

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
DEPARTAMENTO DE MATEMÁTICA

Dissertação de Mestrado

**Soluções Estacionárias e Quasi-estacionárias
para um Problema de Fronteira Móvel
Modelando o Crescimento de
Tumores Esféricos**

Juliana Ramos Fioravante

**Orientador: Grey Ercole
Co-orientador: Hamilton P. Bueno**

Belo Horizonte, 04 de maio de 2006

*Dedico aos meus pais
Sônia Márcia e João Bosco*

Agradecimentos

Para realizar este trabalho, naturalmente difícil e de dedicação intensa, foi necessário que tivesse dos que me orientaram e auxiliaram grande dedicação e competência. Por isso, meus sinceros agradecimentos a todos que participaram e deram sua contribuição:

Ao meu orientador, professor Grey Ercole, que me sugeriu o tema ainda na graduação iniciando um trabalho de iniciação científica cujo prosseguimento foi este trabalho de mestrado. Ao co-orientador Hamilton Bueno, minha gratidão pela ajuda prestada.

Aos meus pais, Sônia Márcia e João Bosco, e aos meus irmãos, Frederico e Gustavo, pelo amor, apoio, carinho e suporte.

Ao querido João Batista, por todo carinho, auxílio e compreensão.

Aos meus avós Ayres e Aldira pelo carinho e aconchego.

Aos amigos e colegas de graduação e mestrado. Em especial aqueles que estão comigo desde a graduação: Gustavo, Douglas, João Paulo, Renato, Bruno, Geraldo e Allan.

A Deus por permitir a conclusão de mais um trabalho (uma etapa) em minha vida.

Abstrato

Nesta dissertação, estudamos existência, unicidade e comportamento assintótico das soluções de um problema de fronteira móvel que modela o crescimento de um tumor esférico, não necrótico, na ausência de inibidores.

Para o modelo de tumor não-necrótico, trabalhamos com soluções estacionárias e quasi-estacionárias. Para mostrar a existência de solução estacionária, utilizamos o método de sub- e super-solução, e para mostrar a existência de solução quasi-estacionária, utilizamos o Teorema do Ponto Fixo de Schauder. Implementamos os dois casos e mostramos a forma com que discretizamos os modelos e seus gráficos.

Por fim, fizemos algumas considerações do modelo necrótico.

Tabela de Símbolos

Faremos aqui uma tabela com os símbolos utilizados no decorrer da dissertação.

Símbolo	Significado
$\sigma(r, t)$	concentração de nutrientes
$R(t)$	raio do tumor
$f(\sigma)$	taxa de absorção: balanço entre os termos de produção e consumo de nutrientes
$\bar{\sigma}$	concentração externa de nutrientes
$\underline{\sigma}$	concentração de nutrientes de equilíbrio entre o consumo e a produção
$S(\sigma)$	taxa de ploriferação das células: balanço entre as taxas de mitose e apoptose
$\lambda(t)$	$\lambda(t) = R^2(t)$
k	valor da constante tal que $f(\sigma) - k\sigma$ é decrescente
n ou $n1$	número de pontos internos para a malha da variável raio
toler	tolerância
dif	diferença entre a solução explícita e a solução computacional quando $f(\sigma) = \sigma$
a	um valor mínimo para a variável λ
b	um valor máximo para a variável λ
$n2$	número de pontos internos para a malha da variável raio
Λ	taxa de mortalidade das células por apoptose
T	tempo
λ_*	solução estacionária
$\lambda(T)$	lambda calculado pela rotina da implementação do modelo quasi-estacionário
erro	diferença entre λ_* e $\lambda(T)$

Índice

Introdução	7
1 Solução Estacionária	12
1.1 Equivalência com uma equação integral	13
1.2 O Método de Sub- e Super-Soluções	13
1.3 Propriedades das Soluções do Modelo	16
1.4 A Equação Integral	17
2 Soluções Quasi-estacionárias para o Modelo	19
2.1 Comportamento Assintótico e Estabilidade das Soluções Estacionárias	25
3 Implementações	28
3.1 Implementação do Modelo Estacionário	28
3.1.1 O Método de Sub- e Super-Solução	28
3.1.2 Método de Diferenças Finitas	29
3.1.3 Um Caso Particular	32
3.1.4 A Solução Estacionária	32
3.2 Implementação do Modelo Quasi-estacionário	35
4 Desdobramentos : O Modelo Necrótico	42
4.1 O Modelo Necrótico	42
5 Conclusão	51
6 Apêndice	52
6.1 Apêndice A: Princípio do Máximo	52
6.2 Apêndice B: Demonstrações do Capítulo 1	54
6.3 Apêndice C: Solução Explícita do Problema Estacionário no caso $f(\sigma) =$ σ	61
6.4 Apêndice D: Programas do Modelo Não-Necrótico na Linguagem Matlab	63
Bibliografia	68

Introdução

Nesta dissertação, estudaremos a existência, unicidade e comportamento assintótico das soluções de um problema de fronteira móvel que modela o crescimento de um tumor esférico, não-necrótico, na ausência de inibidores. Este modelo foi proposto em [3].

O **modelo não-necrótico** pressupõe-se que o tumor é esférico e constituído apenas por células vivas. As células recebem nutrientes por dois processos distintos de difusão: um pelo contato com tecidos vizinhos e o outro por transferência via vasos capilares desenvolvidos pelo próprio tumor (angiogênese). Os processos são modelados por uma equação de reação-difusão. Temos também uma outra equação, que é uma equação íntegro-diferencial para o raio do tumor, proveniente de um princípio de equivalência entre conservação da massa e conservação de volume, conforme desenvolvido, por exemplo, em [10].

As variáveis e parâmetros envolvidos no problema são:

- . $\sigma(r, t)$ - concentração de nutrientes;
- . ϵ - razão entre o tempo de difusão e o tempo que o tumor leva para duplicar seu volume ($\epsilon \ll 1$);
- . $R(t)$ - raio do tumor;
- . $f(\sigma)$ - taxa de absorção: balanço entre os termos de produção (via vasos capilares) e de consumo de nutrientes;
- . $\bar{\sigma}$ - concentração externa de nutrientes;
- . $\underline{\sigma}$ - concentração de nutrientes de equilíbrio entre o consumo e a produção ($f(\underline{\sigma}) = 0$);
- . $S(\sigma)$ - taxa de proliferação das células: balanço entre as taxas de mitose (nascimento) e apoptose (morte natural);

O Modelo Não-Necrótico

O modelo não-necrótico descreve a evolução do raio r do tumor esférico, bem como a concentração σ de nutrientes absorvidos pelo tumor.

As equações do modelo matemático são:

$$\begin{cases} \epsilon\sigma_t = \Delta\sigma - f(\sigma), & x \in B(0, R(t)) \subset \mathbb{R}^3, t > 0 \\ \sigma(x, 0) = \sigma_0(x) & x \in B(0, R(t)), t > 0 \\ \sigma(x, t) = \bar{\sigma}, & x \in \partial B(0, R(t)), t > 0 \end{cases} \quad (1)$$

em que constante ϵ é a razão entre a escala de tempo de difusão do nutriente (aproximadamente 1 minuto) e a escala de tempo de crescimento de tumor (aproximadamente 1 dia para duplicar o volume). Conseqüentemente, $\epsilon \ll 1$.

E a seguinte equação integral:

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{4}{3} \pi R^3(t) \right) = \int_{B(0, R(t))} S(\sigma(x, t)) dx, \quad (2)$$

O modelo matemático se constitui, portanto, em um problema de fronteira móvel para uma equação de reação-difusão acoplada à uma equação integro-diferencial. Assumindo $\epsilon = 0$, temos:

$$\begin{cases} \Delta\sigma = f(\sigma) & x \in B(0, R(t)), t > 0 \\ \sigma(x, 0) = \sigma_0(x) & x \in B(0, R(t)) \\ \sigma(x, t) = \bar{\sigma}, & x \in \partial B(0, R(t)), t > 0. \end{cases} \quad (3)$$

Soluções Quasi-Estacionárias

As soluções quasi-estacionárias são obtidas resolvendo-se o problema (3) - (2), admitindo variação com o tempo.

A mudança de variável $x = yR(t)$ transforma o problema original no seguinte problema equivalente, mas com a fronteira fixada:

$$\begin{cases} \Delta\sigma = \lambda(t)f(\sigma); & y \in B(0, 1) \quad t > 0 \\ \sigma(y, 0) = \sigma_0(y); & y \in B(0, 1) \\ \sigma(y, t) = \bar{\sigma}; & y \in \partial B(0, 1), t > 0. \end{cases} \quad (4)$$

e

$$\begin{aligned} \lambda'(t) &= \lambda(t) \frac{1}{2\pi} \int_{0 \leq |y| \leq 1} S(\sigma(y, t)) dy \\ \lambda(0) &= \lambda_0 = R_0^2, \end{aligned} \quad (5)$$

em que $\lambda(t) = R^2(t)$.

Devido à simetria esférica, a concentração de nutrientes deve ser uma função radial, isto é, da forma $\sigma = \sigma(r, t)$, em que $r = |y|$. Assumindo esta forma e utilizando coordenadas esféricas na equação integral podemos reescrever o problema (4) e (5) do seguinte modo:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial}{\partial r}(r^2 \frac{\partial \sigma}{\partial r}) = \lambda(t)r^2 f(\sigma); \quad 0 < r < 1 \quad t > 0 \\ \sigma(r, 0) = \sigma_0(r); \quad 0 \leq r \leq 1 \\ \sigma(1, t) = 1; \quad t > 0 \\ \frac{\partial \sigma}{\partial r}(0, t) = 0; \quad t > 0. \end{array} \right. \quad (6)$$

e

$$\begin{aligned} \lambda'(t) &= 2\lambda(t) \int_0^1 S(\sigma(r, t))r^2 dr \\ \lambda(0) &= \lambda_0 = R_0^2. \end{aligned} \quad (7)$$

De fato, a expressão para o laplaciano em coordenadas esféricas é dada por

$$\Delta \sigma = \frac{\partial^2 \sigma}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial \sigma}{\partial r}.$$

Dessa forma, escrevemos $\Delta \sigma = \lambda(t)f(\sigma)$ como:

$$\frac{\partial^2 \sigma}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial \sigma}{\partial r} = \lambda(t)f(\sigma),$$

ou seja,

$$r^2 \frac{\partial^2 \sigma}{\partial r^2} + 2r \frac{\partial \sigma}{\partial r} = r^2 \lambda(t)f(\sigma),$$

e assim, temos a forma

$$\frac{\partial}{\partial r}(r^2 \frac{\partial \sigma}{\partial r}) = \lambda(t)r^2 f(\sigma).$$

A condição sobre a derivada em $y = 0$ se justifica por estarmos procurando soluções radiais. De fato, temos que se σ é radial e derivável em $y = 0$, então:

$$\frac{\partial \sigma}{\partial y_j}(0, t) = \lim_{k \rightarrow 0^-} \frac{\sigma(ke_j, t) - \sigma(0, t)}{k},$$

ou seja,

$$\frac{\partial \sigma}{\partial y_j}(0, t) = \lim_{k \rightarrow 0^-} \frac{\sigma(-k, t) - \sigma(0, t)}{k} = - \lim_{s \rightarrow 0^+} \frac{\sigma(s, t) - \sigma(0, t)}{s},$$

e ainda,

$$\frac{\partial \sigma}{\partial y_j}(0, t) = \lim_{s \rightarrow 0^+} \frac{\sigma(s, t) - \sigma(0, t)}{s}.$$

Dessa forma, $\frac{\partial \sigma}{\partial y_j}(0, t) = -\frac{\partial \sigma}{\partial y_j}(0, t)$. E assim, $\frac{\partial \sigma}{\partial y_j}(0, t) = 0$. Podemos concluir, então, que $\frac{\partial \sigma}{\partial r}(0, t) = 0$.

As soluções quasi-estacionárias do problema de fronteira móvel são obtidas encontrando-se, para $t \in [0, T]$, as soluções $\lambda(t)$ e $\sigma(r, t)$ de (6) e (7).

O modelo quasi-estacionário, no caso em que $f(\sigma)$ é linear, foi proposto por Byrne e Chaplain [3]. O caso que estudaremos é mais abrangente. Tanto no modelo estacionário, isto é, independente de t , quanto no quasi-estacionário consideraremos f uma função lipschitziana e monótona. Este modelo foi tratado por Bueno, Ercole e Zumpano [1].

Soluções Estacionárias

As soluções estacionárias são aquelas em que o raio $R(t)$ se estabiliza em um valor R , e a concentração de nutrientes depende apenas da variável espacial x . Em geral, essas soluções são limites, quando $t \rightarrow \infty$, das soluções de (3) e (2).

Na formulação radial e com fronteira fixa do problema original as soluções estacionárias são obtidas eliminando-se a dependência de t em (6) e em (7), ou seja, elas são as soluções do seguinte problema:

$$\begin{cases} (r^2 \sigma')' = \lambda r^2 f(\sigma), & 0 < r < 1 \\ \sigma'(0) = 0, \quad \sigma(1) = \bar{\sigma} \end{cases} \quad (8)$$

e

$$\lambda \int_0^1 S(\sigma(r)) r^2 dr = 0. \quad (9)$$

Denotaremos soluções deste problema (isto é, as soluções estacionárias) por λ_* e σ_* , respectivamente. É imediata a verificação de que o par $(\lambda_*, \sigma_*) = (0, \bar{\sigma})$ é uma solução estacionária trivial. Estaremos interessados em soluções estacionárias não-triviais.

Estrutura da dissertação

No Capítulo 1, estudaremos as soluções estacionárias e veremos alguns resultados que serão necessários no desenvolvimento do modelo não-necrótico quasi-estacionário. As demonstrações desses resultados seguem expostas em [7] e encontram-se no Apêndice B.

Estudaremos, no Capítulo 2, a existência e unicidade de soluções quasi-estacionárias do modelo do tumor não-necrótico. Verificaremos que a solução estacionária não

trivial $(\lambda_*, \sigma_*(r))$ é globalmente estável, isto é, $\lim_{t \rightarrow \infty} (\lambda(t), \sigma(r, t)) = (\lambda_*, \sigma_*(r))$, para toda solução quasi-estacionária $(\lambda(t), \sigma(r, t))$. Além disso, mostraremos que as convergências são monótonas (comportamento assintótico). Desses resultados segue-se que a solução estacionária trivial é instável.

No Capítulo 3, trabalharemos com implementações dos modelos dos Capítulos 1 e 2. Mostraremos como estes modelos foram discretizados e apresentaremos os gráficos obtidos de suas soluções.

Por fim, no Capítulo 4, faremos algumas considerações sobre o modelo necrótico.

Capítulo 1

Solução Estacionária

Neste capítulo, vamos considerar o problema de existência e unicidade de soluções para

$$\begin{cases} (r^2\sigma')' = \lambda r^2 f(\sigma), & 0 < r < 1 \\ \sigma'(0) = 0, \sigma(1) = \alpha \end{cases} \quad (1.1)$$

sujeito à seguinte equação integral:

$$\int_0^1 S(\sigma(r))r^2 dr = 0. \quad (1.2)$$

Para tal, trabalharemos nas seções 1.1 - 1.3 com a seguinte formulação mais geral do problema (1.1):

$$\begin{cases} L\sigma(r) = q(r)f(\sigma) \\ \sigma'(0) = 0, \sigma(1) = \alpha \end{cases} \quad (1.3)$$

com $L\sigma = (p\sigma)'$, em que

(H_1) p e q são funções contínuas em $[0, 1]$ e positivas em $(0, 1]$;

$$(H_2) \lim_{r \rightarrow 0} \frac{1}{p(r)} \int_0^r q(s) ds = 0.$$

As hipóteses sobre a função f serão explicitadas no decorrer da exposição.

Obs. 1.1. Trocamos $\bar{\sigma}$ por α para evitar confusões de notação. Mais adiante, retornaremos à notação $\bar{\sigma}$ para a concentração externa de nutrientes. No Capítulo 2, assumiremos $\bar{\sigma}=1$ e $\underline{\sigma} = 0$.

1.1 Equivalência com uma equação integral

Lema 1. *Seja f uma função contínua. A função $\sigma \in C^2([0, 1])$ é uma solução para (1.3) se, e somente se, $\sigma \in C^0([0, 1])$ satisfizer a equação integral*

$$\sigma(r) = \alpha - \int_r^1 \frac{1}{p(\theta)} \int_0^\theta q(s) f(\sigma(s)) ds d\theta, \quad r \in [0, 1].$$

A demonstração desse Lema é apresentada no Apêndice B.

1.2 O Método de Sub- e Super-Soluções

Lema 2. *Suponhamos que no problema (1.3) a função f seja tal que $f' \geq 0$. Se σ_1 e σ_2 forem duas soluções desse problema tais que $\sigma_1 \leq \sigma_2$, então $\sigma_1 = \sigma_2$.*

Demonstração: Defina $w = \sigma_2 - \sigma_1$. Já que f é uma função não-decrescente, temos

$$(p(r)w')' = q(r)(f(\sigma_2) - f(\sigma_1)) \geq 0.$$

Obs. 1.2. *Temos que a função f é a taxa de absorção de nutrientes. Dessa forma, a hipótese f função não-decrescente significa que quanto maior for a concentração de nutrientes, maior será o consumo.*

Aplicando o Lema 4 - exposto no Apêndice A - (com $h \equiv 0$), segue-se que $w \leq 0$, ou seja, $\sigma_2 \leq \sigma_1$. Portanto $\sigma_1 = \sigma_2$. ■

Definição 1. *A função $\underline{\sigma} \in C^0([0, 1])$ é uma sub-solução do problema (1.3), se satisfizer*

$$\begin{cases} L\underline{\sigma}(r) \geq q(r)f(\underline{\sigma}) \\ \underline{\sigma}'(0) = 0, \underline{\sigma}(1) \leq \alpha \end{cases} \quad (1.4)$$

Definição 2. *A função $\bar{\sigma} \in C^0([0, 1])$ é uma super-solução do problema (1.3), se satisfizer*

$$\begin{cases} L\bar{\sigma}(r) \leq q(r)f(\bar{\sigma}) \\ \bar{\sigma}'(0) = 0, \bar{\sigma}(1) \geq \alpha \end{cases} \quad (1.5)$$

Teorema 1 (Existência de uma solução entre uma sub- e uma super-solução).

No problema (1.3), seja f uma função lipschitziana com constante k .

Sejam $\underline{\sigma}(r)$ e $\bar{\sigma}(r)$, respectivamente, sub e super soluções do problema

$$\begin{cases} L\sigma(r) = q(r)f(\sigma) \\ \sigma'(0) = 0, \sigma(1) = \alpha \end{cases} \quad (1.6)$$

satisfazendo $\underline{\sigma}(r) \leq \bar{\sigma}(r)$ para todo $r \in [0, 1]$. Então, esse problema possui ao menos uma solução σ tal que $\underline{\sigma}(r) \leq \sigma(r) \leq \bar{\sigma}(r)$, para todo $r \in [0, 1]$.

Demonstração: Sejam $\underline{\sigma}$ e $\bar{\sigma}$, respectivamente, a sub-solução e a super-solução do problema. É fácil verificar que $f(\sigma) - k\sigma$ é uma função não-crescente.

Denotaremos $\underline{\sigma} = \underline{\sigma}_0$ e $\bar{\sigma} = \bar{\sigma}_0$.

Para $n \in \mathbb{N}^* = \{1, 2, \dots\}$, seja $\underline{\sigma}_n$ definida como (única) solução do problema

$$\begin{cases} L\underline{\sigma}_n - kq(r)\underline{\sigma}_n = q(r)f(\underline{\sigma}_{n-1}) - kq(r)\underline{\sigma}_{n-1} \\ \underline{\sigma}'_n(0) = 0, \underline{\sigma}_n(1) = \alpha \end{cases} \quad (1.7)$$

(É possível mostrar - veja [7] - que o problema acima possui uma única solução.) De acordo com o Lema 1, esse problema é equivalente à equação integral

$$\begin{aligned} \underline{\sigma}_n(r) = & \alpha - \int_r^1 \frac{1}{p(\theta)} \int_0^\theta q(s)[f(\underline{\sigma}_{n-1}(s)) - k\underline{\sigma}_{n-1}(s)]dsd\theta \\ & - \int_r^1 \frac{1}{p(\theta)} \int_0^\theta kq(s)\underline{\sigma}_n(s)dsd\theta \end{aligned} \quad (1.8)$$

e ainda

$$\begin{aligned} \underline{\sigma}'_n(r) = & \frac{1}{p(r)} \int_0^r q(s)[f(\underline{\sigma}_{n-1}(s)) - k\underline{\sigma}_{n-1}(s)]dsd\theta \\ & - \frac{1}{p(r)} \int_0^r kq(s)\underline{\sigma}_n(s)dsd\theta \end{aligned} \quad (1.9)$$

Do mesmo modo, para $n \in \mathbb{N}^*$, seja $\bar{\sigma}_n$ definida como a solução do problema linear

$$\begin{cases} L\bar{\sigma}_n - kq(r)\bar{\sigma}_n = q(r)f(\bar{\sigma}_{n-1}) - kq(r)\bar{\sigma}_{n-1} \\ \bar{\sigma}'_n(0) = 0, \bar{\sigma}_n(1) = \bar{\sigma} \end{cases} \quad (1.10)$$

(Como antes, o problema linear acima possui solução única.)

E ainda,

$$\begin{aligned} \bar{\sigma}_n(r) = & \alpha - \int_r^1 \frac{1}{p(\theta)} \int_0^\theta q(s)[f(\bar{\sigma}_{n-1}(s)) - k\bar{\sigma}_{n-1}(s)]dsd\theta \\ & - \int_r^1 \frac{1}{p(\theta)} \int_0^\theta kq(s)\bar{\sigma}_n(s)dsd\theta \end{aligned} \quad (1.11)$$

e

$$\begin{aligned}\bar{\sigma}'_n(r) &= \frac{1}{p(r)} \int_0^r q(s)[f(\bar{\sigma}_{n-1}(s)) - k\bar{\sigma}_{n-1}(s)]dsd\theta \\ &\quad - \frac{1}{p(r)} \int_0^r kq(s)\bar{\sigma}_n(s)dsd\theta\end{aligned}\tag{1.12}$$

Afirmação 1 As seqüências $\underline{\sigma}_n$ e $\bar{\sigma}_n$ assim construídas satisfazem

$$\underline{\sigma} = \underline{\sigma}_0 \leq \underline{\sigma}_1 \leq \dots \leq \underline{\sigma}_n \leq \dots \leq \bar{\sigma}_n \leq \dots \leq \bar{\sigma}_1 \leq \bar{\sigma}_0 = \bar{\sigma}$$

Além disso, se σ é solução do problema tal que $\underline{\sigma} \leq \sigma \leq \bar{\sigma}$, então

$$\underline{\sigma}_n \leq \sigma \leq \bar{\sigma}_n, \quad n \in \mathbb{N}.$$

A demonstração da Afirmação 1 é apresentada no Lema 5 no Apêndice B. Da mesma forma, vale

Afirmação 2 Valem as convergências uniformes

$$\underline{\sigma}_n \rightrightarrows U \text{ e } \bar{\sigma}_n \rightrightarrows V$$

cuja demonstração é explicitada no Lema 6, Apêndice B.

Escrevendo a equação (1.8) na forma

$$\begin{aligned}\underline{\sigma}_n(r) &= \alpha - \int_r^1 \frac{1}{p(\theta)} \int_0^r q(s)f(\underline{\sigma}_{n-1}(s))dsd\theta \\ &\quad - \int_r^1 \int_0^r kq(s)[\underline{\sigma}_n(s) - \underline{\sigma}_{n-1}(s)]dsd\theta.\end{aligned}\tag{1.13}$$

e passando o limite quando $n \rightarrow \infty$, a convergência uniforme $\underline{\sigma}_n \rightrightarrows U$ nos garante que

$$U(r) = \alpha - \int_r^1 \frac{1}{p(\theta)} \int_0^r q(s)f(\sigma(s))dsd\theta.$$

E, do Lema 1, segue-se que $U(r)$ é solução de (1.6). De modo análogo, temos também V como solução de (1.6).

■

1.3 Propriedades das Soluções do Modelo

Nesta seção, retornaremos à notação $\bar{\sigma}$ para a concentração externa de nutrientes, substituída por α na seção anterior. Lembramos que a condição $f(\underline{\sigma}) = 0$, equivale a afirmar que $\underline{\sigma}$ é a concentração de nutrientes na qual existe equilíbrio entre o consumo e produção.

Proposição 1. *Suponha que f seja tal que $f' \geq 0$ em $[\underline{\sigma}, \bar{\sigma}]$, que $f(\underline{\sigma}) = 0$ e $f(\sigma) > 0$ se $\sigma \in (\underline{\sigma}, \bar{\sigma}]$. Para $\lambda \geq 0$, existe exatamente uma solução $\sigma_\lambda(r) \in C^2([0, 1], \mathbb{R})$, de*

$$\begin{cases} (r^2\sigma')' = \lambda r^2 f(\sigma) \\ \sigma'(0) = 0 \quad \sigma(1) = \bar{\sigma}. \end{cases} \quad (1.14)$$

Essa solução satisfaz

$$\underline{\sigma} < \sigma_\lambda(r) \leq \bar{\sigma} \quad \forall r \in [0, 1].$$

Mais ainda,

- (i) σ_λ é uma função estritamente crescente;
- (ii) σ_λ é estritamente convexa e

$$\sigma_\lambda''(r) \geq \frac{\sigma_\lambda'(r)}{r} > 0 \quad \forall r \in (0, 1];$$

(iii) Para $0 \leq \lambda_1 \leq \lambda_2$, então $\sigma_{\lambda_2} \leq \sigma_{\lambda_1}$ para todo $r \in [0, 1]$;

(iv) O mapa $[0, \infty] \ni \lambda \rightarrow \sigma_\lambda \in C([0, 1], \mathbb{R})$ é lipschitz contínua:

$$\|\sigma_{\lambda_2} - \sigma_{\lambda_1}\| \leq K|\lambda_2 - \lambda_1|,$$

na qual $K = f(\bar{\sigma})$;

(v) $\lim_{\lambda \rightarrow \infty} \sigma_\lambda(r) = \underline{\sigma}$ pontualmente em $[0, 1)$ e uniformemente em intervalos fechados contidos em $[0, 1)$.

Demonstração: Seja $\lambda \geq 0$ fixo. Temos que as constantes $\underline{\sigma}$ e $\bar{\sigma}$ são, respectivamente, sub- e super-soluções do problema. Assim, o método de sub- e super-soluções garante a existência de pelo menos uma solução $\sigma_\lambda \in C^2([0, 1])$ para o problema satisfazendo

$$\underline{\sigma} < \sigma_\lambda(r) \leq \bar{\sigma} \quad \forall r \in [0, 1].$$

De acordo com o Lema 2, temos que essa solução é única.

As demonstrações das propriedades serão apresentadas no Apêndice B.

1.4 A Equação Integral

Passamos ao estudo, no caso não-necrótico, da equação integral. Para isso, definimos a função:

$$\begin{aligned} I : \mathbb{R}_+ &\rightarrow \mathbb{R} \\ \lambda &\mapsto I(\lambda) = \int_0^1 S(\sigma_\lambda(r))r^2 dr \end{aligned} \quad (1.15)$$

em que $S(\sigma_\lambda)$ é a função que descreve a taxa de proliferação das células no tumor. Já sabemos que, para cada λ fixo, o problema

$$\begin{cases} (r^2\sigma')' = \lambda r^2 f(\sigma) \\ \sigma'(0) = 0, \sigma(1) = \bar{\sigma} \end{cases} \quad (1.16)$$

possui uma única solução. Se encontrarmos uma solução λ_* tal que $I(\lambda_*) = 0$, teremos encontrado uma solução estacionária para o problema não-necrótico.

Observe que, se S for uma função contínua, então $I : \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}$ também é contínua. De fato, seja (λ_n) uma seqüência convergindo para λ_0 . Temos que a seqüência de funções σ_{λ_n} é uniformemente limitada, pois $\underline{\sigma} \leq \sigma_{\lambda_n} \leq \bar{\sigma}$ para todo $r \in [0, 1]$ e ainda σ_{λ_n} é não-crescente com o parâmetro λ , logo σ_{λ_n} é convergente. Chamamos σ_{λ_0} este limite. De acordo com a demonstração do Lema 7 (apresentado no Apêndice B), temos (σ'_{λ_n}) limitada. Dessa forma (σ_{λ_n}) é equicontínua. Aplicando o teorema de Arzelá-Ascoli, concluímos que σ_{λ_n} converge uniformemente para σ_{λ_0} . Por hipótese, S é contínua. Logo, $S(\sigma_{\lambda_n})$ converge uniformemente para $S(\sigma_{\lambda_0})$. Dessa forma,

$$\begin{aligned} \lim_{n \rightarrow \infty} \int_0^1 S(\sigma_{\lambda_n})r^2 dr &= \int_0^1 \lim_{n \rightarrow \infty} S(\sigma_{\lambda_n})r^2 dr \\ &= \int_0^1 S(\sigma_{\lambda_0})r^2 dr, \end{aligned} \quad (1.17)$$

donde segue-se que $I(\lambda_n) \rightarrow I(\lambda_0)$ quando $n \rightarrow \infty$.

Já demonstramos que $\lim_{\lambda \rightarrow \infty} \sigma_\lambda = \underline{\sigma}$. Dessa forma temos $\lim_{\lambda \rightarrow \infty} I(\lambda) = \frac{S(\underline{\sigma})}{3}$

Teorema 2. *Se a função contínua $S(\sigma)$ satisfizer $S(\underline{\sigma}) < 0 < S(\bar{\sigma})$, então existe pelo menos um valor positivo λ_* tal que $I(\lambda_*) = 0$. Mais ainda, se $S(\sigma)$ for monótona, então λ_* é único.*

Demonstração: Temos:

$$I(0) = \int_0^1 S(\bar{\sigma})r^2 dr = \frac{S(\bar{\sigma})}{3}$$

Já vimos que $\lim_{\lambda \rightarrow \infty} \sigma_\lambda = \underline{\sigma}$. Dessa forma,

$$\lim_{\lambda \rightarrow \infty} I(\lambda) = \int_0^1 S(\lim_{\lambda \rightarrow \infty} \sigma_\lambda) r^2 dr = \frac{S(\underline{\sigma})}{3}.$$

A existência de λ_* é consequência da continuidade da função $I(\lambda)$. A unicidade decorre da monotonicidade de $I(\lambda)$. ■

Obs. 1.3. *A hipótese $S(\bar{\sigma}) > 0$ é natural para o modelo, uma vez que, em $\bar{\sigma}$, a concentração de nutrientes é máxima e ocorre nas imediações da fronteira do tumor, onde o processo de mitose é mais acentuado. Por outro lado, $S(\underline{\sigma}) < 0$ é uma condição necessária para que se tenha alguma solução estacionária não trivial, pois, caso contrário, se $S(\sigma) > 0 \forall \sigma \in [\underline{\sigma}, \bar{\sigma}]$, então $I(S(\sigma)) > 0$ para todo $\lambda > 0$.*

Capítulo 2

Soluções Quasi-estacionárias para o Modelo

Neste capítulo consideraremos $\underline{\sigma} = 0$ e $\bar{\sigma} = 1$. Dessa forma estamos considerando que a concentração de nutrientes na parte externa do tumor é de 100%. Estudaremos o seguinte problema:

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial r}(r^2 \frac{\partial \sigma}{\partial r}) = \lambda(t)r^2 f(\sigma) & 0 < r < 1 \quad t > 0 \\ \frac{\partial \sigma}{\partial r}(0, t) = 0 \quad \sigma(1, t) = 1 & t > 0 \\ \sigma(r, 0) = \sigma_0(r) & 0 \leq r \leq 1 \end{cases} \quad (2.1)$$

$$\begin{aligned} \lambda'(t) &= 2\lambda(t) \int_0^1 S(\sigma(r, t))r^2 dr \\ \lambda(0) &= \lambda_0 = R_0^2, \end{aligned} \quad (2.2)$$

em que λ_0 e σ_0 satisfazem:

$$\begin{cases} (r^2 \sigma_0')' = \lambda_0 r^2 f(\sigma_0), & 0 < r < 1 \\ \sigma_0'(0) = 0, \quad \sigma_0(1) = 1 \end{cases} \quad (2.3)$$

Este modelo foi proposto por Bueno, Ercole, Zumpano [1].

Já demonstramos a existência de uma única solução não trivial para o problema estacionário. Provaremos a existência de uma única solução não trivial para o problema quasi-estacionário utilizando um método diferente daquele empregado: o teorema do ponto fixo de Schauder. Mais precisamente, supondo que λ_0 e σ_0 satisfazem (2.3) mostraremos a existência de uma única solução $(\lambda(t), \sigma(r, t))$ de (2.1)-(2.2).

Para tal, fixamos $T > 0$ e consideramos o seguinte espaço de Banach:

$$E := C([0, 1] \times [0, T]; \mathbb{R}).$$

Definimos o subconjunto $F \subset E$ por

$$F = \left\{ v \in E \mid \begin{array}{l} v(r, 0) = \sigma_0(r), \quad 0 < r < 1 \\ 0 \leq v(r, t) \leq 1, \quad 0 < r < 1 \quad \text{e} \quad 0 < t < T \end{array} \right\}. \quad (2.4)$$

Temos que F é um conjunto convexo, limitado e fechado.

Definimos, para cada $v \in E$:

$$\lambda_v(t) = \lambda_0 \exp \left(2 \int_0^t \int_0^1 S(v(r, \tau)) r^2 dr d\tau \right) \quad \forall t \in [0, T]. \quad (2.5)$$

Observe que $\lambda_v(t)$ é contínua e satisfaz (2.2) para $\sigma = v$.

Definimos também o operador $A : F \subset E \rightarrow F$ por $\sigma := Av$, sendo σ a única solução do problema:

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \sigma}{\partial r} \right) = \lambda_v(t) r^2 f(\sigma) & 0 < r < 1 \quad t > 0 \\ \frac{\partial \sigma}{\partial r}(0, t) = 0, \quad \sigma(1, t) = 1 & t > 0 \\ \sigma(r, 0) = \sigma_0(r) & 0 \leq r \leq 1. \end{cases} \quad (2.6)$$

Podemos afirmar que a função σ está bem definida. De fato, para cada t fixo, $t \in [0, T]$, $\underline{\sigma}(r, t) \equiv 0$ e $\bar{\sigma}(r, t) = 1$ são, respectivamente, sub- e super-soluções do problema

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \sigma}{\partial r} \right) &= \lambda_v(t) r^2 f(\sigma), \quad 0 < r < 1 \\ \frac{\partial \sigma}{\partial r}(0, t) &= 0, \quad \sigma(1, t) = 1. \end{aligned} \quad (2.7)$$

Conseqüentemente, pelo método de sub e super soluções, existe uma única função $\sigma(r, t)$ de classe C^2 na variável r que é solução de (2.7). Mais ainda, já foram mostradas as seguintes propriedades:

(P1) $0 \leq \sigma(r, t) \leq 1$;

(P2) $\sigma(r, t) = 1 - \lambda_v(t) \int_r^1 \frac{1}{\theta^2} \int_0^\theta s^2 f(\sigma(s, t)) ds d\theta$.

Também temos:

$$\sigma(r, 0) = 1 - \lambda_0 \int_r^1 \frac{1}{\theta^2} \int_0^\theta s^2 f(\sigma(s, 0)) ds d\theta,$$

já que $\lambda_v(0) = \lambda_0$. Dessa forma, segue-se que $\sigma(\cdot, 0) \in C^2([0, 1], \mathbb{R})$ resolve (1.1). Por unicidade, temos que $\sigma(r, 0) = \sigma_0(r)$.

Então, para concluirmos que $A(F) \subset F$, precisamos somente provar que $\sigma(r, t) = Av(r, t)$ é contínua.

Para (r_0, t_0) fixo, temos pelo Proposição 1 item (iv),

$$\begin{aligned} |\sigma(r, t) - \sigma(r_0, t_0)| &\leq |\sigma(r, t) - \sigma(r, t_0)| + |\sigma(r, t_0) - \sigma(r_0, t_0)| \\ &\leq k|\lambda_v(t) - \lambda_v(t_0)| + C(t_0)(r - r_0), \end{aligned}$$

em que $k = f(1)$ e $C(t_0) = \left\| \frac{\partial \sigma_{\lambda_v}(\cdot, t_0)}{\partial r} \right\|_\infty$. (A segunda parte da desigualdade é consequência do teorema do valor médio.)

Como $\lambda_v(t)$ é contínuo em relação a t , concluímos que $\sigma(r, t) = Av(r, t)$ é contínuo. Logo, $A(F) \subset F$. Para podermos aplicar o teorema do ponto fixo de Schauder, precisamos mostrar que $A : F \rightarrow F$ é contínuo e compacto.

Teorema 3. *O operador $A : F \rightarrow F$ é contínuo e compacto.*

Demonstração: Para $v_1, v_2 \in E$, definindo $w = Av_2 - Av_1$, w é solução de

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial r} (r^2 \frac{\partial w}{\partial r}) = r^2 (g(r, t) + h(r, t)w) & 0 < r < 1, 0 \leq t \leq T \\ \frac{\partial w}{\partial r}(0, t) = 0 & w(1, t) = 0 \\ w(r, 0) = 0 & 0 < r < 1 \end{cases} \quad (2.8)$$

em que

$$g(r, t) = f(Av_1(r, t))[\lambda_{v_2}(t) - \lambda_{v_1}(t)] \quad (2.9)$$

e

$$h(r, t) = \lambda_{v_2}(t) \int_0^1 f'(\xi Av_2(r, t) + (1 - \xi)Av_1(r, t)) d\xi \geq 0. \quad (2.10)$$

De acordo com a Proposição 1 item (iv), temos

$$\|Av_2(\cdot, t) - Av_1(\cdot, t)\|_\infty \leq K|\lambda_{v_2}(t) - \lambda_{v_1}(t)|.$$

e, portanto

$$\|Av_2 - Av_1\|_\infty \leq K\|\lambda_{v_2} - \lambda_{v_1}\|_\infty \quad (2.11)$$

Com a expressão acima podemos garantir a compacidade do operador A . De fato, se $(v_n) \in E$ for uma seqüência limitada, então

$$\lambda_{v_n}(t) = \lambda_0 \exp\left(2 \int_0^t \int_0^1 S(v_n(r, \tau)) r^2 dr d\tau\right) \quad (2.12)$$

e

$$\lambda'_{v_n}(t) = \left(2\lambda_0 \int_0^1 S(v_n(r, t)) r^2 dr\right) \exp\left(2 \int_0^t \int_0^1 S(v_n(r, \tau)) r^2 dr d\tau\right).$$

Dessa forma,

$$\lambda'_{v_n}(t) = 2\lambda_{v_n}(t) \int_0^1 S(v_n(r, t)) r^2 dr$$

mostrando que tanto λ_{v_n} como λ'_{v_n} são limitadas por uma constante que independe de $n \in \mathbb{N}$, $r \in [0, 1]$ e $t \in [0, T]$.

Como conseqüência do teorema de Arzelá-Ascoli podemos supor, passando a uma subsequência se necessário, que λ_{v_n} converge uniformemente para uma função λ . E ainda, de (2.11), temos

$$\|Av_n - Av_m\|_\infty \leq k\|\lambda_{v_n} - \lambda_{v_m}\| \quad (2.13)$$

garantindo a convergência uniforme de Av_n . Isso mostra que o operador A é compacto.

Temos que, se $v_n \rightarrow v$, então λ_{v_n} converge para a função λ_v , $\sigma_{\lambda_{v_n}}$ converge uniformemente para a função σ_{λ_v} . E ainda,

$$Av_n = 1 - \lambda_{v_n}(t) \int_r^1 \frac{1}{\theta^2} \int_0^\theta s^2 f(\sigma_{\lambda_{v_n}}(s, t)) ds d\theta.$$

Dessa forma, passando por uma subsequência se necessário, temos:

$$\lim_{n \rightarrow \infty} Av_n = 1 - \lim_{n \rightarrow \infty} \lambda_{v_n}(t) \int_r^1 \frac{1}{\theta^2} \int_0^\theta s^2 f(\sigma_{\lambda_{v_n}}(s, t)) ds d\theta.$$

E assim,

$$Av = 1 - \lambda_v(t) \int_r^1 \frac{1}{\theta^2} \int_0^\theta s^2 f(\sigma_{\lambda_v}(s, t)) ds d\theta.$$

Como para qualquer subsequência A_{v_n} converge para o mesmo limite, temos $A_{v_n} \rightarrow Av$, e assim podemos concluir que o operador A é contínuo. ■

Teorema 4. *Suponha que $\lambda_0 > 0$ e σ_0 satisfaça (2.3). Então, para cada $T > 0$, existe pelo menos uma solução (λ, σ) para o problema quasi-estacionário (2.1)-(2.2). Mais ainda, $0 \leq \sigma(r, t) \leq 1$ para todo $0 < r < 1$ e $0 \leq t \leq T$.*

Demonstração: Temos que o operador A da aplicação $\sigma = Av$ é contínuo e compacto. Aplicando o teorema do ponto fixo de Schauder, temos que existe um v tal que $v = Av$. Dessa forma, este ponto fixo v é solução de (2.1)-(2.2).

■

Estudaremos agora a unicidade da solução.

Proposição 2. *Sejam (σ_1, λ_1) e (σ_2, λ_2) soluções de*

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial}{\partial r} \sigma_i \right) = \lambda_i(t) r^2 f(\sigma_i), \text{ para } 0 < r < 1, \ 0 \leq t \leq T, \ i = 1, 2 \\ \frac{\partial}{\partial r} (\sigma_i(0, t)) = 0, \ \sigma_i(1, t) = 1, \ 0 \leq t \leq T, \ i = 1, 2 \\ \sigma_i(r, 0) = \sigma_0(r), \ 0 < r < 1, \ i = 1, 2 \\ \lambda_i(t) = \lambda_0 \exp \left(2 \int_0^t \int_0^1 S(\sigma_i(r, \tau)) r^2 dr d\tau \right), \ 0 \leq t \leq T, \ i = 1, 2 \end{array} \right.$$

em que σ_0 e λ_0 satisfazem (2.3). Então $\sigma_2(r, t) = \sigma_1(r, t)$ para $0 \leq r \leq 1$ e $0 \leq t \leq T$.

Demonstração: Defina $w = \sigma_2 - \sigma_1$ e $a = \max_{0 \leq \sigma \leq 1} \{|f'(u)|, |f(u)|, |S(u)|, |S'(u)|\}$. Temos que w é solução de:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial w}{\partial r} \right) = r^2 (g(r, t) + h(r, t)w), \text{ para } 0 < r < 1, \text{ e } 0 \leq t \leq T \\ \frac{\partial w}{\partial r}(0, t) = 0, \ w(1, t) = 0 \text{ e } 0 \leq t \leq T \\ w(r, 0) = 0, \ 0 < r < 1 \\ \lambda_w(t) = \lambda_0 \left(\exp \left(2 \int_0^t \int_0^1 S(\sigma_2(r, \tau)) r^2 dr d\tau \right) - \exp \left(2 \int_0^t \int_0^1 S(\sigma_1(r, \tau)) r^2 dr d\tau \right) \right), \ 0 \leq t \leq T \end{array} \right. \quad (2.14)$$

em que

$$g(r, t) = f(\sigma_1(r, t)) [\lambda_{v_2}(t) - \lambda_{v_1}(t)] \quad (2.15)$$

e

$$h(r, t) = \lambda_{v_2}(t) \int_0^1 f'(\xi \sigma_2(r, t) + (1 - \xi) \sigma_1(r, t)) d\xi \geq 0. \quad (2.16)$$

Seja

$$\psi(\xi, r, t) = \xi \sigma_2(r, t) + (1 - \xi) \sigma_1(r, t).$$

Como $0 \leq \sigma_i \leq 1$ para $i = 1, 2$, temos

$$0 \leq \psi(\xi, r, t) \leq 1$$

e

$$|g(r, t)| \leq a |\lambda_2(t) - \lambda_1(t)|.$$

Pelo Teorema 8 do Apêndice A, temos que

$$\|w(\cdot, t)\|_\infty \leq a |(\lambda_2(t) - \lambda_1(t))|.$$

Definindo

$$H(\xi, t) = \lambda_0 \exp\left(2 \int_0^t \int_0^1 S(\psi(\xi, r, \tau)) w(r, \tau) r^2 dr d\tau\right).$$

temos

$$\begin{aligned} \lambda_2(t) - \lambda_1(t) &= \int_0^1 \frac{\partial}{\partial \xi} H(\xi, t) d\xi \\ &= 2 \int_0^1 H(\xi, t) \left(\int_0^t \int_0^1 S'(\psi(\xi, r, \tau)) w(r, \tau) r^2 dr d\tau \right) d\xi. \end{aligned}$$

Além disso,

$$\begin{aligned} |\lambda_2(t) - \lambda_1(t)| &\leq 2 \left(\int_0^1 |H(\xi, t)| d\xi \right) \frac{a}{3} \int_0^t \|w(\cdot, \tau)\|_\infty d\tau \\ &\leq \frac{2a\lambda_0}{3} \exp\left(2a \frac{T}{3} \int_0^t \|w(\cdot, \tau)\|_\infty d\tau\right). \end{aligned}$$

Assim,

$$\|w(\cdot, \tau)\|_\infty \leq C \int_0^t \|w(\cdot, \tau)\|_\infty d\tau.$$

Aplicando a forma integral da desigualdade de Gronwall (veja [6] página 625) concluimos que $\|w(\cdot, \tau)\|_\infty = 0$ para todo $0 \leq t \leq T$, ou seja, $\sigma_2(r, t) = \sigma_1(r, t)$ para todo $0 \leq r \leq 1$ e para todo $0 \leq t \leq T$. ■

2.1 Comportamento Assintótico e Estabilidade das Soluções Estacionárias

Mostraremos agora que as soluções estacionárias não-triviais são globalmente estáveis, isto é, que $\lim_{t \rightarrow \infty} (\lambda(t), \sigma(r, t)) = (\lambda_*, \sigma_*(r))$, em que (λ_*, σ_*) é a solução não-trivial do problema estacionário e $(\lambda(t), \sigma(r, t))$ é a solução não-trivial do problema quasi-estacionário (2.1) - (2.2) com a condição inicial $\sigma_0(r)$ satisfazendo (2.3).

Vamos, também, caracterizar o comportamento assintótico das soluções do problema quasi-estacionário. Veremos que $\lambda(t)$ e $\lambda'(t)$ convergem monotonicamente.

Na seqüência, utilizaremos as seguintes notações para as regiões acima e abaixo da reta $\lambda = \lambda_*$ no plano $t \times \lambda$:

$$\Omega_+ = \{(t, \lambda)/t \geq 0, \lambda > \lambda_*\} \text{ e } \Omega_- = \{(t, \lambda)/t \geq 0, \lambda < \lambda_*\}.$$

Lema 3. *Se $(t, \lambda(t))$ pertence a Ω_+ para todo $t \in [a, b]$ (respectivamente Ω_-) então λ é uma função decrescente (respectivamente crescente) e λ' é uma função não-decrescente (respectivamente não-crescente) em $[a, b]$.*

Mais ainda, λ é convexa (respectivamente côncava) em $[a, b]$.

Demonstração: Suponha que $(t, \lambda(t)) \in \Omega_+$ para todo $t \in [a, b]$. Da Proposição 1 item (iii), segue-se que $\sigma(r, t) \leq \sigma_*(r)$ para todo $t \in [a, b]$.

A monotonicidade de $S(\sigma)$ garante que

$$\lambda'(t) = 2\lambda(t) \int_0^1 S(\sigma(r, t))r^2 dr < 2\lambda(t) \int_0^1 S(\sigma_*(r))r^2 dr = 0, \quad \forall t \in [a, b].$$

Isso mostra que λ é (estritamente) decrescente em $[a, b]$.

Suponha agora que $a \leq t_1 \leq t_2 \leq b$ e $\lambda'(t_1) > \lambda'(t_2)$. Como $0 < \lambda(t_2) \leq \lambda(t_1)$ e $-\lambda'(t_1) < -\lambda'(t_2)$, temos:

$$\frac{\lambda'(t_1)}{\lambda(t_1)} \geq \frac{\lambda'(t_2)}{\lambda(t_2)}.$$

Novamente, como $0 < \lambda(t_2) \leq \lambda(t_1)$, a Proposição 1 item (iii) garante que $\sigma(r, t_1) \leq \sigma(r, t_2)$. Como S é uma função não decrescente, temos:

$$2 \int_0^1 S(\sigma(r, t_1))r^2 dr \leq 2 \int_0^1 S(\sigma(r, t_2))r^2 dr.$$

Dessa forma, temos:

$$\frac{\lambda'(t_1)}{\lambda(t_1)} \leq \frac{\lambda'(t_2)}{\lambda(t_2)},$$

provando que

$$\frac{\lambda'(t_1)}{\lambda(t_1)} = \frac{\lambda'(t_2)}{\lambda(t_2)}$$

o que é um absurdo, já que

$$\frac{\lambda(t_1)}{\lambda(t_2)} = \frac{\lambda'(t_2)}{\lambda'(t_1)} < 1.$$

Dessa forma, devemos ter $\lambda'(t_1) \leq \lambda'(t_2)$, provando que λ' é não-decrescente em $[a, b]$.

O caso $(t, \lambda(t)) \in \Omega_-$ é análogo. ■

Proposição 3. *Se $(0, \lambda_0) \in \Omega_+$ (respectivamente Ω_-), então uma das alternativas é verdadeira:*

(i) $(t, \lambda(t)) \in \Omega_+$, para todo $t \in [0, \infty)$ (respectivamente Ω_-);

(ii) Existe $a > 0$ tal que $(t, \lambda(t)) \in \Omega_+$, para todo $t \in [0, a)$ (respectivamente Ω_-) e $\lambda(t) = \lambda_*$ para todo $t \geq a$.

Demonstração: Considere $(0, \lambda_0) \in \Omega_+$ e que exista $a > 0$ tal que $\lambda(a) = \lambda_*$. Dessa forma, $\sigma(r, a) = \sigma_*(r)$ e

$$\lambda'(a) = 2\lambda_* \int_0^1 S(\sigma_*(r))r^2 dr = 0.$$

Devemos provar que $\lambda(t) = \lambda_*$ para todo $t \geq a$.

Suponha que exista $t_1 > a$ tal que $(t_1, \lambda(t_1)) \in \Omega_+$. Temos, pelo Lema 3, que λ é decrescente para $a < t < t_1$. Assim, se $a < t < t_1$, então $\lambda(t) \geq \lambda(t_1) \geq \lambda_*$, ou seja, $\lim_{t \rightarrow a^+} \lambda(t) > \lambda_* = \lambda(a)$, o que é um absurdo.

Analogamente, a existência de $t_1 > a$ tal que $(t_1, \lambda(t_1)) \in \Omega_-$ leva, também, ao absurdo. ■

Demonstraremos agora o resultado principal.

Teorema 5. *Para todo λ_0 , vale*

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \lambda(t) = \lambda_*$$

e

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \sigma(r, t) = \sigma_*(r)$$

uniformemente em $[0, 1]$.

Demonstração: O Lema 3 mostra que $\lambda(t)$ converge quando $t \rightarrow \infty$, uma vez que $\lambda(t)$ é monótona e limitada. Assim, existe $L = \lim_{t \rightarrow \infty} \lambda(t)$, com $L \in (\lambda_0, \lambda_*]$.

As monotonicidades de $\lambda(t)$ e de $\lambda'(t)$ garantem que $\lim_{t \rightarrow \infty} \lambda'(t) = 0$. De fato, se $t_n \rightarrow \infty$, então:

$$|\lambda'(t_n)| \leq |\lambda'(\bar{t}_n)| = \left| \frac{\lambda(t_n) - \lambda(t_1)}{t_n - t_1} \right| \leq \frac{C}{|t_n - t_1|} \rightarrow 0.$$

(Decorrem do Teorema do Valor Médio a igualdade acima e a existência de \bar{t}_n entre t_1 e t_n .)

Entretanto, como $0 \leq \sigma(r, t) \leq 1$ e

$$\left| \frac{\partial \sigma}{\partial r}(r, t) \right| = \frac{\lambda(t)}{r^2} \int_0^r s^2 f(\sigma(s, t)) ds \leq \lambda(t) f(1),$$

o Teorema de Arzelá-Ascoli garante que $\sigma(r, t)$ converge monotonicamente e uniformemente na variável r , quando $t \rightarrow \infty$. Se $\sigma(r, t)$ não convergisse para $\sigma_*(r)$, então deveríamos ter:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \int_0^1 S(\sigma(s, t)) s^2 ds \neq \int_0^1 S(\sigma_*(s)) s^2 ds = 0.$$

Em conseqüência,

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \lambda'(t) = 2 \lim_{t \rightarrow \infty} \lambda(t) \int_0^1 S(\sigma(s, t)) s^2 ds \neq 0$$

o que é um absurdo. Logo, $\lim_{t \rightarrow \infty} \sigma(r, t) = \sigma_*(r)$ uniformemente para todo $r \in [0, 1]$ e

$$\begin{aligned} \lim_{t \rightarrow \infty} \lambda(t) &= \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1 - \sigma(0, t)}{\int_0^1 \int_0^\theta \left(\frac{s}{\theta}\right)^2 f(\sigma(s, t)) ds d\theta} \\ &= \frac{1 - \sigma_*(0)}{\int_0^1 \int_0^\theta \left(\frac{s}{\theta}\right)^2 f(\sigma_*(s)) ds d\theta} = \lambda_* \quad \blacksquare \end{aligned} \tag{2.17}$$

Capítulo 3

Implementações

3.1 Implementação do Modelo Estacionário

Implementaremos o problema

$$\begin{cases} (r^2\sigma')' = \lambda r^2 f(\sigma), & 0 < r < 1 \\ \sigma'(0) = 0, \sigma(1) = 1 \end{cases} \quad (3.1)$$

acoplado a uma equação integral

$$\int_0^1 S(\sigma(r))r^2 = 0. \quad (3.2)$$

Observe que estamos considerando $\underline{\sigma} = 0$ e $\bar{\sigma} = 1$.

Neste Capítulo suponhamos que $S(\sigma)$ seja igual a $\sigma - \Lambda$, em que a constante Λ é a taxa de mortalidade de células do tumor, por apoptose, ou seja, por morte natural (ou geneticamente programada). A taxa de mitose é, então, proporcional à concentração de nutrientes σ , sendo a constante de proporcionalidade, por simplicidade, como sendo igual a 1.

Para escrever um programa que, para cada valor de $\lambda > 0$, retorne a solução aproximada de (3.1) vamos utilizar um esquema de diferenças finitas junto com o método de sub- e super-soluções no intervalo $[0, 1)$, tendo λ como parâmetro de entrada.

3.1.1 O Método de Sub- e Super-Solução

Nesta subseção, trabalharemos com o método de sub- e super-solução para a implementação de soluções numéricas de (3.1). Como já vimos, para k suficientemente grande, a sequência de iterações é dada por:

$$(r^2\sigma'_{n+1})' - \lambda kr^2\sigma_{n+1} = \lambda r^2 f(\sigma_n) - \lambda kr^2\sigma_n$$

ou seja,

$$r^2 \sigma''_{n+1} + 2r \sigma'_{n+1} - \lambda k r^2 \sigma_{n+1} = \lambda r^2 g_n(r),$$

em que $g_n(r) := f(\sigma_n) - k\sigma_n$. Dessa forma, trabalharemos com a seqüência de funções definida acima para a implementação. Mas, para cada seqüência de função fixa, utilizaremos o método de diferenças finitas, que será explicado em seguida.

3.1.2 Método de Diferenças Finitas

Sejam r , $r + h$ e $r - h$ três pontos no intervalo $[0,1]$. Então

$$\sigma'(r) \approx \frac{\sigma(r+h) - \sigma(r)}{h}$$

e

$$\sigma''(r) \approx \frac{\sigma(r+h) - 2\sigma(r) + \sigma(r-h)}{h^2}$$

são chamadas aproximações das derivadas por diferenças finitas.

Dividindo o intervalo $[0, 1]$ em um número $p + 1$ de subintervalos de comprimento h , chamaremos os pontos $r^{(i)} = ih$ de pontos da malha, ondeem que $r^{(0)} = 0$ e $r^{(p+1)} = 1$.

Substituindo na equação

$$\begin{cases} r^2 \sigma''_{n+1} + 2r \sigma'_{n+1} - \lambda k r^2 \sigma_{n+1} = \lambda r^2 g_n(r), \\ \sigma'_{n+1}(0) = 0, \sigma_{n+1}(1) = 1, \end{cases} \quad (3.3)$$

em que $g_n(r) := f(\sigma_n) - k\sigma_n$, temos:

$$r^{(i)} \left(\frac{\sigma_n(r^{(i+1)}) - 2\sigma_n(r^{(i)}) + \sigma_n(r^{(i-1)})}{h^2} \right) + 2 \left(\frac{\sigma_n(r^{(i+1)}) - \sigma_n(r^{(i-1)})}{2h} \right) - \lambda k \sigma_n(r^{(i)}) = \lambda r^{(i)} g_{n-1}(r^{(i)}). \quad (3.4)$$

Suponhamos que possamos encontrar números $\sigma_n^{(1)}, \dots, \sigma_n^{(p+1)}$ (aqui definimos a notação $\sigma^{(i)} = \sigma(r^{(i)})$) que satisfazem a equação (3.4), ou seja, que satisfazem, para $i = 1, \dots, p$, a equação

$$r^{(i-1)} \sigma_n^{(i-1)} - r^{(i)} (2 + \lambda k h^2) \sigma_n^{(i)} + (r^{(i+1)}) \sigma_n^{(i+1)} = \lambda h^2 r^{(i)} g_{n-1}^{(i)}.$$

Defina $H := 2 + \lambda k h^2$, temos:

$$r^{(i-1)} \sigma_n^{(i-1)} - r^{(i)} H \sigma_n^{(i)} + r^{(i+1)} \sigma_n^{(i+1)} = \lambda h^2 r^{(i)} g_{n-1}^{(i)}. \quad (3.5)$$

Aplicando a condição inicial, obtemos:

1) $\sigma_n^{(0)}(0) = 0$. Dessa forma, $\sigma_n^{(0)} = \sigma_n^{(1)}$. Aplicando em (3.5), segue-se:

$$-r^{(1)} H \sigma_n^{(1)} + r^{(2)} \sigma_n^{(2)} = \lambda h^2 r^{(1)} g_{n-1}^{(1)}. \quad (3.6)$$

2) $\sigma_n^{(p+1)} = 1$. Usando novamente (3.5), segue-se:

$$\begin{aligned} r^{(p-1)}\sigma_n^{(p-1)} - r^{(p)}H\sigma_n^{(p)} + 1 &= \lambda h^2 r^{(p)} g_{n-1}^{(p)} \\ r^{(p-1)}\sigma_n^{(p-1)} - r^{(p)}H\sigma_n^{(p)} &= \lambda h^2 r^{(p)} g_{n-1}^{(p)} - 1. \end{aligned} \quad (3.7)$$

Dessa forma construímos nossa matriz de recorrência:

$$\begin{pmatrix} -r^{(1)}H & r^{(2)} & \dots & \dots & \dots & 0 \\ r^{(1)} & -Hr^{(2)} & r^{(3)} & 0 & \dots & 0 \\ 0 & r^{(2)} & -r^{(3)}H & r^{(4)} & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & & & & \\ 0 & \dots & \dots & \dots & r^{(p-1)} & -r^{(p)}H \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \sigma_n^{(1)} \\ \sigma_n^{(2)} \\ \vdots \\ \vdots \\ \sigma_n^{(p)} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \lambda h^2 r^{(1)} g_{n-1}^{(1)} \\ \lambda h^2 r^{(2)} g_{n-1}^{(2)} \\ \vdots \\ \vdots \\ \lambda h^2 r^{(p)} g_{n-1}^{(p)} - 1 \end{pmatrix} \quad (3.8)$$

e $\sigma_n^{p+1} = 1$.

Obs. 3.1. *Este método de diferenças finitas, com as aproximações avançadas para as derivadas de primeira ordem e centradas para as de segunda ordem, é indicado para tratar numericamente o problema de fronteira móvel 3.3, conforme [9].*

As figuras seguintes com coordenadas (r, σ) trazem plotadas, em um mesmo gráfico, as iterações geradas pela sub-solução $(-\bullet-)$, pela super-solução $(-\circ-)$, e a solução σ dada pela implementação $(-)$ para o caso em que a taxa de absorção é $f(\sigma) = \sigma^2$. Observamos que a função f satisfaz hipóteses para aplicação dos resultados até agora apresentados, considerando-se $\underline{\sigma} = 0$ e $\bar{\sigma} = 1$. De fato, f é crescente em $[0, 1]$ e se anula somente em $\underline{\sigma} = 0$. A constante de Lipschitz para f que utilizaremos na implementação numérica (devido ao método de sub-super soluções), será $k = \max\{|f'(\sigma)| : \sigma \in [0, 1]\} = 2$. A Tabela 1 traz os parâmetros de entrada relativos aos gráficos. Neste caso, temos como parâmetros:

n = número de pontos internos para a malha da variável raio,

λ = lambda

k = valor da constante tal que $f(\sigma) - k\sigma$ é decrescente,

toler = tolerância (quando a diferença das iterações geradas pela sub- e super-soluções é menor que a tolerância, o programa finaliza).

Tabela 1

n	λ	k	toler
150	30	2	0.001
150	100	2	0.001
150	500	2	0.001

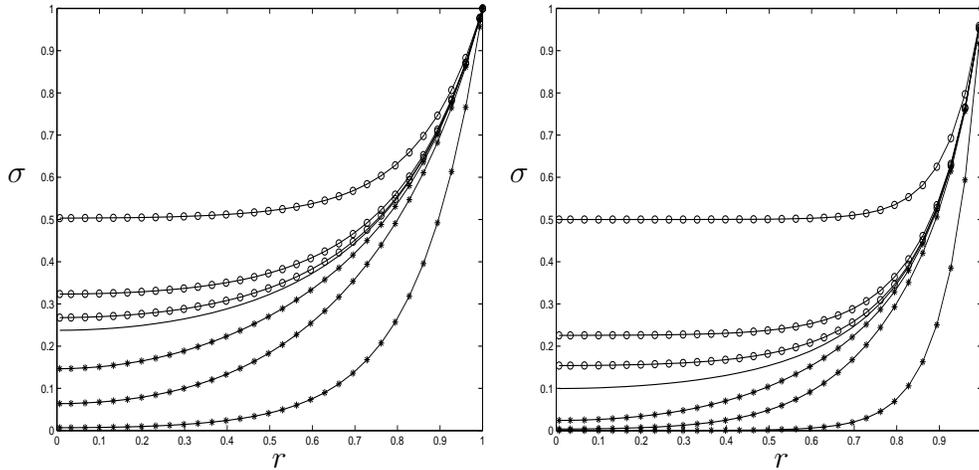


Gráfico correspondente a primeira linha e a segunda linha respectivamente da Tabela 1.

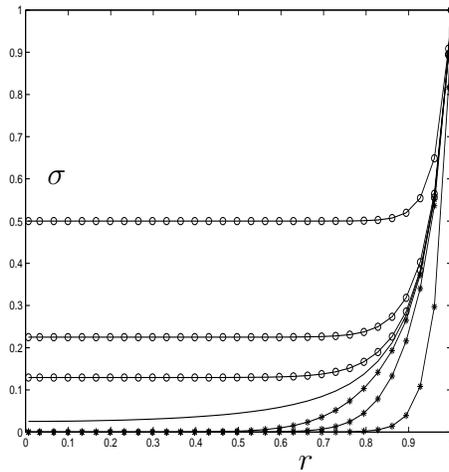


Gráfico correspondente a terceira linha da Tabela 1.

Obs. 3.2. Nos gráficos estão representados a seqüência de super-soluções ($-o-$), a seqüência de sub-soluções ($- \bullet -$) e o resultado obtido pelo método computacional ($--$). Além disso, podemos verificar pelos gráficos uma propriedade demonstrada na dissertação: Se $0 \leq \lambda_1 \leq \lambda_2$, então $\sigma_{\lambda_2} \leq \sigma_{\lambda_1}$ para todo $r \in [0, 1]$.

3.1.3 Um Caso Particular

Nesta Subseção, compararemos o método computacional com uma equação diferencial possível de ser resolvido explicitamente, qual seja:

$$\begin{cases} (r^2\sigma')' = \lambda r^2\sigma, & 0 < r < 1 \\ \sigma'(0) = 0, \sigma(1) = 1 \end{cases} \quad (3.9)$$

que é o problema (1.1) com $f(\sigma) = \sigma$. Este problema possui como solução a função

$$\sigma(r) = \frac{1}{\sinh(\sqrt{\lambda})} \frac{\sinh(r\sqrt{\lambda})}{r}.$$

(Vide Apêndice C)

Implementamos este caso para testar a convergência do método numérico que utilizamos na solução do problema estacionário, estimando o erro, isto é, a diferença entre a solução gerada pelo método e a solução explícita (dif). A tabela seguinte mostra os valores encontrados para o erro para alguns valores de λ .

Tabela 2

n	λ	k	toler	dif
150	1	1	0.001	$4.8674e - 007$
150	30	1	0.001	$2.5425e - 005$
150	100	1	0.001	$7.5174e - 005$
150	500	1	0.001	$3.5154e - 004$

Dessa forma verificamos que a diferença entre a solução explícita e a solução gerada pelo método computacional é inclusive menor que a tolerância que foi dada como parâmetro de entrada do método. Portanto, a convergência do método computacional é válida.

3.1.4 A Solução Estacionária

Para o caso em que $S(\sigma) = \sigma - \Lambda$ e $0 < \Lambda < 1$ segue-se do Teorema 2 a existência de uma única raiz $\lambda \in \mathbb{R}_+$ da função contínua

$$I(\lambda) = \int_0^1 S(\sigma_\lambda(r))r^2dr, \quad \lambda \geq 0. \quad (3.10)$$

De fato, temos $I(0) = \frac{S(1)}{3} = 1 - \Lambda > 0$ e ainda $\lim_{\lambda \rightarrow \infty} I(\lambda) = \frac{S(0)}{3} = \frac{-\Lambda}{3} < 0$. Dessa forma, podemos utilizar o **método da bisseção** para encontrarmos o zero da função I . A taxa de absorção que consideraremos será $f(\sigma) = \sigma^2$.

Nas implementações, estamos procurando λ_* tal que $I(\lambda_*) = 0$. Sabemos que $I(0) > 0$ para cada $\Lambda \in (0, 1)$ fixado. Assim, avaliamos o sinal de $I(\lambda)$ para vários valores de λ e determinamos um intervalo em torno da raiz λ_* com comprimento (erro) predeterminado (tolerância). O valor aproximado de λ_* será o centro desse intervalo. As figuras seguintes em coordenadas (r, σ) mostram, para alguns valores de $\Lambda \in (0, 1)$, as soluções estacionárias aproximadas (λ_*, σ_*) , com as respectivas tolerâncias e número de iterações. A Tabela 3 apresenta um sumário das informações de cada figura. Neste caso, temos como parâmetros de entrada:

a = um valor mínimo para o parâmetro lambda;

b = um valor máximo para o parâmetro lambda;

n = número de pontos internos;

Λ = taxa de mortalidade das células por apoptose;

k = valor da constante tal que $f(\sigma) - k\sigma$ é decrescente;

toler = erro.

É parâmetro de saída λ_* .

Tabela 3

a	b	n	Λ	k	toler	λ_*
0.001	100	100	0.90	2	0.001	2.0254
1	100	100	0.70	2	0.001	12.1892

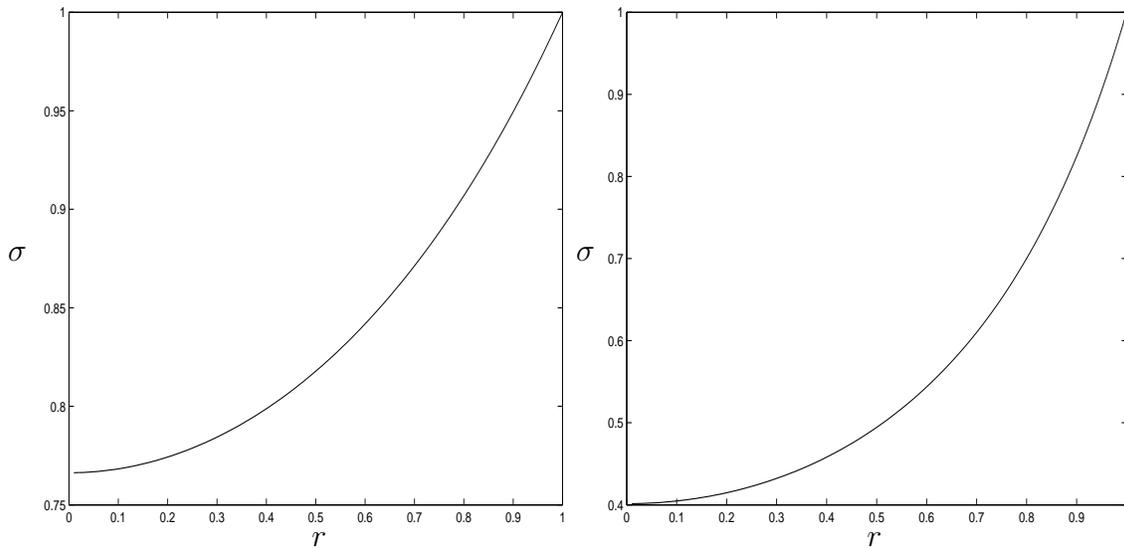


Gráfico correspondente a primeira linha e a segunda linha respectivamente da Tabela 3

Tabela 4

a	b	n	Λ	k	$toler$	λ_*
10	100	100	0.50	2	0.001	49.3884
50	1000	100	0.30	2	0.001	245.1753
250	5000	100	0.10	2	0.001	$4.0249e + 003$

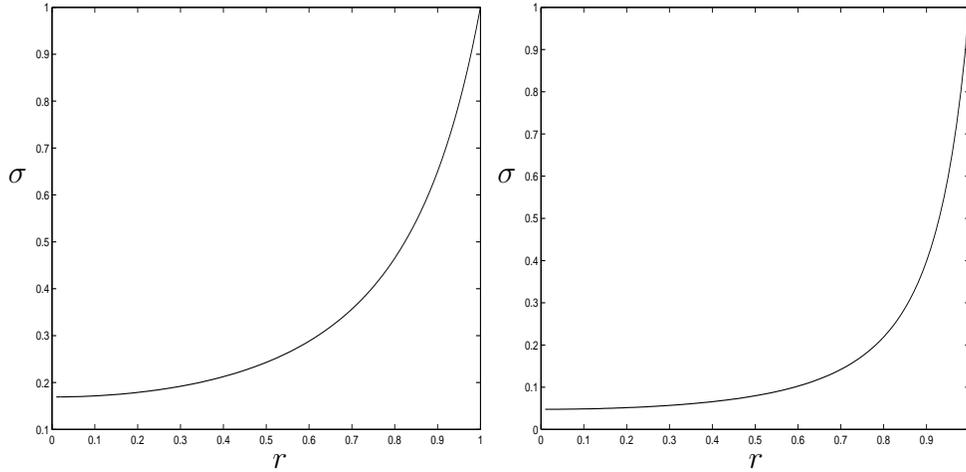


Gráfico correspondente a terceira linha e a quarta linha respectivamente da Tabela 4

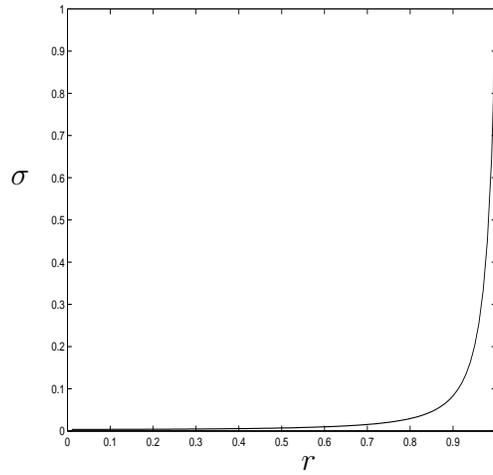


Gráfico correspondente a quinta linha da Tabela 4

Obs. 3.3. Nas implementações temos que, se Λ está próximo de 1, então λ_* está próximo de zero. E ainda, se Λ aproxima de zero então λ_* cresce, tendendo a infinito.

3.2 Implementação do Modelo Quasi-estacionário

No capítulo 2, trabalhamos com o problema

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial r}(r^2 \frac{\partial \sigma}{\partial r}) = \lambda(t)r^2 f(\sigma) & 0 < r < 1 \quad t > 0 \\ \frac{\partial \sigma}{\partial r}(0, t) = 0 \quad \sigma(1, t) = 1 & t > 0 \\ \sigma(r, 0) = \sigma_0(r) & 0 \leq r \leq 1 \end{cases} \quad (3.11)$$

$$\begin{aligned} \lambda'(t) &= 2\lambda(t) \int_0^1 S(\sigma(r, t))r^2 dr \\ \lambda(0) &= \lambda_0 = R_0^2 \end{aligned} \quad (3.12)$$

Já mostramos que existe uma única solução para o problema acima no intervalo $[0, T]$. Além disso, temos a estabilidade da solução e o seu comportamento assintótico.

Para a implementação, trabalhamos com a seqüência que definiremos agora:

Seja $\sigma(r, 0) = \sigma_0(r)$ a nossa condição inicial. Definimos uma malha para o intervalo $[0, T]$, em que cada sub-intervalo tem tamanho Δt . Dessa forma, defina

$$\lambda_1 = \lambda(t_1) = \lambda(0) \exp\left(2 \int_0^{t_1} \int_0^1 S(\sigma_0(r))r^2 dr d\tau\right)$$

ou seja,

$$\lambda_1 = \lambda(0) \exp\left(2\Delta t \int_0^1 S(\sigma_0(r))r^2 dr\right).$$

Com λ_1 , podemos definir $\sigma_{\lambda_1} = \sigma_1$ como única solução do problema

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial r}(r^2 \frac{\partial}{\partial r}(\sigma_1(r, t_1))) = \lambda_1 r^2 f(\sigma_1(r, t_1)) & 0 < r < 1 \\ \frac{\partial \sigma_1}{\partial r}(0, t_1) = 0 \quad \sigma_1(1, t_1) = 1 \end{cases} \quad (3.13)$$

Dado σ_1 , definimos $\lambda_2 = \lambda(t_2)$ por:

$$\lambda_2 = \lambda(0) \exp\left(2 \int_0^{t_2} \int_0^1 S(\sigma(r))r^2 dr d\tau\right)$$

ou seja,

$$\lambda_2 = \lambda(0) \exp\left(2 \int_0^{t_1} \int_0^1 S(\sigma_0(r))r^2 dr d\tau + 2 \int_{t_1}^{t_2} \int_0^1 S(\sigma_1(r))r^2 dr d\tau\right).$$

Dessa forma,

$$\lambda_2 = \lambda_1 \exp(2\Delta t \int_0^1 S(\sigma_1(r))r^2 dr).$$

E assim, $\sigma_2(r, t_2)$ é a única solução de

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial r}(r^2 \frac{\partial \sigma_2(r, t_2)}{\partial r}) = \lambda_2 r^2 f(\sigma_2(r, t_2)) & 0 < r < 1 \\ \frac{\partial \sigma_2}{\partial r}(0, t_2) = 0 & \sigma_2(1, t_2) = 1 \end{cases} \quad (3.14)$$

Por indução, temos:

$$\lambda_n = \lambda_{n-1} \exp(2\Delta t \int_0^1 S(\sigma_{n-1}(r))r^2 dr).$$

O objetivo da implementação é verificar se λ_n se aproxima de λ_* , quando n cresce.

Temos como parâmetro de entrada do programa:

$n1$ = número de pontos internos para a malha da variável tempo,

$n2$ = número de pontos internos para a malha da variável raio,

λ = lambda inicial para a seqüência,

k = valor da constante tal que $f(\sigma) - k\sigma$ é decrescente,

toler = tolerância,

Λ = taxa de mortalidade das células por apoptose,

T = tempo,

a = um valor mínimo para o parâmetro lambda,

b = um valor máximo para o parâmetro lambda.

Além disso, temos como resultado:

λ_* = solução estacionária para o problema,

$\lambda(T)$ = λ calculado pela rotina,

erro = diferença entre λ_* e $\lambda(T)$.

Faremos agora as tabelas das implementações e mostraremos dois gráficos: o primeiro mostra a convergência da seqüência $\lambda(t)$ para λ_* , e o segundo representa a convergência da solução $\sigma(r, t)$ para $\sigma_*(r)$.

Tabela 5

n_1	n_2	λ	k	toler	Λ	T	a	b	λ_*	$\lambda(T)$	erro
2000	100	1	2	0.01	0.98	1000	0.0001	10	0.3175	0.3187	0.0012
2000	100	100	2	0.01	0.98	1000	0.0001	10	0.3175	0.3187	0.0012

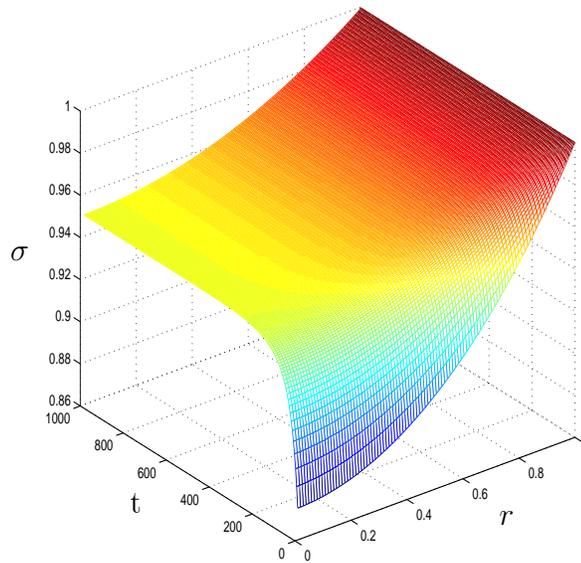
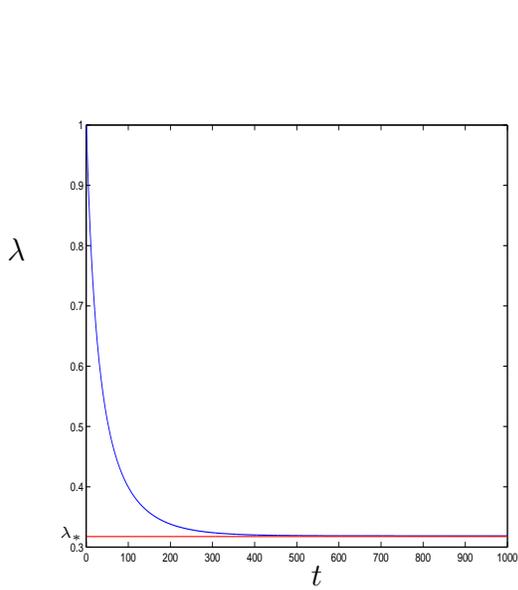


Gráfico correspondente a primeira linha da Tabela 4

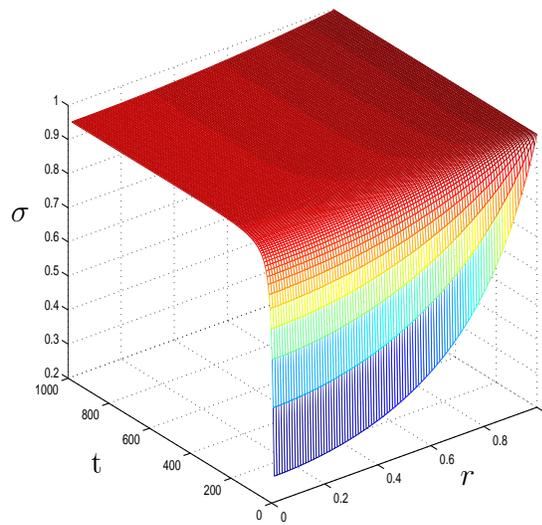
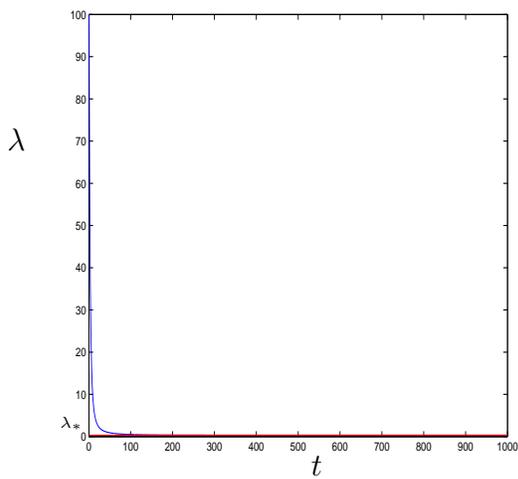


Gráfico correspondente a segunda linha da Tabela 4

Tabela 6

n_1	n_2	λ	k	toler	Λ	T	a	b	λ_*	$\lambda(T)$	erro
2000	100	1	2	0.01	0.75	1000	0.1	50	8.4177	8.4147	0.0030
2000	100	100	2	0.01	0.75	1000	0.1	50	8.4177	8.4147	0.0030

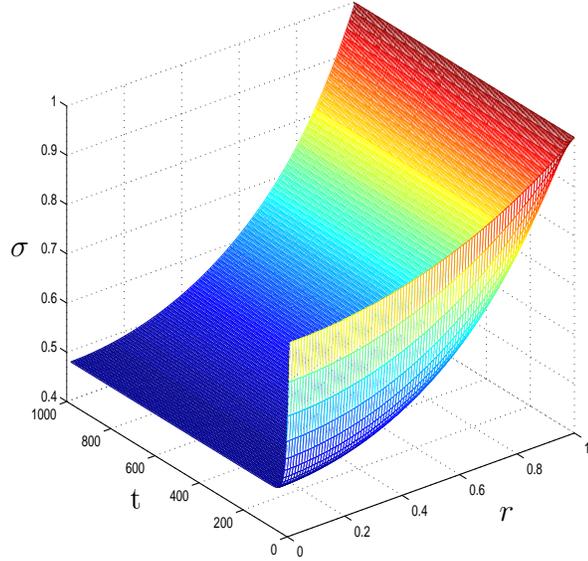
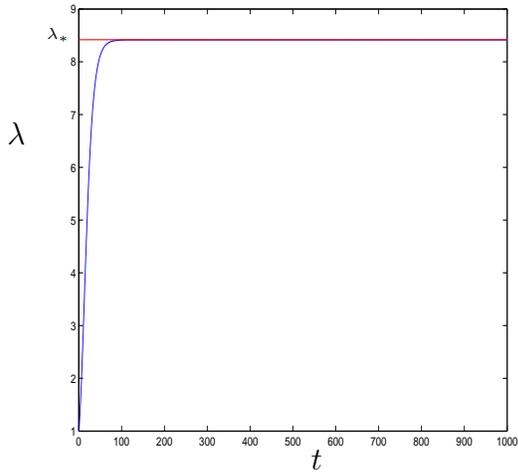


Gráfico correspondente a primeira linha da Tabela 5

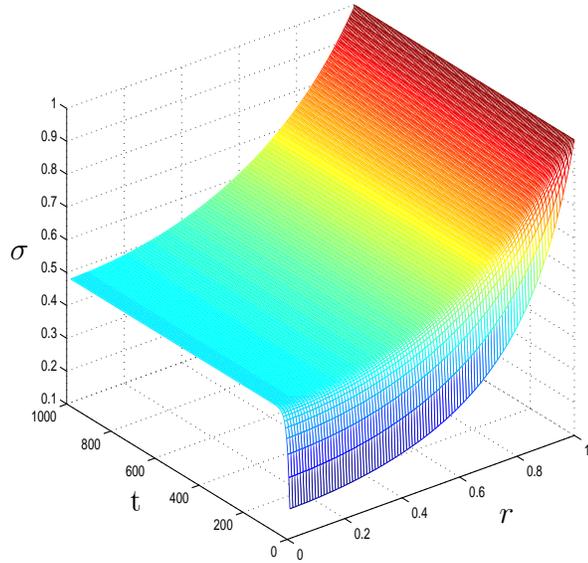
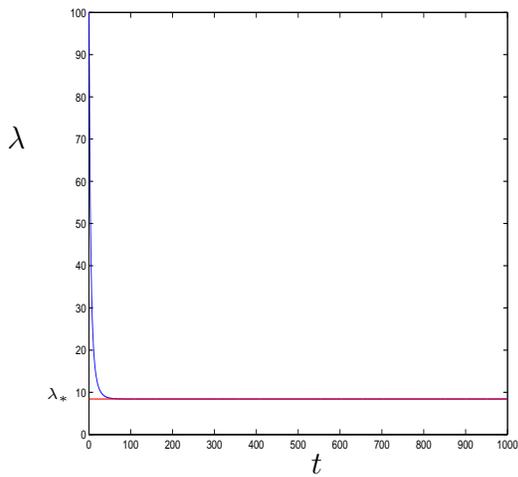


Gráfico correspondente a segunda linha da Tabela 5

Tabela 7

n_1	n_2	λ	k	toler	Λ	T	a	b	λ_*	$\lambda(T)$	erro
2000	100	1	2	0.01	0.5	1000	10	100	49.4107	49.4086	0.0021
2000	100	100	2	0,01	0.5	1000	10	100	49.4107	49.4086	0.0021

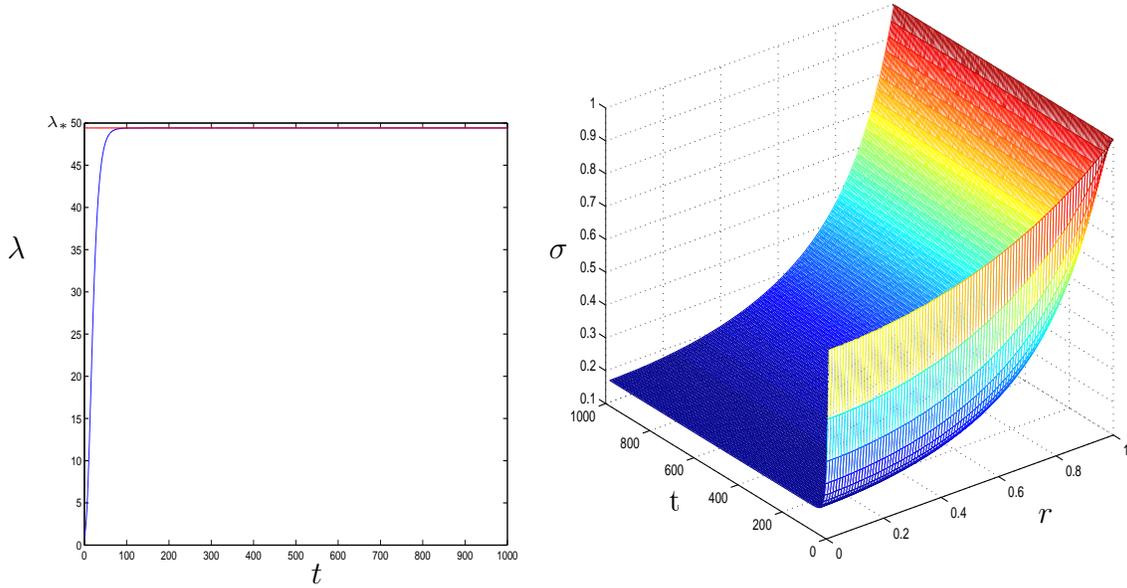


Gráfico correspondente a primeira linha da Tabela 6

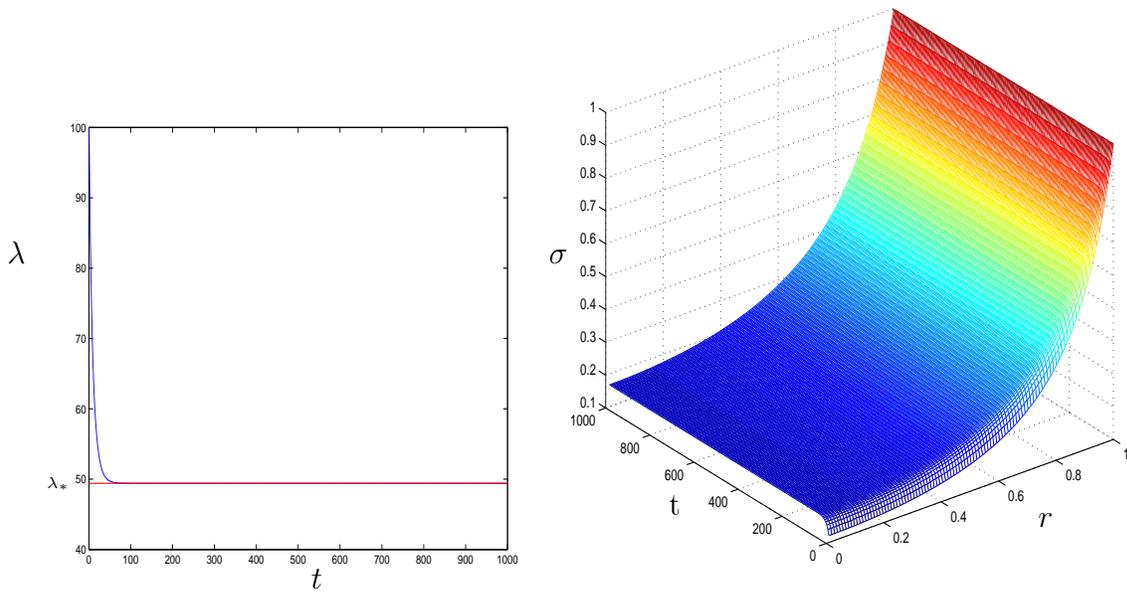


Gráfico correspondente a segunda linha da Tabela 6

Tabela 8

n_1	n_2	λ	k	toler	Λ	T	a	b	λ_*	$\lambda(T)$	erro
2000	100	1	2	0.01	0.25	1000	60	700	405.6494	405.6452	0.0042
2000	100	1000	2	0.01	0.25	1000	60	700	405.6494	405.6452	0.0042

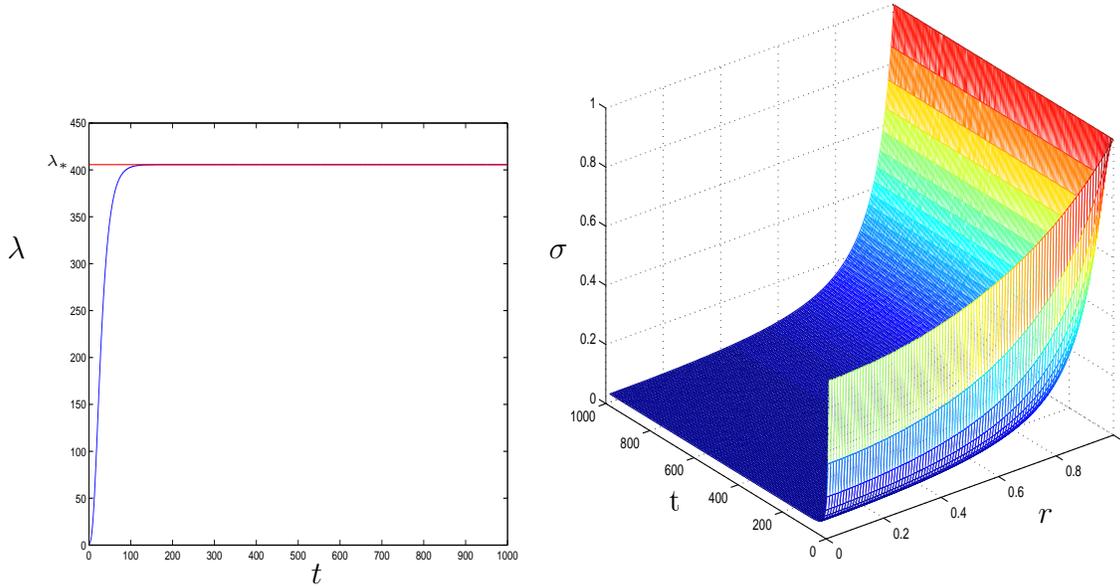


Gráfico correspondente a primeira linha da Tabela 7

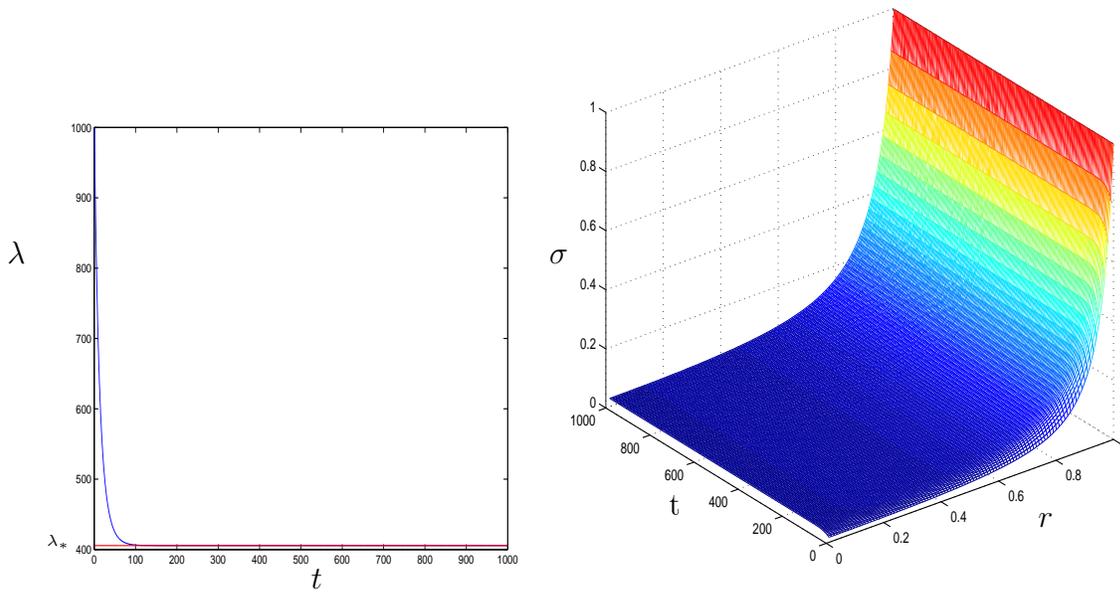


Gráfico correspondente a segunda linha da Tabela 7

Obs. 3.4. Novamente, podemos observar pelos gráficos a seguinte propriedade:

Se $0 \leq \lambda_1 \leq \lambda_2$, então $\sigma_{\lambda_2} \leq \sigma_{\lambda_1}$ para todo $r \in [0, 1]$.

E ainda, se Λ está próximo de 1, então λ_* está próximo de zero. E se Λ aproxima de zero, então λ_* cresce, tendendo a infinito.

Uma outra constatação do programa computacional é que, escolhendo um intervalo adequado para o método de bisseção e uma λ inicial próximo ao λ_* , o programa converge em um tempo muito menor. Por exemplo, considerando $\Lambda = 0.5$, sabemos pela Tabela 7 que $\lambda_* \approx 49.4107$. Dessa forma, podemos fazer escolhas mais interessantes para os parâmetros de entrada:

Tabela 9

n_1	n_2	λ	k	$toler$	Λ	T	a	b	λ_*	$\lambda(T)$	$erro$
200	100	70	2	0.01	0.5	100	30	70	49.4092	49.4100	$7.9632e - 004$

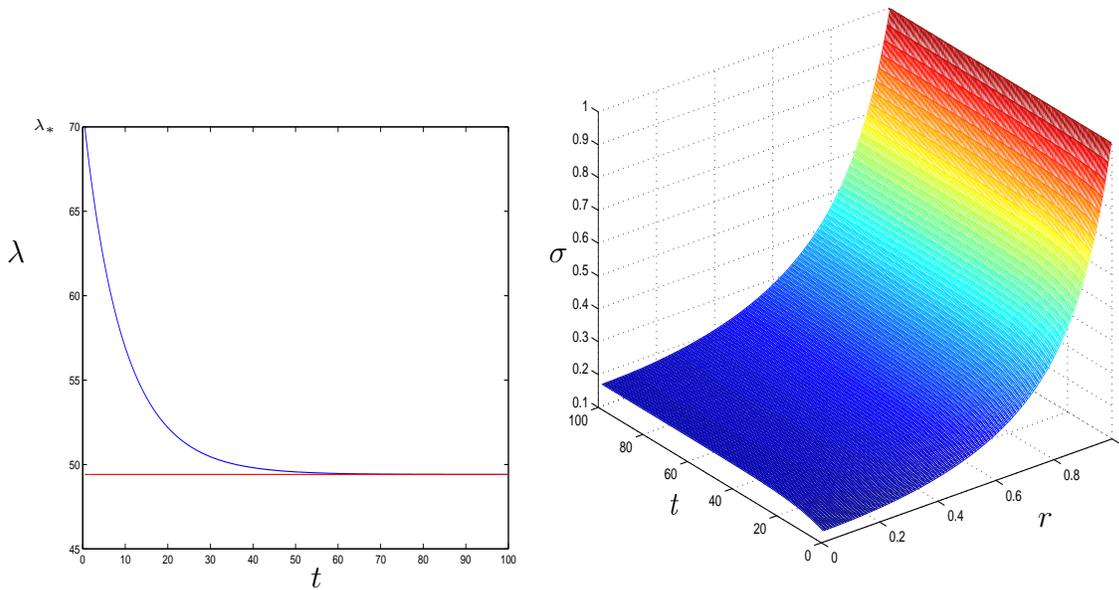


Gráfico correspondente a primeira linha da Tabela 9

Observe que consideramos o tempo nesse exemplo igual a 100, e obtivemos o erro igual a $7.9632e - 004$, enquanto que na Tabela 7 temos $T = 1000$ e o erro igual a 0.0021, mostrando assim a dependência com a escolha dos parâmetros de entrada a , b e λ .

Capítulo 4

Desdobramentos : O Modelo Necrótico

4.1 O Modelo Necrótico

O modelo necrótico assume que o tumor tem a forma de um anel esférico com fronteiras de raios $\rho(t) \leq R(t)$.

A parte necrótica, composta apenas por células mortas, encontra-se na região esférica limitada pelo raio interno $\rho(t)$. A região intermediária, em que $\rho(t) \leq |x| \leq R(t)$, é formada por células em proliferação, que recebem nutrientes não apenas por difusão, mas também por transferência via vasos capilares desenvolvidos pelo tumor (angiogênese).

Como todas as células da parte necrótica estão mortas, não existe absorção de nutrientes nesta região e, em sua borda, a concentração de nutrientes satisfaz $\sigma(\rho(t), t) = \sigma_{nec}$. A constante σ_{nec} é um valor crítico da concentração de nutrientes, no sentido de que as células do tumor não sobrevivem sob níveis de concentração de nutrientes inferiores a σ_{nec} . Assumimos que $\underline{\sigma} < \sigma_{nec} < \bar{\sigma}$, em que $\underline{\sigma}$ é a concentração de nutrientes de equilíbrio entre o consumo e produção, e $\bar{\sigma}$ é a concentração externa de nutrientes.

Além das variáveis e parâmetros do modelo não-necrótico, do parâmetro σ_{nec} e dos raios $\rho(t)$ e $R(t)$, o modelo necrótico possui ainda o parâmetro $\mu \geq 0$ que representa a taxa de perda do volume do tumor por necrose (falta de nutrientes).

O modelo necrótico descreve, para cada instante de tempo t , a evolução dos raios interno, $\rho(t)$, e externo, $R(t)$, do tumor. Assim, o modelo matemático é formulado como um problema em que duas partes da fronteira são móveis:

$$\begin{cases} \epsilon\sigma_t = \Delta\sigma - f(\sigma); & \rho(t) \leq |x| \leq R(t), & t > 0 \\ \sigma(x, t) \equiv \sigma_{nec}, & 0 \leq |x| \leq \rho(t), & t > 0 \\ \sigma(R(t), t) = \bar{\sigma}, & & t > 0 \\ \sigma(\rho(t), t) = \sigma_{nec} & & t > 0 \\ \sigma(x, 0) = \begin{cases} \sigma_0(x); & \rho(0) \leq |x| \leq R(0) \\ \sigma_{nec}; & 0 \leq |x| \leq \rho(0) \end{cases} \end{cases} \quad (4.1)$$

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{4}{3} \pi R^3(t) \right) = \int_{\rho(t) \leq |x| \leq R(t)} S(\sigma(x, t)) dx - \int_{B(0, \rho(t))} \mu dx. \quad (4.2)$$

Novamente consideraremos $\epsilon = 0$. Normalizando a fronteira exterior pela mudança de variáveis $x = yR(t)$, considerando $\sigma = \sigma(r, t)$ uma função que depende radialmente de y , isto é, $r = |y|$, e utilizando a mudança de variáveis por coordenadas esféricas na integral, reescrevemos o modelo matemático na seguinte forma, em que $\tilde{\rho}(t) := \frac{\rho(t)}{R(t)} \in (0, 1)$ e $\lambda(t) := R^2(t)$:

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \sigma}{\partial r} \right) = \lambda(t) f(\sigma), & \tilde{\rho}(t) \leq |x| \leq 1 & t > 0 \\ \sigma(1, t) = \bar{\sigma}, & & t > 0 \\ \sigma(\tilde{\rho}(t), t) = \sigma_{nec} \\ \sigma(r, 0) = \begin{cases} \sigma_0(r); & \tilde{\rho}(0) \leq r \leq 1 \\ \sigma_{nec}; & 0 \leq r \leq \tilde{\rho}(0) \end{cases} \end{cases} \quad (4.3)$$

e

$$\lambda'(t) = 2\lambda(t) \left[\int_{\tilde{\rho}(t)}^1 S(\sigma(r, t)) r^2 dr - \frac{\mu}{3} \tilde{\rho}^3(t) \right] \quad (4.4)$$

Observamos que o problema, nessa nova formulação, possui apenas uma fronteira móvel, nominalmente, $\tilde{\rho}(t)$, e que as soluções estacionárias são aquelas em que $\lambda(t)$ e $\tilde{\rho}(t)$ se estabilizam em valores constantes λ_* e $\tilde{\rho}_*$, respectivamente.

Em termos das variáveis originais, isto quer dizer que os raios $R(t)$ e $\rho(t)$ se estabilizam nos valores constantes $\sqrt{\lambda_*}$ e $\tilde{\rho}_* \sqrt{\lambda_*}$, respectivamente, uma vez que $\lambda(t) = R^2(t)$ e $\rho(t) = \tilde{\rho}(t)R(t)$.

Espera-se, portanto, como no modelo não-necrótico, que essas soluções sejam obtidas como estados assintóticos de soluções de (4.3) e (4.4) quando $t \rightarrow \infty$.

Neste capítulo desenvolveremos resultados relativos às soluções estacionárias, somente. Seguiremos Bueno, Ercole e Zumpano [2]. Pretendemos, como desdobramento

deste trabalho, tratar, no futuro, a estabilidade dessas soluções em relação ao modelo quasi-estacionário, o comportamento assintótico das soluções quasi-estacionárias, bem como as implementações numéricas correspondentes.

Eliminando a dependência de t em (4.3) e (4.4) e suprimindo o t da notação de $\tilde{\rho}$ obtemos o seguinte problema, que determina as soluções estacionárias para o modelo necrótico:

$$\begin{cases} (r^2\sigma')' = \lambda r^2 f(\sigma), & \rho < r < 1, \rho \in (0, 1] \\ \sigma'(\rho) = 0, \sigma(\rho) = \sigma_{nec}, \sigma(1) = \bar{\sigma} \end{cases} \quad (4.5)$$

$$\int_{\rho}^1 S(\sigma(r))r^2 = \frac{\mu}{3}\rho^3 \quad (4.6)$$

Obs. 4.1. *A rigor, a equação integral para a solução estacionária seria*

$$\lambda \left[\int_{\rho}^1 S(\sigma(r))r^2 - \frac{\mu}{3}\rho^3 \right] = 0$$

Essa equação é satisfeita por $\lambda = 0$. Mas, ao contrário do caso não-necrótico, esse valor de λ não produz solução estacionária para o modelo necrótico, uma vez que isto implicaria em $\sigma \equiv \sigma_{nec} = \bar{\sigma}$.

Assumindo que a taxa de absorção f seja uma função tal que $f' \geq 0$ em $[\underline{\sigma}, \bar{\sigma}]$ e que f se anula somente em $\underline{\sigma}$, temos os seguintes resultados similares aos do caso não-necrótico (enunciados no Capítulo 1 e provados no Apêndice B), com demonstrações análogas. (Observamos que as funções constantes $\underline{\sigma}$ e $\bar{\sigma}$ continuam sendo sub e super soluções para (4.7) no intervalo $[\rho, 1]$).

Proposição 4. *Suponha que f seja tal que $f' \geq 0$ em $[\underline{\sigma}, \bar{\sigma}]$, que $f(\sigma) > 0$ se $\sigma \in [\underline{\sigma}, \bar{\sigma})$. Para cada $\lambda \geq 0$ e cada $0 \leq \rho < 1$ existe exatamente uma solução $\sigma_{\lambda} \in C^2([\rho, 1], \mathbb{R})$ de*

$$\begin{cases} (r^2\sigma')' = \lambda r^2 f(\sigma) \\ \sigma'(\rho) = 0; \quad \sigma(1) = \bar{\sigma} \end{cases} \quad (4.7)$$

que satisfaz

$$\underline{\sigma} < \sigma_{\lambda}(r) \leq \bar{\sigma} \quad \forall r \in [\rho, 1].$$

Mais ainda,

(i) σ_{λ} é uma função estritamente crescente

(ii) σ_λ é estritamente convexa e

$$\sigma_\lambda''(r) \geq \frac{\sigma_\lambda'(r)}{r} > 0 \quad \forall r \in [\rho, 1].$$

(iii) Para $0 \leq \lambda_1 \leq \lambda_2$, então $\sigma_{\lambda_2}(r) \leq \sigma_{\lambda_1}(r) \quad \forall r \in [\rho, 1]$.

(iv) A aplicação $\lambda \in [0, \infty) \rightarrow \sigma_\lambda \in C([0, 1], \mathbb{R})$ é Lipschitz contínua com constante $K = f(\bar{\sigma})$, isto é:

$$\|\sigma_{\lambda_2} - \sigma_{\lambda_1}\| \leq K|\lambda_2 - \lambda_1|, \quad \forall 0 \leq \lambda_1 \leq \lambda_2.$$

(v) $\lim_{\lambda \rightarrow \infty} \sigma_\lambda(r) = \underline{\sigma}$ pontualmente em $[\rho, 1)$ e uniformemente em intervalos fechados contidos em $[\rho, 1)$.

Provaremos agora um teorema de existência e unicidade de solução para o problema (4.5).

Teorema 6. Para cada $\rho \in [0, 1)$, existe um único λ_ρ e uma única função $\sigma_\rho = \sigma_{\lambda_\rho} \in C^1[0, 1] \cap C^\infty[0, \rho] \cap C^2([\rho, 1])$ tal que $\sigma_\rho(r) = \sigma_{nec}$ para todo $r \in [0, \rho]$ e

$$\begin{cases} (r^2 \sigma_\rho')' = \lambda_\rho r^2 f(\sigma_\rho), & \rho < r < 1 \\ \sigma_\rho'(\rho) = 0, \quad \sigma_\rho(1) = \bar{\sigma} \end{cases} \quad (4.8)$$

E ainda,

(i) $\rho \rightarrow \sigma_\rho$ é não-crescente:

$$0 \leq \rho_1 < \rho_2 \Rightarrow \sigma_{\rho_1}(r) \geq \sigma_{\rho_2}(r) \quad \forall r \in [\rho, 1];$$

(ii) As aplicações $\rho \in [0, 1) \rightarrow \sigma_\rho \in C[0, 1]$ e $\rho \in [0, 1) \rightarrow \lambda_\rho \in (0, \infty)$ são contínuas;

(iii) $\rho \rightarrow \lambda_\rho$ é crescente e $\lim_{\rho \rightarrow 1^-} \lambda_\rho = \infty$.

Demonstração: Como σ_λ é não-crescente com o parâmetro λ , coincide com a função constante $\bar{\sigma}$ se $\lambda = 0$ e tende a $\underline{\sigma}$ quando $\lambda \rightarrow \infty$, temos que o valor σ_{nec} é atingido por pelo menos uma função σ_λ , já que $\underline{\sigma} < \sigma_{nec} < \bar{\sigma}$. Denotemos um tal valor de λ por λ_ρ e a correspondente função σ_λ por σ_ρ . Dessa forma, a função σ_ρ satisfaz (4.8) e é tal que $\sigma_\rho(\rho) = \sigma_{nec}$. Naturalmente, podemos estendê-la como constante ($= \sigma_{nec}$) a todo intervalo $[0, \rho]$, de modo que ela tenha contato C^1 em $r = \rho$. A fim de garantirmos a boa definição da aplicação $\rho \rightarrow \lambda_\rho$, devemos provar a unicidade de λ_ρ .

Suponhamos, então, que para um $\rho \in [0, 1)$ fixo, existam λ_1 e λ_2 tal que $\sigma_{\lambda_1}(\rho) = \sigma_{\lambda_2}(\rho) = \sigma_{nec}$. Defina $w = \sigma_{\lambda_2} - \sigma_{\lambda_1}$. Temos que w satisfaz:

$$\begin{cases} (r^2 w')' = r^2(\lambda_2 f(\sigma_{\lambda_2}) - \lambda_1 f(\sigma_{\lambda_1})); & \rho \leq r \leq 1 \\ w'(\rho) = 0, \quad w(\rho) = 0, \quad w(1) = 0 \end{cases} \quad (4.9)$$

Assim, tomando

$$h(r) = r^2(\lambda_2 - \lambda_1)f(\sigma_{\lambda_2})$$

e

$$g(r) = r^2\lambda_1 \int_0^1 f'(\xi\sigma_{\lambda_2} + (1-\xi)\sigma_{\lambda_1})d\xi \geq 0$$

podemos escrever

$$(r^2w')' = h(r) + g(r)w.$$

Segue-se, então, do Teorema 8 (Apêndice A) que $w \leq 0$. Por outro lado, podemos utilizar os mesmos argumentos e concluir que $-w \leq 0$. Daí, $w \equiv 0$. Conseqüentemente, $\sigma_{\lambda_2} = \sigma_{\lambda_1}$ e, portanto, $\lambda_2 = \lambda_1$.

Mostraremos assim, a existência de um única função $\sigma_\rho \in C^1[0, 1] \cap C^\infty[0, \rho] \cap C^2([\rho, 1])$ que é constante em $[0, \rho]$ e satisfaz (4.8). Devido à monotonicidade dessa função, temos que $\sigma_{nec} \leq \sigma_\rho \leq \bar{\sigma}$. Verifiquemos as outras afirmações.

(i) Suponhamos que $0 < \rho_1 < \rho_2$ e denotemos σ_{ρ_i} por σ_i , λ_{ρ_i} por λ_i e, $f(\sigma_{\rho_i})$ por f_i . Seja, então, $w = \sigma_2 - \sigma_1$. Temos que w satisfaz:

$$\begin{cases} (r^2w')' = r^2(\lambda_2f_2 - \lambda_1f_1) \\ w'(\rho) = 0, w(1) = 0 \end{cases} \quad (4.10)$$

ou seja,

$$\begin{cases} (r^2w')' = r^2[(\lambda_2 - \lambda_1)f_2 + \lambda_1(f_2 - f_1)] \\ w'(\rho) = 0, w(1) = 0 \end{cases} \quad (4.11)$$

isto é,

$$\begin{cases} (r^2w')' = r^2[(\lambda_2 - \lambda_1)f_2 + \lambda_1 \int_0^1 f'(\xi\sigma_2 + (1-\xi)\sigma_1)d\xi] \\ w'(\rho) = 0, w(1) = 0. \end{cases} \quad (4.12)$$

Definindo

$$g(r) = r^2(\lambda_2 - \lambda_1)f_2(r),$$

$$h(r) = r^2\lambda_1 \int_0^1 f'(\xi\sigma_2(r) + (1-\xi)\sigma_1(r))d\xi \geq 0$$

e aplicando o Teorema 8 do Apêndice A, encontramos que $w \leq 0$, de onde decorre que $\sigma_2(r) \leq \sigma_1(r) \forall r \in [\rho, 1)$.

(ii) Seja $\rho_n \rightarrow \rho \in (0, 1)$. Denote $\sigma_{\rho_n} := \sigma_n$ e $\lambda_{\rho_n} := \lambda_n$. Devemos verificar que σ_n converge uniformemente para σ_ρ ($\sigma_n \rightrightarrows \sigma_\rho$) e $\lambda_n \rightarrow \lambda_\rho$. Sabemos que

$$\sigma_n(r) = \begin{cases} \sigma_{nec}, & 0 \leq r \leq \rho_n \\ \bar{\sigma} - \lambda_n \int_r^1 \frac{1}{\theta^2} \int_{\rho_n}^{\theta} s^2 f(\sigma_n(s)) ds d\theta, & \rho_n \leq r \leq 1 \end{cases} \quad (4.13)$$

com

$$\sigma_{nec} := \bar{\sigma} - \lambda_n \int_{\rho_n}^1 \frac{1}{\theta^2} \int_{\rho_n}^{\theta} s^2 f(\sigma_n(s)) ds d\theta$$

e ainda

$$\sigma'_n(r) = \begin{cases} 0, & 0 \leq r \leq \rho_n \\ \frac{\lambda_n}{r^2} \int_{\rho_n}^r s^2 f(\sigma_n(s)) ds, & \rho_n \leq r \leq 1 \end{cases} \quad (4.14)$$

Já temos que σ_n e σ'_n são uniformemente limitadas. λ_n também é uma seqüência limitada. De fato,

$$\lambda_n = \frac{\bar{\sigma} - \sigma_{nec}}{\int_{\rho_n}^1 \frac{1}{\theta^2} \int_{\rho_n}^{\theta} s^2 f(\sigma_n(s)) ds d\theta}.$$

Dessa forma,

$$\frac{\bar{\sigma} - \sigma_{nec}}{f(\bar{\sigma}) \int_{\rho_n}^1 \frac{1}{\theta^2} \int_{\rho_n}^{\theta} s^2 ds d\theta} \leq \lambda_n \leq \frac{\bar{\sigma} - \sigma_{nec}}{f(\sigma_{nec}) \int_{\rho_n}^1 \frac{1}{\theta^2} \int_{\rho_n}^{\theta} s^2 ds d\theta}$$

ou seja,

$$\frac{6(\bar{\sigma} - \sigma_{nec})}{f(\bar{\sigma})(2\rho_n + 1)(\rho_n - 1)^2} \leq \lambda_n \leq \frac{6(\bar{\sigma} - \sigma_{nec})}{f(\sigma_{nec})(2\rho_n + 1)(\rho_n - 1)^2}. \quad (4.15)$$

Das limitações de λ_n , σ_n e σ'_n segue-se que λ_n e σ_n possuem subsequências convergentes, sendo que a convergência de σ_n é uniforme, pelo Teorema de Arzelá-Ascoli. Vamos denotar as subsequências ainda por λ_n e σ_n e os correspondentes limites por λ e σ , respectivamente. Queremos provar que $\lambda = \lambda_\rho$ e $\sigma = \sigma_\rho$.

Definindo $H_n(\theta)$ por:

$$H_n(\theta) = \begin{cases} 0 & \text{se } 0 \leq \theta \leq \rho_n \\ 1 & \text{se } \rho_n \leq \theta \leq 1, \end{cases} \quad (4.16)$$

temos que

$$\sigma_n(r) = \bar{\sigma} - \lambda_n \int_r^1 H_n(\theta) \frac{1}{\theta^2} \int_{\rho_n}^{\theta} s^2 f(\sigma_n(s)) ds d\theta, \quad \forall r \in [0, 1].$$

Observamos que $H_n(\theta) \frac{1}{\theta^2} \int_{\rho_n}^{\theta} s^2 f(\sigma_n(s)) ds$ é uma seqüência limitada. De fato,

$$0 \leq H_n(\theta) \frac{1}{\theta^2} \int_{\rho_n}^{\theta} s^2 f(\sigma_n(s)) ds \leq \frac{f(\bar{\sigma})}{\theta^2} \int_{\rho_n}^{\theta} s^2 ds = f(\bar{\sigma}) \left(\frac{\theta}{3} - \frac{\rho_n^3}{3\theta^2} \right)$$

E ainda,

$$\lim H_n(\theta) = H(\theta) := \begin{cases} 0 & \text{se } 0 \leq \theta \leq \rho \\ 1 & \text{se } \rho \leq \theta \leq 1 \end{cases} \quad (4.17)$$

A convergência uniforme $\sigma_n \rightrightarrows \sigma$ implica na seguinte convergência pontual:

$$\lim_n \frac{1}{\theta^2} \int_{\rho_n}^{\theta} s^2 f(\sigma_n(s)) ds = \frac{1}{\theta^2} \int_{\rho}^{\theta} s^2 f(\sigma(s)) ds.$$

De fato,

$$\begin{aligned} \lim_n \frac{1}{\theta^2} \int_{\rho_n}^{\theta} s^2 f(\sigma_n(s)) ds &= \lim_n \frac{1}{\theta^2} \int_{\rho_n}^{\rho} s^2 f(\sigma_n(s)) ds + \lim_n \frac{1}{\theta^2} \int_{\rho}^{\theta} s^2 f(\sigma_n(s)) ds \\ &= 0 + \frac{1}{\theta^2} \int_{\rho}^{\theta} s^2 f(\sigma(s)) ds, \end{aligned} \quad (4.18)$$

uma vez que

$$\lim \frac{1}{\theta^2} \left| \int_{\rho_n}^{\rho} s^2 f(\sigma_n(s)) ds \right| \leq \lim f(\bar{\sigma}) \frac{1}{\theta^2} \int_{\rho_n}^{\rho} s^2 ds = 0.$$

Portanto, segue-se do Teorema da Convergência Dominada que

$$\sigma(r) = \lim \sigma_n(r) = \bar{\sigma} - \lambda \int_r^1 H(\theta) \frac{1}{\theta^2} \int_{\rho}^{\theta} s^2 f(\sigma(s)) ds d\theta$$

ou seja,

$$\sigma(r) = \begin{cases} \sigma(\rho); & \text{se } 0 \leq r \leq \rho \\ \bar{\sigma} - \lambda \int_r^1 \frac{1}{\theta^2} \int_{\rho}^{\theta} s^2 f(\sigma(s)) ds d\theta; & \text{se } \rho \leq r \leq 1 \end{cases} \quad (4.19)$$

E, como $\sigma_n(\rho_n) = \sigma_{nec}$, temos ainda

$$\begin{aligned} \sigma_{nec} &= \lim \left[\bar{\sigma} - \lambda_n \int_{\rho_n}^1 H_n(\theta) \frac{1}{\theta^2} \int_{\rho_n}^{\theta} s^2 f(\sigma_n(s)) ds d\theta \right] \\ &= \bar{\sigma} - \lambda \int_{\rho}^1 \frac{1}{\theta^2} \int_{\rho}^{\theta} s^2 f(\sigma(s)) ds d\theta = \sigma(\rho). \end{aligned} \quad (4.20)$$

Dessa forma, podemos concluir que σ satisfaz

$$\begin{cases} (r^2 \sigma')' = \lambda r^2 f(\sigma), & \rho < r < 1 \\ \sigma'(\rho) = 0, \sigma(\rho) = \sigma_{nec}, \sigma(1) = \bar{\sigma}. \end{cases} \quad (4.21)$$

Como já vimos, essas condições são unicamente satisfeitas por λ_ρ e σ_ρ . Logo, $\lambda = \lambda_\rho$ e $\sigma = \sigma_\rho$. Este fato conclui a demonstração de (ii), pois mostra que, independentemente das subsequências tomadas, os limites resultantes são sempre os mesmos: λ_ρ e σ_ρ .

(iii) Seja $\rho_1 < \rho_2$. Denotando λ_{ρ_i} por λ_i e $\sigma_{\lambda_{\rho_i}}$ por σ_i , suponhamos, por absurdo, que $\lambda_1 > \lambda_2$. Então, a função $w = \lambda_1 - \lambda_2$ satisfaz

$$(r^2 w')' = \phi(r) + h(r)w,$$

em que $\phi = r^2(\lambda_1 - \lambda_2)f(\sigma_1) > 0$ e

$$h(r) = r^2 \lambda_2 \int_0^1 f'(\xi \sigma_1 + (1 - \xi)\sigma_2) d\xi \geq 0.$$

Uma vez que $w'(\rho_2) = \sigma'_1(\rho_2) - \sigma'_2(\rho_2) = \sigma'_1(\rho_2) \geq 0$ e $w(1) = 0$, segue-se do Lema 4 que $w \leq 0$ em $[\rho_2, 1]$. Mas isso é um absurdo, pois

$$w(\rho_2) = \sigma_1(\rho_2) - \sigma_2(\rho_2) > \sigma_1(\rho_1) - \sigma_{nec} = 0.$$

Portanto, $\lambda_1 \leq \lambda_2$.

Para completar a prova da afirmação recorreremos a uma das estimativas (4.15) aplicada a λ_ρ . Temos

$$\lambda_\rho \geq \frac{6(\bar{\sigma} - \sigma_{nec})}{f(\bar{\sigma})(2\rho_n + 1)(\rho_n - 1)^2},$$

de onde obtemos $\lim_{\rho \rightarrow 1^-} \lambda_\rho = \infty$. ■

Obs. 4.2. Quando $\rho = 0$, denotaremos λ_ρ por λ_{nec} e a solução correspondente σ_ρ por $\sigma_{\lambda_{nec}}$. Assim,

$$\begin{cases} (r^2 \sigma'_{\lambda_{nec}})' = \lambda_{nec} r^2 f(\sigma_{\lambda_{nec}}), & 0 < r < 1 \\ \sigma'_{\lambda_{nec}}(0) = 0, \sigma_{\lambda_{nec}}(0) = \sigma_{nec}, \sigma_{\lambda_{nec}}(1) = \bar{\sigma}. \end{cases} \quad (4.22)$$

Em direção à obtenção da solução estacionária para o modelo necrótico definimos a integral

$$J(\rho) = \int_\rho^1 S(\sigma_\rho(r)) r^2 dr - \frac{\mu}{3} \rho^3; \quad \rho \in [0, 1).$$

Mostraremos que o modelo necrótico carrega informações do modelo não-necrótico. Para isso, assumiremos que a taxa de proliferação $S(\sigma)$ seja contínua e não-decrescente com relação a concentração σ . Com essas hipóteses temos que J é uma função contínua e decrescente.

Além disso, $\lim_{\rho \rightarrow 1^-} J(\rho) = -\frac{\mu}{3} < 0$ e $J(0) = \int_0^1 S(\sigma_{\lambda_{nec}}) r^2 dr = I(\lambda_{nec})$.

Portanto, uma condição suficiente para que o problema (4.5)-(4.6) possua uma solução (ρ, σ_ρ) com $0 < \rho < 1$ é $I(\lambda_{nec}) > 0$. Essa condição é, também, necessária. De fato, se $J(\rho) = 0$ para algum $\rho \in (0, 1)$, então $I(\lambda_{nec}) = J(0) > J(\rho) = 0$.

Teorema 7. *Suponha que (σ_*, λ_*) seja a solução não trivial do modelo não-necrótico. Então existe uma única solução do modelo necrótico se, e somente se, $\sigma_{nec} > \sigma_*(0)$.*

Demonstração: Se $\sigma_{nec} > \sigma_*(0)$ então, como $\sigma_{nec} = \sigma_{\lambda_{nec}}(0) > \sigma_*(0)$, temos $\lambda_{nec} < \lambda_*$. Conseqüentemente, $I(\lambda_{nec}) > I(\lambda_*) = 0$. Inversamente, se $I(\lambda_*) = I(\lambda_{nec}) > 0$, então $\lambda_{nec} < \lambda_*$ e, assim, $\sigma_{\lambda_{nec}} > \sigma_{\lambda_*}$. ■

Proposição 5. *Suponha que $S(\underline{\sigma}) < 0 < S(\bar{\sigma})$. Seja $\tilde{\sigma}$ o zero da função S . Se $\sigma_{nec} \geq \tilde{\sigma}$, então existe uma única solução para o modelo necrótico.*

Demonstração: Já demonstramos que existe um único (σ_*, λ_*) solução do modelo não-necrótico. Da desigualdade $S(\underline{\sigma}) < 0 < S(\bar{\sigma})$, segue-se que $S(\sigma) \geq 0$ para todo $\sigma \in [\tilde{\sigma}, \bar{\sigma}]$. Dessa forma, temos $I(\lambda) > 0$ para todo λ tal que $\sigma_\lambda(0) \geq \tilde{\sigma}$, donde concluímos que $I(\lambda_{nec}) > 0$. ■

Capítulo 5

Conclusão

Neste trabalho, demonstramos vários resultados sugeridos pelos artigos. Iremos explicitar agora o que foi feito de novo, ou seja, o que não se encontra nos artigos.

A parte inovadora da dissertação é a implementação do modelo não-necrótico, tanto no caso estacionário quanto o caso quasi-estacionário.

Utilizamos, para o caso estacionário, o método de sub- e super-soluções acoplado com o método de diferenças finitas e o método da bisseção para conseguirmos construir a implementação.

Já para o caso quasi-estacionário, trabalhamos com uma seqüência em especial, desenvolvida na dissertação, que definimos construindo uma malha na variável tempo.

Com as implementações foi possível verificar tanto as propriedades das soluções demonstradas na dissertação como tendências.

Capítulo 6

Apêndice

6.1 Apêndice A: Princípio do Máximo

Mostraremos aqui algumas formulações do princípio do máximo, que utilizamos na dissertação.

Lema 4 (Princípio do Máximo). *Suponha que $\sigma \in C^2([a, b], \mathbb{R})$ satisfaça*

$$(r^2\sigma')' = \phi(r) + h(r)\sigma,$$

em que ϕ e h são funções contínuas, com $h \geq 0$ em $[a, b]$. Se $\sigma(b) \leq 0$, $\phi \geq 0$ e $\sigma'(a) \geq 0$ em $[a, b]$, então $\max_{[a,b]} \sigma \leq 0$.

Demonstração: Suponhamos que $\max_{r \in [a,b]} \sigma(r) > 0$. Se esse máximo for atingido em um ponto $r_0 \in (a, b)$, então $\sigma'(r_0) = 0$; se for atingido em $r_0 = a$, então $\sigma'(r_0) \leq 0$. Como, por hipótese, $\sigma'(a) \geq 0$, temos, em qualquer caso, que $\sigma(r_0) > 0$ e $\sigma'(r_0) = 0$. Ainda temos que $\sigma(b) \leq 0$. Assim, o Teorema do Valor Intermediário garante que existe $r_1 \in (r_0, b]$ tal que $\sigma(r_1) = 0$ e $\sigma(r) \geq 0$ para todo $r \in [r_0, r_1]$. Integrando a desigualdade $(r^2\sigma')' \geq h(r)\sigma$ de r_0 a $r \in [r_0, r_1]$, obtemos:

$$r^2\sigma'(r) \geq r_0^2\sigma'(r_0) + \int_{r_0}^r h(s)\sigma(s)ds \geq 0.$$

Logo, $\sigma'(r) \geq 0$ para todo $r \in [r_0, r_1]$. Dessa forma temos que σ é não-decrescente neste intervalo, donde segue-se que $0 = \sigma(r_1) \geq \sigma(r_0) > 0$, o que é um absurdo. ■

Teorema 8. *Suponhamos que $u \in C^2([0, 1]; \mathbb{R})$ satisfaça*

$$\begin{cases} (r^2u')' = r^2[h(r)u + g(r)] \\ u'(0) = 0, \quad u(1) = 0, \end{cases} \quad (6.1)$$

em que g e h são funções contínuas, com $h \geq 0$ em $[0, 1]$. Então

$$\|u\|_\infty \leq \|g\|_\infty.$$

Além disso, se $g \geq 0$ em $[0, 1]$, então $\max_{[0,1]} u \leq 0$.

Demonstração: Defina o operador $Iu := (r^2u')' - r^2hu$. Temos, por hipótese, que $Iu = r^2g$. Seja $w(r) := 1 - r$, para $0 \leq r \leq 1$. Dessa forma, $(r^2w')' = -2r$ com $0 < w \leq 1$. Seja g^- a função definida por:

$$g^-(r) = \begin{cases} 0; & \text{se } g(r) \geq 0 \\ -g(r); & \text{se } g(r) \leq 0. \end{cases}$$

Defina $k := \|g^-\|_\infty$ e $v := kw \geq 0$. Então,

$$I(u - v) = Iu - Iv = r^2g - Iv = r^2g + 2kr + r^2hkw \geq r^2g + 2kr \geq 0,$$

uma vez que $0 \leq r^2 \leq 2r$ e $k \geq -g$.

Concluimos que $I(u - v) \geq 0$. Como $(u - v)'(0) = -v'(0) = k \geq 0$ e $(u - v)(1) = -kw(1) = 0$, segue-se do Lema anterior que $u - v \leq 0$ ou seja, que

$$u \leq kw \leq k = \|g^-\|_\infty \leq \|g\|_\infty.$$

Portanto, se $g \geq 0$, então $g^- \equiv 0$ e $u \leq 0$ em $[0, 1]$, reobtendo, assim, o resultado do Lema anterior. ■

6.2 Apêndice B: Demonstrações do Capítulo 1

Neste apêndice, provaremos os resultados enunciados no Capítulo 1.

Lema 1 Seja f uma função contínua. A função $\sigma \in C^2([0, 1])$ é uma solução para (1.3) se, e somente se, $\sigma \in C^0([0, 1])$ satisfizer a equação integral

$$\sigma(r) = \alpha - \int_r^1 \frac{1}{p(t)} \int_0^t q(s) f(\sigma(s)) ds dt, \quad r \in [0, 1].$$

Demonstração: Suponhamos que $\sigma \in C^2([0, 1])$ seja solução de (1.3). Então, integrando $(p\sigma)' = q(r)f(\sigma)$ e usando $\sigma'(0) = 0$, obtemos:

$$p(r)\sigma'(r) = \int_0^r q(s) f(\sigma(s)) ds.$$

A integral existe, pois $q(s)f(\sigma)$ é contínua em $[0, 1]$.

Uma vez que $\sigma(1) = \alpha$, uma nova integração nos fornece, para todo $r \in [0, 1]$,

$$\sigma(r) = \alpha - \int_r^1 \frac{1}{p(t)} \int_0^t q(s) f(\sigma(s)) ds dt.$$

Novamente temos que a integral na variável t existe, pois o integrando é contínuo em $[0, 1]$. Como σ é contínua em $[0, 1]$, a expressão integral também é válida quando $r = 0$, o que mostra a equação integral.

Reciprocamente, se a equação integral for satisfeita, verificamos imediatamente que $\sigma(1) = \alpha$.

Suponhamos que $p(r) = 0$ se, e somente se, $r = 0$. Defina a função

$$G(r) = \frac{1}{p(r)} \int_0^r q(s) f(\sigma(s)) ds.$$

Pelas nossas hipóteses, G é uma função contínua em $[0, 1)$. Seja $M = \sup_{s \in [0, 1]} f(\sigma(s))$.

A hipótese (H2) garante que

$$\lim_{r \rightarrow 0} |G(r)| \leq M \lim_{r \rightarrow 0} \frac{1}{p(r)} \int_0^r q(s) ds = 0.$$

Portanto a regra de L'Hopital e o Teorema Fundamental do Cálculo nos permitem concluir que:

$$\sigma'(0) = \lim_{\epsilon \rightarrow 0^+} \frac{G(\xi) - G(0)}{\xi} = \lim_{\epsilon \rightarrow 0^+} \frac{\int_0^\xi G(t)dt}{\xi} = \lim_{\epsilon \rightarrow 0^+} G(\xi) = 0.$$

Assim, mostramos que $\sigma \in C^1([0, 1])$ satisfaz $\sigma'(0) = 0$.

Dessa forma, temos

$$p(r)\sigma'(r) = \int_0^r q(s)f(\sigma(s))ds.$$

Como o integrando é contínuo em $[0, 1]$, o Teorema Fundamental do Cálculo garante que $p(r)\sigma'(r)$ é derivável nesse intervalo. Derivando, verificamos que σ satisfaz a equação (1.3). ■

Obs. 6.1. *Seja f uma função lipschitziana com constante k . Isso implica que $f(\sigma) - k\sigma$ é uma função não-crescente.*

De fato, suponhamos que $\sigma_2 < \sigma_1$.

Dessa forma,

$$f(\sigma_1) - f(\sigma_2) \leq k(\sigma_1 - \sigma_2)$$

ou seja,

$$f(\sigma_1) - k\sigma_1 \leq f(\sigma_2) - k\sigma_2$$

Lema 5. *Suponha que f seja uma função de Lipschitz em $[0, \alpha]$. Sejam $\underline{\sigma}(r) \leq \bar{\sigma}(r)$ sub- e super-solução do problema (1.6), respectivamente, satisfazendo $\underline{\sigma}'(0) = 0 = \bar{\sigma}'(0)$. Se definirmos $\underline{\sigma}_0 = \underline{\sigma}$, $\bar{\sigma}_0 = \bar{\sigma}$ e, para todo $n \in \mathbb{N}^*$, $\underline{\sigma}_n$ e $\bar{\sigma}_n$, respectivamente, como as únicas soluções dos problemas lineares*

$$\begin{cases} L\underline{\sigma}_n - kq(r)\underline{\sigma}_n = q(r)f(\underline{\sigma}_{n-1}) - kq(r)\underline{\sigma}_{n-1} \\ \underline{\sigma}'_n(0) = 0, \underline{\sigma}_n(1) = \alpha \end{cases} \quad (6.2)$$

e

$$\begin{cases} L\bar{\sigma}_n - kq(r)\bar{\sigma}_n = q(r)f(\bar{\sigma}_{n-1}) - kq(r)\bar{\sigma}_{n-1} \\ \bar{\sigma}'_n(0) = 0, \bar{\sigma}_n(1) = \alpha \end{cases} \quad (6.3)$$

então

$$\underline{\sigma} = \underline{\sigma}_0 \leq \underline{\sigma}_1 \leq \dots \leq \underline{\sigma}_n \leq \dots \leq \bar{\sigma}_n \leq \dots \leq \bar{\sigma}_1 \leq \bar{\sigma}_0 = \bar{\sigma}$$

Além disso, se σ for solução do problema (1.2) tal que $\underline{\sigma} \leq \sigma \leq \bar{\sigma}$, então

$$\underline{\sigma}_n \leq \sigma \leq \bar{\sigma}_n, n \in \mathbb{N}.$$

Demonstração: Provaremos primeiramente, por indução, que $\underline{\sigma}_{n-1} \leq \underline{\sigma}_n$, $n \in \mathbb{N}^*$.

Se $n = 1$, seja $w = \underline{\sigma} - \underline{\sigma}_1$. Então

$$Lw = L\underline{\sigma} - L\underline{\sigma}_1 \geq kq(r)[\underline{\sigma} - \underline{\sigma}_1] = kq(r)w.$$

As condições de fronteira satisfeitas por $\underline{\sigma}$ e $\underline{\sigma}_1$ garantem que

$$w'(0) = 0 \text{ e } w(1) \leq 0$$

Uma vez que $kq(r) > 0$, decorre do princípio do máximo que $w(r) \leq 0$ para todo $r \in [0, 1]$, ou seja, $\underline{\sigma} \leq \underline{\sigma}_1$.

Suponhamos, por hipótese de indução, que $\underline{\sigma} \leq \underline{\sigma}_1 \leq \dots \leq \underline{\sigma}_{n-2} \leq \underline{\sigma}_{n-1}$. Queremos provar que $\underline{\sigma}_{n-1} \leq \underline{\sigma}_n$.

Para isso, seja $w = \underline{\sigma}_{n-1} - \underline{\sigma}_n$. Então

$$Lw = L\underline{\sigma}_{n-1} - L\underline{\sigma}_n,$$

ou seja,

$$Lw = q(r)f(\underline{\sigma}_{n-2}) - kq(r)\underline{\sigma}_{n-2} + kq(r)\underline{\sigma}_{n-1} - [kq(r)\underline{\sigma}_n + q(r)f(\underline{\sigma}_{n-1}) - kq(r)\underline{\sigma}_{n-1}]. \quad (6.4)$$

Dessa maneira, temos

$$Lw = q(r)[(f(\underline{\sigma}_{n-2}) - k\underline{\sigma}_{n-2}) - (f(\underline{\sigma}_{n-1}) - k\underline{\sigma}_{n-1}) + kw] \quad (6.5)$$

e, assim, podemos concluir que

$$Lw \geq q(r)kw.$$

(Essa desigualdade decorre do fato que $f(x) - kx$ ser uma função decrescente e $\underline{\sigma}_{n-2} \leq \underline{\sigma}_{n-1}$, que é nossa hipótese de indução.)

E, ainda, temos que $w'(0) = 0$, $w(1) = 0$. Assim, pelo princípio do máximo, podemos concluir que $w \leq 0$, donde segue-se que

$$\underline{\sigma}_{n-1} \leq \underline{\sigma}_n \quad \forall n = \mathbb{N}^*.$$

De maneira análoga concluimos que $(\bar{\sigma}_n)$ satisfaz $\bar{\sigma}_n \leq \bar{\sigma}_{n-1}$ para $n = 1, 2, \dots$

Vamos mostrar agora que

$$\underline{\sigma}_n \leq \bar{\sigma}_n \text{ para todo } n = \mathbb{N}^*. \quad (6.6)$$

Se $n = 0$, temos que $\underline{\sigma} \leq \bar{\sigma}$ é verdadeiro por hipótese. Suponhamos, por hipótese de indução, que $\underline{\sigma}_{n-1} \leq \bar{\sigma}_{n-1}$. Queremos provar que $\underline{\sigma}_n \leq \bar{\sigma}_n$.

Para isso, definindo $w = \underline{\sigma}_n - \bar{\sigma}_n$, temos

$$Lw = L\underline{\sigma}_n - L\bar{\sigma}_n,$$

ou seja,

$$Lw = q(r)f(\underline{\sigma}_{n-1}) - kq(r)\underline{\sigma}_{n-1} + kq(r)\underline{\sigma}_n - [q(r)f(\bar{\sigma}_{n-1}) - kq(r)\bar{\sigma}_{n-1} + kq(r)\bar{\sigma}_n]. \quad (6.7)$$

Dessa maneira

$$Lw = q(r)[f(\underline{\sigma}_{n-1}) - k\underline{\sigma}_{n-1} - (f(\bar{\sigma}_{n-1}) - k\bar{\sigma}_{n-1}) + kw], \quad (6.8)$$

de forma que podemos concluir que

$$Lw \geq q(r)kw.$$

Aplicando novamente o princípio do máximo, temos $w \leq 0$, ou seja, $\underline{\sigma}_n \leq \bar{\sigma}_n$ para todo $n = \mathbb{N}^*$.

Finalmente, a desigualdade $\underline{\sigma}_n \leq \sigma$ se mostra ao substituímos $\bar{\sigma}_n$ por σ na demonstração. Do mesmo modo para $\sigma \leq \bar{\sigma}_n$.

As seqüências $\underline{\sigma}_n$ e $\bar{\sigma}_n$ são contínuas e uniformemente limitadas. Como $\underline{\sigma}_n$ é crescente e $\bar{\sigma}_n$ é decrescente, elas são convergentes. Assim temos as convergências pontuais $\underline{\sigma}_n \rightarrow U$ e $\bar{\sigma}_n \rightarrow V$.

A monotonicidade das seqüências envolvidas garante que $U \leq V$.

Lema 6. *Valem as convergências uniformes*

$$\underline{\sigma}_n \rightrightarrows U \text{ e } \bar{\sigma}_n \rightrightarrows V.$$

Demonstração: Temos para todo $n \in \mathbb{N}$:

$$\underline{\sigma} \leq \underline{\sigma}_n \leq \bar{\sigma}_n \leq \bar{\sigma}$$

de onde conclui-se que $(\underline{\sigma})$ e $(\bar{\sigma})$ são uniformemente limitadas.

Observe que $p(r) = 0$ se, e somente se, $r = 0$. Mas a função $\frac{1}{p(r)} \int_0^r q(s)ds$ é contínua em $[0, 1]$. Assim, temos

$$|\underline{\sigma}'_n(r)| = \left| \frac{1}{p(r)} \left[\int_0^r [q(s)[f(\underline{\sigma}_{n-1}(s)) - k\underline{\sigma}_{n-1}(s)]ds \right] + \int_0^r kq(s)\underline{\sigma}_n(s)ds \right| \quad (6.9)$$

ou seja,

$$|\underline{\sigma}'_n(r)| \leq \left| \frac{1}{p(r)} \int_0^r [q(s)[f(\underline{\sigma}_{n-1}(s)) - k\underline{\sigma}_{n-1}(s)]ds \right| + \left| \frac{1}{p(r)} \int_0^r kq(s)\underline{\sigma}_n(s)ds \right|. \quad (6.10)$$

Dessa forma,

$$|\underline{\sigma}'_n(r)| \leq C.$$

Temos, então, que $|\underline{\sigma}'_n(r)|$ é uniformemente limitada. Isso mostra que a seqüência $(\underline{\sigma}_n)$ é eqüicontínua.

A monotonicidade da seqüência $(\underline{\sigma}_n)$ garante a existência de uma função U tal que $\underline{\sigma}_n \rightarrow U$ pontualmente. Aplicando o teorema de Arzelá-Ascoli, concluímos que existe uma subseqüência que converge uniformemente para U , ou seja, $\underline{\sigma}_{n_j} \rightrightarrows U$. Como toda subseqüência $(\underline{\sigma}_{n_j})$ converge para U pontualmente, segue-se daí que a convergência de $\underline{\sigma}_n$ é uniforme, isto é, $\underline{\sigma}_n \rightrightarrows U$.

Do mesmo modo se mostra que $\bar{\sigma}_n \rightrightarrows V$.

Agora demonstraremos as propriedades da função σ , solução de

$$\begin{cases} (r^2\sigma')' = \lambda r^2 f(\sigma) \\ \sigma'(0) = 0 \quad \sigma(1) = \bar{\sigma} \end{cases} \quad (6.11)$$

Proposição 1 Suponha que f seja tal que $f' \geq 0$, em $[\underline{\sigma}, \bar{\sigma}]$, que $f(\underline{\sigma}) = 0$ e $f(\sigma) > 0$ se $\sigma \in (\underline{\sigma}, \bar{\sigma})$. Então a solução σ_λ de

$$\begin{cases} (r^2\sigma')' = \lambda r^2 f(\sigma) \\ \sigma'(0) = 0; \quad \sigma(1) = \bar{\sigma} \end{cases} \quad (6.12)$$

satisfaz

- (i) σ_λ é uma função estritamente crescente;
- (ii) σ_λ é estritamente convexa e

$$\sigma''_\lambda(r) \geq \frac{\sigma'_\lambda(r)}{r} > 0, \quad \forall r \in (0, 1];$$

- (iii) Para $0 \leq \lambda_1 \leq \lambda_2$, então $\sigma_{\lambda_2} \leq \sigma_{\lambda_1}$ para todo $r \in [0, 1]$;
- (iv) A aplicação $\lambda \in [0, \infty] \rightarrow \sigma_\lambda \in C([0, 1], \mathbb{R})$ é lipschitz contínua com constante $K = f(\bar{\sigma})$, isto é:

$$\|\sigma_{\lambda_2} - \sigma_{\lambda_1}\| \leq K|\lambda_2 - \lambda_1|.$$

- (v) $\lim_{\lambda \rightarrow \infty} \sigma_\lambda(r) = \underline{\sigma}$ pontualmente em $[0, 1)$ e uniformemente em intervalos fechados contidos em $[0, 1)$.

Demonstração:

- (i) Temos que σ satisfaz, para todo $r \in [0, 1]$,

$$\sigma'(r) = \frac{\lambda}{r^2} \int_0^r s^2 f(\sigma(s)) ds.$$

Como f é positiva, segue-se daí que $\sigma'(r) > 0$.

(ii) Note que, para todo $r \in [0, 1]$, temos:

$$(r^2\sigma')' = \lambda r^2 f(\sigma(r)).$$

Por outro lado,

$$(r^2\sigma')' = 2r\sigma' + r\sigma''.$$

Dessa forma, temos

$$2r\sigma' + r\sigma'' = \lambda r^2 f(\sigma(r))$$

e, assim,

$$\sigma'' = \lambda f(\sigma(r)) - \frac{2}{r}\sigma'.$$

De acordo com o Lema 1 (com $p(r) = q(r) = r^2$), vale

$$\sigma'(r) = \frac{1}{r^2} \int_0^r s^2 f(\sigma(s)) ds, \text{ para todo } r \in (0, 1].$$

Dessa maneira, temos:

$$\sigma''(r) = \lambda f(\sigma(r)) - \frac{2}{r} \left(\frac{\lambda}{r^2} \int_0^r s^2 f(\sigma(s)) ds \right)$$

e, assim,

$$\sigma''(r) \geq \frac{\lambda}{r^3} \int_0^r s^2 (3f(\sigma(r)) - 2f(\sigma(s))) ds.$$

Como as funções f e σ são crescentes, temos:

$$\sigma'' \geq \frac{\lambda}{r^3} \int_0^r s^2 (3f(\sigma(s)) - 2f(\sigma(s))) ds.$$

Dessa forma,

$$\sigma''(r) \geq \frac{\lambda}{r^3} \int_0^r s^2 f(\sigma(s)) ds$$

e, como já vimos que

$$\frac{\lambda}{r^3} \int_0^r s^2 f(\sigma(s)) ds = \frac{\sigma'(r)}{r},$$

concluimos

$$\sigma'' \geq \frac{\sigma'(r)}{r} \geq 0.$$

- (iii) Suponhamos que $0 \leq \lambda_1 \leq \lambda_2$. Para $i = \mathbb{N}^*$, denote σ_{λ_i} por σ_i . Seja $w = \sigma_2 - \sigma_1$. A função w satisfaz:

$$\begin{cases} (r^2 w')' = r^2[\lambda_2 f(\sigma_2) - \lambda_1 f(\sigma_1)] \\ w'(0) = 0, w(1) = 0 \end{cases} \quad (6.13)$$

Dessa forma,

$$\begin{aligned} (r^2 w')' &= r^2[\lambda_2 f(\sigma_2) - \lambda_1 f(\sigma_1)] \\ &= r^2[(\lambda_2 - \lambda_1)f(\sigma_2) + \lambda_1(f(\sigma_2) - f(\sigma_1))]. \end{aligned} \quad (6.14)$$

Aplicando o Teorema Fundamental do Cálculo (para escrever $f(\sigma_2) - f(\sigma_1)$), temos:

$$(r^2 w')' = r^2[(\lambda_2 - \lambda_1)f(\sigma_2) + \lambda_1 \int_0^1 f'(\xi\sigma_2(r) + (1-\xi)\sigma_1(r))d\xi].$$

Assim, $w = \sigma_2 - \sigma_1$ satisfaz ao Teorema 8 do Apêndice A, com

$$g(r) = (\lambda_2 - \lambda_1)f(\sigma_2(r)) \geq 0$$

e

$$h(r) = \lambda_1 \int_0^1 f'(\xi\sigma_2(r) + (1-\xi)\sigma_1(r))d\xi \geq 0.$$

Dessa forma, podemos concluir que

$$w(r) \leq 0 \Rightarrow \sigma_{\lambda_2}(r) \leq \sigma_{\lambda_1}(r) \forall r \in [0, 1].$$

- (iv) Observe que:

$$\|g\|_\infty = \|(\lambda_2 - \lambda_1)f(\sigma_2)\|_\infty \leq K(\lambda_2 - \lambda_1),$$

em que $K = \max_{\underline{\sigma} \leq \sigma \leq \bar{\sigma}} f(\sigma) = f(\bar{\sigma}) > 0$, pois f é uma função crescente. Ainda pelo Teorema 8 do Apêndice A, temos:

$$\|w\|_\infty \leq \|g\|_\infty$$

ou seja,

$$\|\sigma_{\lambda_2} - \sigma_{\lambda_1}\|_\infty \leq \|g\|_\infty \leq K|\lambda_2 - \lambda_1|.$$

- (v) Considere-se uma seqüência λ_n convergindo para ∞ . Assim:

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \int_0^1 \frac{1}{\theta^2} \int_0^\theta s^2 f(\sigma_{\lambda_n}(s)) ds d\theta = 0.$$

Aplicando o Teorema da Convergência Dominada, temos:

$$\int_0^1 \frac{1}{\theta^2} \int_0^\theta \lim_{n \rightarrow \infty} s^2 f(\sigma_{\lambda_n}(s)) ds d\theta = 0.$$

Como f é não-negativa e se anula apenas em $\underline{\sigma}$, segue que

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \sigma_{\lambda_n} = \underline{\sigma} \text{ qtp em } [0, 1].$$

Provaremos agora que a convergência $\sigma_{\lambda_n} \rightarrow \underline{\sigma}$ é uniforme em cada intervalo fechado de $[0, 1)$. Para isso, fixamos $[r_1, r_2] \subset [0, 1]$. Tomemos arbitrariamente $c \in (r_2, 1)$ tal que $\sigma_{\lambda_n} \rightarrow \underline{\sigma}$. Dado $\epsilon > 0$, existe $n \in \mathbb{N}$ tal que $(\sigma_{\lambda_n}(c) - \underline{\sigma}) < \epsilon$ para todo $n \geq N$. Como cada σ_{λ_n} é uma função estritamente crescente na variável r , temos:

$$\underline{\sigma} \leq \sigma_{\lambda_n}(r) - \underline{\sigma} \leq \sigma_{\lambda_n}(c) - \underline{\sigma} \leq \epsilon \forall r \in [c, 0].$$

Como $\epsilon > 0$ é arbitrário, podemos concluir que σ_{λ_n} converge uniformemente em $[0, c] \supseteq [r_1, r_2]$ para a função:

$$\sigma(r) = \begin{cases} \underline{\sigma} & \text{se } r \in [0, 1) \\ 1 & \text{se } r = 1, \end{cases}$$

o que conclui a demonstração. ■

6.3 Apêndice C: Solução Explícita do Problema Estacionário no caso $f(\sigma) = \sigma$

Trabalharemos agora com a solução analítica do problema:

$$\begin{cases} (r^2 \sigma')' = \lambda r^2 \sigma, & 0 < r < 1 \\ \sigma'(0) = 0, \sigma(1) = 1 \end{cases} \quad (6.15)$$

Teorema 9. *A solução para o problema (6.15) é:*

$$\sigma(r) = \frac{1}{\sinh(\sqrt{\lambda})} \frac{\sinh(r\sqrt{\lambda})}{r}.$$

Demonstração: Resolveremos o PVI (6.15) utilizando séries de potências. Para tal, definiremos $\sigma(r) = \sum_{n=0}^{\infty} a_n r^n$. Dessa forma temos $\sigma'(r) = \sum_{n=1}^{\infty} n a_n r^{n-1}$. Como $\sigma'(0) = 0$, temos $a_1 = 0$. Da equação $(r^2 \sigma')' = \lambda r^2 \sigma$, vem:

$$\sum_{n=1}^{\infty} n(n+1)a_n r^n = \lambda \sum_{n=0}^{\infty} a_n r^{n+2}.$$

Como $a_1 = 0$,

$$\sum_{n=0}^{\infty} r^{n+2}((n+2)(n+3)a_{n+2} - \lambda a_n) = 0.$$

Podemos concluir que

$$a_{n+2} = \frac{\lambda}{(n+2)(n+3)} a_n.$$

Novamente, utilizando do fato que $a_1 = 0$, temos que existem apenas termos pares, e ainda,

$$a_{2n} = \frac{1}{(2n+1)!} \lambda^n a_0.$$

Dessa forma,

$$\sigma(r) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{a_0}{(2n+1)!} \lambda^n r^{2n}.$$

Logo,

$$\sigma(r) = \frac{a_0}{r\sqrt{\lambda}} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(\sqrt{\lambda}r)^{2n+1}}{(2n+1)!}.$$

Concluimos, portanto, que:

$$\sigma(r) = \frac{a_0}{r\sqrt{\lambda}} \sinh(\sqrt{\lambda}r).$$

Como $\sigma(1) = 1$, temos:

$$1 = \frac{a_0}{\sqrt{\lambda}} \sinh \sqrt{\lambda}.$$

De forma que:

$$a_0 = \frac{\sqrt{\lambda}}{\sinh \sqrt{\lambda}}.$$

Isso mostra que

$$\sigma(r) = \frac{1}{\sinh(\sqrt{\lambda})} \frac{\sinh(r\sqrt{\lambda})}{r}.$$

6.4 Apêndice D: Programas do Modelo Não-Necrótico na Linguagem Matlab

Neste Capítulo, exibiremos os programas desenvolvidos nesta dissertação. O programa que retorna a solução do problema

$$\begin{cases} (r^2\sigma)' = \lambda r^2 f(\sigma), & 0 < r < 1 \\ \sigma'(0) = 0, \sigma(1) = 1 \end{cases} \quad (6.16)$$

em que consideramos $f(\sigma) = \sigma^2$ é dado por

```
function U=prog(n,lambda,k,toler);
% n = número de pontos internos
% lambda = valor do parametro
% k = valor da constante tal que f(u)-ku é decrescente
% toler = erro

h=(1)/(n+1);
r=h*[1:n+1];
F=zeros([n+1 1]);
for i=1:n+1;
    F(i)=r(i)^2;
end

%construção da matriz do sistema de recorrência
A=zeros(n+1,n+1);
H=2+lambda*k*h^2;
A(1,1)=-r(1)*H;
for i=2:n;
    A(i,i-1)=r(i-1);
    A(i,i)=-r(i)*H;
    A(i-1,i)=r(i);
end;
A(n+1,n+1)=1;

%Construção do sistema de interação para supersoluções
V=zeros([n 1]);
G=zeros([n 1]);
B=zeros([n 1]);
for i=1:n;
    V(i)=1;
```

```

        G(i)=func(V(i))-k*V(i);
        B(i)=lambda*h^2*r(i)*G(i);
    end
    B(n) = B(n)-1;
    B(n+1)=1;
    U=A\B;
    plot(r,U,'b-');
    title('primeira supersolução aproximada')
    pause

%Construção do sistema de interação para subsoluções
v=zeros([n 1]);
g=zeros([n 1]);
b=zeros([n 1]);
for i=1:n,
    g(i)=func(v(i))-k*v(i);
    b(i)=lambda*h^2*r(i)*g(i);
end
b(n)=b(n)-1;
b(n+1)=1;
u=A\b;
plot(r,u,'b-');
title('primeira subsolução aproximada')
pause

%Sistema de recorrência
while norm(U-u)>=toler
    V=U;
    v=u;
    for i=1:n,
        G(i)=func(V(i))-k*V(i);
        B(i)=lambda*h^2*r(i)*G(i);
        g(i)=func(v(i))-k*v(i);
        b(i)=lambda*h^2*r(i)*g(i);
    end;
    B(n)=B(n)-1;
    B(n+1)=1;
    U=A\B;
    U(1);
    b(n)=b(n)-1;
    b(n+1)=1;
end

```

```

u=A\b;
plot(r,u,'b-',r,U,'r-');
end;

plot(r,u,'b-',r,U,'r-');
title('sub e supersoluções')

```

O programa que define a solução estacionária do problema acima acoplado com a equação integral

$$\int_0^1 S(\sigma(r))r^2 dr = 0. \quad (6.17)$$

é dado por:

```

function x = solucaoestacionaria(a,b,n,gama,k,toler)
% a = um valor mínimo para o parametro lambda
% b = um valor máximo para o parametro lambda
% n = número de pontos internos
% gama = taxa de mortalidade das células por apoptose
% k = valor da constante tal que f(u)-ku é decrescente
% toler = erro

h=1/(n+1);
Fa=ints(n,a,k,toler)-gama/3;
Fb=ints(n,b,k,toler)-gama/3;
deltax=abs(b-a); x=(a+b)/2;
Fx=ints(n,x,k,toler)-gama/3;

while deltax >= toler
if Fa*Fx>0
a=x;
Fa=Fx;
else b=x;
end;
x=(a+b)/2;
Fx=ints(n,x,k,toler)-gama/3;
deltax=abs(b-a);
end;

if abs(Fx) >= toler

```

```

    x = 'nao existe raiz nesse intervalo';
end;

```

E o sub-programa *ints* é dado por:

```

function I=ints(n,lambda,k,toler)
h=1/(n+1);
j=h*[1:n+1];
u=prog(n,lambda,k,toler);

I=u(1)*j(1)^2*h;
for i=1:n,
    I=I+(u(i)*j(i)^2+u(i+1)*j(i+1)^2)*h/2;
end

```

Para a implementação do modelo quasi-estacionário, foram elaborados dois programas. O primeiro calcula a seqüência de lambdas com relação ao tempo, definida no capítulo 3, e a diferença entre o último termo da seqüência e o lambda estacionário. O segundo programa exhibe a superfície definida no primeiro programa.

Primeiro programa:

```

function v=seqlambda(n1,n2,lambda,k,toler,gama,T,a,b);
% n1 = número de pontos internos para a malha da variável raio
% n2 = número de pontos internos para a malha da variável tempo
% lambda = lambda inicial para a seqüência
% k = valor da constante tal que f(u)-ku é decrescente
% toler = erro
% gama = taxa de mortalidade das células por apoptose
% T = tempo
% a = um valor mínimo para o parametro lambda
% b = um valor máximo para o parametro lambda

m=T/(n1+1);
t=m*[1:n1+1];
h=(1)/(n2+1);
j=h*[1:n2+1];

I=ints(n2,lambda,k,toler)-gama/3;

```

```

lambdav(1)=lambda

%calculo de lambda_v(t)

lambdaT=lambda*exp(2*m*I); lambdav(2)=lambdaT;

for w=2:n1;
    %Calculo de lambda_v(t)
    I=ints(n2,lambdav(w),k,toler)-gama/3;
    lambdaT=lambdav(w)*exp(2*m*I);
    lambdav(w+1)=lambdaT;
end

l=lambdav(n1);
x= solucaoestacionaria (a,b,n2,gama,k,toler),
erro=abs(1-x),

%Grafico da aproximação da sequencia dos lambdas com lambda_*
A=zeros(1,n1+1); for i=1:n1+1,
A(i)=x;
end

plot(t,lambdav,'b-',t,A,'r-'); pause

```

Segundo programa:

```
function v=plotmalhaseqlambda(n1,n2,lambda,k,toler,gama,T,a,b);

% n1 = número de pontos internos para a malha da variável raio
% n2 = número de pontos internos para a malha da variável tempo
% lambda = lambda inicial para a seqüência
% k = valor da constante tal que f(u)-ku é decrescente
% toler = erro
% gama = taxa de mortalidade das células por apoptose
% T = tempo
% a = um valor mínimo para o parametro lambda
% b = um valor máximo para o parametro lambda

m=T/(n1+1);
t=m*[1:n1+1];
h=(1)/(n2+1);
j=h*[1:n2+1];

A=zeros(n1,n2);
lambdav=seqlambda(n1,n2,lambda,k,toler,gama,T,a,b);
for i=1:n1+1,
    C=prog(n2,lambdav(i),k,toler);
    for j=1:n2+1,
        A(i,j)=C(j);
    end;
end;
for i=1:n1/10,
    for j=1:n2+1,
        z(i,j)=A(10*i,j);
    end;
end;

[x,y]= meshgrid(h:h:1,m:10*m:T-m);
mesh(x,y,z)
xlabel('\bfraio');
ylabel('\bftempo');
zlabel('\bfz');
```

■

Referências Bibliográficas

- [1] H. P. BUENO, G. ERCOLE e A. ZUMPANO, *Assymptotic behaviour of quasi-stationary solutions of a nonlinear problem modelling the growth of tumors*, Nonlinearity **18** (2005) 1629-1642.
- [2] H.P. BUENO, G. ERCOLE e A. ZUMPANO, *Stationary Solutions of a model for the growth of tumors and a connection between nonnecrotic and necrotic phases* (em preparação).
- [3] H.M. Byrne e M. A. J. Chaplain, *Growth of nonnecrotic tumors in the presence and absence of inhibitors*, Math. Biosciences **130** (1995) 151-181.
- [4] F.F. CAMPOS filho, *Algoritmos numéricos*, Ed. LTC (2001).
- [5] S. CUI e A. FRIEDMAN, *Analysis of a mathematical model of the growth of necrotics tumors*, J. Math. Anal. Appl. **255** (2002) 636-667.
- [6] L.C. EVANS, *Partial Differential Equations*, Birkhäuser (1995).
- [7] P.M. FREITAS, *Soluções Estacionárias para um modelo de Crescimento de Tumores*, Dissertação de Mestrado, UFMG (2002).
- [8] A. FRIEDMAN e F. REITICH, *Analysis of a mathematical model for the growth of necrotics tumors*, J. Math. Biology **38** (1999) 262-284.
- [9] J.M. ORTEGA e W.G. POOLE, *An introduction to numeric methods for differential equations*, Pitman Publishing Inc. (1981).
- [10] D. AMBROSI e L. PREZIOSI, *On the closure of mass balance models for tumors growth*, Math. Models Methods Appl. SCI, **12** (2002) 737-754.