

CRESCIMENTO DE TUMORES NÃO-NECRÓTICOS SOB DIETA

João Paulo Roquim Romanelli

18 de agosto de 2006

À minha pequena família, "Kadú-Lêia", pai e mãe.

Se eu soubesse antes o que sei agora, iria embora antes do final.
(H. Gessinger)

Olha lá quem sempre quer vitória e perde a glória de chorar.
(M. Camelo)

Agradecimentos

Ao Tio Chico, pela “adoção”, pela disponibilidade, e principalmente pela companhia. Ao Vô e à Vó por todas as visitas, por serem minha família naquela hora difícil. À Ana(Elisa) pelos momentos juntos, pelas conversas e pela amizade.

À mãe e ao pai por entenderem todos os finais de semanas que eu estive ausente, pelo apoio e incentivo. Resumindo, por tudo.

Ao Grey, principalmente pela paciência, mas também por ser meu orientador, no sentido mais completo possível. À Ana e ao Hamilton e à todos outros professores que serviram de inspiração.

Ao Thiago “Locão” grande companheiro e amigo, pra sempre, no momento mais difícil. Ao “Dogão”, ao Rafael e aos “jovens” da república, em especial ao “Geléia”.

À Ju, duas vezes, ao Douglas e ao Geraldo pela convivência no dia-adia.

Ao “Quarteto Fantástico” - “Fufa”, “Esteferson”, Dani, Daila e Marianna.

À Danúbia e ao “Gilózão” pela companhia indispensável na reta final.

Ao Buião e ao Allan, pela presença e amizade incondicional.

Ao Gu e ao Renato, meus melhores amigos, por estarem sempre comigo.

RESUMO

Nesta dissertação estudamos a ação de uma substância que reduz a taxa de alimentação de um tumor esférico e não-necrótico. Particularmente, estudamos os efeitos da atuação de uma tal substância sobre o raio e os níveis de concentração de nutrientes definidos pelo tumor em seu estado dormente.

O modelo matemático desenvolvido nesta dissertação deriva de um modelo proposto no final da década de 90 e que se mostrou satisfatório na descrição de pequenos tumores cultivados *in vitro*.

Estabelecemos comparações entre as características dos estados dormentes de tumores sob a presença e ausência da substância inibidora do consumo de nutrientes.

Surpreendentemente, concluímos que a ação da substância sobre o estado de dormência favorece o aumento do raio e dos níveis de nutrientes disponíveis neste estado.

Apesar disso, indicamos uma situação em que a substância poderia ter a função terapêutica de evitar que o tumor atinja a fase necrótica e ainda se estabilize em uma fase não-necrótica.

Sumário

1	Introdução	1
1.1	O modelo e suas versões quasi-estacionária e estacionária	5
1.2	Estrutura da dissertação	10
2	O Problema Estacionário	12
2.1	Um princípio do Máximo	13
2.2	Existência e unicidade de u_λ	16
2.3	Propriedades de u_λ	19
2.4	Existência da solução (λ_*, u_*, v_*)	23
2.5	Comparação entre os raios de estabilização	24
3	O Problema Quasi-Estacionário	26
3.1	O operador A	27
3.2	Existência e Unicidade de Solução	29
3.3	Comportamento Assintótico	35
4	Considerações Finais	39
	Referências Bibliográficas	42

Capítulo 1

Introdução

Neste trabalho estudamos um problema de fronteira móvel que modela o crescimento de um tumor esférico, não-necrótico (constituído somente de células vivas) e vascularizado. Tal modelo matemático se baseia naquele estudado em [2, 3], o qual, por sua vez, pode ser entendido como uma generalização do proposto por Byrne e Chaplain [4], a partir dos trabalhos de Greenspan [13, 14].

O modelo estudado em [2, 3], o qual passamos a descrever, pressupõe que o tumor receba nutrientes de tecidos adjacentes, pela corrente sanguínea, e também, por meio de uma rede de vasos capilares que são desenvolvidos pelo próprio tumor (angiogênese) e que o unem a tecidos vizinhos. Esse processo de alimentação do tumor é entendido como difusivo e, portanto, um dos componentes do modelo matemático é uma equação de reação-difusão.

Os nutrientes provenientes dos tecidos adjacentes se difundem a partir da periferia do tumor em direção ao seu centro. Desta forma, a concentração de nutrientes disponíveis para as camadas de células diminui com a distância destas camadas ao centro do tumor, sendo maior em sua superfície. Nutrientes são, também, transferidos da vasculatura do tumor para as suas células, mecanismo que pode ser considerado uma fonte de produção de nutrientes.

O saldo entre as taxas (por unidade de volume) de consumo e de produção de nutrientes é denominado *taxa de absorção* e corresponde ao termo de reação da equação de reação-difusão do modelo. As células são, então, alimentadas a essa taxa.

Sob a premissa de que o modelo matemático se refere a um tumor em crescimento e constituído somente por células vivas, é razoável supor-se que a taxa de absorção seja não-negativa. Além disso, na ausência de inibidores ou de outras substâncias influentes no processo de consumo/produção, é igualmente razoável admitir-se que essa taxa seja uma função apenas da concentração de nutrientes

disponíveis. Outra hipótese natural para retratar a taxa de absorção é a de que ela seja crescente com relação a concentração de nutrientes.

Assim, no modelo estudado em [2, 3], a taxa de absorção é uma função $f(u)$, crescente e não negativa, da concentração de nutrientes disponíveis u . Desta forma, a equação de reação-difusão do modelo matemático tem a forma

$$\epsilon \frac{\partial u}{\partial t} - \Delta u = -f(u); \quad |x| \leq R(t)$$

em que $u(x, t)$ é a concentração de nutrientes, $x = (x_1, x_2, x_3) \in \mathbb{R}^3$ é a coordenada espacial que indica a posição dentro do tumor, representado pela região esférica de raio $R(t)$, no instante $t \geq 0$, e Δu é o Laplaciano de $u(x, t)$. O termo $-\Delta u$ indica que o fluxo de nutrientes ocorre na direção oposta a do crescimento da concentração u , isto é, na direção de $-\vec{\nabla} u$. Desta forma, o modelo reflete o fato esperado de que a difusão de nutrientes ocorre em direção ao centro do tumor, onde u é mínima, partindo de sua superfície, onde u é máxima. A constante positiva ϵ é definida pela razão $\epsilon = \frac{T_d}{T_g}$ entre o tempo necessário para difusão dos nutrientes, T_d , e o tempo que o tumor gasta para dobrar de tamanho, T_g . Uma vez que os valores para T_d são da ordem de minutos e T_g da ordem de dias, tem-se $\epsilon \approx 0$.

Para a equação de reação-difusão impõe-se as seguintes condições iniciais e de fronteira:

$$\begin{aligned} u(x, 0) &= u_0(x); \quad |x| \leq R_0 \\ u(R(t), t) &\equiv a; \quad t \geq 0 \end{aligned}$$

em que $R_0 = R(0)$ é o raio inicial do tumor e a constante positiva a é concentração externa (na periferia) de nutrientes e $u_0(x)$ inicial de nutrientes dentro do tumor.

No modelo de Byrne e Chaplain, a taxa de absorção depende linearmente de u :

$$f(u) = \alpha_0 u - \Gamma (u_B - u) = (\alpha_0 + \Gamma) u - \Gamma u_B \geq 0,$$

em que α, Γ e u_B são constantes positivas tais que os termos αu e $\Gamma (u_B - u)$ representam, respectivamente, a taxa de consumo de nutrientes e a taxa de transferência de nutrientes (por unidade de comprimento) da vasculatura para o tumor. A constante positiva u_B é a concentração basal de nutrientes presentes na vasculatura. Desta forma, Byrne e Chaplain admitiram que a transferência de nutrientes da vasculatura para o tumor é proporcional à diferença entre a concentração disponível no tumor e a concentração basal da vasculatura, sendo Γ a constante de proporcionalidade deste processo. Esta forma para $f(u)$ também foi adotada em [9] e, em ambos os artigos, a condição

$$u_{\text{inf}} := \frac{\Gamma u_B}{\alpha_0 + \Gamma} < a \tag{1.1}$$

foi assumida. Uma vez que $f(u_{\text{inf}}) = 0$, (1.1) é uma condição de compatibilidade, porque define o intervalo dos valores que a concentração de nutrientes u pode assumir de modo que $f(u)$ seja não negativa (indicando que o saldo entre consumo e produção é sempre a favor do primeiro).

Nota-se, claramente, que u é uma das incógnitas do modelo. A outra é o raio $R(t)$. Para determinar $R(t)$, Byrne e Chaplain, sob a hipótese de densidade constante de células, assumiram um princípio de conservação de massa e volume expresso, simplificada, pela seguinte equação íntegro-diferencial para a evolução do raio do tumor (veja [1] para uma exposição mais detalhada deste princípio), também utilizada em [2, 3]:

$$\frac{d}{dt} \text{vol}(B(t)) = \int_{B(t)} S(u) dx$$

em que $B(t)$ é a região ocupada pelo tumor, ou seja, a bola de raio $R(t)$ em R^3 e $S(u)$ é a taxa de proliferação de células, isto é, o balanço entre as taxas de mitose (nascimento de células) e de apoptose (morte programada de células). A condição inicial para esta equação é $R(0) = R_0$. Uma vez que $\text{vol}(B(t)) = \frac{4}{3}\pi R(t)^3$, a equação íntegro diferencial que descreve o crescimento do raio $R(t)$ é:

$$\begin{cases} R^2 \frac{dR}{dt} = \int_{|x| \leq R} S(u(x,t)) dx & ; \quad t > 0 \\ R(0) = R_0 \end{cases}$$

(aqui incorporamos a constante $\frac{1}{4\pi}$ à função $S(u)$).

Byrne e Chaplain consideraram a taxa de apoptose constante e a de mitose proporcional a u . Desta forma, em [4] foi assumido que

$$S(u) = \mu(u - \gamma),$$

em que μ e γ são constantes positivas.

Em [4], Byrne e Chaplain, além de apresentarem este modelo com as funções $f(u)$ e $S(u)$ dependentes linearmente u , desenvolveram argumentos de existência de soluções estacionárias não-triviais, bem como de estabilidade dessas soluções para $\epsilon > 0$ suficientemente pequeno.

Uma solução estacionária não-trivial é um possível estado de equilíbrio do tumor, isto é, uma configuração $(u_*(x), R_*)$ que pode ocorrer como estado limite, quando $t \rightarrow \infty$, de toda solução $(u(x,t), R(t))$ cujo raio inicial R_0 esteja suficiente próximo de R_* . Nessa situação, diz-se que a solução estacionária é assintoticamente estável o que, na prática, significa que raio do tumor se estabiliza em um

valor positivo R_* , ou seja, o tumor entra em um estado de dormência, mantendo seu tamanho e forma ao longo do tempo.

A abordagem dada em [4], de caráter mais investigativo, foi rigorosamente tratada, do ponto de vista matemático, por Friedman e Reitich em [9].

Em [2] os mesmos resultados de estabilidade obtidos em [9] foram confirmados para o modelo quasi-estacionário, mas com $f(u)$ e $S(u)$ crescentes e, portanto, não necessariamente funções com dependência linear de u . O modelo quasi-estacionário é essencialmente o modelo descrito nesta introdução, mas com $\epsilon = 0$, e é motivado pelo fato já citado de que $\epsilon \approx 0$. As possíveis soluções estacionárias $(u(x), R)$ de ambos os modelos são as mesmas e é imediata a verificação de que elas são obtidas como solução do seguinte sistema:

$$\begin{cases} \Delta u = -f(u); & |x| \leq R \\ u \equiv a; & |x| = R \\ \int_{|x| \leq R} S(u(x)) dx = 0. \end{cases}$$

Obtém-se, como consequência dos resultados de [9] e de [2], estes últimos restritos ao caso tratado em [9] em que $f(u)$ e $S(u)$ são lineares (afins), que as soluções

$(u_\epsilon(x, t), R_\epsilon(t))$ do modelo completo (com $\epsilon > 0$) e as soluções $(u(x, t), R(t))$ de sua versão quasi-estacionária são assintoticamente próximas (quando $t \rightarrow \infty$), desde que as configurações iniciais estejam suficientemente próximas da configuração estacionária e ϵ seja suficientemente pequeno. Isto porque, nestas condições, ambas as soluções convergem para a solução $(u_*(x), R_*)$ da versão estacionária. À luz deste resultado, é razoável supor (basta que os resultados de [9] sejam estendidos para o caso mais geral tratado em [2]) que a mesma propriedade ocorra com os sistemas descritos nesta parte da introdução e na próxima. Este fato, por si só motiva, o estudo das soluções quasi-estacionárias e seu comportamento assintótico relacionado com as soluções estacionárias, uma vez que ambas são mais simples de serem obtidas, tanto analítica quanto numericamente.

Nesta dissertação vamos propor uma modificação no modelo apresentado nesta introdução, de forma a representar um mecanismo de contenção do consumo de nutrientes, sustentado por alguma substância que se difunde, juntamente com os nutrientes, mas cujo processo de difusão não sobre interferência da concentração u . Esta substância pode ser produzida internamente pelo próprio tumor ou pelo organismo ou ainda, adicionada ao sistema por uma fonte externa (droga ou por efeitos de radiação).

Nosso objetivo é verificar se os resultados de existência e estabilidade assintótica provados em [2] são mantidos para a versão quasi-estacionária deste novo modelo

1.1. O MODELO E SUAS VERSÕES QUASI-ESTACIONÁRIA E ESTACIONÁRIA 5

e, em caso afirmativo, se a limitação imposta para a taxa de consumo de nutrientes aumenta ou diminui o raio de estabilização do tumor.

A seguir, ainda nesta introdução, incorporaremos ao modelo matemático descrito nesta introdução o termo que modela um mecanismo de contenção da taxa de absorção de nutrientes, descrevendo claramente todas as funções envolvidas, bem como as versões estacionária e quasi-estacionária para o modelo.

1.1 O modelo e suas versões quasi-estacionária e estacionária

Iniciamos com a descrição do modelo matemático completo cujas versões quasi-estacionária e estacionárias serão estudadas nesta dissertação.

Assumiremos que o tumor é esfericamente simétrico e ocupa a região

$$B(t) = \{x \in \mathbb{R}^3 : |x| \leq R(t)\},$$

com $R(t)$ sendo o raio do tumor.

Denotaremos por u a concentração de nutrientes e por v a concentração da substância que atua reduzindo a taxa de consumo de nutrientes.

Vamos supor que o processo de difusão dessa substância no tumor não sofre a influência dos nutrientes, assumiremos que v satisfaz uma equação de reação-difusão da forma:

$$\epsilon_1 \frac{\partial v}{\partial t} = \Delta v - g(v), \quad |x| \leq R(t), \quad t \geq 0, \quad (1.2)$$

em que $\epsilon_1 \approx 0$ é uma constante positiva definida pela razão entre as escalas de tempo de difusão da substância e de aumento do tamanho do tumor e $g(v)$ é a taxa de absorção da substância, assumida ser uma função continuamente derivável satisfazendo as hipóteses

$$g(0) = 0, \quad g'(v) \geq 0 \text{ para todo } v \in [0, b]$$

em que a constante positiva b é a concentração externa da substância repressora de consumo (constante na periferia $|x| = R(t)$).

As condições iniciais e de fronteira associadas a essa equação são:

$$\begin{cases} v(x, 0) = v_0(x) : |x| \leq R_0 \\ v(x, t) = b : |x| = R(t), \quad t \geq 0. \end{cases} \quad (1.3)$$

Como já antecipado nesta introdução, a concentração de nutrientes satisfaz a uma equação de reação-difusão. Entretanto, assumiremos que a taxa de absorção seja influenciada pela concentração da substância repressora do consumo de nutrientes. Dessa forma, estabelecemos a seguinte equação que governa u :

$$\epsilon_2 \frac{\partial u}{\partial t} = \Delta u - f(u, v) \quad (1.4)$$

em que $f(u, v)$ é a taxa de absorção de nutrientes e $\epsilon_2 \approx 0$ é uma constante positiva definida pela razão entre as escalas de tempo de difusão de nutrientes e de aumento do tamanho do tumor.

As condições iniciais e de fronteira para esta equação são

$$\begin{cases} u(x, 0) = u_0(x) : |x| \leq R_0 \\ u(x, t) = a : |x| = R(t), \quad t \geq 0, \end{cases} \quad (1.5)$$

em que a é a concentração externa de nutrientes (constante na periferia $|x| = R(t)$).

Motivados pelos trabalhos de Byrne e Chaplain, assumiremos que f tem a forma:

$$f(u, v) = (\alpha(v) + \Gamma)u - \Gamma u_B. \quad (1.6)$$

O termo $\Gamma(u_B - u)$ representa a taxa de produção de nutrientes proveniente da vasculatura do tumor, sendo Γ a taxa de transferência (por unidade de comprimento) de nutrientes da vasculatura para o tumor e u_B a concentração basal de nutrientes na vasculatura. Tipicamente tem-se $u_B > a$.

O termo $\alpha(v)u$ representa a taxa de consumo de nutrientes. No modelo de Byrne e Chaplain, tal termo era da forma $\alpha_0 u$, sendo α_0 uma constante positiva. Portanto, é precisamente nesse ponto que se dá a nossa proposta de trabalho.

Admitimos no modelo a função $\alpha(v)$ com propriedades que imitam um processo de repressão ao consumo de nutrientes, isto é, as suas duas primeiras derivadas são não-positivas. Dessa forma, procuramos modelar a situação em que o mecanismo de repressão ao consumo de nutrientes é maior e mais intenso quanto maior for a concentração de v . Além disso, na ausência da substância repressora, o valor de α coincide com α_0 . Assim, assumiremos que

$$\alpha', \alpha'' \leq 0 \text{ e } \alpha(0) = \alpha_0. \quad (1.7)$$

Para que v tenha maior efeito quando a concentração de nutrientes for máxima, devemos assumir, também, que $\alpha(b)$ e a devem ser ajustados de modo a satisfazerem a relação:

$$a = \frac{\Gamma u_B}{\alpha(b) + \Gamma},$$

1.1. O MODELO E SUAS VERSÕES QUASI-ESTACIONÁRIA E ESTACIONÁRIA 7

o que fornece a expressão explícita

$$\alpha(b) = \Gamma \left(\frac{u_B}{a} - 1 \right) > 0. \quad (1.8)$$

(Estamos assumindo que $u_B > a$.) A Figura 1 abaixo traz um esboço das propriedades de $\alpha(v)$:

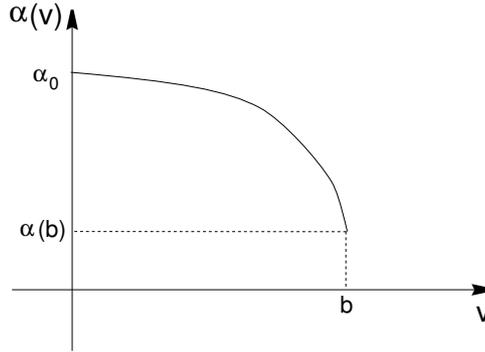


Figura 1: Propriedades da função $\alpha(v)$.

Continuaremos a assumir que a taxa de proliferação S seja uma função explícita apenas da concentração de nutrientes e que ela seja derivável e crescente, como em [2, 3]. Entretanto, enfatizamos que $S(u)$ também depende de v , implicitamente, uma vez que esta concentração aparece na determinação de u em (1.6)-(1.5).

Nossas hipóteses para S são as seguintes:

$$\begin{cases} S'(u) > 0 : u_{\text{inf}} \leq u \leq a \\ S(a) > 0 > S(u_{\text{inf}}), \end{cases}$$

em que, $u_{\text{inf}} = \frac{\Gamma u_B}{\alpha_0 + \Gamma}$ é o mesmo limite inferior definido em (1.1) para os possíveis

valores de u (observamos que $f(u_{\text{inf}}, 0) = 0$ e que $\frac{\partial f}{\partial v}(u, v) = \alpha'(v)u \leq 0$). Segundo argumentos apresentados em [2,3], decorrentes da unicidade de soluções de equações diferenciais ordinárias (versão radial do problema), u nunca atinge o valor u_{inf} .

As hipóteses para S em $u = a$ e em $u = u_{\text{inf}}$ são naturais e indicam que a taxa de mitose prevalece sobre a de apoptose quando a concentração de nutrientes disponíveis é máxima ($u = a$) e, inversamente, a taxa de apoptose supera a de mitose quando os níveis de nutrientes são mínimos ($u = u_{\text{inf}}$).

Enfatizamos que as hipóteses sobre S garantem que essa função é de Lipschitz.

Uma vez apresentada a função v e firmados os intervalos $[0, b]$ e $[u_{\text{inf}}, a]$ de validade para as concentrações v e u , respectivamente, podemos descrever o domínio da função $f(u, v)$ por

$$D = \left\{ (u, v) : 0 \leq v \leq b \text{ e } \frac{\Gamma u_B}{\alpha(v) + \Gamma} \leq u \leq a \right\}.$$

Observamos que

$$f\left(\frac{\Gamma u_B}{\alpha(v) + \Gamma}, v\right) = 0 \leq f(u, v) \text{ para todo } (u, v) \in D.$$

De fato, essa propriedade decorre da monotonicidade de f com relação à u , uma vez que

$$\frac{\partial f}{\partial u}(u, v) = \alpha(v) + \Gamma > 0.$$

Observamos, ainda, que a região D tem como fronteira, além das retas $u = a$ e $v = 0$, a curva dada pela equação $f(u, v) = 0$, a qual é o gráfico da função

$$u = \frac{\Gamma u_B}{\alpha(v) + \Gamma} \quad ; \quad 0 \leq v \leq b.$$

Esta curva é não decrescente em v e convexa, uma vez que

$$\frac{du}{dv} = -\frac{\Gamma u_B}{(\alpha(v) + \Gamma)^2} \alpha'(v) = -\frac{1}{\Gamma u_B} u^2 \alpha'(v) \geq 0$$

e

$$\frac{d^2 u}{dv^2} = -\frac{1}{\Gamma u_B} \left(2u \frac{du}{dv} \alpha'(v) + u^2 \alpha''(v) \right) \geq 0.$$

A Figura 2 apresenta um esboço da região D bem como de sua fronteira.

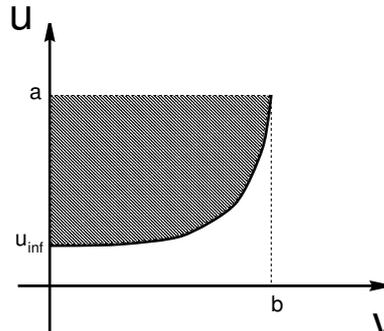


Figura 2: Esboço da Região D .

1.1. O MODELO E SUAS VERSÕES QUASI-ESTACIONÁRIA E ESTACIONÁRIA 9

Agrupando as equações, obtemos, a seguinte versão quasi-estacionária ($\epsilon_1 = \epsilon_2 = 0$, $u = u(x, t)$ e $R = R(t)$) e estacionária ($u = u(x)$ e R constante) do modelo objeto de estudo desta dissertação:

$$\begin{cases} \Delta u = f(u, v), \Delta v = g(v); |x| \leq R(t), & t > 0 \\ u(x, t) = a, v(x, t) = b; |x| = R(t) \\ u(x, 0) = u_0(x), v(x, 0) = v_0(x); |x| \leq R_0 \\ R^2 \frac{dR}{dt} = \int_{|x| \leq R(t)} S(u(x, t)) dx & ; t > 0 \\ R(0) = R_0. \end{cases} \quad (1.9)$$

No caso estacionário, essas equações assumem a forma

$$\begin{cases} \Delta u = f(u, v), \Delta v = g(v); |x| \leq R, & t > 0 \\ u(x, t) = a, v(x, t) = b; |x| = R \\ 0 = \int_{|x| \leq R} S(u(x)) dx \end{cases} .$$

Ambos os problemas, assim como o modelo completo, são problemas de fronteira móvel. A fim de fixar a fronteira, utilizamos, como em [2, 3], a mudança de variáveis $x \rightarrow xR(t)$ para transformar o problema quasi-estacionário no seguinte problema na bola unitária de \mathbb{R}^3 , em que $\lambda(t) := \sqrt{R(t)}$:

$$\begin{cases} \Delta u = \lambda(t)f(u, v), \Delta v = \lambda(t)g(v) & |x| \leq 1, t > 0 \\ u(x, t) = a, v(x, t) = b; & |x| = 1 \\ u(x, 0) = u_0(xR_0), v(x, 0) = v_0(xR); & |x| \leq 1 \\ \lambda'(t) = 2\lambda(t) \frac{1}{4\pi} \int_{|x| \leq 1} S(u(x, t)) dx & t \geq 0 \\ \lambda(0) = \lambda_0 (= \sqrt{R_0}). \end{cases} \quad (1.10)$$

(Isto é, se $(u(x, t), v(x, t), R(t))$ satisfaz (1.9) e se $u_1(x, t) = u(xR(t), t)$, $v_1(x, t) = v(xR(t), t)$ e $\lambda(t) = \sqrt{R(t)}$, então $(u_1(x, t), v_1(x, t), \lambda(t))$ satisfaz (1.10).)

Analogamente, fazendo $\lambda = \sqrt{R}$ transformamos o problema estacionário (via $x \rightarrow xR$) no seguinte problema:

$$\begin{cases} \Delta u = \lambda f(u, v), \Delta v = \lambda g(v); & |x| \leq 1 \\ u(x) = a, v(x) = b; & |x| = 1 \\ 0 = 2\lambda \int_{|y| \leq 1} S(u(x)) dx. \end{cases} \quad (1.11)$$

Observamos que $(u(x), \lambda) = (a, 0)$ é uma solução estacionária, denominada trivial. Estamos interessados nas soluções estacionárias não-triviais, ou seja, tais

que a última equação acima seja satisfeita para $\lambda > 0$, o que significa que essa equação deve ser

$$\int_{|x| \leq 1} S(u(x)) dx = 0.$$

1.2 Estrutura da dissertação

Este trabalho está assim organizado: No Capítulo 2 desenvolvemos o problema estacionário demonstrando a existência, a unicidade e algumas das propriedades da solução estacionária não-trivial. As principais ferramentas utilizadas são princípios de comparação e do máximo para equações não-homogêneas (desenvolvidos no próprio capítulo) e o Método de Sub e Supersoluções (enunciado, com referências). No Capítulo 3 desenvolvemos o problema quasi-estacionário e demonstramos a existência de soluções desse problema para qualquer intervalo de tempo e para qualquer raio inicial positivo, utilizando um método de continuação baseado no Lema de Contração. Em seguida, ainda no Capítulo 3, provamos a convergência, quando $t \rightarrow \infty$, das soluções quasi-estacionárias para a solução estacionária não-trivial. Dessa forma, estabelecemos a estabilidade assintótica global da solução estacionária não trivial com relação ao problema quasi-estacionário. Por último, no Capítulo 4, apresentamos algumas considerações, que incluem as conclusões deste trabalho, bem como os seus possíveis desdobramentos.

Adiantamos que a principal conclusão a que chegamos foi a de que o mecanismo de diminuição da taxa de consumo, como proposto neste trabalho, não provoca a diminuição do raio do tumor e nem de seus níveis de concentração de nutrientes. Isto é, nem o raio de estabilização do tumor nem a correspondente concentração de nutrientes diminuem. O mesmo fato ocorre com a versão quasi-estacionária, pois, para um mesmo raio inicial ambas as componentes (concentração de nutrientes e o raio) das soluções quasi-estacionárias do modelo modificado se mantêm em níveis não menores do que as respectivas componentes das soluções quasi-estacionárias do modelo original. Este resultado, em princípio, surpreendente, parece indicar que o mecanismo de diminuição do consumo provoca uma espécie de poupança ou economia de nutrientes, levando o tumor a suprir mais uniformemente suas células, do que no modelo original, mesmo que a uma taxa menor. Pode-se imaginar que este é um princípio de favorecimento do coletivo.

Por outro lado, como terapia de tratamento dos pacientes vítimas de tumores sujeitos aos modelos estudados neste trabalho, este princípio poderia ser utilizado para fazer com que os níveis de nutrientes disponíveis para o tumor se mantivessem acima do nível crítico, u_{nec} , característico de cada composição tumor/organismo, que delimita as fases não-necrótica e necrótica.

Um tal mecanismo de controle, teria êxito, pelo menos teoricamente, quando u_{nec} fosse menor do que o nível de concentração u_* da solução estacionária relativa ao novo modelo e que pode ser predeterminada em função das propriedades da substância inibidora de consumo e das características do tumor.

Nesse caso, a terapia teria como meta a manutenção da concentração de nutrientes em níveis superiores ao valor u_* . Nesse cenário, o tumor estaria sujeito ao novo modelo e se estabilizaria. Além disso, ao atingir o estado de dormência o tumor permaneceria nele enquanto a substância inibidora de consumo estivesse disponível para ser difundida dentro do tumor, o que sugere um tratamento contínuo ou preliminar à retirada do tumor.

Um fato importante nessa proposta é que o tumor não atingiria a fase necrótica, fase esta em que os tumores são em geral mais agressivos ao organismo. Uma breve discussão sobre esta situação terapêutica encerra o Capítulo 4.

Finalizamos esta introdução enfatizando que os argumentos desenvolvidos nesta dissertação foram motivados pelos de [2], mas as extensões desses argumentos para o modelo proposto, bem como a aplicação do método da continuação baseado no Lema da Contração (em lugar do Teorema do Ponto Fixo de Schauder, utilizado em [2]) foram nossas maiores contribuições apresentadas neste trabalho. Esta última, teve como motivação o método numérico utilizado em [10] e, certamente, serve como fundamento teórico para este método.

Capítulo 2

O Problema Estacionário

Neste capítulo estudaremos o seguinte sistema, correspondente ao problema estacionário descrito no Capítulo 1:

$$\begin{cases} \Delta u = \lambda f(u(x), v(x)), & x \in B \\ \Delta v = \lambda g(v(x)), & x \in B \\ u(x) = a, & x \in \partial B \\ v(x) = b, & x \in \partial B \end{cases} \quad (2.1)$$

$$\lambda \int_B S(u(x)) dx = 0, \quad (2.2)$$

em que $B = \{x \in \mathbb{R}^3 : |x| \leq 1\}$ e λ é uma constante não-negativa.

Assumiremos que a função f é definida por

$$f(u, v) := (\alpha(v) + \Gamma)u - \Gamma u_B \geq 0; \quad (u, v) \in D$$

em que Γ e u_B são constantes positivas e

$$D := \left\{ (u, v) \in \mathbb{R}^2 : \frac{\Gamma u_B}{\alpha(v) + \Gamma} \leq u \leq a \text{ e } 0 \leq v \leq b \right\}.$$

A função α é duas vezes continuamente diferenciável tal que

$$\alpha'(v), \alpha''(v) \leq 0 \quad \text{para todo } 0 \leq v \leq b$$

na qual

$$0 < \alpha(0) = \alpha_0 < \alpha(b) = \alpha_b := \Gamma \left(\frac{u_B}{a} - 1 \right);$$

Vamos assumir que a função g seja continuamente diferenciável e satisfaça

$$g(0) = 0, g'(v) > 0 \quad \text{para } 0 \leq v \leq b;$$

A função S é contínua, estritamente crescente e tal que

$$S(u_{\text{inf}}) < 0 < S(a)$$

em que

$$u_{\text{inf}} := \frac{\Gamma u_B}{\alpha_0 + \Gamma}.$$

Uma *solução estacionária* é um terno (λ_*, u_*, v_*) satisfazendo as equações e condições de fronteira (2.1)-(2.2) e composto por uma constante não negativa λ_* e duas funções duas vezes continuamente diferenciáveis u_* e v_* tomando valores na bola fechada B .

É imediata a verificação de que $\lambda_* = 0$, $u_*(x) \equiv a$ e $v_*(x) \equiv b$ compõem uma solução estacionária $(0, a, b)$, denominada *trivial*. Estaremos interessados nas soluções estacionárias não triviais, isto é, tais que $\lambda_* > 0$.

2.1 Um princípio do Máximo

Para estabelecer a existência de soluções estacionárias para cada $\lambda_* > 0$ utilizaremos o método de Sub e Supersoluções aplicado ao seguinte problema de Dirichlet para uma região limitada $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ com fronteira $\partial\Omega$ suave:

$$\begin{cases} \Delta u(x) = F(u(x), x); & x \in \Omega \\ u(x) = H(x); & x \in \partial\Omega \end{cases} \quad (2.3)$$

Definição 2.1. Uma função $\underline{u} \in C(\overline{\Omega}) \cap C^2(\Omega)$ é uma *subsolução* para (2.3) se

$$\begin{cases} \Delta u(x) \geq F(u(x), x); & x \in \Omega \\ u(x) \leq H(x); & x \in \partial\Omega. \end{cases}$$

Analogamente, uma função $\overline{u} \in C(\overline{\Omega}) \cap C^2(\Omega)$ é uma *supersolução* para (2.3) se

$$\begin{cases} \Delta u(x) \leq F(u(x), x); & x \in \Omega \\ u(x) \geq H(x); & x \in \partial\Omega. \end{cases}$$

Teorema 2.2. Suponha que $H \in C(\partial\Omega)$ e que F é uma função de Lipschitz em $\mathbb{R} \times \overline{\Omega}$. Se \underline{u} e \overline{u} são, respectivamente, subsolução e supersolução para (2.3) e tais que $\underline{u} \leq \overline{u}$ em Ω , então (2.3) possui pelo menos uma solução $u \in C(\overline{\Omega}) \cap C^2(\Omega)$ tal que

$$\underline{u} \leq u \leq \overline{u} \text{ em } \Omega.$$

Uma demonstração do teorema (2.1), que pode ser encontrada em [16], faz uso do método de Sub e supersoluções, o qual consiste em obter soluções como limites de sequências de funções construídas por um argumento de recorrência. Basicamente, a subsolução e a supersolução dão origem a duas sequências monótonas de funções que convergem uniformemente para duas soluções, em princípio distintas. Veja [15] para algumas aplicações simples do Teorema anterior.

Nos problemas em que este teorema será utilizado no presente trabalho, as soluções obtidas serão iguais, uma vez que em tais problemas teremos unicidade de soluções.

A fim de determinar condições para que as soluções de (2.3) sejam únicas, vamos demonstrar, a seguir, um Princípio do Máximo e algumas consequências que serão úteis para sustentar diversos argumentos de comparação no decorrer desta dissertação. A prova que apresentamos foi adaptada de [12].

Antes definiremos o conceito de parte positiva e negativa de uma função. Seja $\phi : \Omega \subset \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ em que Ω é um aberto limitado. Definimos a parte positiva de ϕ por:

$$\phi^+(x) = \begin{cases} |\phi(x)| & \text{se } \phi(x) \geq 0 \\ 0 & \text{se } \phi(x) \leq 0 \end{cases} \quad (2.4)$$

e a parte negativa por:

$$\phi^-(x) = \begin{cases} 0 & \text{se } \phi(x) \geq 0 \\ |\phi(x)| & \text{se } \phi(x) \leq 0 \end{cases} \quad (2.5)$$

Observe que $\phi = \phi^+ - \phi^-$ e que

$$\sup \phi^-, \sup \phi^+ \leq \sup |\phi| \quad (2.6)$$

Teorema 2.3. *Suponha $u \in \mathcal{C}(\overline{\Omega}) \cap \mathcal{C}^2(\Omega)$ satisfaça*

$$\Delta u \geq s(x)u + h(x) \quad ; \quad x \in \Omega$$

e que $s, h \in \mathcal{C}(\overline{\Omega})$, com $s \geq 0$ em Ω . Então

$$\sup_{\overline{\Omega}} u \leq \sup_{\partial\Omega} u^+ + \frac{d^2}{2n} \sup_{\overline{\Omega}} |h^-|$$

em que $d > 0$ é o raio de uma bola suficientemente grande que contém Ω .

A demonstração deste teorema utiliza a seguinte forma do Princípio do Mínimo para o operador $\Delta u - S(x)u$, a qual enunciaremos a seguir e cuja demonstração pode ser encontrada em [12, 16].

Teorema 2.4 (Princípio do Mínimo). *Suponha $u \in C(\bar{\Omega}) \cap C^2(\Omega)$ satisfaça*

$$\Delta u - s(x)u \leq 0 \quad ; \quad x \in \Omega.$$

Então,

$$\min_{\bar{\Omega}} u \leq \min_{\partial\Omega} u.$$

Demonstração do Teorema 2.3: Sejam

$$Lu := \Delta u - s(x)u \quad \text{e} \quad w(x) := \frac{d^2 - |x|^2}{2n}.$$

Para w tem-se:

$$\Delta w = -1 \quad \text{e} \quad 0 \leq w \leq \frac{d^2}{2n} \quad \text{em } \Omega$$

Agora, seja

$$v(x) := \sup_{\partial\Omega} u^+ + w(x) \sup_{\bar{\Omega}} |h^-| \geq 0.$$

Uma vez que

$$Lv = \Delta w \sup_{\bar{\Omega}} |h^-| - sv = - \sup_{\bar{\Omega}} |h^-| - sv \leq - \sup_{\bar{\Omega}} |h^-|,$$

tem-se que

$$L(v - u) \leq - \sup_{\bar{\Omega}} |h^-| - h \leq 0 \quad \text{em } \Omega.$$

Mas como

$$v - u = \sup_{\partial\Omega} u^+ + w \sup_{\bar{\Omega}} |h^-| - u \geq 0 \quad \text{em } \partial\Omega,$$

decorre do Princípio do Mínimo (Teorema 2.4), que

$$v - u \geq \min_{\partial\Omega} (v - u) \geq 0 \quad \text{em } \Omega,$$

ou seja,

$$u \leq v = \sup_{\partial\Omega} u^+ + w \sup_{\bar{\Omega}} |h^-| \leq \sup_{\partial\Omega} u^+ + \frac{d^2}{2n} \sup_{\bar{\Omega}} |h^-|.$$

□

Corolário 2.5. Se $h \geq 0$ então $\sup_{\bar{\Omega}} u \leq \sup_{\partial\Omega} u^+$. Em particular, se $h \geq 0$ e $u \leq 0$ em $\partial\Omega$ então $u \leq 0$ em $\bar{\Omega}$.

□

Corolário 2.6. Suponha $u \in C(\bar{\Omega}) \cap C^2(\Omega)$ satisfaça

$$\Delta u = s(x)u + h(x) \quad ; \quad x \in \Omega$$

e que $s, h \in C(\bar{\Omega})$ com $s \geq 0$ em Ω . Então,

$$\sup_{\bar{\Omega}} |u| \leq \sup_{\partial\Omega} |u| + \frac{d^2}{2n} \sup_{\bar{\Omega}} |h|$$

em que $d > 0$ é o raio de uma bola suficientemente grande que contém Ω .

Demonstração: Segue do Teorema 2.3 aplicado a u e a $-u$ e da propriedade (2.6) aplicada aos pares $\{u^+, (-u)^+\}$ e $\{h^+, (-h)^+\}$.

□

Teorema 2.7. Suponha que $F(u, x)$ é diferenciável na primeira coordenada e tal que $\frac{\partial F}{\partial u} \geq 0$. Se $u_1, u_2 \in C(\bar{\Omega}) \cap C^2(\Omega)$ são soluções de (2.3), então $u_1 = u_2$.

Demonstração: Seja $w = u_1 - u_2$. Uma vez que

$$\begin{aligned} F(u_1(x), x) - F(u_2(x), x) &= \int_0^1 \frac{d}{d\xi} F(\xi u_1(x) + (1 - \xi)u_2(x), x) d\xi \\ &= \left(\int_0^1 \frac{dF}{du}(\xi u_1(x) + (1 - \xi)u_2(x), x) d\xi \right) (u_1(x) - u_2(x)) \end{aligned}$$

e que

$$H(x) = \int_0^1 \frac{dF}{du}(\xi u_1(x) + (1 - \xi)u_2(x), x) d\xi \geq 0$$

tem-se que $w \leq 0$, conforme Corolário (2.4). Porém, o mesmo argumento, mostra que $-w \leq 0$. Logo, $w = 0$.

□

2.2 Existência e unicidade de u_λ

Nesta seção fixaremos, inicialmente, $\lambda > 0$ e vamos provar a existência de uma solução v_λ de

$$\begin{cases} \Delta v = \lambda g(v); & x \in B \\ v(x) = b; & x \in \partial B \end{cases} \quad (2.7)$$

através do método de sub e supersoluções. Em seguida, fixando esta função, vamos demonstrar, como antes, a existência de uma função u_λ solução de

$$\begin{cases} \Delta u = \lambda f(u, v_\lambda); & x \in B \\ u(x) = a; & x \in \partial B \end{cases} \quad (2.8)$$

Por último, após enunciarmos algumas propriedades do terno $(\lambda, u_\lambda, v_\lambda)$ com as devidas referências bibliográficas, mostraremos que um destes ternos é solução estacionária não-trivial.

Lembramos que uma função \underline{v} é uma subsolução para (2.7) em v se

$$\begin{cases} \Delta \underline{v} \geq \lambda g(\underline{v}) \\ \underline{v}(x) \leq b; & x \in \partial B \end{cases}$$

Uma vez que $g(0) = 0$, podemos ver que $\underline{v} \equiv 0$ é uma subsolução para (2.7).

Para usar o método de sub e supersoluções precisamos ainda de uma supersolução para (2.7), isto é, uma função \bar{v} tal que

$$\begin{cases} \Delta \bar{v} \leq \lambda g(\bar{v}) \\ \bar{v}(x) \geq b; & x \in \partial B \end{cases}$$

Note que a própria condição de fronteira fornece uma supersolução para (2.7). De fato, se $\bar{v} \equiv b$, então

$$\Delta \bar{v} = 0 \leq \lambda g(\bar{v}) = \lambda g(b).$$

Então, uma vez que $\underline{v} \leq \bar{v}$, o método de sub e supersoluções garante que (2.7) possui pelo menos uma solução $v_\lambda(x)$ tal que

$$0 \leq v_\lambda(x) \leq b$$

para todo $x \in B$. Mais ainda, decorre do Teorema 2.7 que $v_\lambda(x)$ é única, pois $g'(v) \geq 0$.

Além disso, segue-se de [3] (veja também [2, 11, 10]) que $v_\lambda(x)$ é radial, isto é, $v_\lambda = v_\lambda(r)$ para $r = |x| \in [0, 1]$, e satisfaz as seguintes propriedades:

(i) $v_\lambda(r)$ é estritamente crescente;

(ii) $v_\lambda(r)$ é estritamente convexa e

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

(iii) Se $0 \leq \lambda_1 \leq \lambda_2$ temos $v_2 \leq v_1$

(iv) a aplicação $\lambda \mapsto v_\lambda, \lambda \in [0, \infty)$ é Lipschitz-contínua e satisfaz

$$\|v_{\lambda_2} - v_{\lambda_1}\| \leq K |\lambda_2 - \lambda_1|, \quad \text{em que } K = \max_{\bar{B}} g$$

(v) $\lim_{\lambda \rightarrow \infty} v_\lambda(r) = 0$ pontualmente em $[0, 1)$ e $\lim_{\lambda \rightarrow \infty} v_\lambda(r) = 0$ uniformemente em qualquer fechado contido em $[0, 1)$

Observação 2.8. As demonstrações destes resultados podem ser encontradas em [2, 3, 10, 11]. De qualquer forma demonstraremos mais adiante estas propriedades para a função u_λ , seguindo exatamente os mesmos passos destas referências. Entretanto, adiantamos que os argumentos do item (iv) decorrem do Corolário 2.6

Conhecendo a solução $v_\lambda(x)$, iremos encontrar uma solução u_λ para (2.8). Mas antes mostraremos:

Lema 2.9. Se $h(s)$ é uma função tal que $h', h'' \geq 0$, e se $v(x)$ for tal que $\Delta v \geq 0$ em $\Omega \subset \mathbb{R}^n$, então $u(x) = h(v(x))$ satisfaz $\Delta u \geq 0$ em Ω .

Demonstração: Se $u(x) = h(v(x))$ o gradiente de u é dado por

$$\nabla u = h'(v) \nabla v.$$

Sabemos também que $\operatorname{div}(\nabla u) = \Delta u$. Assim temos

$$\Delta u = \operatorname{div}(\nabla u) = h''(v) |\nabla v|^2 + h'(v) \Delta v \geq 0.$$

□

Procedendo da mesma forma que usamos para encontrar a subsolução $v_\lambda(x)$, definimos $u_\lambda(x)$ por $f(u_\lambda, v_\lambda) = 0$. Isso nos fornece

$$u_\lambda = \frac{\Gamma u_B}{\alpha(v_\lambda(x)) + \Gamma},$$

que é uma subsolução do problema (2.8).

De fato, definindo $h(s) = \frac{\Gamma u_B}{\alpha(s) + \Gamma}$, temos:

$$h'(s) = -\frac{\alpha'(s) \Gamma u_B}{(\alpha(s) + \Gamma)^2} \geq 0$$

e

$$h''(s) = -\Gamma u_B \frac{[\alpha''(s) + \alpha'(s)][(\alpha(s) + \Gamma)^2] - [\alpha'(s)\Gamma u_B][2[\alpha(s) + \Gamma]\alpha'(s)]}{(\alpha(s) + \Gamma)^4}$$

Uma vez que $\alpha', \alpha'' < 0$, pelas propriedades de v_λ e observando que $\underline{u}_\lambda(x) = h(v_\lambda)$ temos, pelo Lema (2.9),

$$\begin{cases} \Delta \underline{u}_\lambda \geq 0 = \lambda f(\underline{u}_\lambda, v_\lambda) \\ \underline{u}_\lambda(x) \leq a; \quad x \in \partial B, \end{cases}$$

mostrando que $\underline{u}_\lambda(x)$ é subsolução para o problema. Mais ainda, observe que $\underline{u}_\lambda \equiv a$ em ∂B .

A condição de fronteira, novamente, será uma supersolução para (2.8). De fato, se $\bar{u} \equiv a$, a desigualdade na fronteira é automaticamente satisfeita e

$$\Delta \bar{u} = 0 \leq \lambda f(\bar{u}, v_\lambda).$$

Logo pelo método de sub e supersoluções, (2.8) possui pelo menos uma solução $u_\lambda(x)$ tal que

$$\underline{u}_\lambda(x) \leq u_\lambda(x) \leq a$$

A unicidade é, também, uma consequência do Teorema 2.7, pois $\frac{\partial}{\partial u} f(u, v_\lambda(x)) = \Gamma + \alpha'(v_\lambda(x)) > 0$. Podemos, portanto, enunciar o seguinte teorema:

Teorema 2.10. *O problema (2.1) possui, para cada $\lambda > 0$, uma única solução $(\lambda, u_\lambda, v_\lambda)$.*
□

Para demonstrarmos a existência de uma única solução estacionária não trivial (λ_*, u_*, v_*) precisamos, ainda, de algumas propriedades de u_λ com relação a $\lambda > 0$.

2.3 Propriedades de u_λ

Nesta seção vamos demonstrar algumas propriedades que relacionam u com o parâmetro λ . As demonstrações destas propriedades são muito parecidas com as demonstrações para a função v_λ encontradas em [2]. Aqui optamos por seguir um “roteiro” diferente trocando uma única proposição por proposições e teoremas.

Proposição 2.11. *Para cada par (v_λ, u_λ) são válidas as seguintes propriedades:*

(i) Se $0 \leq \lambda_1 \leq \lambda_2$ então $u_{\lambda_2} \leq u_{\lambda_1}$ para todo $x \in B$.

(ii) a aplicação $\lambda \mapsto u_\lambda$ é Lipschitz-contínua, ou seja

$$\|u_{\lambda_2} - u_{\lambda_1}\| \leq C|\lambda_2 - \lambda_1|.$$

Demonstração:(i) Para facilitar a notação, vamos associar à cada λ_i , $i = 1, 2$ as soluções u_i e v_i . Seja $\lambda_1 \leq \lambda_2$. Definimos $w = u_2 - u_1$. Então w satisfaz

$$\begin{cases} \Delta w = \lambda_2 f(u_2, v_2) - \lambda_1 f(u_1, v_1) \\ w(x) = 0; \quad x \in \partial B \end{cases}$$

Observando que

$$f(u_2(x), v_2(x)) - f(u_1(x), v_1(x)) = \int_0^1 \frac{d}{d\xi} f(u(x, \xi), v(x, \xi)) d\xi$$

em que $u(x, \xi) = u_2(x)\xi + u_1(x)(1 - \xi)$ e $v(x, \xi) = v_2(x)\xi + v_1(x)(1 - \xi)$, podemos reescrever

$$\Delta w = s(x)w + h(x)$$

em que

$$s(x) = \lambda_1 \int_0^1 \frac{\partial f}{\partial u}(u(x, \xi), v(x, \xi)) d\xi \geq 0$$

(pois $\frac{\partial f}{\partial u}(u, v) = (\Gamma + \alpha(v)) \geq 0$) e

$$h(x) = (\lambda_2 - \lambda_1)f(u_2(x), v_2(x)) + \lambda_1(v_2(x) - v_1(x)) \int_0^1 \frac{\partial f}{\partial v}(u(x, \xi), v(x, \xi)) d\xi \geq 0,$$

pois $v_2 - v_1 \leq 0$ e

$$\frac{\partial f}{\partial v}(u, v) = \alpha'(v)u \leq 0.$$

Então, como $h \geq 0$, o corolário (2.4) garante que $w \leq 0$ em \bar{B} , o que implica $u_2 \leq u_1$ em \bar{B} .

(ii) Pelas propriedades da função v_λ , sabemos que

$$\|v_2 - v_1\| \leq K_1|\lambda_2 - \lambda_1|$$

para alguma constante positiva K_1 . Como, além disso, $\frac{\partial f}{\partial v}$ é uma função limitada em seu domínio D , podemos, então, limitar a segunda parcela de $h(x)$ por um

termo da forma $c_1|\lambda_2 - \lambda_1|$. Mas, f também é limitada em D . Logo, a primeira parcela é, também, limitada por um termo da forma $c_2|\lambda_2 - \lambda_1|$. Tomando $C = \max\{c_1, c_2\}$ temos

$$\|h\|_\infty \leq C|\lambda_2 - \lambda_1|.$$

Mas pelo Corolário 2.6 temos $\|w\|_\infty \leq \|h\|_\infty$ de onde segue o resultado.

□

O seguinte corolário é uma reobtenção da unicidade de u_λ para cada $\lambda > 0$ fixado.

Corolário 2.12. *Para cada λ , existe uma única solução u_λ de (2.8).*

De fato, se $\lambda_1 = \lambda_2$, pela propriedade (ii) teremos $u_2 = u_1$.

□

Com o objetivo de demonstrarmos mais propriedades de u_λ vamos utilizar a forma radial que tanto v_λ quanto u_λ possuem. Este fato é consequência da unicidade e do método de sub-supersoluções aplicado à forma radial de (2.7) e (2.8).

Assim, assumindo que u e v dependem radialmente de x , o problema (2.1) fica da seguinte forma:

$$\begin{cases} (r^2 u'_\lambda)' = \lambda r^2 f(u_\lambda, v_\lambda) & ; \quad 0 < r < 1 \\ (r^2 v'_\lambda)' = \lambda r^2 g(v_\lambda) & ; \quad 0 < r < 1 \\ u'_\lambda(0) = 0 = v'_\lambda(0); \\ u_\lambda(1) = a; \quad v_\lambda(1) = b. \end{cases} \quad (2.9)$$

Proposição 2.13. *A função $u_\lambda(r)$ satisfaz as seguintes propriedades:*

(i) u_λ é estritamente crescente;

(ii) u_λ é estritamente convexa e

$$u''_\lambda \geq \frac{u'_\lambda}{r} > 0 \quad \forall r \in [0, 1]$$

dem (i): Integrando a equação diferencial para a u em (2.9) obtemos

$$r^2 u'_\lambda = \lambda \int_0^r r^2 f(u_\lambda, v_\lambda) dr > 0,$$

ou seja, u_λ é estritamente crescente.

(ii): Ver [2, 10]

□

Observação 2.14. Não é o objetivo deste trabalho explorar o item (ii) desta proposição. Para informações do uso da convexidade ver [3]

Teorema 2.15. A solução u_λ do problema (2.8) satisfaz

$$u_{\inf} < \frac{\Gamma u_B}{\alpha(v_\lambda(x)) + \Gamma} < u_\lambda(x) \leq a \quad (2.10)$$

para todo $\lambda \in \mathbb{R}^+$

Demonstração: Como $\bar{u}_\lambda \equiv a$ é supersolução e $\underline{u}_\lambda(x) = \frac{\Gamma u_B}{\alpha(v_\lambda(x)) + \Gamma}$ é subsolução, as duas últimas desigualdades já estão automaticamente demonstradas. A outra desigualdade segue da monotonicidade de α e do fato de que $0 < v_\lambda \square$

Motivados por essa demonstração provaremos o seguinte teorema.

Teorema 2.16. Para todo $x \in \text{int } B : \lim_{\lambda \rightarrow \infty} u_\lambda(x) = u_{\inf}$. Se $x \in \partial B$, então $\lim_{\lambda \rightarrow \infty} u_\lambda(x) = a$. Além disso, $\lim_{\lambda \rightarrow \infty} u_\lambda = u_{\inf}$ uniformemente em qualquer bola fechada de centro na origem e raio $R < 1$ contida em B .

Demonstração: Usando novamente coordenadas radiais e integrando duas vezes a equação diferencial para u em (2.9) obtemos, após utilizar as condições de fronteira $u'(0) = 0$ e $u(1) = a$:

$$u_\lambda(r) = a - \lambda \int_r^1 \int_0^\theta \left(\frac{s}{\theta}\right)^2 f(u_\lambda, v_\lambda) ds d\theta. \quad (2.11)$$

Inicialmente, vamos garantir a convergência pontual. Portanto, escolhemos $r_0 \in [0, 1)$ qualquer.

Da equação integral obtemos

$$\frac{a - u_\lambda(r_0)}{\lambda} = \int_{r_0}^1 \int_0^\theta \left(\frac{s}{\theta}\right)^2 f(u_\lambda, v_\lambda) ds d\theta \geq 0$$

Uma vez que o teorema (2.14) garante que $0 < a - u_\lambda(r_0) < a$, se $\lambda \rightarrow \infty$ temos

$$0 = \lim_{\lambda \rightarrow \infty} \frac{a - u_\lambda(r_0)}{\lambda} = \lim_{\lambda \rightarrow \infty} \int_{r_0}^1 \int_0^\theta \left(\frac{s}{\theta}\right)^2 f(u_\lambda, v_\lambda) ds d\theta = 0.$$

Mas como $f(u, v) \geq 0$, teremos

$$\lim_{\lambda \rightarrow \infty} f(u_\lambda, v_\lambda) = 0 \Rightarrow f(\lim_{\lambda \rightarrow \infty} u_\lambda, \lim_{\lambda \rightarrow \infty} v_\lambda) \Rightarrow f(\lim_{\lambda \rightarrow \infty} u_\lambda, 0) = 0,$$

uma vez que

$$\lim_{\lambda \rightarrow \infty} v_\lambda(x) = \begin{cases} 0; & |x| \leq R < 1 \\ b; & |x| = 1 \end{cases},$$

conforme [2]. Mas isso implica

$$\lim_{\lambda \rightarrow \infty} u_\lambda(r_0) = u_{\text{inf}}.$$

Fazendo $r_0 = 1$ temos $\lim_{\lambda \rightarrow \infty} u_\lambda(1) = a$.

A convergência uniforme em bolas de centro na origem e raio $R < 1$ é consequência da monotonicidade de u_λ com respeito à r . De fato, pela convergência pontual temos que dado $\epsilon > 0$ existe λ tal que

$$0 \leq u_\lambda(R) - u_{\text{inf}} < \epsilon.$$

Então para todo $r \leq R$ temos

$$|u_\lambda(r) - u_{\text{inf}}| < |u_\lambda(R) - u_{\text{inf}}| < \epsilon.$$

□

2.4 Existência da solução (λ_*, u_*, v_*)

Até agora mostramos que para cada $\lambda > 0$ podemos associar um único terno (λ, u, v) solução de (2.1). Agora mostraremos que existe um único $\lambda_* > 0$ tal que o terno (λ_*, v_*, u_*) é a solução não-trivial do sistema (2.1)-(2.2).

Para tanto, vamos verificar que existe um único $\lambda_* > 0$ tal que

$$\int_B S(u_{\lambda_*}(x)) dx = \int_0^1 S(u_{\lambda_*}(r)) r^2 dr = 0.$$

Assim, teremos $u_* = u_{\lambda_*}$ e $v_* = v_{\lambda_*}$.

Observação 2.17. Aqui estamos abusando da notação utilizando $u_\lambda(x) = u_\lambda(r)$, $r = |x|$, uma vez que u_λ é uma função radial, como vimos.

Seja $I : [0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}$, definida por

$$I(\lambda) = \int_0^1 S(u_\lambda(r)) r^2 dr \tag{2.12}$$

Mostraremos I possui um único zero.

Lema 2.18. $I(\lambda)$ é estritamente decrescente e contínua e existe $\lambda_* > 0$ tal que $I(\lambda_*) = 0$.

Demonstração: Uma vez que $S(u_\lambda)$ é uma função não crescente e contínua, com relação ao parâmetro λ , temos que a função $I(\lambda)$ é estritamente decrescente. Logo, em vista do Teorema 2.2.6 e das hipóteses $S(a) > 0 > S(u_{\text{inf}})$ temos

$$I(0) = \lim_{\lambda \rightarrow 0^+} \int_0^1 S(u_\lambda(r))r^2 dr = \int_0^1 S(\lim_{\lambda \rightarrow 0^+} u_\lambda(r))r^2 dr = \int_0^1 S(a)r^2 dr > 0$$

e

$$I(\infty) = \lim_{\lambda \rightarrow \infty} \int_0^1 S(u_\lambda(r))r^2 dr = \int_0^1 S(\lim_{\lambda \rightarrow \infty} u_\lambda(r))r^2 dr = \int_0^1 S(u_{\text{inf}})r^2 dr < 0.$$

Portanto, segue do teorema do valor intermediário que I tem uma única raiz $\lambda_* \in (0, \infty)$.

□

2.5 Comparação entre os raios de estabilização

Nesta seção vamos mostrar que o raio de estabilização do novo modelo (que inclui o mecanismo de inibição do consumo de nutrientes por meio da substância de concentração v) é maior do que o raio de estabilização do modelo simples (em que $v \equiv 0$) e que o mesmo ocorre com as respectivas concentrações de nutrientes.

Antes precisamos de introduzir algumas notações. Vamos denotar por \tilde{u}_λ as soluções de

$$\begin{cases} \Delta u = \lambda f(u, 0); & x \in B \\ u = a; & x \in \partial B, \end{cases} \quad (2.13)$$

com $v \equiv 0$ representando a ausência da substância redutora de consumo de nutrientes e por \tilde{I} a função

$$\tilde{I}(\lambda) = \int_0^1 S(\tilde{u}_\lambda(x))dx.$$

Denotaremos por $\tilde{\lambda}_*$ a única raiz de \tilde{I} e por \tilde{u}_* a concentração de nutrientes correspondente. Desta forma, o raio de estabilização deste modelo será $\tilde{R}_* = \sqrt{\tilde{\lambda}_*}$ e:

$$\tilde{I}(\tilde{\lambda}_*) = \int_0^1 S(\tilde{u}_*(x))dx = 0.$$

Devemos, então, mostrar que se $(\tilde{\lambda}_*, \tilde{u}_\lambda)$ for a solução estacionária deste modelo e (λ_*, u_*, v_*) for a solução estacionária do modelo proposto neste trabalho, então

$$\tilde{\lambda}_* < \lambda_* \text{ e } \tilde{u}_*(x) \leq u_*(x) \text{ para todo } x \in B.$$

Teorema 2.19. *As seguintes afirmações são verdadeiras:*

1. $u_{\text{inf}} < \tilde{u}_\lambda \leq u_\lambda$ para cada $\lambda > 0$;
2. $\tilde{I}(\lambda) < I(\lambda)$ para cada $\lambda > 0$;
3. $\tilde{\lambda}_* < \lambda_*$.

Demonstração: Seja $\lambda > 0$. Uma vez que $u_{\text{inf}} < u_\lambda$ e que a função constante u_{inf} é uma subsolução para (2.13), para provarmos a primeira afirmação é suficiente verificarmos que u_λ é supersolução para (2.13). De fato, a verificação de que u_λ é supersolução para (2.13) decorre da desigualdade

$$f(u_\lambda, v_\lambda) < f(u_\lambda, 0)$$

que segue-se do fato de que $v_\lambda > 0$ e da monotonicidade de f com respeito à sua segunda variável, uma vez que $\frac{\partial f}{\partial v}(u, v) = \alpha'(v)u > 0$. De fato, temos

$$\begin{cases} \Delta u_\lambda = \lambda f(u_\lambda, v_\lambda) < \lambda f(u_\lambda, 0) & ; \quad x \in B \\ u_\lambda(x) = a & ; \quad x \in \partial B \end{cases}.$$

Assim, nesse caso, o método de sub e supersoluções garante a existência de uma solução para (2.13) entre u_{inf} e u_λ , e o Teorema (2.7) garante que essa solução só pode ser \tilde{u}_λ . Logo,

$$u_{\text{inf}} < \tilde{u}_\lambda(x) \leq u_\lambda(x) \text{ para todo } x \in B.$$

A segunda afirmação decorre imediatamente da primeira, pois

$$\tilde{I}(\lambda) = \int_0^1 S(\tilde{u}_\lambda(x)) dx < \int_0^1 S(u_\lambda(x)) dx = I(\lambda).$$

A terceira afirmação, por sua vez, é consequência da segunda, uma vez que

$$\tilde{I}(\tilde{\lambda}_*) = 0 < I(\tilde{\lambda}_*),$$

isto é, $\tilde{\lambda}_*$ ainda está no intervalo em que a função I é positiva. Portanto, a única raiz λ_* de I ocorre após $\tilde{\lambda}_*$, ou seja, $\lambda_* > \tilde{\lambda}_*$. \square

Capítulo 3

O Problema Quasi-Estacionário

Nosso objetivo neste capítulo será mostrar que existe uma única solução $(\lambda(t), u(x, t), v(x, t))$ do problema quasi-estacionário definida para todo $t \geq 0$. Mais precisamente, para cada $T > 0$ fixado, queremos encontrar uma única solução para o sistema

$$\begin{cases} \Delta u(x, t) = \lambda(t)f(u(x, t), v(x, t)); & (x, t) \in B \times [0, T] \\ \Delta v(x, t) = \lambda(t)g(v(x, t)); & (x, t) \in B \times [0, T] \\ u(x, t) = a, v(x, t) = b; & (x, t) \in \partial B \times [0, T] \\ u_0(x) = u(x, 0), v_0(x) = v(x, 0) & x \in B \end{cases} \quad (3.1)$$

$$\begin{cases} \lambda'(t) = 2\lambda(t) \int_B S(u(x)) dx; & t \in [0, T], \\ \lambda(0) = \lambda_0, \end{cases} \quad (3.2)$$

com a condição inicial $(\lambda_0, u_0(x), v_0(x))$ satisfazendo a condição de compatibilidade

$$\begin{cases} \Delta u_0(x) = \lambda_0 f(u_0(x), v_0(x)); & x \in B \\ \Delta v_0(x) = \lambda_0 g(v_0(x)); & x \in B \\ u_0(x) = a; & x \in \partial B \\ v_0(x) = b; & x \in \partial B. \end{cases} \quad (3.3)$$

Observamos que, por integração de (3.2), obtemos uma seguinte condição equivalente a (3.2):

$$\lambda(t) = \lambda_0 \exp \left(\int_0^t \int_B S(u(x, \tau)) dx d\tau \right). \quad (3.4)$$

3.1 O operador A

Vamos considerar os espaços de Banach $E := C(B \times [0, T]; \mathbb{R})$ e $E^2 := E \times E$ com as normas

$$\|u\|_E = \|u\|_\infty \text{ e } \|(u, v)\|_{E^2} = \max\{\|u\|_\infty, \|v\|_\infty\}.$$

Consideraremos também o seguinte subconjunto de E^2 definido por

$$F := \left\{ (u, v) \in E^2 : \begin{array}{l} (u, v)(x, 0) = (u_0(x), v_0(x)) \\ \frac{\Gamma u_B}{\Gamma + \alpha(v)} \leq u(x, t) \leq a \text{ e } 0 \leq v(x, t) \leq b \end{array} \right\}$$

Lema 3.1. *O conjunto F é fechado.*

Demonstração: Considere uma sequência (u_n, v_n) em F tal que $(u_n, v_n) \rightarrow (u, v)$ com $(u, v) \in E^2$. Vamos mostrar que $(u, v) \in F$. De fato, para todo $n \in \mathbb{N}$ temos $0 \leq v_n \leq b$ e $\frac{\Gamma u_B}{\Gamma + \alpha(v_n)} \leq u_n \leq a$. Fazendo $n \rightarrow \infty$ obtemos $0 \leq v \leq b$ e

$$\frac{\Gamma u_B}{\Gamma + \alpha(v)} \leq u \leq a, \text{ ou seja, } (u, v) \in F.$$

□

Para cada $(u, v) \in E^2$, definimos $\lambda_u(t)$ como sendo a solução de

$$\begin{cases} \lambda'_u(t) = 2\lambda(t) \int_B S(u(x, t)) dx; & t \in [0, T] \\ \lambda(0) = \lambda_0 \end{cases},$$

ou seja,

$$\lambda_u(t) := \lambda_0 \exp\left(\int_0^t \int_B S(u(x, \tau)) dx d\tau\right); \quad t \in [0, T]$$

Com isso podemos definir o operador $A : E^2 \rightarrow E^2$ da seguinte maneira. Para cada par (u, v) , associamos uma única solução $(\xi, \eta) := A(u, v)$ do sistema

$$\begin{cases} \Delta \xi(x, t) = \lambda_u(t) f(\xi(x, t), \eta(x, t)); & (x, t) \in B \times [0, T] \\ \Delta \eta(x, t) = \lambda_u(t) g(\eta(x, t)); & (x, t) \in B \times [0, T] \\ \xi(x, t) = a, \eta(x, t) = b & ; \quad (x, t) \in \partial B \times [0, T] \\ \xi(x, 0) = u_0(x), \eta(x, 0) = v_0(x) & ; \quad x \in B. \end{cases} \quad (3.5)$$

Afirmamos que $(\xi, \eta) := A(u, v)$ está bem definido. De fato, para cada $t \in [0, T]$ fixado, temos que:

1. a função λ_u é bem definida e contínua em $[0, T]$;
2. a existência e unicidade de η são garantidas, respectivamente, pelo método de sub e supersoluções e pelo Teorema 2.7, uma vez que 0 e b são, respectivamente, subsolução e supersolução para

$$\begin{cases} \Delta\eta(x, t) = \lambda_u(t)g(\eta(x, t)) & ; \quad x \in B \\ \eta(x, t) = b & ; \quad x \in \partial B; \end{cases} \quad (3.6)$$

3. a função ζ bem como sua unicidade também decorrem, respectivamente, do método de sub e supersoluções e do Teorema 2.7, pois $\bar{\zeta} = \frac{\Gamma u_B}{\alpha(\eta) + \Gamma}$ e $\bar{\zeta} = a$ são, respectivamente, subsolução e supersolução para

$$\begin{cases} \Delta\zeta(x, t) = \lambda_u(t)f(\zeta(x, t), \eta(x, t)) & ; \quad x \in B \\ \zeta(x, t) = a & ; \quad x \in \partial B. \end{cases} \quad (3.7)$$

Além disso, na variável x , as funções ζ e η são de classe C^2 na bola B e dependem radialmente dessa variável, isto é, $\zeta = \zeta(r, t)$ e $\eta = \eta(r, t)$ em que $r = |x| \in [0, 1]$. As seguintes propriedades são, também, verdadeiras e decorrem dos argumentos do Capítulo 2 para cada $t \in [0, T]$ fixado:

$$(P1) \quad \frac{\Gamma u_B}{\alpha(\eta(r, t)) + \Gamma} \leq \zeta(r, t) \leq a \text{ e } 0 \leq \eta(r, t) \leq b$$

$$(P2) \quad \zeta(r, t) = a - \lambda_u(t) \int_r^1 \int_0^\theta \left(\frac{s}{\theta}\right)^2 f(\zeta(s, t), \eta(s, t)) ds d\theta$$

$$(P3) \quad \eta(r, t) = b - \lambda_u(t) \int_r^1 \int_0^\theta \left(\frac{s}{\theta}\right)^2 g(\eta(s, t)) ds d\theta$$

$$(P4) \quad A(F) \subset F.$$

As propriedades (P2) e (P3) em $t = 0$ significam, pela unicidade de soluções de (3.6) e (3.7), que

$$(\zeta, \eta)(x, 0) = (u_0(x), v_0(x)).$$

De fato, por cálculos simples de derivação mostra-se que as expressões radiais em (P1) e (P2) são soluções das versões radiais de (3.6) e (3.7), quando $t = 0$. A propriedade (P1) é consequência do método de sub-supersoluções e implica $A(F)$ é

um conjunto limitado.

Podemos verificar também que $(\zeta(x, t), \eta(x, t)) = A(u(x, t), v(x, t))$ é contínua, ou seja, $\zeta(x, t)$ e $\eta(x, t)$ são contínuas. Realmente, se $(x_0, t_0) \in B \times [0, T]$, então, da Proposição 2.11 do Capítulo 2 e do Teorema do Valor Médio para a função $\zeta(x, t_0)$ obtemos

$$\begin{aligned} |\zeta(x, t) - \zeta(x_0, t_0)| &\leq |\zeta(x, t) - \zeta(x, t_0)| + |\zeta(x, t_0) - \zeta(x_0, t_0)| \\ &\leq C|\lambda_u(t) - \lambda_u(t_0)| + K(t_0)|x - x_0| \end{aligned}$$

em que

$$C = \sup_{(\zeta, \eta) \in F} \left\{ f(\zeta, \eta), \frac{\partial f}{\partial \zeta}(\zeta, \eta) \right\}$$

é uma constante uniforme em relação a u e v e $K(t_0) = \max_{x \in B} \left\{ \frac{\partial \zeta}{\partial x}(x, t_0) \right\}$. A continuidade de ζ em (x_0, t_0) decorre da continuidade da função λ_u em t_0 . Da mesma forma podemos mostrar que $\eta(x, t)$ é contínua. Resumindo, provamos (P4).

3.2 Existência e Unicidade de Solução

Nesta seção vamos mostrar que o operador A é uma contração.

Para $T > 0$ fixado, consideremos $h = \frac{T}{n}$ em que n é suficientemente grande, a ser definido mais adiante.

Para $j = 0, 1, \dots, n$ consideremos a seguinte família de subconjuntos de E^2

$$F_j := \left\{ (u, v) \in E^2 : \begin{array}{l} (u, v)(x, (j-1)h) = (\zeta_{j-1}(x), \eta_{j-1}(x)) \\ \frac{\Gamma u_B}{\Gamma + \alpha(v)} \leq u(x, t) \leq a \quad 0 \leq v(x, t) \leq b, \quad t \in [(j-1)h, jh] \end{array} \right\}$$

em que o par de funções $(\zeta_{j-1}(x), \eta_{j-1}(x))$ é solução de

$$\begin{cases} \Delta \zeta_{j-1}(x) = \lambda_{j-1} f(\zeta_{j-1}(x), \eta_{j-1}(x)); & x \in B \\ \Delta \eta_{j-1}(x) = \lambda_{j-1} g(\eta_{j-1}(x)); & x \in B \\ \zeta_{j-1}(x) = a \text{ e } \eta_{j-1}(x) = b; & x \in \partial B, \end{cases} \quad (3.8)$$

para

$$\lambda_{j-1} = \lambda_{\xi_{j-1}}((j-1)h).$$

Para $j = 1$, note que de (3.3) segue que $(\xi_0(x), \eta_0(x)) = (u_0(x), v_0(x))$.

Observação 3.2. O conjunto F_j é definido de maneira análoga ao conjunto F da seção 1.1, de forma que o operador A vai satisfazer as mesmas propriedades em cada um desses conjuntos. Em particular $A(F_j) \subset F_j$.

O próximo teorema garante a existência e unicidade para o sistema (3.1)-(3.4). A rigor, vamos dividir o intervalo de tempo $[0, T]$ em faixas suficientemente pequenas, de tamanho h uniforme em relação a T , e invariantes pelas imagens das funções coordenadas de A . Em seguida, vamos mostrar que A é uma contração em cada uma dessas faixas. Assim, aplicando o Lema da Contração garantiremos que A tem um ponto fixo em cada faixa. Nesse processo, o ponto fixo avaliado no tempo máximo de uma faixa será utilizado como condição inicial para determinar o ponto fixo na faixa seguinte. Este método de continuação e os argumentos desenvolvidos a seguir para prová-lo, justificam rigorosamente a convergência do método numérico utilizado em [10] para resolver o problema quasi-estacionário associado ao modelo simples (isto é, com $v \equiv 0$).

Teorema 3.3. *Seja $T > 0$ fixado. Existem constantes positivas C e γ , independentes de T , tais que se*

$$0 < Ce^{\gamma T} T < n$$

para $n \in \mathbb{N}$ suficientemente grande e $h := \frac{T}{n}$ na definição de F_j , então o operador A possui um único ponto fixo (u_j, v_j) em cada conjunto F_j . Além disso:

(i) a função

$$(u(x, t), v(x, t)) := (u_j(x, t), v_j(x, t)) \text{ se } (x, t) \in B \times [(j-1)h, jh]$$

é um ponto fixo de A em F e

(ii) $0 < \lambda_u(t) < \lambda_0 e^{\gamma t}$ para todo $t \in [0, T]$.

Demonstração: Vamos demonstrar este resultado usando indução em j . Fazendo $j = 1$, mostraremos que $A : F_1 \rightarrow F_1$ possui um único ponto fixo.

Sejam $(u_1, v_1), (u_2, v_2) \in F_1$. Uma vez que

$$(\xi_1, \eta_1) = A(u_1, v_1) \text{ e } (\xi_2, \eta_2) = A(u_2, v_2)$$

são, pela definição do operador A , soluções do problema (3.8), com $j = 1$ (agora passaremos a escrever $\lambda_{u_i} = \lambda_i$; $i = 1, 2$), o par $(z, w) = (\xi_2 - \xi_1, \eta_2 - \eta_1)$ satisfaz, para cada $t \in [0, h]$:

$$\begin{cases} \Delta z = s(x)z + h(x) \\ \Delta w = \tilde{s}(x)w + \tilde{h}(x) \\ (z, w) = 0; \quad x \in \partial B \end{cases} \quad (3.9)$$

com

$$s(x) = \lambda_1 \int_0^1 \frac{\partial f}{\partial \xi}(\xi(\rho), \eta(\rho)) d\rho,$$

$$\xi(\rho) = \rho \xi_2 + (1 - \rho) \xi_1 \quad \text{e} \quad \eta(\rho) = \rho \eta_2 + (1 - \rho) \eta_1, \quad \rho \in [0, 1],$$

$$h(x) = (\lambda_2 - \lambda_1) f(\xi_2, \eta_2) + \lambda_1 (\eta_2 - \eta_1) \int_0^1 \frac{\partial f}{\partial \eta}(\xi(\rho), \eta(\rho)) d\rho,$$

$$\tilde{h}(x) = (\lambda_2 - \lambda_1) g(\eta_2),$$

e

$$\tilde{s}(x) = \lambda_1 \int g'(\eta(\rho)) d\rho.$$

Uma vez que $s, \tilde{s} \geq 0$ obtemos, como consequência do Corolário 2.6 que

$$\|z\|_\infty \leq K |\lambda_2(t) - \lambda_1(t)| \quad \text{e} \quad \|w\|_\infty \leq M |\lambda_2(t) - \lambda_1(t)|$$

para cada $t \in [0, h]$, em que K e M são constantes uniformes em relação a u, v e T . Portanto,

$$\|\xi_2 - \xi_1\|_\infty \leq K |\lambda_2(t) - \lambda_1(t)| \quad \text{e} \quad \|\eta_2 - \eta_1\|_\infty \leq M |\lambda_2(t) - \lambda_1(t)|$$

e, como

$$\|(\xi_2 - \xi_1, \eta_2 - \eta_1)\|_{E^2} = \max\{\|\xi_2 - \xi_1\|_\infty, \|\eta_2 - \eta_1\|_\infty\}$$

definindo $C_1 = \max\{K, M\}$ encontramos

$$\|(\xi_2 - \xi_1, \eta_2 - \eta_1)\|_{E^2} \leq C_1 |\lambda_2(t) - \lambda_1(t)|. \quad (3.10)$$

Por outro lado temos

$$\lambda_2(t) - \lambda_1(t) = \lambda_0 \exp \left(\int_0^t \int_B S(u_2) dx d\tau \right) - \lambda_0 \exp \left(\int_0^t \int_B S(u_1) dx d\tau \right) \quad t \in [0, h].$$

Usando a relação $|e^{y_1} - e^{y_2}| \leq \max_{y \in J} (e^y) |y_1 - y_2|$ (em que J é o intervalo de extremos y_1 e y_2) obtemos

$$|\lambda_2(t) - \lambda_1(t)| \leq \lambda_0 e^{L|B|h} \left(\int_0^t \int_B |S(u_2) - S(u_1)| dx d\tau \right) \leq \lambda_0 e^{\gamma h} |B| ch \|u_2 - u_1\|_\infty, \quad (3.11)$$

em que

$$\gamma := L|B|, \quad |B| := \text{vol } B \text{ e } L := \max \{ \|S\|_\infty, |B| \}.$$

Combinando (3.11) com (3.10) temos

$$\begin{aligned} \|A(u_2, v_2) - A(u_1, v_1)\|_{E^2} &\leq C e^{\gamma h} h \|u_2 - u_1\|_\infty \\ &\leq C e^{\gamma h} h \|(u_2 - u_1), (v_2 - v_1)\|_{E^2} \end{aligned}$$

em que

$$C := C_1 \lambda_0 |B| c.$$

Assim, se tomarmos $0 < C e^{\gamma T} T < n$ teremos $0 < C e^{\gamma h} h < 1$, uma vez que $h < nh = T$. Concluimos, portanto, que A é uma contração em F_1 . Logo, A possui um único ponto fixo $(u, v) \in F_1$.

Para deixar mais claro o que estamos fazendo, vamos mostrar que $A : F_2 \rightarrow F_2$ é também uma contração. Agora escolhemos $(u_1, v_1), (u_2, v_2) \in F_2$ e definimos $(z, w) = A(u_2, v_2) - A(u_1, v_1) = (\zeta_2 - \zeta_1, \eta_2 - \eta_1)$ satisfazendo novamente (3.9) para $t \in [h, 2h]$ e $s, \tilde{s}, h, \tilde{h}$ similares. Logo, usando o mesmo raciocínio de F_1 , teremos

$$\lambda_2(t) - \lambda_1(t) = \lambda_0 \exp \left(\int_0^t \int_B S(u_2) dx d\tau \right) - \lambda_0 \exp \left(\int_0^t \int_B S(u_1) dx d\tau \right).$$

Da unicidade do ponto fixo (u, v) em $[0, h]$ obtemos

$$\begin{aligned} \lambda_2(t) - \lambda_1(t) &= \lambda_0 \exp \left(\int_0^h \int_B S(u) dx d\tau + \int_h^t \int_B S(u_2) dx d\tau \right) \\ &\quad - \lambda_0 \exp \left(\int_0^h \int_B S(u) dx d\tau + \int_h^t \int_B S(u_1) dx d\tau \right) \\ &= \lambda_0 \exp \left(\int_0^h \int_B S(u) dx d\tau \right) \\ &\quad \times \left(\exp \int_h^t \int_B S(u_2) dx d\tau - \exp \int_h^t \int_B S(u_1) dx d\tau \right). \end{aligned}$$

Uma vez que

$$\lambda_0 \exp \left(\int_0^h \int_B S(u) dx d\tau \right) \leq \lambda_0 e^{|B|Lh}$$

e

$$\begin{aligned} &\left| \left(\exp \int_h^t \int_B S(u_2) dx d\tau - \exp \int_h^t \int_B S(u_1) dx d\tau \right) \right| \\ &\leq e^{|B|Lh} \int_h^t \int_B |S(u_2) - S(u_1)| dx d\tau \end{aligned}$$

obtemos

$$\begin{aligned} |\lambda_2(t) - \lambda_1(t)| &\leq \lambda_0 e^{2|B|Lh} \int_h^t \int_B |S(u_2) - S(u_1)| dx d\tau \\ &\leq \lambda_0 e^{2|B|Lh} chL|B| \|u_2 - u_1\|_\infty. \end{aligned}$$

Combinando novamente este resultado com (3.10), encontramos

$$\begin{aligned} \|A(u_2, v_2) - A(u_1, v_1)\| &\leq Ce^{\gamma 2h} h \|u_2 - u_1\|_\infty \\ &\leq Ce^{\gamma 2h} h \|(u_2 - u_1), (v_2 - v_1)\|_{E^2}. \end{aligned}$$

Novamente, a hipótese $0 < Ce^{\gamma T} T < n$ implica em $0 < Ce^{\gamma 2h} h < 1$, uma vez $2h < nh = T$. Concluímos que $A : F_2 \rightarrow F_2$ é uma contração e então possui um único ponto fixo, que, abusando da notação, chamaremos ainda de (u, v) .

Então, vamos supor que A seja uma contração em F_k , ou seja, estamos supondo que o resultado seja válido para $j = k$. Mostraremos que $A : F_{k+1} \rightarrow F_{k+1}$ também é contração. Consideramos agora que $(u_1, v_1), (u_2, v_2) \in F_{k+1}$ então para $t \in [kh, (k+1)h]$ temos

$$\lambda_2(t) - \lambda_1(t) = \lambda_0 \exp \left(\int_0^t \int_B S(u_2) dx d\tau \right) - \lambda_0 \exp \left(\int_0^t \int_B S(u_1) dx d\tau \right).$$

Pela hipótese de indução, já é único o ponto fixo (u, v) para o intervalo de $[0, kh]$. Então

$$\begin{aligned} \lambda_2(t) - \lambda_1(t) &= \lambda_0 \exp \left(\int_0^h \int_B S(u) dx d\tau + \dots + \int_{kh}^t \int_B S(u_2) dx d\tau \right) \\ &- \lambda_0 \exp \left(\int_0^h \int_B S(u) dx d\tau + \dots + \int_{(k-1)h}^{kh} \int_B S(u) dx d\tau + \int_{kh}^t \int_B S(u_1) dx d\tau \right). \\ &= \lambda_0 \exp \left(\int_0^{kh} \int_B S(u) dx d\tau \right) \left(\exp \int_{kh}^t \int_B S(u_2) dx d\tau - \exp \int_{kh}^t \int_B S(u_1) dx d\tau \right). \end{aligned}$$

Uma vez que o primeiro fator deste produto é limitado por $\lambda_0 |B| Lkh$, conseguimos obter a seguinte desigualdade,

$$|\lambda_2(t) - \lambda_1(t)| \leq \lambda_0 e^{|B|Lkh} \int_{kh}^t \int_B |S(u_2) - S(u_1)| dx d\tau.$$

Logo

$$\begin{aligned} \|A(u_2, v_2) - A(u_1, v_1)\|_{E^2} &\leq C e^{\gamma(k+1)h} h \|u_2 - u_1\|_{\infty} \\ &\leq C e^{\gamma(k+1)h} h \|(u_2 - u_1), (v_2 - v_1)\|_{E^2}. \end{aligned}$$

Uma vez que $0 < C e^{\gamma(k+1)h} T < n$ teremos $0 < C e^{\gamma(k+1)h} h < 1$ mostrando assim que A é uma contração em F_{k+1} .

Dessa forma mostramos que, fixado um valor qualquer para T , o operador A possui um único ponto fixo, (u, v) , no conjunto $F \subset E^2$.

A afirmação (i) do teorema decorre do fato de que $A(F_j) \subset F_j$ e que u_j e u_{j+1} coincidem na reta $t = (j - 1)h$. A conclusão da afirmação (ii) do teorema decorre da expressão

$$\lambda_u(t) = \lambda_0 \exp \left(\int_0^t \int_B S(u_j(x, \tau)) dx d\tau \right).$$

□

3.3 Comportamento Assintótico

Agora vamos mostrar que a solução quasi-estacionária, obtida na seção anterior, converge para a solução estacionária obtida no segundo capítulo. Isto é, mostraremos que

$$\lim_{t \rightarrow \infty} (\lambda_u(t), u(x, t), v(x, t)) = (\lambda_*, u_*, v_*).$$

Para demonstrar os resultados desta seção, precisaremos definir dois subconjuntos do plano. Sejam

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

Neste primeiro lema enunciaremos e demonstraremos as propriedades da função $\lambda(t)$.

Lema 3.4. *Se $(t, \lambda(t)) \in \Omega_+$ para todo $t \in [a, b]$, então $\lambda(t)$ é decrescente e $\lambda'(t)$ é uma função não-decrescente em $[a, b]$, ou seja, $\lambda(t)$ é uma função convexa em $[a, b]$.*

Demonstração: Uma vez que $(t, \lambda(t)) \in \Omega_+$ para todo $t \in [a, b]$, temos

$$u(x, t) \leq u_*(x), \quad \forall t \in [a, b],$$

pois $\lambda_* < \lambda(t)$, e a monotonicidade de $S(u)$ implica que

$$\lambda'(t) = 2\lambda(t) \int_B S(u(x, t)) dx \leq 2\lambda(t) \int_B S(u_*(x)) dx = 0$$

para todo $t \in [a, b]$. Logo $\lambda(t)$ é decrescente.

Agora, suponha por absurdo que tenhamos $a \leq t_1 < t_2 \leq b$ e $\lambda'(t_1) > \lambda'(t_2)$. Uma vez que $0 < \lambda(t_2) \leq \lambda(t_1)$ e $0 < -\lambda'(t_1) < -\lambda'(t_2)$, temos

$$-\lambda(t_1)\lambda'(t_2) > -\lambda'(t_1)\lambda(t_2) \Rightarrow \frac{\lambda'(t_1)}{\lambda(t_1)} > \frac{\lambda'(t_2)}{\lambda(t_2)} \quad (3.12)$$

Mas por outro lado temos

$$\begin{aligned} \frac{\lambda'(t_1)}{\lambda(t_1)} &= 2 \int_B S(u(x, t_1)) dx \leq 2 \int_B S(u(x, t_2)) dx = \frac{\lambda'(t_2)}{\lambda(t_2)} \\ &\Rightarrow \frac{\lambda'(t_1)}{\lambda(t_1)} \leq \frac{\lambda'(t_2)}{\lambda(t_2)} \end{aligned} \quad (3.13)$$

absurdo, pois (3.12) e (3.13) não podem ocorrer simultaneamente.

Logo devemos ter $\lambda'(t_1) \leq \lambda'(t_2)$, que nos mostra que $\lambda'(t)$ é não decrescente em $[a, b]$.

□

Observação 3.5. Se $(t, \lambda(t)) \in \Omega_-$, $\lambda(t)$ será crescente, com $\lambda'(t)$ não crescente no intervalo $[a, b]$. A Demonstração: é análoga para este caso.

A próxima proposição mostra como é o comportamento da função $\lambda(t)$.

Proposição 3.6. Se $(0, \lambda_0) \in \Omega_+$ então apenas uma das alternativas pode ocorrer:

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

Demonstração: Vamos supor que $(0, \lambda_0) \in \Omega_+$ e que exista $s > 0$ tal que $\lambda(s) = \lambda_*$. Então temos $u(x, s) = u_*(x)$ e

$$\lambda'(s) = 2\lambda_* \int_B S(u_*(x)) dx = 0.$$

Queremos mostrar que $\lambda(t) = \lambda_*$ para todo $t \geq t_1$. Suponha que exista $t_1 > s$ tal que $(t_1, \lambda(t_1)) \in \Omega_+$. Pelo lema, temos que $\lambda(t)$ é decrescente para $t < t_1$. Então, se $a < t < t_1 \Rightarrow \lambda(t) \geq \lambda(t_1) > \lambda_*$, isto é,

$$\lim_{t \rightarrow a^+} \lambda(t) = \lambda(s) \geq \lambda(t_1) > \lambda(s).$$

Absurdo, pois estávamos supondo $\lambda(s) = \lambda_*$

O caso em que temos $t_1 > s$ tal que $(t, \lambda(t)) \in \Omega_-$, é demonstrado de maneira análoga.

□

Para demonstrar o próximo teorema, usaremos a forma radial de $u(x, t)$ e de $v(x, t)$.

Teorema 3.7. *Para todo $\lambda_0 > 0$ temos que*

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \lambda(t) = \lambda_*, \quad \lim_{t \rightarrow \infty} u(x, t) = u_*(x) \text{ e } \lim_{t \rightarrow \infty} v(x, t) = v_*(x),$$

sendo uniforme em B as duas últimas convergências.

Demonstração: Pelo lema, $\lambda(t)$ é uma função monótona e limitada. Então $L = \lim_{t \rightarrow \infty} \lambda(t) > 0$, pois $\lambda_0 > 0$. A monotonicidade de $\lambda(t)$ implica que $\lim_{t \rightarrow \infty} \lambda'(t) = 0$.

Uma vez que $u_{\inf} < u(x, t) \leq a$ e que $u(x, t)$ em sua forma radial $u(r, t)$ satisfaz

$$\begin{aligned} |u_r(r, t)| &= \frac{\lambda(t)}{r^2} \int_0^r s^2 f(u(s, t), v(s, t)) ds \\ &\leq \lambda(t) \max \{f(u, v) : u_{\inf} \leq u \leq a \text{ e } 0 \leq v \leq b\}, \end{aligned}$$

pelo teorema de Arzela-Ascoli, $u(r, t)$ converge monótona e uniformemente na variável $r \in [0, 1]$ quando $t \rightarrow \infty$. Portanto, $u(x, t)$ converge uniformemente em B quando $t \rightarrow \infty$. Os mesmos argumentos se aplicam a $v(x, t)$ e a sua forma radial $v(r, t)$. Assim, existe $v(x) = \lim_{t \rightarrow \infty} v(x, t)$, sendo uniforme em B esta convergência.

Se $u(x, t)$ não convergisse para $u_*(x)$ teríamos

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \int_B S(u(x, t)) dx \neq \int_B S(u_*(x)) dx = 0,$$

ou seja,

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \lambda'(t) = 2 \lim_{t \rightarrow \infty} \lambda(t) \lim_{t \rightarrow \infty} \int_B S(u(x, t)) dx \neq 0,$$

que é absurdo. Logo teremos $\lim_{t \rightarrow \infty} u(x, t) = u_*(x)$ uniformemente em B .

Para concluir a demonstração, precisamos mostrar que $v(r, t) \rightarrow v_*$ e que $\lambda(t) \rightarrow \lambda_*$. Suponha que $v(r, t) \rightarrow v_\#(r)$ e que $\lambda(t) \rightarrow \lambda_\#$. Observamos, pelo lema anterior, que $\lambda_\#$ está entre λ_0 e λ_* , sendo, portanto, um valor positivo.

Das propriedades (P2) e (P3) da Seção 3.1, temos, para todo $r \in [0, 1)$:

$$\lambda_\# = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{a - u(r, t)}{\int_r^1 \int_0^\theta \left(\frac{s}{\theta}\right)^2 f(u(s, t), v(s, t)) ds d\theta} = \frac{a - u_*(r)}{\int_r^1 \int_0^\theta \left(\frac{s}{\theta}\right)^2 f(u_*(s), v_\#(s)) ds d\theta}$$

e

$$\lambda_\# = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{a - v(r, t)}{\int_r^1 \int_0^\theta \left(\frac{s}{\theta}\right)^2 f(u(s, t), v(s, t)) ds d\theta} = \frac{a - v_\#(r)}{\int_r^1 \int_0^\theta \left(\frac{s}{\theta}\right)^2 g(v_\#(s)) ds d\theta}$$

Isto significa que

$$\begin{cases} \Delta u_*(x) = \lambda_\# f(u_*(x), v_\#(x)); x \in B \\ \Delta v_\#(x) = \lambda_\# g(v_\#(x)); x \in B \\ u_*(x) = a; x \in \partial B \\ v_\#(x) = b; x \in \partial B. \end{cases}$$

e que

$$I(\lambda_\#) = \int_B S(u_*(x)) dx = 0.$$

Mas, na notação do Capítulo 2, estes fatos mostram que $(\lambda_\#, u_*, v_\#)$ é uma solução estacionária não trivial. Da unicidade dessas soluções obtemos $(\lambda_\#, u_*, v_\#) = (\lambda_*, u_*, v_*)$.

Capítulo 4

Considerações Finais

Enunciamos, a seguir, duas conclusões a respeito do comportamento de um tumor esférico e não-necrótico, cujo crescimento seja regido pelo modelo proposto por Byrne e Chaplain e esteja sob condições ideais para atingir um estado dormente (estacionário).

Se este tumor receber, juntamente com os nutrientes, uma substância que tem a propriedade de diminuir a taxa de absorção de nutrientes ao ser absorvida pelo tumor, então:

Conclusão 1: o tumor sofre as seguintes alterações bem definidas em seu estado de dormência:

1. seus níveis de nutrientes disponíveis aumentam;
2. o seu tamanho aumenta.

Conclusão 2: a administração de uma tal substância pode ter os seguintes efeitos terapêuticos:

1. evitar que o tumor entre na fase necrótica;
2. fazer com que o tumor atinja um estado de dormência na fase não-necrótica.

Vale destacar que as condições para a obtenção destas conclusões foram adequadas, isto é, nossas hipóteses retrataram o desenvolvimento de um tumor não-necrótico a partir de uma condição inicial em que os níveis de concentração de nutrientes estavam acima do valor crítico u_{nec} que separa a fase não-necrótica, ou fase I, da fase necrótica, ou fase II.

A fase II, ainda no modelo de Byrne e Chaplain, ocorre quando os níveis de concentração de nutrientes atingem um valor crítico valor u_{nec} que é característico do sistema tumor/organismo.

Como a concentração de nutrientes, em geral, é menor nas camadas mais internas do tumor, este começa a desenvolver um núcleo de células mortas por falta de alimentação suficiente. Este núcleo necrótico, que é modelado por uma região esférica concêntrica ao tumor e de raio $\rho(t)$, denominado raio interno, cresce juntamente com o raio externo $R(t)$ do tumor. Desta forma, a região compreendida entre os dois raios é constituída de células vivas e proliferantes. A camada externa continua recebendo nutrientes a uma concentração $u = a$ e, durante os processos de difusão e transferência de nutrientes, o consumo de nutrientes pelas células reduz a sua disponibilidade na direção do centro do tumor, alimentando, também, o processo necrótico central.

Tipicamente, os tumores necróticos atingem tamanhos bem maiores do que os não-necróticos e seus raios internos são pouco menores do que seus raios externos, revelando que as suas camadas de células vivas são bem finas. Os tumores, quando atingem a fase II são, geralmente mais agressivos ao organismo no qual se instalam, do que na fase I anterior.

Certamente, o modelo de Byrne e Chaplain é bastante simples e desconsidera alguns fatores e fases importantes da estrutura tumoral. Por exemplo, as camadas de células quiescentes não são levadas em conta. Estas são células que se encontram em um processo de maturação para se tornarem proliferantes, isto é, que ainda não estão maduras para sofrerem mitose. Elas ocupam uma região intermediária entre as células necrosadas e as proliferantes.

Entretanto, apesar da simplicidade, o modelo de Byrne e Chaplain retrata com bastante realismo o crescimento de pequenos tumores cultivados in vitro.

No final do Capítulo 2 demonstramos a Conclusão 1. Sobre a Conclusão 2 faremos, a seguir, algumas considerações, ilustradas pela Figura 3.

Suponhamos que um tumor esteja se desenvolvendo livre da ação de qualquer substância inibidora do consumo de nutrientes e segundo o modelo de Byrne e Chaplain, e que, em algum instante $t = t_0$ a concentração de nutrientes, denotada aqui por $\tilde{u}(x, t_0)$, esteja decrescendo em direção a se estabilizar no valor $u_*(x)$.

Se denotarmos a raiz quadrada do raio do tumor por $\tilde{\lambda}$, teremos $\tilde{\lambda}(t_0) < \tilde{\lambda}_*$, em que $\tilde{\lambda}_*$ é a raiz quadrada do raio de estabilização \tilde{R}_* do tumor. Este fato decorre dos resultados do Capítulo 2 e dos artigos [2, 3]. De fato, se \tilde{u}_λ denota a solução do problema de valor de fronteira

$$\begin{cases} \Delta u = \lambda f(u, 0); & x \in B; \\ u = a; & x \in \partial B, \end{cases}$$

então, a aplicação $\lambda \mapsto \tilde{u}_\lambda$ é monótona decrescente.

Portanto, na situação descrita acima, se tivermos

$$\tilde{u}_*(0) < u_{nec}$$

o tumor deverá ingressar na fase II e a estabilização relativa à fase I, prevista pelos resultados teóricos conhecidos, não deverá ocorrer. Possivelmente, já na fase II, o tumor venha a se estabilizar, conforme pode ser entendido dos resultados de [3]. Entretanto, o valor do raio de estabilização nesta nova fase pode ser muito grande e numa escala que não tenha sentido benéfico ao organismo.

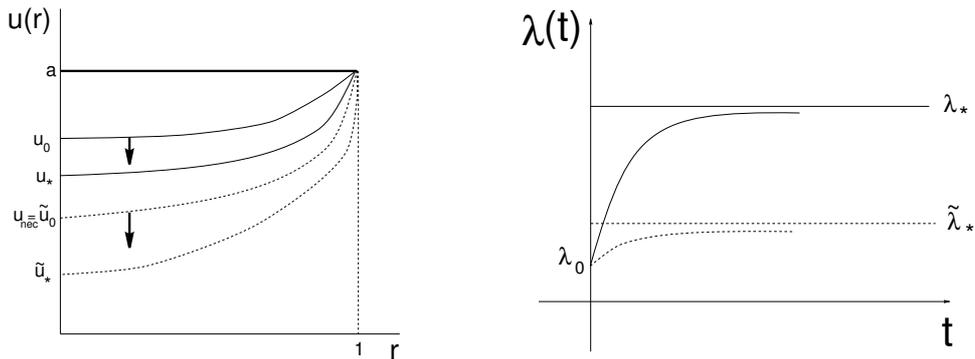


Figura 3: Por ação da substância inibidora de consumo: (a) o tumor deixa de entrar na fase II, mas (b) o raio de estabilização pode aumentar.

Desta forma, como uma possível terapia, suponha que no instante $t = t_0$ o tumor comece a receber, juntamente com os nutrientes, por difusão, uma substância que dificulta o consumo de nutrientes e passe, depois de um pequeno intervalo de tempo, a seguir o modelo proposto nesta dissertação.

Se denotarmos por v a concentração dessa substância inibidora de consumo, por $g(v)$ e por b a taxa de absorção e a concentração externa dessa substância, então, de acordo com os resultados desta dissertação, caso $g(v)$ e b sejam ajustados de forma que (veja Fig. 3 (a))

$$u_{nec} \leq u_*(0),$$

o tumor se estabilizará em um tamanho delimitado pelo raio R_* que satisfaz (veja Fig. 3 (b))

$$R_* = \lambda_*^2 > \tilde{R}_* = \tilde{\lambda}_*^2.$$

Embora este raio de estabilização pós terapia seja maior do que o raio de estabilização inicialmente previsto, este último não seria atingido, uma vez que o tumor mudaria de fase.

Algumas questões precisam ser, ainda, investigadas para encaminhar argumentações nesta direção:

1. o valor de R_* seria menor do que o valor do raio de estabilização da fase II?
2. Nesse caso, haveria alguma relação entre os parâmetros de controle $g(v)$ e b de forma que se pudesse alcançar valores de R_* aceitáveis, do ponto de vista médico?

Estas são questões relevantes e que podem motivar a continuação deste trabalho não somente no campo analítico, mas, também, na linha das simulações numéricas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Ambrosi D. e Preziosi, L. On the closure of mass balance models for tumor growth *Math. Models Methods Appl. Sci.* **12** no. 5, (2002) 737-754.
- [2] Bueno H., Ercole G. e Zumpano A. Asymptotic behaviour of quasi-stationary solutions of a nonlinear problem modelling the growth of tumour, *Nonlinearity*, **18** (2005) 1629-1642.
- [3] Bueno H., Ercole G. e Zumpano A. Stationary solutions of a model for the growth of tumours and a connection between the nonnecrotic and necrotic phases, *em preparação*.
- [4] Byrne H. M. e Chaplain M. A. J. Growth of nonnecrotic tumors in the presence and absence of inhibitors, *Math. Biosciences* **130** (1995) 151-181.
- [5] Byrne H. M. e Chaplain M. A. J. Growth of necrotic tumors in the presence and absence of inhibitors, *Math. Biosciences* **135** (1996) 187-216.
- [6] Cui S. Analysis of a mathematical model for the growth of tumors under the action of external inhibitors, *J. Math. Biol.* **44** (2002) 395-426.
- [7] Cui S. e Friedman A. Analysis of a mathematical model of the effects of inhibitors on the growth of tumors, *Math. Biosciences*, **164** (2000) 103-137.
- [8] Cui S. e Friedman A. Analysis of a mathematical model of the growth of necrotic tumors, *J. Math. Anal. Appl.*, **255** (2001) 636-677.
- [9] Friedman A. and Reitich F. Analysis of a mathematical model for the growth of tumors *J. Math. Biology* **38** (1999) 262-284.
- [10] Fioravante, J. R. Soluções Estacionárias e Quasi-Estacionárias para um Problema de Fronteira Móvel Modelando o Crescimento de Tumores Esféricos, Dissertação de Mestrado, UFMG (2006).

- [11] Freitas, P. M. Soluções Estacionárias para um Modelo de Crescimento de Tumores, Dissertação de Mestrado, UFMG (2002).
- [12] GILBARG, D. e TRUDINGER N. S., *Elliptic Partial Differential Equations of Second Order*, 2a. Ed., Springer-Verlag, Berlin 1983. *Shock Waves ans Reaction-Diffusion Equations*, Springer-Verlag, New York 1983.
- [13] Greenspan H. P. Models for the growth of a solid tumor by diffusion *Studies in Appl. Math.* **52** (1972) 317-340.
- [14] Greenspan H. P. On the growth and stability of cell cultures and solid tumors *Theor. Biol.* **56** (1976) 229-22.
- [15] LOGAN, J. D., *An introduction to nonlinear differential partial equations*, John Wiley & Sons, Inc, New York 1994.
- [16] SMOLLER, J., *Shock Waves ans Reaction-Diffusion Equations*, Springer-Verlag, New York 1983.