C_0^{(3)}(\phi^{(3)})R_{1\lambda_3^0} \\ \phi_3 \end{pmatrix}$$

e a ação de $e^{t\mathcal{A}_0^{(3)}}$ sobre $\phi^{(3)}$ é

$$\begin{aligned} e^{t\mathcal{A}_0^{(3)}}\phi^{(3)} &= e^{\lambda_3^0 t}C_0^{(3)}(\phi^{(3)})U_{\lambda_3^0}^{(3)} + e^{t\mathcal{A}_0^{(3)}}\begin{pmatrix} \phi_1 \\ \phi_2 - C_0^{(3)}(\phi^{(3)})R_{1\lambda_3^0} \\ \phi_3 \end{pmatrix} \\ &= C_0^{(3)}(\phi^{(3)})e^{\lambda_3^0 t}U_{\lambda_3^0}^{(3)} + \begin{pmatrix} 0 \\ [e^{t\mathcal{A}_0^{(3)}}(Id - P_0^{(3)})\phi^{(3)}]_2 \\ 0 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} [e^{t\mathcal{A}_0^{(3)}}(Id - P_0^{(3)})\phi^{(3)}]_1 \\ 0 \\ [e^{t\mathcal{A}_0^{(3)}}(Id - P_0^{(3)})\phi^{(3)}]_3 \end{pmatrix} \end{aligned}$$

Denotando por $e^{\widetilde{t\mathcal{A}_0^{(2)}}}$ o operador dado por

$$e^{\widetilde{t\mathcal{A}_0^{(2)}}} = \begin{pmatrix} (e^{t\mathcal{A}_0^{(3)}})_{11} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ (e^{t\mathcal{A}_0^{(3)}})_{31} & 0 & (e^{t\mathcal{A}_0^{(3)}})_{33} \end{pmatrix}$$

obtido de $e^{t\mathcal{A}_0^{(3)}}$ zerando-se sua segunda linha e segunda coluna,

$$\text{temos que o termo } \begin{pmatrix} [e^{t\mathcal{A}_0^{(3)}}(Id - P_0^{(3)})\phi^{(3)}]_1 \\ 0 \\ [e^{t\mathcal{A}_0^{(3)}}(Id - P_0^{(3)})\phi^{(3)}]_3 \end{pmatrix} \text{ é igual a } e^{\widetilde{t\mathcal{A}_0^{(2)}}} \begin{pmatrix} \phi_1 \\ 0 \\ \phi_3 \end{pmatrix}.$$

Notamos que $e^{\widetilde{t\mathcal{A}_0^{(2)}}}$ é gerado sobre $X \times \{0\} \times X$ pelo operador $\widetilde{\mathcal{A}_0^{(2)}}$, do problema de Cauchy seguinte:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -g(x)\frac{dS}{dx} + (1 - (\alpha_1 + \alpha_2))k_0(x)S(2x) \\ \frac{d\Theta}{dt} = 0 \\ \frac{dR_2}{dt} = -g(x)\frac{dR_2}{dx} + (1 - \alpha_1)k_0(x)R_2(2x) + \alpha_2 k_0(x)S(2x) \end{cases}$$

com condição inicial $\begin{pmatrix} S^0 \\ 0 \\ R_2^0 \end{pmatrix}$ em $t = 0$.

Sabemos que existe $\varepsilon_0^{(3)} > 0$ tal que para toda $\phi^{(3)} \in X^3$, e todo $t \geq 0$,

$$\|e^{t\mathcal{A}_0^{(3)}}(Id - P_0^{(3)})\phi^{(3)}\| \leq K_0^{(3)} e^{t(\lambda_3^0 - \varepsilon_0^{(3)})} \|\phi^{(3)}\| \quad (3.7)$$

onde $K_0^{(3)} \geq 1$ é independente de $\phi^{(3)}$.

Por sua vez, os auto-valores de $\widetilde{\mathcal{A}_0^{(2)}}$ são as raízes $\lambda \in \mathbb{C}$ de $\pi_0(\lambda) = \frac{1}{1 - (\alpha_1 + \alpha_2)}$ ou $\pi_0(\lambda) = \frac{1}{1 - \alpha_2}$. Temos, $\sigma(\widetilde{\mathcal{A}_0^{(2)}}) \cap \mathbb{R} = \{\lambda_1^0, \lambda_2^0\}$ onde $\pi_0(\lambda_1^0) = \frac{1}{1 - (\alpha_1 + \alpha_2)}$ e $\pi_0(\lambda_2^0) = \frac{1}{1 - \alpha_1}$ com $\lambda_1^0 < \lambda_2^0$. A auto-função de $\widetilde{\mathcal{A}_0^{(2)}}$ correspondente à λ_2^0 pode ser

$$\text{tomada como } U_{\lambda_2^0}^{(2)} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ R_{2\lambda_2^0} \end{pmatrix}, \text{ onde } R_{2\lambda_2^0}(x) = \begin{cases} e^{-\lambda_2^0 G(x)} & (x \in \Omega_1) \\ e^{-\lambda_2^0 G(x)}(1 - \alpha)\pi_0(\lambda_2^0, x) & (x \in \Omega_0) \end{cases}.$$

Analogamente, temos para $X \times \{0\} \times X$ a decomposição seguinte

$$\overbrace{X \times \{0\} \times X}^Z = P_0^{(2)}Z + (I - P_0^{(2)})Z$$

onde $P_0^{(2)}$ representa a projeção de Z em $Nucl(\widetilde{\mathcal{A}_0^{(2)}} - \lambda_2^0 Id) = \mathbb{R} \cdot \{U_{\lambda_2^0}^{(2)}\}$ dada para

$$\widetilde{\phi^{(2)}} = \begin{pmatrix} \phi_1 \\ 0 \\ \phi_3 \end{pmatrix}, \text{ por } P_0^{(2)}\widetilde{\phi^{(2)}} = C_0^{(2)}(\widetilde{\phi^{(2)}})U_{\lambda_2^0}^{(2)} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ C_0^{(2)}(\widetilde{\phi^{(2)}})R_{2\lambda_2^0} \end{pmatrix} \text{ e assim,}$$

$$(Id - P_0^{(2)})\widetilde{\phi^{(2)}} = \begin{pmatrix} \phi_1 \\ 0 \\ \phi_3 - C_0^{(2)}(\widetilde{\phi^{(2)}})R_{2\lambda_2^0} \end{pmatrix}.$$

Dai,

$$\begin{aligned} e^{t\mathcal{A}_0^{(2)}} \begin{pmatrix} \phi_1 \\ 0 \\ \phi_3 \end{pmatrix} &= e^{t\mathcal{A}_0^{(2)}} \widetilde{\phi^{(2)}} = e^{\lambda_2^0 t} C_0^{(2)}(\widetilde{\phi^{(2)}})U_{\lambda_2^0}^{(2)} + e^{t\mathcal{A}_0^{(2)}}(Id - P_0^{(2)})\widetilde{\phi^{(2)}} \\ &= e^{\lambda_2^0 t} C_0^{(2)}(\widetilde{\phi^{(2)}})U_{\lambda_2^0}^{(2)} + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ [e^{t\mathcal{A}_0^{(2)}}(Id - P_0^{(2)})\widetilde{\phi^{(2)}}]_3 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} [e^{t\mathcal{A}_0^{(2)}}(Id - P_0^{(2)})\widetilde{\phi^{(2)}}]_1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}. \end{aligned}$$

Denotando por $e^{t\mathcal{A}_0^{(1)}}$ o elemento $(e^{\widetilde{t\mathcal{A}_0^{(2)}}})_{11}$ temos que, $e^{t\mathcal{A}_0^{(1)}}$ é o gerador infinitesimal do operador $\mathcal{A}_0^{(1)}$ do problema

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -g(x)\frac{dS}{dx} + (1 - (\alpha_1 + \alpha_2))k_0(x)S(2x) \\ S(0) = S^0 \end{cases}$$

A componente $[e^{\widetilde{t\mathcal{A}_0^{(2)}}}(Id - P_0^{(2)})\phi^{(2)}]_1$ é igual a $e^{t\mathcal{A}_0^{(1)}}\phi_1$. Sendo λ_1^0 a raiz real de $\pi_0(\lambda) = \frac{1}{1 - (\alpha_1 + \alpha_2)}$ e o espectro de $\mathcal{A}_0^{(1)}$ dado pelas raízes desta equação, e λ_1^0 estritamente dominante, podemos decompor X como

$$X = P_0^{(1)}X + (Id - P_0^{(1)})X \text{ com } P_0^{(1)} : X \rightarrow Nucl(\mathcal{A}_0^{(1)} - \lambda_1^0 Id) = \mathbb{R} \cdot \{S_{\lambda_1^0}\}$$

onde

$$S_{\lambda_1^0}(x) = \begin{cases} e^{-\lambda_1^0 G(x)} & (x \in \Omega_1) \\ e^{-\lambda_1^0 G(x)}(1 - (\alpha_1 + \alpha_2))\pi_0(\lambda_1^0, x) & (x \in \Omega_0) \end{cases} \text{ e } P_0^{(1)}\phi_1 := C_0^{(1)}(\phi^1)S_{\lambda_1^0}.$$

Assim,

$$\phi_1 = C_0^{(1)}(\phi^{(1)})S_{\lambda_1^0} + (Id - P_0^{(1)})\phi^1 \text{ e daí, } e^{t\mathcal{A}_0^{(1)}}\phi_1 = e^{\lambda_1^0 t}C_0^{(1)}(\phi^{(1)})S_{\lambda_1^0} + e^{t\mathcal{A}_0^{(1)}}(Id - P_0^{(1)})\phi_1.$$

Sabemos que existem $\varepsilon_0^{(2)} > 0, \varepsilon_0^{(1)} > 0$ e $K_0^{(2)} \geq 1, K_0^{(1)} \geq 1$ tais que

$$\|e^{\widetilde{t\mathcal{A}_0^{(2)}}}(Id - P_0^{(2)})\widetilde{\phi^{(2)}}\| \leq K_0^{(2)}e^{t(\lambda_2^0 - \varepsilon_0^{(2)})}\|\widetilde{\phi^{(2)}}\| \quad (t \geq 0) \quad (3.8)$$

para toda $\phi \in X^4$,

$$\|e^{t\mathcal{A}_0^{(1)}}(I - P_0^{(1)})\phi_1\| \leq K_0^{(1)}e^{t(\lambda_1^0 - \varepsilon_0^{(1)})}\|\phi_1\| \quad (t \geq 0) \quad (3.9)$$

para toda $\phi_1 \in X$.

Em resumo, podemos escrever:

$$\begin{aligned}
e^{t\mathcal{A}_0}\phi &= e^{\lambda_4 t}C_0(\phi) \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ R_{d\lambda_4} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ [e^{t\mathcal{A}_0}(Id - P_0)\phi]_4 \end{pmatrix} \\
&+ e^{\lambda_3^0 t}C_0^{(3)}(\phi^{(3)}) \begin{pmatrix} 0 \\ R_{1\lambda_3^0} \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ [e^{t\mathcal{A}_0^{(3)}}(Id - P_0^{(3)})\phi^{(3)}]_2 \\ 0 \end{pmatrix} \\
&+ e^{\lambda_2^0 t}C_0^{(2)}(\widetilde{\phi^{(2)}}) \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ R_{2\lambda_2^0} \\ 0 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ [e^{t\mathcal{A}_0^{(2)}}(Id - P_0^{(2)})\widetilde{\phi^{(2)}}]_3 \\ 0 \end{pmatrix} \\
&+ e^{\lambda_1^0 t}C_0^{(1)}(\phi_1) \begin{pmatrix} S_{\lambda_1^0} \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} e^{t\mathcal{A}_0^{(1)}}(Id - P_0^{(1)})\phi_1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}.
\end{aligned}$$

Mais explicitamente,

$$e^{t\mathcal{A}_0}\phi = \begin{pmatrix} e^{\lambda_1^0 t}C_0^{(1)}(\phi_1)S_{\lambda_1^0} \\ e^{\lambda_3^0 t}C_0^{(3)}(\phi^{(3)})R_{1\lambda_3^0} \\ e^{\lambda_2^0 t}C_0^{(2)}(\widetilde{\phi^{(2)}})R_{2\lambda_2^0} \\ e^{\lambda_4 t}C_0(\phi)R_{d\lambda_4} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} e^{t\mathcal{A}_0^{(1)}}(Id - P_0^{(1)})\phi_1 \\ [e^{t\mathcal{A}_0^{(3)}}(Id - P_0^{(3)})\phi^{(3)}]_2 \\ [e^{t\mathcal{A}_0^{(2)}}(Id - P_0^{(2)})\widetilde{\phi^{(2)}}]_3 \\ [e^{t\mathcal{A}_0}(Id - P_0)\phi]_4 \end{pmatrix}$$

com

$$\begin{aligned}
e^{-\lambda_1^0 t}[e^{t\mathcal{A}_0}\phi]_1 &\sim C_0^{(1)}(\phi_1)S_{\lambda_1^0} \\
e^{-\lambda_3^0 t}[e^{t\mathcal{A}_0}\phi]_2 &\sim C_0^{(3)}(\phi^{(3)})R_{1\lambda_3^0} \\
e^{-\lambda_2^0 t}[e^{t\mathcal{A}_0}\phi]_3 &\sim C_0^{(2)}(\widetilde{\phi^{(2)}})R_{2\lambda_2^0} \\
e^{-\lambda_4 t}[e^{t\mathcal{A}_0}\phi]_4 &\sim C_0(\phi)R_{d\lambda_4}
\end{aligned}$$

quando $t \rightarrow \infty$. $\square$

• Comportamento Assintótico de $e^{t\mathcal{A}_1}$

Nesta seção, consideraremos: $0 < \alpha_1 \leq \alpha_2 < \frac{1}{2}$, μ_1 contínua, não identicamente nula sobre Ω , $g(2x) < 2g(x)$ para $x \in \Omega_0$ e $a \geq \frac{1}{2}$.

Da subseção 3.2.4, temos $\lambda_1^1 < \lambda_2^1 < \lambda_3^1 < \lambda_4$ sendo $\sigma(\mathcal{A}_1) \cap \mathbb{R} = \{\lambda_1^1, \lambda_2^1, \lambda_3^1, \lambda_4\}$ onde $\sigma(\mathcal{A}_1)$ é constituído pelas raízes $\lambda \in \mathbb{C}$ de $\pi_1(\lambda) = \frac{1}{1 - (\alpha_1 + \alpha_2)}$, $\pi_1(\lambda) = \frac{1}{1 - \alpha_2}$, $\pi(\lambda) = \frac{1}{1 - \alpha_1}$ ou $\pi(\lambda) = 1$.

Sendo $\phi = \begin{pmatrix} \phi_1 \\ \phi_2 \\ \phi_3 \\ \phi_4 \end{pmatrix}$ usamos as notações $\phi^{(3)} = \begin{pmatrix} \phi_1 \\ \phi_2 \\ \phi_3 \end{pmatrix}$ e $\phi^{(2)} = \begin{pmatrix} \phi_1 \\ \phi_2 \end{pmatrix}$.

Neste caso temos o seguinte:

Teorema 3.6 *Existem funções $S_{\lambda_1^1}, R_{1\lambda_2^1}, R_{2\lambda_3^1}$ e $R_{d\lambda_4}$ tais que para toda $\phi \in X^4$, existem constantes $C_1^{(1)}(\phi_1), C_1^{(2)}(\phi^{(2)}), C_1^{(3)}(\phi^{(3)}), C_1(\phi)$ para as quais podemos escrever*

$$e^{t\mathcal{A}_1}\phi = \begin{pmatrix} e^{\lambda_1^1 t} C_1^{(1)}(\phi_1) S_{\lambda_1^1} \\ e^{\lambda_2^1 t} C_1^{(2)}(\phi^{(2)}) R_{1\lambda_2^1} \\ e^{\lambda_3^1 t} C_1^{(3)}(\phi^{(3)}) R_{2\lambda_3^1} \\ e^{\lambda_4 t} C_1(\phi) R_{d\lambda_4} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} z_1(t, \phi_1) \\ z_2(t, \phi^{(2)}) \\ z_3(t, \phi^{(3)}) \\ z_4(t, \phi) \end{pmatrix}$$

tais que

$$\lim_{t \rightarrow \infty} e^{-\lambda_i^1} z_i = 0 \quad (i = 1, 2, 3) \text{ e } \lim_{t \rightarrow \infty} e^{-\lambda_4 t} z_4 = 0.$$

Explicitamente

$$S_{\lambda_1^1}(x) = \begin{cases} e^{-\lambda_1^1 G(x)} & (x \in \Omega_1) \\ e^{-\lambda_1^1 G(x)} (1 - (\alpha_1 + \alpha_2)) \pi_1(\lambda_1^1, x) & (x \in \Omega_0) \end{cases} \quad \text{com } \pi_1(\lambda_1^1) = \frac{1}{1 - (\alpha_1 + \alpha_2)},$$

$$R_{1\lambda_2^1}(x) = \begin{cases} e^{-\lambda_2^1 G(x)} & (x \in \Omega_1) \\ e^{-\lambda_2^1 G(x)} (1 - \alpha_2) \pi_1(\lambda_2^1, x) & (x \in \Omega_0) \end{cases} \quad \text{onde } \pi_1(\lambda_2^1) = \frac{1}{1 - \alpha_2},$$

$$R_{2\lambda_3^1}(x) = \begin{cases} e^{-\lambda_3^1 G(x)} & (x \in \Omega_1) \\ e^{-\lambda_3^1 G(x)} (1 - \alpha_1) \pi(\lambda_3^1, x) & (x \in \Omega_0) \end{cases} \quad \text{com } \pi(\lambda_3^1) = \frac{1}{1 - \alpha_1} \text{ e,}$$

$$R_{d\lambda_4}(x) = \begin{cases} e^{-\lambda_4 G(x)} & (x \in \Omega_1) \\ e^{-\lambda_4 G(x)} \pi(\lambda_4, x) & (x \in \Omega_0) \end{cases} \quad \text{sendo } \pi(\lambda_4) = 1.$$

Prova. O teorema se obtém, através da decomposição do espaço X^4 em várias etapas. Em primeiro lugar, temos

$$X^4 = \text{Nucl}(\mathcal{A}_1 - \lambda_4 Id) \oplus \text{Im}(\mathcal{A}_1 - \lambda_4 Id)$$

sendo $Nucl(\mathcal{A}_1 - \lambda_4 Id) = \mathbb{R} \cdot \{U_{\lambda_4}\}$ onde $U_{\lambda_4} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ R_{d\lambda_4} \end{pmatrix}$ e a projeção de X^4 sobre $\mathbb{R} \cdot \{U_{\lambda_4}\}$ é denotada por P_1 , sendo $P_1\phi := C_1(\phi)U_{\lambda_4}$. Notamos que $(Id - P_1)\phi = \begin{pmatrix} \phi^{(3)} \\ \phi_4 - C_1(\phi)R_{d\lambda_4} \end{pmatrix}$. De $\mathcal{A}_1 U_{\lambda_4} = \lambda_4 U_{\lambda_4}$ temos

$$\begin{aligned} e^{t\mathcal{A}_1}\phi &= e^{t\mathcal{A}_1}(P_1\phi + (Id - P_1)\phi) = e^{t\lambda_4}P_1\phi + e^{t\mathcal{A}_1}(Id - P_1)\phi \\ &= e^{t\lambda_4}C_1(\phi)U_{\lambda_4} + \begin{pmatrix} (e^{t\mathcal{A}_1}(Id - P_1)\phi)^{(3)} \\ [e^{t\mathcal{A}_1}(Id - P_1)\phi]_4 \end{pmatrix} \\ &= e^{\lambda_4 t}C_1(\phi)U_{\lambda_4} + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ [e^{t\mathcal{A}_1}(Id - P_1)\phi]_4 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} (e^{t\mathcal{A}_1}(Id - P_1)\phi)^{(3)} \\ 0 \end{pmatrix}. \end{aligned}$$

Além disso, existe $\varepsilon_1 > 0$ e $K_1 \geq 1$ tais que para toda $\phi \in X^4$,

$$\|e^{t\mathcal{A}_1}(Id - P_1)\phi\| \leq K_1 e^{t(\lambda_4 - \varepsilon_1)} \|\phi\|, t \geq 0. \quad (3.10)$$

Denotando por $\mathcal{A}_1^{(3)}$ o operador do sub-problema

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -g(x)\frac{dS}{dx} + (1 - (\alpha_1 + \alpha_2))k_1(x)S(2x) \\ \frac{dR_1}{dt} = -g(x)\frac{dR_1}{dx} + (1 - \alpha_2)k_1(x)R_1(2x) + \alpha_1 k_1(x)S(2x) \\ \frac{dR_2}{dt} = -g(x)\frac{dR_2}{dx} + (1 - \alpha_1)k(x)R_2(2x) + \alpha_2 k_1^0(x)S(2x) \\ S(0) = S^0, R_1(0) = R_1^0, R_2(0) = R_2(0) \end{cases}$$

temos que a sub-matriz principal de terceira ordem de $e^{t\mathcal{A}_1}$ coincide com $e^{t\mathcal{A}_1^{(3)}}$, semi-grupo fortemente contínuo gerado por $\mathcal{A}_1^{(3)}$, o qual é compacto se $t \geq G(1)$. Assim, $(e^{t\mathcal{A}_1}(Id - P_1)\phi)^{(3)} = e^{t\mathcal{A}_1^{(3)}}\phi^{(3)}$. De forma análoga fazemos a seguinte decomposição de X^3 (ou $X^3 \times \{0\}$) correspondente ao auto-valor dominante λ_3^1 de $\mathcal{A}_1^{(3)}$:

$$X^3 = P_1^{(3)}X^3 \oplus (Id - P_1^{(3)})X^3$$

sendo $P_1^{(3)}X^3 = \text{Nucl}(\mathcal{A}_1^{(3)} - \lambda_3^1 Id)$ em que $P_1^{(3)}$ é a projeção espectral associada ao auto-valor λ_3^1 de $\mathcal{A}_1^{(3)}$ e denotada por $P_1^{(3)}\phi^{(3)} := C_1^{(3)}(\phi^{(3)})U_{\lambda_3^1}^{(3)}$ onde $U_{\lambda_3^1}^{(3)} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ R_{2\lambda_3^1} \end{pmatrix}$ é tal que $\mathcal{A}_1^{(3)}U_{\lambda_3^1}^{(3)} = \lambda_3^1 U_{\lambda_3^1}^{(3)}$ e sendo $U_{\lambda_3^1} = \begin{pmatrix} U_{\lambda_3^1}^{(3)} \\ 0 \end{pmatrix}$, temos também $\mathcal{A}_1 U_{\lambda_3^1} = \lambda_3^1 U_{\lambda_3^1}$. Além disso, $P_1^{(3)}X^3 = \text{Nucl}(\mathcal{A}_1^{(3)} - \lambda_3^1 Id) = \mathbf{R} \cdot \{U_{\lambda_3^1}^{(3)}\}$. Assim,

$$\begin{aligned} & e^{t\mathcal{A}_1^{(3)}}\phi^{(3)} \\ &= e^{t\mathcal{A}_1^{(3)}}(P_1^{(3)}\phi^{(3)} + (Id - P_1^{(3)})\phi^{(3)}) = e^{\lambda_3^1 t}C_1^{(3)}(\phi^{(3)})U_{\lambda_3^1}^{(3)} + e^{t\mathcal{A}_1^{(3)}}(Id - P_1^{(3)})\phi^{(3)} \\ &= e^{\lambda_3^1 t}C_1^{(3)}(\phi^{(3)})U_{\lambda_3^1}^{(3)} + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ [e^{t\mathcal{A}_1^{(3)}}(Id - P_1^{(3)})\phi^{(3)}]_3 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} (e^{t\mathcal{A}_1^{(3)}}(Id - P_1^{(3)})\phi^{(3)})^{(2)} \\ 0 \end{pmatrix}. \end{aligned}$$

Notamos que existem $\varepsilon_1^{(3)} > 0$ e $K_1^{(3)} \geq 1$ tais que

$$\|e^{t\mathcal{A}_1^{(3)}}(Id - P_1^{(3)})\phi^{(3)}\| \leq K_1^{(3)} e^{t(\lambda_3^1 - \varepsilon_1^{(3)})} (t \geq 0), \quad (3.11)$$

para toda $\phi^{(3)} \in X^3$. Denotando por $\mathcal{A}_1^{(2)}$ o operador do sub-problema

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -g(x)\frac{dS}{dx} + (1 - (\alpha_1 + \alpha_2))k_1(x)S(2x) \\ \frac{dR_1}{dt} = -g(x)\frac{dR_1}{dx} + (1 - \alpha_2)k_1(x)R_1(2x) + \alpha_1 k_1(x)S(2x) \\ S(0) = S^0, R_1(0) = R_1^0 \end{cases}$$

temos que a sub-matriz principal de ordem dois de $e^{t\mathcal{A}_1^{(3)}}$ coincide com o semigrupo $e^{t\mathcal{A}_1^{(2)}}$ gerado por $\mathcal{A}_1^{(2)}$ sobre X^2 . Além disso, $(e^{t\mathcal{A}_1^{(3)}}(Id - P_1^{(3)})\phi^{(3)})^{(2)} = e^{t\mathcal{A}_1^{(2)}}\phi^{(2)}$. Sendo λ_2^1 o auto-valor estritamente dominante de $\mathcal{A}_1^{(2)}$ cujo auto-vetor correspondente é $U_{\lambda_2^1}^{(2)} = \begin{pmatrix} 0 \\ R_{1\lambda_2^1} \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$ temos $\mathcal{A}_1^{(2)}U_{\lambda_2^1}^{(2)} = \lambda_2^1 U_{\lambda_2^1}^{(2)}$. Escrevendo $U_{\lambda_2^1} = \begin{pmatrix} 0 \\ R_{1\lambda_2^1} \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$,

temos também $\mathcal{A}_1 U_{\lambda_2^1} = \lambda_2^1 U_{\lambda_2^1}$. A decomposição de X^2 relativa a λ_2^1 é $X^2 = \text{Nucl}(\mathcal{A}_1^{(2)} - \lambda_2^1 Id) \oplus \text{Im}(\mathcal{A}_1^{(2)} - \lambda_2^1 Id)$ onde $\text{Nucl}(\mathcal{A}_1^{(2)} - \lambda_2^1 Id) = \mathbf{R} \cdot \{U_{\lambda_2^1}^{(2)}\}$ e a projeção

correspondente sobre $U_{\lambda_2^{(2)}}^{(2)}$ denotamos por $P_1^{(2)}$ com $P_1^{(2)}\phi^{(2)} := C_1^{(2)}(\phi^{(2)})U_{\lambda_2^{(2)}}^{(2)}$. Daí,

$$\begin{aligned} e^{t\mathcal{A}_1^{(2)}}\phi^{(2)} &= e^{t\mathcal{A}_1^{(2)}}(P_1^{(2)}\phi^{(2)} + (Id - P_1^{(2)})\phi^{(2)}) \\ &= e^{\lambda_2^{(2)}t}C_1^{(2)}(\phi^{(2)})U_{\lambda_2^{(2)}}^{(2)} + \begin{pmatrix} 0 \\ [e^{t\mathcal{A}_1^{(2)}}(Id - P_1^{(2)})\phi^{(2)}]_2 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} [e^{t\mathcal{A}_1^{(2)}}(Id - P_1^{(2)})\phi^{(2)}]_1 \\ 0 \end{pmatrix}. \end{aligned}$$

Sendo $\mathcal{A}_1^{(1)}$ o operador relativo ao sub-problema para a primeira equação, temos

$$\begin{aligned} [e^{t\mathcal{A}_1^{(2)}}(Id - P_1^{(2)})\phi^{(2)}]_1 &= e^{t\mathcal{A}_1^{(1)}}\phi_1 \\ &= e^{t\mathcal{A}_1^{(1)}}(P_1^{(1)}\phi_1 + (Id - P_1^{(1)})\phi_1) = e^{\lambda_1^{(1)}t}c_1^{(1)}(\phi^{(1)})S_{\lambda_1^{(1)}} + e^{t\mathcal{A}_1^{(1)}}(I - P_1^{(1)})\phi_1 \end{aligned}$$

onde $\mathcal{A}_1^{(1)}S_{\lambda_1^{(1)}} = \lambda_1^{(1)}S_{\lambda_1^{(1)}}$ e, sendo $U_{\lambda_1^{(1)}} = \begin{pmatrix} S_{\lambda_1^{(1)}} \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$, temos também $\mathcal{A}_1U_{\lambda_1^{(1)}} = \lambda_1^{(1)}U_{\lambda_1^{(1)}}$. $P_1^{(1)}$

é a projeção relativa à decomposição $X = \mathbb{R} \cdot \{S_{\lambda_1^{(1)}}\} \oplus Im(\mathcal{A}_1^{(1)} - \lambda_1^{(1)}Id)$ e $P_1^{(1)}\phi_1 = c_1^{(1)}(\phi_1)S_{\lambda_1^{(1)}}$.

Os z_i s no enunciado do Teorema 3.6 correspondem a $z_4 = [e^{t\mathcal{A}_1}(Id - P_1)\phi]_4$, $z_3 = [e^{t\mathcal{A}_1^{(3)}}(Id - P_1^{(3)})\phi^{(3)}]_3$, $z_2 = [e^{t\mathcal{A}_1^{(2)}}(Id - P_1^{(2)})\phi^{(2)}]_2$ e $z_1 = e^{t\mathcal{A}_1^{(1)}}(Id - P_1^{(1)})\phi_1$. $\square$

• Comportamento Assintótico de $(e^{\tau\mathcal{A}_1}e^{\tau\mathcal{A}_0})^n$.

Consideramos nesta seção que as taxas de mutação são iguais a α , ou seja, $0 < \alpha_1 = \alpha_2 = \alpha < \frac{1}{2}$, que as funções μ_0 e μ_1 são contínuas, não identicamente nulas sobre Ω , $a \geq \frac{1}{2}$ e além disso, que $g(2x) < 2g(x)$, para todo $x \in \Omega_0$. Consideremos as seguintes

Notação 3.2 *Sejam*

$$K = \max \{K_0, K_1, K_0^{(3)}, K_1^{(3)}, K_0^{(1)}, K_1^{(1)}\}$$

e

$$\varepsilon = \min \{\varepsilon_0, \varepsilon_1, \varepsilon_0^{(3)}, \varepsilon_1^{(3)}, \varepsilon_0^{(1)}, \varepsilon_1^{(1)}\},$$

conforme (3.6)-(3.11).

Para $\tau > 0$ e $\phi \in X^4$, o comportamento assintótico de $(e^{\tau\mathcal{A}_1}e^{\tau\mathcal{A}_0})^n\phi$ para todo n arbitrariamente grande é dado pelo seguinte teorema:

Teorema 3.7 Suponha $g(2x) < 2g(x)$, para $x \in \Omega_0$. Se $\tau > \frac{\ln K}{\varepsilon}$, existem em $\mathcal{L}(X^4; X)$, operadores não negativos $\overline{S} = \overline{S}(\tau, \cdot)$, $\overline{R}_1 = \overline{R}_1(\tau, \cdot)$, $\overline{R}_2 = \overline{R}_2(\tau, \cdot)$, $\overline{R}_d = \overline{R}_d(\tau, \cdot)$ tais que para todo $\phi \in X^4$,

$$\begin{aligned} e^{-n\tau(\lambda_1^0 + \lambda_1^1)} [(e^{\tau\mathcal{A}_1} e^{\tau\mathcal{A}_0})^n \phi]_1 &\rightarrow \overline{S}(\tau, \phi), \\ e^{-n\tau(\lambda_3^0 + \lambda_2^1)} [(e^{\tau\mathcal{A}_1} e^{\tau\mathcal{A}_0})^n \phi]_2 &\rightarrow \overline{R}_1(\tau, \phi), \\ e^{-n\tau(\lambda_2^0 + \lambda_3^1)} [(e^{\tau\mathcal{A}_1} e^{\tau\mathcal{A}_0})^n \phi]_3 &\rightarrow \overline{R}_2(\tau, \phi), \\ e^{-2n\tau\lambda_4} [(e^{\tau\mathcal{A}_1} e^{\tau\mathcal{A}_0})^n \phi]_4 &\rightarrow \overline{R}_d(\tau, \phi). \end{aligned}$$

Prova. Temos do Corolário 3.5 que: $\lambda_1^0 < \lambda_2^0 < \lambda_3^0 < \lambda_4$ e $\lambda_1^1 < \lambda_2^1 < \lambda_3^1 < \lambda_4$ onde, $\pi(\lambda_4) = 1$, $\pi(\lambda_3^0) = \frac{1}{1-\alpha} = \pi(\lambda_3^1)$. Daí, $\lambda_3^0 = \lambda_3^1$. Além disso,

$$\pi_0(\lambda_2^0) = \frac{1}{1-\alpha}, \pi_0(\lambda_1^0) = \frac{1}{1-2\alpha}, \pi_1(\lambda_2^1) = \frac{1}{1-\alpha}, \pi_1(\lambda_1^1) = \frac{1}{1-2\alpha},$$

$$\sigma(\mathcal{A}_0) \cap \mathbf{R} = \{\lambda_1^0, \lambda_2^0, \lambda_3^0, \lambda_4\} \text{ e } \sigma(\mathcal{A}_1) \cap \mathbf{R} = \{\lambda_1^1, \lambda_2^1, \lambda_3^1, \lambda_4\}.$$

O auto-valor λ_4 é estritamente dominante para $\mathcal{A}_0$ e para $\mathcal{A}_1$ e a função

$$U_{\lambda_4} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ R_{d\lambda_4} \end{pmatrix} \text{ satisfaz } \mathcal{A}_0 U_{\lambda_4} = \lambda_4 U_{\lambda_4}, \mathcal{A}_1 U_{\lambda_4} = \lambda_4 U_{\lambda_4}. \text{ Temos além disso,}$$

$\text{Nucl}(\mathcal{A}_0 - \lambda_4 Id) = \text{Nucl}(\mathcal{A}_1 - \lambda_4 Id) = \mathbf{R} \cdot \{U_{\lambda_4}\}$ daí, as decomposições de X^4 , correspondentes à λ_4 são:

$$X^4 = \mathbf{R} \cdot \{U_{\lambda_4}\} \oplus \text{Im}(\mathcal{A}_0 - \lambda_4 Id) \text{ e } X^4 = \mathbf{R} \cdot \{U_{\lambda_4}\} \oplus \text{Im}(\mathcal{A}_1 - \lambda_4 Id)$$

as quais são respectivamente devidas à $\mathcal{A}_0$ e à $\mathcal{A}_1$.

Convém observar, no entanto, que às projeções $P_0, P_1 : X^4 \rightarrow \mathbf{R} \cdot \{U_{\lambda_4}\}$ são distintas: para $\phi \in X^4$ qualquer, $P_0\phi = C_0(\phi)U_{\lambda_4}$ e $P_1\phi = C_1(\phi)U_{\lambda_4}$ com $C_0(\phi) \neq C_1(\phi)$. Além disso, obviamente, $P_0\phi$ e $P_1\phi$ são auto-funções de ambos os operadores $\mathcal{A}_0$ e $\mathcal{A}_1$ relativas ao auto-valor λ_4 . Podemos então, escrever para $\phi \in X^4$,

$$(e^{\tau\mathcal{A}_1} e^{\tau\mathcal{A}_0})^n \phi = \left\{ \sum_{j=1}^n (e^{2(n-(j-1))\lambda_4\tau} P_0 + e^{(2(n-(j-1))-1)\lambda_4\tau} P_1 \delta_0) (\delta_1 \delta_0)^{j-1} \right\} \phi + (\delta_1 \delta_0)^n \phi \quad (3.12)$$

onde $\delta_1 := e^{\tau\mathcal{A}_1}(Id - P_1)$ e $\delta_0 := e^{\tau\mathcal{A}_0}(Id - P_0)$. Além disso,

$$(\delta_1 \delta_0)^n \phi = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ [(\delta_1 \delta_0)^n \phi]_4 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} (e^{\tau\mathcal{A}_1^{(3)}} e^{\tau\mathcal{A}_0^{(3)}})^n \phi^{(3)} \\ 0 \end{pmatrix}. \quad (3.13)$$

De fato,

$$e^{\tau\mathcal{A}_0}\phi = e^{\tau\lambda_4}P_0\phi + e^{\tau\mathcal{A}_0}(Id - P_0)\phi = e^{\tau\lambda_4}P_0\phi + \delta_0\phi$$

e

$$e^{\tau\mathcal{A}_1}e^{\tau\mathcal{A}_0}\phi = e^{\tau\lambda_4}e^{\tau\mathcal{A}_1}P_0\phi + e^{\tau\mathcal{A}_1}\delta_0\phi = e^{2\tau\lambda_4}P_0\phi + e^{\tau\mathcal{A}_1}\delta_0\phi.$$

Daí, com $\delta_0\phi = P_1\delta_0\phi + (Id - P_1)\delta_0\phi$ temos

$$e^{\tau\mathcal{A}_1}e^{\tau\mathcal{A}_0}\phi = e^{2\tau\lambda_4}P_0\phi + e^{\tau\lambda_4}P_1\delta_0\phi + e^{\tau\mathcal{A}_1}(Id - P_1)\delta_0\phi = e^{2\tau\lambda_4}P_0\phi + e^{\tau\lambda_4}P_1\delta_0\phi + \delta_1\delta_0\phi.$$

Assim procedendo, temos para $n = 2$:

$$(e^{\tau\mathcal{A}_1}e^{\tau\mathcal{A}_0})^2\phi = e^{4\tau\lambda_4}P_0\phi + e^{2\tau\lambda_4}P_0\delta_1\delta_0\phi + e^{3\tau\lambda_4}P_1\delta_0\phi + e^{\tau\lambda_4}P_1\delta_0\delta_1\delta_0\phi + (\delta_1\delta_0)^2\phi,$$

e para $n = 3$:

$$\begin{aligned} (e^{\tau\mathcal{A}_1}e^{\tau\mathcal{A}_0})^3\phi &= e^{6\tau\lambda_4}P_0\phi + e^{4\tau\lambda_4}P_0\delta_1\delta_0\phi + e^{2\tau\lambda_4}P_0(\delta_1\delta_0)^2\phi \\ &+ e^{5\tau\lambda_4}P_1\delta_0\phi + e^{3\tau\lambda_4}P_1\delta_0\delta_1\delta_0\phi + e^{\tau\lambda_4}P_1\delta_0(\delta_1\delta_0)^2\phi + (\delta_1\delta_0)^3\phi. \end{aligned}$$

Assim, a fórmula(3.12) pode ser provada por indução finita. Da fórmula (3.12) usando as desigualdades (3.6)(3.10) temos

$$\begin{aligned} &\|e^{-2n\tau\lambda_4} (e^{\tau\mathcal{A}_1}e^{\tau\mathcal{A}_0})^n\| \\ &\leq \sum_{j=1}^n \left\{ \left(K_1K_0e^{-\tau(\varepsilon_0+\varepsilon_1)} \right)^{j-1} + K_0e^{-\tau\lambda_4} \left(K_1K_0e^{-\tau(\varepsilon_0+\varepsilon_1)} \right)^{j-1} \right\} \\ &+ \left(K_1K_0e^{-\tau(\varepsilon_0+\varepsilon_1)} \right)^n \\ &= \left\{ 1 + K_0e^{-\tau\lambda_4} \right\} \sum_{j=1}^n \left(K_1K_0e^{-\tau(\varepsilon_0+\varepsilon_1)} \right)^{j-1} + \left(K_1K_0e^{-\tau(\varepsilon_0+\varepsilon_1)} \right)^n. \end{aligned} \quad (3.14)$$

Denotamos por simplicidade,

$$\begin{aligned} \delta_0^{(3)} &= e^{\tau\mathcal{A}_0^{(3)}}(Id - P_0^{(3)}), \delta_1^{(3)} = e^{\tau\mathcal{A}_1^{(3)}}(Id - P_1^{(3)}), \\ \widetilde{\delta_0^{(2)}} &= e^{\tau\mathcal{A}_0^{(2)}}(Id - P_0^{(2)}), \delta_1^{(2)} = e^{\tau\mathcal{A}_1^{(2)}}(Id - P_1^{(2)}), \\ \delta_0^{(1)} &= e^{\tau\mathcal{A}_0^{(1)}}(Id - P_0^{(1)}) \text{ e } \delta_1^{(1)} = e^{\tau\mathcal{A}_1^{(1)}}(Id - P_1^{(1)}). \end{aligned}$$

Temos com estas notações,

$$e^{\tau\mathcal{A}_0^{(3)}}\phi^{(3)} = e^{\tau\lambda_3^0}P_0^{(3)}\phi^{(3)} + e^{\tau\mathcal{A}_0^{(3)}}(Id - P_0^{(3)})\phi^{(3)} = e^{\tau\lambda_3^0}P_0^{(3)}\phi^{(3)} + \delta_0^{(3)}\phi^{(3)}.$$

Observamos que $P_1^{(3)}P_0^{(3)} = P_0^{(3)}P_1^{(3)} \equiv 0$. De fato: Dado $\psi \in X^3, \psi = \begin{pmatrix} \psi^1 \\ \psi^2 \\ \psi^3 \end{pmatrix}$ temos

$$P_1^{(3)}\psi = C_1^{(3)}(\psi)U_{\lambda_3^1}^{(3)} = C_1^{(3)}(\psi) \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ R_{2\lambda_3^1} \end{pmatrix}, P_0^{(3)}\psi = C_0^{(3)}(\psi)U_{\lambda_3^0}^{(3)} = C_0^{(3)}(\psi) \begin{pmatrix} 0 \\ R_{1\lambda_3^0} \\ 0 \end{pmatrix}.$$

Cálculo direto mostra que $C_1^{(3)}(\psi)$ em $P_1^{(3)}\psi$ depende apenas de $\widetilde{\psi^{(2)}}$ enquanto que $C_0^{(3)}(\psi)$ em $P_0^{(3)}\psi$ depende apenas de $\psi^{(2)}$, isto é, $P_0^{(3)}\psi = C_0^{(3)}(\psi^{(2)})R_{1\lambda_3^0}$ $\begin{pmatrix} 0 \\ 1 \\ 0 \end{pmatrix}$ e $P_1^{(3)}\psi = C_1^{(3)}(\widetilde{\psi^{(2)}})R_{2\lambda_3^1}$ $\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix}$, logo a afirmação decorre do fato de que $(P_1^{(3)}\psi)^{(2)} = 0$ e $((P_0^{(3)}\psi)^{(2)})^\sim = 0$. Em particular,

$$\delta_0^{(3)}P_0^{(3)} = \delta_1^{(3)}P_1^{(3)} = 0.$$

Assim, podemos escrever

$$\begin{aligned} e^{\tau\mathcal{A}_1^{(3)}}e^{\tau\mathcal{A}_0^{(3)}}\phi^{(3)} &= \left\{ e^{\tau\lambda_3^0}\delta_1^{(3)}P_0^{(3)} + e^{\tau\lambda_3^1}P_1^{(3)}\delta_0^{(3)} + \delta_1^{(3)}\delta_0^{(3)} \right\} \phi^{(3)} \\ &= e^{\tau\lambda_3^0} \begin{pmatrix} e^{\tau\mathcal{A}_1^{(2)}} \left(P_0^{(3)}\phi^{(3)} \right)^{(2)} \\ 0 \end{pmatrix} + e^{\tau\lambda_3^1}P_1^{(3)}e^{\tau\widetilde{\mathcal{A}_0^{(2)}}}\widetilde{\phi^{(2)}} + \delta_1^{(3)}\delta_0^{(3)}\phi^{(3)}. \end{aligned}$$

Podemos ainda escrever,

$$\begin{aligned} e^{\tau\mathcal{A}_1^{(3)}}e^{\tau\mathcal{A}_0^{(3)}}\phi^{(3)} &= \begin{pmatrix} e^{\tau\mathcal{A}_1^{(1)}}e^{\tau\mathcal{A}_0^{(1)}}\phi_1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \\ &+ \begin{pmatrix} 0 \\ \left[e^{\tau\mathcal{A}_1^{(2)}} \left(\delta_0^{(3)}\phi^{(3)} \right)^{(2)} \right]_2 \\ 0 \end{pmatrix} + e^{\tau\lambda_3^0} \begin{pmatrix} 0 \\ \left[e^{\tau\mathcal{A}_1^{(2)}} \left(P_0^{(3)}\phi^{(3)} \right)^{(2)} \right]_2 \\ 0 \end{pmatrix} \\ &+ e^{\tau\lambda_3^1}P_1^{(3)}e^{\tau\widetilde{\mathcal{A}_0^{(2)}}}\widetilde{\phi^{(2)}} + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \left[\delta_1^{(3)}e^{\tau\widetilde{\mathcal{A}_0^{(2)}}}\widetilde{\phi^{(2)}} \right]_3 \end{pmatrix}. \end{aligned} \tag{3.15}$$

Dáí, temos

$$\begin{aligned} \left[e^{\tau\mathcal{A}_1^{(3)}}e^{\tau\mathcal{A}_0^{(3)}}\phi^{(3)} \right]_1 &= e^{\tau\mathcal{A}_1^{(1)}}e^{\tau\mathcal{A}_0^{(1)}}\phi_1 \\ \left[e^{\tau\mathcal{A}_1^{(3)}}e^{\tau\mathcal{A}_0^{(3)}}\phi^{(3)} \right]_2 &= \left[e^{\tau\mathcal{A}_1^{(2)}} \left(\delta_0^{(3)}\phi^{(3)} \right)^{(2)} \right]_2 + e^{\tau\lambda_3^0} \left[e^{\tau\mathcal{A}_1^{(2)}} \left(P_0^{(3)}\phi^{(3)} \right)^{(2)} \right]_2 \\ \left[e^{\tau\mathcal{A}_1^{(3)}}e^{\tau\mathcal{A}_0^{(3)}}\phi^{(3)} \right]_3 &= \left[e^{\tau\lambda_3^1}P_1^{(3)}e^{\tau\widetilde{\mathcal{A}_0^{(2)}}}\widetilde{\phi^{(2)}} \right]_3 + \left[\delta_1^{(3)}e^{\tau\widetilde{\mathcal{A}_0^{(2)}}}\widetilde{\phi^{(2)}} \right]_3 \end{aligned}$$

e

$$\begin{aligned}\left\| \left[e^{\tau \mathcal{A}_1^{(3)}} e^{\tau \mathcal{A}_0^{(3)}} \phi^{(3)} \right]_1 \right\| &\leq e^{\tau(\lambda_1^0 + \lambda_1^1)} \left\| \phi^{(3)} \right\| \\ \left\| \left[e^{\tau \mathcal{A}_1^{(3)}} e^{\tau \mathcal{A}_0^{(3)}} \phi^{(3)} \right]_2 \right\| &\leq e^{\tau(\lambda_3^0 + \lambda_2^1)} \left(1 + K_0^{(3)} e^{-\tau \varepsilon_0^{(3)}} \right) \left\| \phi^{(3)} \right\| \\ \left\| \left[e^{\tau \mathcal{A}_1^{(3)}} e^{\tau \mathcal{A}_0^{(3)}} \phi^{(3)} \right]_3 \right\| &\leq e^{\tau(\lambda_3^1 + \lambda_2^0)} \left(1 + K_1^{(3)} e^{-\tau \varepsilon_1^{(3)}} \right) \left\| \phi^{(3)} \right\|.\end{aligned}$$

Por outro lado, temos

$$e^{\tau \mathcal{A}_0^{(3)}} = \begin{pmatrix} e^{\tau \mathcal{A}_0^{(1)}} & 0 & 0 \\ H(\tau) & e^{\tau A_{(1-\alpha)}} & 0 \\ e^{\tau A_{(1-\alpha)}^0} - e^{\tau \mathcal{A}_0^{(1)}} & 0 & e^{\tau A_{(1-\alpha)}^0} \end{pmatrix}$$

e

$$e^{\tau \mathcal{A}_1^{(3)}} = \begin{pmatrix} e^{\tau \mathcal{A}_1^{(1)}} & 0 & 0 \\ e^{\tau A_{(1-\alpha)}^1} - e^{\tau \mathcal{A}_1^{(1)}} & e^{\tau A_{(1-\alpha)}^1} & 0 \\ W(\tau) & 0 & e^{\tau A_{(1-\alpha)}} \end{pmatrix}$$

onde

$$\begin{aligned}H(\tau) \psi &= \alpha \int_0^\tau e^{(\tau-\mu)A_{(1-\alpha)}} C_0^0 \left(e^{\tau \mathcal{A}_0^{(1)}} \psi \right) d\mu, \text{ com } C_0^0(\varphi)(x) = k_0^0(x) \varphi(2x) \\ W(\tau) \psi &= \alpha \int_0^\tau e^{(\tau-\mu)A_{(1-\alpha)}} C_1^0 \left(e^{\tau \mathcal{A}_1^{(1)}} \psi \right) d\mu, \text{ com } C_1^0(\varphi)(x) = k_1^0(x) \varphi(2x)\end{aligned}$$

sendo $A_{(1-\alpha)}^i$ ($i = 0, 1$) o operador $A_{(1-\alpha)}, F$ da Observação 3.1 com $\mu_F = \mu_i$ e $A_{(1-\alpha)} = A_{(\rho)}$ de (1.12) com $\rho = 1 - \alpha$. Com isto, temos

$$\left(e^{\tau \mathcal{A}_1^{(3)}} e^{\tau \mathcal{A}_0^{(3)}} \right) \phi^{(3)} = \begin{pmatrix} e^{\tau \mathcal{A}_1^{(1)}} e^{\tau \mathcal{A}_0^{(1)}} & 0 & 0 \\ H_1(\tau) & e^{\tau A_{(1-\alpha)}^1} e^{\tau A_{(1-\alpha)}} & 0 \\ W_1(\tau) & 0 & e^{\tau A_{(1-\alpha)}} e^{\tau A_{(1-\alpha)}^0} \end{pmatrix}$$

onde

$$H_1(\tau) = \left(e^{\tau A_{(1-\alpha)}^1} - e^{\tau \mathcal{A}_1^{(1)}} \right) e^{\tau \mathcal{A}_0^{(1)}} + e^{\tau A_{(1-\alpha)}^1} H(\tau)$$

e

$$W_1(\tau) = W(\tau) e^{\tau \mathcal{A}_0^{(1)}} + e^{\tau A_{(1-\alpha)}} \left(e^{\tau A_{(1-\alpha)}^0} - e^{\tau \mathcal{A}_0^{(1)}} \right).$$

Observamos porém que é válida a seguinte fórmula

$$e^{\tau\mathcal{A}_1^{(3)}} e^{\tau\mathcal{A}_0^{(3)}} \begin{pmatrix} \psi \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} e^{\tau\mathcal{A}_1^{(1)}} e^{\tau\mathcal{A}_0^{(1)}} \psi \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \left[e^{\tau\mathcal{A}_1^{(2)}} \left(e^{\tau\mathcal{A}_0^{(3)}} \right)^{(2)} \begin{pmatrix} \psi \\ 0 \end{pmatrix} \right]_2 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \left[e^{\tau\mathcal{A}_1^{(3)}} e^{\tau\mathcal{A}_0^{(2)}} \begin{pmatrix} \psi \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \right]_3 \end{pmatrix}.$$

Daí, podemos calcular

$$\begin{aligned} \left(e^{\tau\mathcal{A}_1^{(3)}} e^{\tau\mathcal{A}_0^{(3)}} \right)^2 \phi^{(3)} &= \begin{pmatrix} \left(e^{\tau\mathcal{A}_1^{(1)}} e^{\tau\mathcal{A}_0^{(1)}} \right)^2 \phi_1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ \left[e^{\tau\mathcal{A}_1^{(2)}} \left(e^{\tau\mathcal{A}_0^{(3)}} \right)^{(2)} \begin{pmatrix} e^{\tau\mathcal{A}_1^{(1)}} e^{\tau\mathcal{A}_0^{(1)}} \phi_1 \\ 0 \end{pmatrix} \right]_2 \\ 0 \end{pmatrix} \\ &+ \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \left[e^{\tau\mathcal{A}_1^{(3)}} e^{\tau\mathcal{A}_0^{(2)}} \begin{pmatrix} e^{\tau\mathcal{A}_1^{(1)}} e^{\tau\mathcal{A}_0^{(1)}} \phi_1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \right]_3 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ e^{\tau A_{(1-\alpha)}^1} e^{\tau A_{(1-\alpha)}} \left[e^{\tau\mathcal{A}_1^{(2)}} \left(\delta_0^{(3)} \phi^{(3)} \right)^{(2)} \right]_2 \\ 0 \end{pmatrix} \\ &+ e^{\tau\lambda_3^0} \begin{pmatrix} 0 \\ e^{\tau A_{(1-\alpha)}^1} e^{\tau A_{(1-\alpha)}} \left[e^{\tau\mathcal{A}_1^{(2)}} \left(P_0^{(3)} \phi^{(3)} \right)^{(2)} \right]_2 \\ 0 \end{pmatrix} + e^{\tau\lambda_3^1} \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ e^{\tau A_{(1-\alpha)}} e^{\tau A_{(1-\alpha)}^0} \left[P_1^{(3)} e^{\tau\mathcal{A}_0^{(2)}} \widetilde{\phi^{(2)}} \right]_3 \end{pmatrix} \\ &+ \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ e^{\tau A_{(1-\alpha)}} e^{\tau A_{(1-\alpha)}^0} \left[\delta_1^{(3)} e^{\tau\mathcal{A}_0^{(2)}} \widetilde{\phi^{(2)}} \right]_3 \end{pmatrix}. \end{aligned}$$

Dai, temos

$$\left\| \left[\left(e^{\tau \mathcal{A}_1^{(3)}} e^{\tau \mathcal{A}_0^{(3)}} \right)^2 \phi^{(3)} \right]_2 \right\| \leq e^{2\tau(\lambda_3^0 + \lambda_2^1)} \left(e^{\tau(\lambda_1^0 + \lambda_1^1 - \lambda_3^0 - \lambda_2^1)} + 1 + K_0^{(3)} e^{-\tau \epsilon_0^{(3)}} \right) \|\phi^{(3)}\|$$

e

$$\left\| \left[\left(e^{\tau \mathcal{A}_1^{(3)}} e^{\tau \mathcal{A}_0^{(3)}} \right)^2 \phi^{(3)} \right]_3 \right\| \leq e^{2\tau(\lambda_3^1 + \lambda_2^0)} \left(e^{\tau(\lambda_1^0 + \lambda_1^1 - \lambda_3^1 - \lambda_2^0)} + 1 + K_1^{(3)} e^{-\tau \epsilon_1^{(3)}} \right) \|\phi^{(3)}\|.$$

Analogamente,

$$\begin{aligned} \left(e^{\tau \mathcal{A}_1^{(3)}} e^{\tau \mathcal{A}_0^{(3)}} \right)^3 \phi^{(3)} &= \begin{pmatrix} \left(e^{\tau \mathcal{A}_1^{(1)}} e^{\tau \mathcal{A}_0^{(1)}} \right)^3 \phi_1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \\ &+ \begin{pmatrix} 0 \\ \left[e^{\tau \mathcal{A}_1^{(2)}} \left(e^{\tau \mathcal{A}_0^{(3)}} \right)^{(2)} \begin{pmatrix} \left(e^{\tau \mathcal{A}_1^{(1)}} e^{\tau \mathcal{A}_0^{(1)}} \right)^2 \phi_1 \\ 0 \end{pmatrix} \right]_2 \\ 0 \end{pmatrix} \\ &+ \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \left[e^{\tau \mathcal{A}_1^{(3)}} e^{\tau \widetilde{\mathcal{A}_0^{(2)}}} \begin{pmatrix} \left(e^{\tau \mathcal{A}_1^{(1)}} e^{\tau \mathcal{A}_0^{(1)}} \right)^2 \phi_1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \right]_3 \end{pmatrix} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& + \begin{pmatrix} 0 \\ \left(e^{\tau A_{(1-\alpha)}^1} e^{\tau A_{(1-\alpha)}} \right)^2 \left[e^{\tau \mathcal{A}_1^{(2)}} \left(\delta_0^{(3)} \phi^{(3)} \right)^{(2)} \right]_2 \\ 0 \end{pmatrix} \\
& + e^{\tau \lambda_3^0} \begin{pmatrix} 0 \\ \left(e^{\tau A_{(1-\alpha)}^1} e^{\tau A_{(1-\alpha)}} \right)^2 \left[e^{\tau \mathcal{A}_1^{(2)}} \left(P_0^{(3)} \phi^{(3)} \right)^{(2)} \right]_2 \\ 0 \end{pmatrix} \\
& + e^{\tau \lambda_3^1} \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \left(e^{\tau A_{(1-\alpha)}} e^{\tau A_{(1-\alpha)}^0} \right)^2 \left[P_1^{(3)} e^{\tau \widetilde{\mathcal{A}_0^{(2)}}} \widetilde{\phi^{(2)}} \right]_3 \end{pmatrix} \\
& + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \left(e^{\tau A_{(1-\alpha)}} e^{\tau A_{(1-\alpha)}^0} \right)^2 \left[\delta_1^{(3)} e^{\tau \widetilde{\mathcal{A}_0^{(2)}}} \widetilde{\phi^{(2)}} \right]_3 \end{pmatrix}
\end{aligned}$$

e daí

$$\begin{aligned}
& \left\| \left[\left(e^{\tau \mathcal{A}_1^{(3)}} e^{\tau \mathcal{A}_0^{(3)}} \right)^3 \phi^{(3)} \right]_2 \right\| \\
& \leq e^{3\tau(\lambda_3^0 + \lambda_2^1)} \left(e^{2\tau(\lambda_1^0 + \lambda_1^1 - \lambda_3^0 - \lambda_2^1)} + 1 + K_0^{(3)} e^{-\tau \epsilon_0^{(3)}} \right) \|\phi^{(3)}\|
\end{aligned} \tag{3.16}$$

e

$$\begin{aligned}
& \left\| \left[\left(e^{\tau \mathcal{A}_1^{(3)}} e^{\tau \mathcal{A}_0^{(3)}} \right)^3 \phi^{(3)} \right]_3 \right\| \\
& \leq e^{2\tau(\lambda_3^1 + \lambda_2^0)} \left(e^{2\tau(\lambda_1^0 + \lambda_1^1 - \lambda_3^1 - \lambda_2^0)} + 1 + K_1^{(3)} e^{-\tau \epsilon_1^{(3)}} \right) \|\phi^{(3)}\|.
\end{aligned} \tag{3.17}$$

Finalmente podemos escrever

$$e^{\tau \mathcal{A}_1^{(1)}} e^{\tau \mathcal{A}_0^{(1)}} = e^{\tau \lambda_1^0} e^{\tau \mathcal{A}_1^{(1)}} P_0^{(1)} + e^{\tau \mathcal{A}_1^{(1)}} e^{\tau \mathcal{A}_0^{(1)}} (Id - P_0^{(1)}) \tag{3.18}$$

onde $e^{\tau\mathcal{A}_0^{(1)}} (Id - P_0^{(1)}) := \delta_0^{(1)}$. Daí,

$$\left\| e^{\tau\mathcal{A}_1^{(1)}} e^{\tau\mathcal{A}_0^{(1)}} \right\| \leq e^{\tau(\lambda_1^0 + \lambda_1^1)} \left\{ 1 + K_0^{(1)} e^{-\tau\epsilon_0^{(1)}} \right\}$$

Também de (3.18) podemos escrever

$$\begin{aligned} \left(e^{\tau\mathcal{A}_1^{(1)}} e^{\tau\mathcal{A}_0^{(1)}} \right)^2 &= e^{\tau\lambda_1^0} e^{\tau\mathcal{A}_1^{(1)}} P_0^{(1)} \left(e^{\tau\mathcal{A}_1^{(1)}} e^{\tau\mathcal{A}_0^{(1)}} \right) \\ &+ e^{\tau\mathcal{A}_1^{(1)}} \delta_0^{(1)} \left\{ e^{\tau\lambda_1^0} e^{\tau\mathcal{A}_1^{(1)}} P_0^{(1)} + e^{\tau\mathcal{A}_1^{(1)}} \delta_0^{(1)} \right\} \\ &= e^{\tau\lambda_1^0} e^{\tau\mathcal{A}_1^{(1)}} P_0^{(1)} \left(e^{\tau\mathcal{A}_1^{(1)}} e^{\tau\mathcal{A}_0^{(1)}} \right) + e^{\tau\lambda_1^0} e^{\tau\mathcal{A}_1^{(1)}} \delta_0^{(1)} e^{\tau\mathcal{A}_1^{(1)}} P_0^{(1)} + \left(e^{\tau\mathcal{A}_1^{(1)}} \delta_0^{(1)} \right)^2 \end{aligned}$$

donde

$$\left\| \left(e^{\tau\mathcal{A}_1^{(1)}} e^{\tau\mathcal{A}_0^{(1)}} \right)^2 \right\| \leq e^{2\tau(\lambda_1^0 + \lambda_1^1)} \left\{ 1 + K_0^{(1)} e^{-\tau\epsilon_0^{(1)}} + \left(K_0^{(1)} e^{-\tau\epsilon_0^{(1)}} \right)^2 \right\}.$$

Analogamente,

$$\begin{aligned} \left(e^{\tau\mathcal{A}_1^{(1)}} e^{\tau\mathcal{A}_0^{(1)}} \right)^3 &= \left(e^{\tau\mathcal{A}_1^{(1)}} e^{\tau\mathcal{A}_0^{(1)}} \right) \left\{ \left(e^{\tau\mathcal{A}_1^{(1)}} e^{\tau\mathcal{A}_0^{(1)}} \right)^2 \right\} \\ &= \left(e^{\tau\mathcal{A}_1^{(1)}} e^{\tau\mathcal{A}_0^{(1)}} \right) \left\{ e^{\tau\lambda_1^0} e^{\tau\mathcal{A}_1^{(1)}} P_0^{(1)} \left(e^{\tau\mathcal{A}_1^{(1)}} e^{\tau\mathcal{A}_0^{(1)}} \right) + e^{\tau\lambda_1^0} e^{\tau\mathcal{A}_1^{(1)}} \delta_0^{(1)} e^{\tau\mathcal{A}_1^{(1)}} P_0^{(1)} \right\} \\ &+ \left(e^{\tau\mathcal{A}_1^{(1)}} e^{\tau\mathcal{A}_0^{(1)}} \right) \left(e^{\tau\mathcal{A}_1^{(1)}} \delta_0^{(1)} \right)^2 \\ &= e^{\tau\lambda_1^0} \left\{ \left(e^{\tau\mathcal{A}_1^{(1)}} e^{\tau\mathcal{A}_0^{(1)}} \right) e^{\tau\mathcal{A}_1^{(1)}} P_0^{(1)} \left(e^{\tau\mathcal{A}_1^{(1)}} e^{\tau\mathcal{A}_0^{(1)}} \right) + \left(e^{\tau\mathcal{A}_1^{(1)}} e^{\tau\mathcal{A}_0^{(1)}} \right) e^{\tau\mathcal{A}_1^{(1)}} \delta_0^{(1)} e^{\tau\mathcal{A}_1^{(1)}} P_0^{(1)} \right\} \\ &+ e^{\tau\lambda_1^0} \left\{ e^{\tau\mathcal{A}_1^{(1)}} P_0^{(1)} \left(e^{\tau\mathcal{A}_1^{(1)}} \delta_0^{(1)} \right)^2 \right\} + \left(e^{\tau\mathcal{A}_1^{(1)}} \delta_0^{(1)} \right)^3. \end{aligned}$$

Assim,

(3.19)

$$\begin{aligned} \left\| \left(e^{\tau\mathcal{A}_1^{(1)}} e^{\tau\mathcal{A}_0^{(1)}} \right)^3 \right\| &\leq e^{\tau(\lambda_1^0 + \lambda_1^1)} \left\| \left(e^{\tau\mathcal{A}_1^{(1)}} e^{\tau\mathcal{A}_0^{(1)}} \right)^2 \right\| \\ &\leq e^{3\tau(\lambda_1^0 + \lambda_1^1)} \left\{ 1 + K_0^{(1)} e^{-\tau\epsilon_0^{(1)}} + \left(K_0^{(1)} e^{-\tau\epsilon_0^{(1)}} \right)^2 \right\} \end{aligned}$$

ou ainda de (3.19)

$$\left\| \left(e^{\tau \mathcal{A}_1^{(1)}} e^{\tau \mathcal{A}_0^{(1)}} \right)^3 \right\| \leq e^{3\tau(\lambda_1^0 + \lambda_1^1)} \left\{ 1 + K_0^{(1)} e^{-\tau \varepsilon_0^{(1)}} + \left(K_0^{(1)} e^{-\tau \varepsilon_0^{(1)}} \right)^2 + \left(K_0^{(1)} e^{-\tau \varepsilon_0^{(1)}} \right)^3 \right\}.$$

Continuando assim, temos de (3.18)

$$\begin{aligned} & \left(e^{\tau \mathcal{A}_1^{(1)}} e^{\tau \mathcal{A}_0^{(1)}} \right)^4 \\ &= \left(e^{\tau \mathcal{A}_1^{(1)}} e^{\tau \mathcal{A}_0^{(1)}} \right) \left\{ \left(e^{\tau \mathcal{A}_1^{(1)}} e^{\tau \mathcal{A}_0^{(1)}} \right) e^{\tau \mathcal{A}_1^{(1)}} P_0^{(1)} \left(e^{\tau \mathcal{A}_1^{(1)}} e^{\tau \mathcal{A}_0^{(1)}} \right) \right\} \\ &+ \left(e^{\tau \mathcal{A}_1^{(1)}} e^{\tau \mathcal{A}_0^{(1)}} \right) \left\{ \left(e^{\tau \mathcal{A}_1^{(1)}} e^{\tau \mathcal{A}_0^{(1)}} \right) e^{\tau \mathcal{A}_1^{(1)}} \delta_0^{(1)} e^{\tau \mathcal{A}_1^{(1)}} P_0^{(1)} \right\} \\ &+ \left(e^{\tau \mathcal{A}_1^{(1)}} e^{\tau \mathcal{A}_0^{(1)}} \right) \left\{ e^{\tau \lambda_1^0} e^{\tau \mathcal{A}_1^{(1)}} P_0^{(1)} \left(e^{\tau \mathcal{A}_1^{(1)}} \delta_0^{(1)} \right)^2 \right\} + \left(e^{\tau \mathcal{A}_1^{(1)}} e^{\tau \mathcal{A}_0^{(1)}} \right) \left(e^{\tau \mathcal{A}_1^{(1)}} \delta_0^{(1)} \right)^3 \\ &= e^{\tau \lambda_1^0} \left(e^{\tau \mathcal{A}_1^{(1)}} e^{\tau \mathcal{A}_0^{(1)}} \right) \left\{ \left(e^{\tau \mathcal{A}_1^{(1)}} e^{\tau \mathcal{A}_0^{(1)}} \right) e^{\tau \mathcal{A}_1^{(1)}} P_0^{(1)} \left(e^{\tau \mathcal{A}_1^{(1)}} e^{\tau \mathcal{A}_0^{(1)}} \right) \right\} \\ &+ e^{\tau \lambda_1^0} \left(e^{\tau \mathcal{A}_1^{(1)}} e^{\tau \mathcal{A}_0^{(1)}} \right) \left\{ \left(e^{\tau \mathcal{A}_1^{(1)}} e^{\tau \mathcal{A}_0^{(1)}} \right) e^{\tau \mathcal{A}_1^{(1)}} \delta_0^{(1)} e^{\tau \mathcal{A}_1^{(1)}} P_0^{(1)} \right\} \\ &+ e^{\tau \lambda_1^0} \left(e^{\tau \mathcal{A}_1^{(1)}} e^{\tau \mathcal{A}_0^{(1)}} \right) \left\{ e^{\tau \mathcal{A}_1^{(1)}} P_0^{(1)} \left(e^{\tau \mathcal{A}_1^{(1)}} \delta_0^{(1)} \right)^2 \right\} \\ &+ e^{\tau \lambda_1^0} e^{\tau \mathcal{A}_1^{(1)}} P_0^{(1)} \left(e^{\tau \mathcal{A}_1^{(1)}} \delta_0^{(1)} \right)^3 + \left(e^{\tau \mathcal{A}_1^{(1)}} \delta_0^{(1)} \right)^4 \end{aligned}$$

e daí

$$\left\| \left(e^{\tau \mathcal{A}_1^{(1)}} e^{\tau \mathcal{A}_0^{(1)}} \right)^4 \right\| \leq e^{4\tau(\lambda_1^0 + \lambda_1^1)} \sum_{j=0}^4 \left(K_0^{(1)} e^{-\tau \varepsilon_0^{(1)}} \right)^j.$$

Destes cálculos podemos facilmente provar por indução finita que

$$\left\| \left(e^{\tau \mathcal{A}_1^{(1)}} e^{\tau \mathcal{A}_0^{(1)}} \right)^n \right\| \leq e^{n\tau(\lambda_1^0 + \lambda_1^1)} \sum_{j=0}^n \left(K_0^{(1)} e^{-\tau \varepsilon_0^{(1)}} \right)^j \quad (n \geq 1). \quad (3.20)$$

Finalmente de (3.14), (3.16) (3.17) e (3.20) juntamente com $\tau > \frac{\ln K}{\varepsilon}$, ou seja, $Ke^{-\tau \varepsilon} < 1$, temos a conclusão do teorema. $\square$

• O Problema ($\mathcal{P}$).

As considerações da Observação 3.2, onde foi colocada para o Problema ($\mathcal{P}$), a questão de determinar o comportamento assintótico para tempos arbitrariamente grandes, das distribuições de tamanho das sub-populações sensíveis e resistentes, no modelo para o crescimento de uma população de células tumorais submetida a uma terapia alternada mediante a ação de duas drogas anti-blásticas "non-cross resistant", e com taxas de destruição respectivamente μ_0 e μ_1 , são confirmadas nesta seção, desde que façamos algumas modificações convenientes devidas às similaridades determinadas por $H_0, H_1 : X_0^4 \rightarrow X^4$. Considerando as notações introduzidas nesta seção, o nosso problema é o de conhecer o comportamento de $(e^{\tau A_1} e^{\tau A_0})^n \phi = (H_1^{-1} e^{\tau A_1} H_1 H_0^{-1} e^{\tau A_0} H_0)^n \phi$ para n arbitrariamente grande. Podemos enunciar um resultado análogo ao Teorema 3.7 para o Problema ($\mathcal{P}$). Seja $\hat{K} := \|H_0^{-1}\| \|H_0\| \|H_1^{-1}\| \|H_1\| K$, onde K é definido na Notação 3.2.

Teorema 3.8 *Suponha $g(2x) < 2g(x)$, para $x \in \Omega_0$. Se $\tau > \frac{\ln \hat{K}}{\varepsilon}$, existem em $\mathcal{L}(X_0^4; X_0)$, operadores não negativos $\hat{S} = \hat{S}(\tau, \cdot)$, $\hat{R}_1 = \hat{R}_1(\tau, \cdot)$, $\hat{R}_2 = \hat{R}_2(\tau, \cdot)$, $\hat{R}_d = \hat{R}_d(\tau, \cdot)$ tais que para todo $\phi \in X^4$,*

$$\begin{aligned} e^{-n\tau(\lambda_1^0 + \lambda_1^1)} [(H_1^{-1} e^{\tau A_1} H_1 H_0^{-1} e^{\tau A_0} H_0)^n \phi]_1 &\rightarrow \hat{S}(\tau, \phi), \\ e^{-n\tau(\lambda_2^0 + \lambda_2^1)} [(H_1^{-1} e^{\tau A_1} H_1 H_0^{-1} e^{\tau A_0} H_0)^n \phi]_2 &\rightarrow \hat{R}_1(\tau, \phi), \\ e^{-n\tau(\lambda_2^0 + \lambda_3^1)} [(H_1^{-1} e^{\tau A_1} H_1 H_0^{-1} e^{\tau A_0} H_0)^n \phi]_3 &\rightarrow \hat{R}_2(\tau, \phi), \\ e^{-2n\tau\lambda_4} [(H_1^{-1} e^{\tau A_1} H_1 H_0^{-1} e^{\tau A_0} H_0)^n \phi]_4 &\rightarrow \hat{R}_d(\tau, \phi). \end{aligned}$$

Prova. Sejam as seguintes notações: ($i = 0, 1$) ($j = 1, 2, 3$)

(a) $\overline{P_i} := H_i^{-1} P_i H_i$ e $\overline{\delta_i} := H_i^{-1} \delta_i H_i$

(b) $(H_i^{-1})^{(j)} := H_i^{(-j)}$, $\overline{P_i^{(j)}} := H_i^{(-j)} P_i^{(j)} H_i^{(j)}$, $\overline{\delta_i^{(j)}} = H_i^{(-j)} \delta_i^{(j)} H_i^{(j)}$ e $e^{\tau A_i^{(j)}} := H_i^{(-j)} e^{\tau A_i^{(j)}} H_i^{(j)}$.

Explorando a particular forma diagonal dos operadores H_i , e usando procedimento análogo ao da prova do Teorema 3.7, as seguintes observações são verdadeiras:

(c) $H_i P_j = H_i^{-1} P_j = P_j$, $\overline{P_i} = P_i H_i$; $\overline{\delta_i} = \delta_i H_i$, $[\overline{\delta_1 \delta_0}]_4 = [\delta_1 \delta_0]_4$.

(d) Neste caso, obtemos uma fórmula análoga à (3.12) substituindo na mesma, P_0 por $P_0 H_0$, $P_1 \delta_0$ por $P_1 H_1 \overline{\delta_0}$ e $\delta_1 \delta_0$ por $\overline{\delta_1 \delta_0}$, outra análoga à (3.13) substituindo na mesma $(e^{\tau A_1^{(3)}} e^{\tau A_0^{(3)}})^n \phi^{(3)}$ por $(e^{\tau A_1^{(3)}} e^{\tau A_0^{(3)}})^n \phi^{(3)}$. Daí, temos uma fórmula análoga à (3.14) onde aparece o fator $\|H_0^{-1}\| \|H_0\| \|H_1^{-1}\| \|H_1\|$ multiplicando $K_1 K_0$.

Procedendo desta maneira obtemos a prova do teorema. $\square$

Conclusão

A importância do estudo da fármaco-resistência devida a mutações genéticas espontâneas como propriedade intrínseca de uma população de células tumorais, foi mostrada em Vendite (1988) quando da consideração de modelos para o crescimento de populações de células tumorais sujeitas a mutação genética espontânea de células sensíveis em células resistentes, submetidos a tratamentos quimioterápicos. Ver também Bonazza et al. (1986:a,b); Bonazza et al. (1987).

Ainda em Vendite (1988) foram considerados alguns modelos matemáticos com estrutura de tamanho para o crescimento tumoral e para o controle da resistência celular a fármacos anti-blásticos, em que as células da população estão sujeitas à reprodução por fissão binária em duas partes iguais: um modelo (T) sugerindo tratamento com a aplicação de um único fármaco agindo continuamente sobre a sub-população de células sensíveis e outro modelo (TA) sugerindo tratamento com associação de dois fármacos "non-cross resistant" igualmente ativos agindo alternadamente e de maneira contínua sobre as sub-populações que lhe são sensíveis em intervalos de tempo previamente fixados. Analisando o comportamento das soluções para tempos arbitrariamente grandes, mostrou-se a existência de uma distribuição de tamanho estável para a sub-população das células resistentes para (T) e para sub-população das células resistentes a ambos os fármacos para o período antes de associação de fármacos para (TA). Estes resultados são de grande relevância dentro da farmacologia anti-blástica, devido a existência de alguns fármacos fase específicos tais como a Vinblastina e o Metotrexato.

Nesta tese, dando continuidade a estes trabalhos, mostramos alguns resultados teóricos os quais sugerem terapias alternativas para tratamento de tumores de uma maneira mais eficaz, onde esteja envolvida uma estrutura de *tamanho*, seja com a aplicação de apenas um fármaco com poder de destruição instantânea ou contínua no tempo, seja com a associação de forma alternada de dois fármacos anti-blásticos como no modelo (TA).

O modelo (T) para tratamento com a aplicação de um único fármaco consiste de um sistema de equações diferenciais parciais lineares com duas densidades, tamanho dependentes, de células sensíveis (s) e de células resistentes (r) e o modelo para

tratamento com associação de dois fármacos (TA) constitui abstratamente um problema de Cauchy não autonomo, ou ainda, um problema de evolução nas densidades de células sensíveis (s) (a ambos os fármacos), células resistentes (r_1) (ao primeiro fármaco), células resistentes (r_2) (ao segundo fármaco) e células resistentes (r_d) (a ambos os fármacos).

Nosso objetivo nesta tese foi o de analisar matematicamente os seguintes modelos tamanho dependentes:

- (TI) para o crescimento tumoral no qual se supõe que a sub-população sensível sofre destruição instantânea a uma taxa tamanho dependente em cada instante de uma sequência fixada,
- (TA) para o crescimento tumoral no qual se supõe uma associação alternada de dois fármacos "non-cross resistant", cada qual agindo continuamente em intervalos de tempo de uma sequência fixada.

Na análise de Vendite (1988), adaptando as técnicas de Diekmann et al. (1984), utilizou-se argumentos da teoria de perturbação de semi-grupos fortemente contínuos e de teoria espectral para semi-grupos eventualmente compactos, isto é, compactos após algum tempo finito não nulo, tendo uma condição técnica sobre a taxa de crescimento das células da população em função do *tamanho*. A compacidade nos semi-grupos implica que o espectro dos operadores lineares envolvidos são puramente pontuais e discretos e também decorre em cada caso, a existência de um auto-valor real o qual é estritamente maior do que a parte real dos demais (estritamente dominante) e além disso, é um auto-valor simples. Daí, através de decomposição espectral apropriada, obtem-se para cada modelo, a distribuição de tamanho estável para a sub-população resistente como sendo uma auto-função normalizada de tal auto-valor dominante, o qual vem a ser o parâmetro malthusiano da sub-população resistente em questão.

Na solução de nossos problemas, também como acima, representamos os operadores envolvidos por matrizes triangulares inferiores. Exploramos este fato para garantir existência e unicidade de soluções fracas nos problemas e que os semi-grupos fortemente contínuos de operadores lineares gerados, podem também ser representados por matrizes triangulares inferiores.

Este fato nos levou de início a considerar em cada modelo anteriormente estudado, um procedimento de decomposição do espaço em soma direta, segundo os sub-operadores principais e utilizar em cada etapa os resultados de compacidade, obtendo assim um resultado de *existência de distribuição de tamanho estável para cada sub-população* no modelo estudado.

Com isto chegamos à uma definição de distribuição de tamanho estável mais adequada

aos modelos para o crescimento de populações de células tumorais sujeitas à mutação genética, e que nos parecia desconhecida anteriormente. Os nossos resultados foram obtidos no sentido da nossa definição: "cada sub-população possui intrinsecamente uma distribuição de tamanho estável e um parâmetro malthusiano".

Formulamos no capítulo 2, o problema (TI) considerando a taxa de destruição instantânea constante, como um problema de Cauchy abstrato sujeito a variações instantâneas ou com impulso e embora não tenhamos neste caso um semi-grupo de operadores gerando a solução, consideramos uma noção de solução do mesmo, utilizando o semi-grupo fortemente contínuo obtido estudando-se o período anterior ao uso de fármacos no modelo para tratamento com a aplicação de um único fármaco. Mostramos usando a positividade deste semi-grupo que a sub-população das células resistentes possui o mesmo comportamento assintótico para tempos arbitrariamente grandes, isto é, mesma distribuição de tamanho estável e mesmo parâmetro malthusiano obtidos para o modelo no período anterior a aplicação de fármaco. Por outro lado, a sub-população das células sensíveis possui a mesma distribuição de tamanho estável obtida para o modelo no período anterior a aplicação de fármaco, porém seu parâmetro malthusiano aparece perturbado em função da taxa instantânea de destruição μ_F e do parâmetro τ usado para representar o intervalo de tempo entre uma aplicação e outra seguinte do fármaco. Com isto, pode-se escolher μ_F e τ convenientes de modo que a sub-população sensível tenda assintoticamente à extinção e a população tumoral tenda assintoticamente à ser totalmente resistente, o que se assemelha aos resultados obtidos anteriormente para o modelo correspondente, sem estrutura de tamanho.

O estudo do problema (TI) considerando-se variável a taxa de destruição instantânea é bem mais complexo. Mesmo o estudo em fase de desenvolvimento que fazemos para o problema análogo para o ciclo celular de Diekmann et al. (1984), onde consideramos variável a taxa de destruição instantânea já dá uma boa idéia dessa complexidade.

Para o problema (TA) que é estudado no segundo parágrafo do capítulo 3, a noção abstrata de solução é considerada discretamente como uma composição de soluções de problemas parciais utilizando-se dos semi-grupos que descrevem tais problemas. Neste caso mostramos que se é feita uma escolha apropriada do intervalo de duração da aplicação de cada fármaco representado por τ , temos que cada sub-população tem uma distribuição de tamanho estável: "para tempos arbitrariamente grandes, a razão entre a distribuição de tamanho de qualquer sub-população em um dado intervalo de tamanho e a distribuição de tamanho total da sub-população de células considerada é constante, independente do tempo".

Gostaríamos de observar que o problema correspondente ao problema (TA) onde se supõe a associação alternada de dois fármacos igualmente ativos agindo instantaneamente, pode ser estudado combinando as técnicas empregadas na tese.

Para finalizar, convém mencionar que os resultados que obtivemos nesta tese são analíticos, de natureza teórica, sendo portanto necessária sua validação com alguns experimentos em laboratório, a fim de que os mesmos possam ser utilizados clinicamente.

Lista de Notações

$(Y, \ \cdot\), (Z, \ \cdot\)$	espaços de Banach.
A	operador linear densamente definido sobre um espaço de Banach.
x	tamanho de uma célula.
$g(x)$	taxa determinística de crescimento individual.
$\mu(x)$	taxa de mortalidade (per cápita, por unidade de tempo).
$b(x)$	taxa de reprodução (per cápita, por unidade de tempo).
$\alpha, \alpha_1, \alpha_2$	taxas de mutação.
$G(x)$	tempo necessário para uma célula crescer do tamanho mínimo até o tamanho x .
$\beta(x)$	probabilidade de uma célula atingir o tamanho x sem morrer.
$\gamma(x)$	probabilidade de uma célula atingir o tamanho x sem se reproduzir.
$E(x)$	probabilidade de uma célula atingir o tamanho x sem morrer ou se reproduzir.
X	espaço das funções contínuas sobre Ω as quais são nulas em $\frac{a}{2}$, munido da norma do supremo .
$\mathcal{L}(X)$	espaço de operadores lineares limitados sobre X .
X^n	espaço produto de X de potência $n \geq 1$.
$[U]_i$	componente i -ésima de $U \in X^n$.
$\sigma(A)$	espectro do operador A .
$\sigma_P(A)$	espectro pontual (auto-valores) do operador A .
$\rho(A)$	conjunto resolvente do operador A .
$D(A)$	domínio de um operador A .
$Re(\lambda), Im(\lambda)$	parte real, parte imaginária do número complexo λ .
$Nucl(A)$	núcleo do operador A .
$Im(A)$	imagem do operador A .
Id	operador identidade.
P	projeção num auto espaço do operador $A_{(\rho)}$.
$\hat{P}$	projeção num auto espaço do operador $A_{(\alpha)}$.
$M^{(j)}$	submatriz principal de ordem j da matriz M .

$A(\rho)$	operador no caso do ciclo celular .
$\mathcal{A}(\alpha)$	operador no caso anterior ao tratamento com um único fármaco .
$\mathcal{A}_{\alpha_1, \alpha_2}$	operador no caso anterior ao tratamento com associação alternada de dois fármacos .
$\mathcal{A}_{\alpha, F}$	operador no tratamento com um único fármaco .
A_0, A_1	operadores no tratamento com associação alternada de dois fármacos.

Bibliografia

- [1] O. Arino (1992) *Some spectral properties for the asymptotic behavior of semi-groups connected to population dynamics*, SIAM Review **34**, 445–476.
- [2] E.C. Anderson and G.I. Bell (1967) *Cell growth and division. I. A mathematical model with applications to cell volume distributions in mammalian suspension cultures*. Biophys. J. **7**, 329–351.
- [3] M. Bonazza, G.B. Massi and L.L. Vendite (1986 a) *Un modello matematico per lo studio della resistenza tumorale ai farmaci anti-neoplastici. I – Trattamento con uno solo farmaco*. Atti del III Incontro Multidisciplinare “**Pillola e Mammella**” (Firenze), 314–319 – Editrice “Il Sedicesimo”.
- [4] M. Bonazza, G.B. Massi and L.L. Vendite (1986 b) *Un modello matematico per lo studio della resistenza tumorale ai farmaci anti-neoplastici. II – Trattamento con l’associazione dei due farmaci ugualmente attivi*. Atti del III Incontro Multidisciplinare “**Pillola e Mammella**” (Firenze), 320–328 – Editrice “Il Sedicesimo”.
- [5] M. Bonazza, E. Mini and L.L. Vendite (1987) *Valutazione della resistenza tumorale ai farmaci anti-blastici attraverso l’elaborazione di un programma al calcolatore* Atti del LXIV Congresso Nazionale della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (Roma), pp 1539–1546 – Ed. “Monduzzi”.
- [6] A.J. Coldman and J.H. Goldie (1979) *A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate*. Cancer Treat. Rep. **63**, 1727–1733.
- [7] A.J. Coldman and J.H. Goldie (1983) *A model for the resistance of tumor cell to cancer chemotherapeutic agents*. Math. Biosci. **65**, 291–307.
- [8] A.J. Coldman and J.H. Goldie (1986) *A stochastic model for the origin and treatment of tumors containing drug-resistant cells*. Bull. Math. Biol. **48**, 279–292.

- [9] M. S. Costa, J. L. Boldrini and R. C. Bassanezi (1995), *Chemotherapeutic treatments involving drug resistance and the level of normal cells as a criterion of toxicity*, Math. Biosci. **125**, 211–228.
- [10] R. Dautray and J-L. Lions (eds.) (1985) *Analyse Mathématique et Calcul Numérique pour les Sciences et les Techniques, Tome 2, chapitre VIII*, Masson, Paris.
- [11] M. Delbruck and S. Luria (1943) *Mutations of bacteria from virus sensitivity to virus resistance*, Genetics **28**, 491-511.
- [12] O. Diekmann, H.J.A.M. Heijmans and H.R. Thieme (1984) *On the stability of the cell size distribution*, J. Math. Biol. **19**, 227–248.
- [13] O. Diekmann, M. Gyllenberg, H.R. Thieme and S.M. Verduyn Lunel (1993) *A cell-cycle model revisited*. CWI Report AM-R 9305.
- [14] O. Diekmann, S.A. van Gils, S.M. Verduyn Lunel and H. -O. Walther (1994) *Delay Equations*, Springer-Verlag, New York.
- [15] O. Diekmann, J.A.J. Metz (eds.) (1986) *The Dynamics of Physiologically Structured Populations*, Lecture Notes in Biomath. **68**, Springer-Verlag.
- [16] J. Dieudonné (1960) *Foundations of Modern Analysis*, Academic Press, New York.
- [17] N. Dunford and J.T. Schwartz (1958) *Linear Operators, Part I: General Theory*, Interscience, New York.
- [18] M. Eisen (1978) *Mathematical Models in Cell Biology and Cancer Chemotherapy*, Lecture Notes in Biomath. **30**, Springer-Verlag.
- [19] A.G. Frederickson, D. Ramkrishna and H.M. Tsuchiya (1967) *Statistics and dynamics of procaryotic cell populations*, Math. Biosci. **1**, 327– 374.
- [20] M.E. Gurtin and R.C. MacCamy (1974) *Nonlinear age dependent population dynamics*, Arch. Rat. Mech. Anal. **54**, 281–300.
- [21] H.J.A.M. Heijmans (1985) *Dynamics of Structured Populations*, PhD Thesis, University of Amsterdam.
- [22] H.J.A.M. Heijmans (1985) *an eigenvalue problem related to cell growth*, J. Math. Anal. Appl. **111** , 235–280.

- [23] F. Hoppensteadt (1976) *Mathematical theories of Populations: Demographics, genetics, and epidemics*, SIAM Reg. Conf. Series in Appl. Math.
- [24] H. F. Leckar and L. L. Vendite (preprint) *On the Stable Size Distribution in a Mathematical Model for Tumor Cells Growth Reproducing by Binary Fission and The Cellular Resistance Problem*, RP 25/95 Imecc-Unicamp
- [25] H.F. Leckar and L.L. Vendite (preprint) *Stable size distribution in a mathematical model for a tumor cell population growth under chemotherapeutic treatment with two non-cross resistant drugs*, RP 01/96 Imecc-Unicamp
- [26] A. Pazy (1983) *Semigroups of Linear Operators and Applications to Partial Differential Equations*, Springer, New York.
- [27] W. Schappacher (1983) *Asymptotic Behavior of Linear C_0 -semigroups*, Lecture Notes, Quaderni, Bari.
- [28] J.W. Sinko and W. Streifer (1971) *A model for populations reproducing by fission*. Ecology **52**, 330–335.
- [29] H.E. Skipper (1983) *The forty year old mutation theory of Luria and Delbruck and its pertinence to cancer chemotherapy*. Av. Cancer Res. **40**, 331–363.
- [30] L.L. Vendite (1988) *Modelagem Matemática para o Crescimento Tumoral e o Problema da Resistência Celular aos Fármacos Anti-Blásticos*, PhD. Thesis, FEE-UNICAMP.
- [31] G.F. Webb (1985) *Theory of Nonlinear Age-Dependent Population Dynamics*, Marcel Dekker, New York