LUÍS FERNANDO SALVINO

UM TEOREMA DE EXISTÊNCIA E UNICIDADE PARA UM MODELO MATEMÁTICO DE CRESCIMENTO DE CÂNCER COM TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Matemática, para obtenção do título de *Magister Scientiae.*

VIÇOSA
MINAS GERAIS - BRASIL
2018

Ficha catalográfica preparada pela Biblioteca Central da Universidade Federal de Viçosa - Câmpus Viçosa

T

S185u
2018

Salvino, Luís Fernando, 1991-
Um teorema de existência e unicidade para um modelo matemática de crescimento de câncer com tratamento quimioterápico : . / Luís Fernando Salvino. – Viçosa, MG, 2018.
viii, 47f. ; 29 cm.

Orientador: Anderson Luis Albuquerque de Araújo.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.
Referências bibliográficas: f.46-47.

1. Tratamento quimioterápico. 2. Equações diferenciais parciais. I. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de Matemática. Mestrado em Matemática. II. Título.

CDD 22 ed. 510

LUÍS FERNANDO SALVINO

UM TEOREMA DE EXISTÊNCIA E UNICIDADE PARA UM MODELO MATEMÁTICO DE CRESCIMENTO DE CÂNCER COM TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Matemática, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 20 de fevereiro de 2018.

Margareth da Silva Alves

Luís Henrique de Miranda

Anderson Luis Albuquerque de Araujo
(Orientador)

Dedico este trabalho aos meus pais,
Luís Moreti e Roseli.

Não é o conhecimento, mas o ato de aprender, não a posse mas o ato de chegar lá, que concede a maior satisfação.

Carl Friedrich Gauss

Agradecimentos

Aos meus pais pela herança de vida e formação.

Ao meu orientador, Anderson, pela disposição, paciência, aprendizado, incentivo e amizade.

A minha namorada, Anna, pela paciência, incentivo e apoio, também agradeço a sua família pelo carinho e amparo que me deram nos momentos que precisei.

Aos meus colegas de curso pela amizade, pelos momentos de descontração e de estudos.

Aos professores e funcionários do DMA-UFV, pelo apoio e eficientes serviços prestados.

Finalmente, à CAPES pelo apoio financeiro indispensável para a realização deste trabalho.

Resumo

SALVINO, Luís Fernando, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, fevereiro de 2018. **Um teorema de existência e unicidade para um modelo matemático de crescimento de câncer com tratamento quimioterápico**. Orientador: Anderson Luis Albuquerque de Araujo.

Neste trabalho apresentamos um modelo matemático composto por um sistema de equações diferenciais com condições de contorno específicas as quais modelam o crescimento de um tumor tratado com quimioterapia. Nosso objetivo é estabelecer um resultado sobre existência e unicidade de solução para tal sistema.

Abstract

SALVINO, Luís Fernando, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, February, 2018. **An existence and uniqueness theorem for a mathematical model of cancer growth with chemotherapeutic treatment**. Adviser: Anderson Luis Albuquerque de Araujo.

In this work we present a mathematical model composed by a system of differential equations with specific boundary conditions which model the growth of a tumor treated with chemotherapy. Our goal is to establish a result on existence and uniqueness of solution for such a system.

Notações

- $\mathbb{R}^n$ representará o espaço euclidiano n-dimensional.

- Ω será um aberto limitado de $\mathbb{R}^n$ com fronteira $\partial\Omega$ suficientemente suave e medida de Lebesgue $|\Omega|$.

- T representará um número real positivo.

- Q representará o espaço $\Omega \times (0, T)$.

- Γ representará o espaço $\partial\Omega \times (0, T)$.

- $\Delta = \displaystyle\sum_{i=1}^{n} \frac{\partial^2}{\partial {x_i}^2}$ denotará o operador Laplaciano.

- $\mathcal{L}(X, Y)$ denotará o espaço dos operadores lineares contínuos de X em Y.

- $\nabla = \left(\dfrac{\partial u}{\partial x_1}, \cdots, \dfrac{\partial u}{\partial x_n} \right)$ denotará o operador gradiente.

Sumário

Introdução

Em [10], Fassoni estudou um modelo simples composto por um sistema de EDO's descrevendo o crescimento de um tumor e seu efeito no tecido normal, junto com a resposta do tecido ao tumor e com modelagem de tratamentos quimioterápicos. O objetivo dos autores não foi considerar os vários aspectos do crescimento tumoral e reproduzir o comportamento quantitativo com alta precisão, mas usar o modelo para dar alguns *insights* do ponto de vista de sua capacidade para lidar com mudanças. As equações do modelo que foram estudadas são

$$\begin{cases} \dfrac{\partial N}{\partial t} = r_N - \mu_N N - \beta_1 NA - \alpha_N \gamma_N DN, \\ \dfrac{\partial A}{\partial t} = r_A A \left(1 - \dfrac{A}{k_A}\right) - (\mu_A + \epsilon_A)A - \beta_3 NA - \alpha_A \gamma_A DA, \\ \dfrac{\partial D}{\partial t} = \mu - \gamma_A DA - \gamma_N DN - \tau D, \end{cases} \tag{1}$$

onde N representa as células normais em um dado tecido do corpo humano, A representa as células tumorais neste tecido e D representa a concentração de uma droga usada para tratar tal tumor.

Assumimos que o parâmetro r_N representa a reprodução constante total de células normais e μ_N sua mortalidade natural. Um fluxo constante para células normais é considerado na dinâmica vital e não depende da densidade, como é o caso do crescimento logístico geralmente assumido, veja por exemplo [15]. O motivo dessa escolha é que em um tecido normal e já formado, a dinâmica imperativa não é a competição intraespecífica das células por nutrientes, mas a manutenção de um estado homeostático, através do reabastecimento natural de células antigas e mortas, veja por exemplo [17].

Contrariamente, as células cancerígenas têm uma certa independência sobre os sinais de crescimento liberados pelo tecido e mantêm seu próprio programa de crescimento, como por exemplo, um tecido embrionário em fase de crescimento, veja [11]. Assim, um crescimento dependente da densidade é considerado para as células tumorais. Várias leis de crescimento poderiam ser usadas, como Gompertz, logística generalizada, Von Bertanlanfy e outras, veja [16]. Escolhemos o crescimento logístico devido à sua simplicidade, e uma mortalidade natural μ_A. Uma taxa de mortalidade extra ϵ_A, devido à apoptosis, ver [7], é também incluído.

Os parâmetros de competição β_1 e β_3 englobam de maneira simplificada as muitas interações entre células tumorais e normais. O parâmetro β_3 engloba, de maneira mais simples, todos os efeitos negativos impostos às células cancerígenas por muitos tipos de células no tecido normal. Essas interações incluem a liberação de sinais anti-crescimento e morte por células hospedeiras, que é a resposta natural de células normais à presença de células cancerígenas, a competição por nutrientes com células tumorais e assim por diante. Da mesma forma, o parâmetro β_1 abrange todos os mecanismos desenvolvidos pelas células tumorais que danificam o tecido normal, como o aumento da acidez local, supressão de células imunes, liberação de sinais de morte e competição com células normais.

Seguem as hipóteses que levam à terceira equação de (1) descrevendo a farmacocinética e a farmacodinâmica da droga. A droga tem uma taxa de depuração τ. As taxas de absorção e desativação da droga por células normais e cancerosas são descritas em termos da lei de ação em massa com taxas γ_N e γ_A. Seguindo a hipótese linear de [3], supomos que as quantidades de droga absorvida por células normais ($\gamma_N ND$) e cancerosas ($\gamma_A AD$) matam tais células com taxas α_N e α_A, respectivamente. Finalmente, o parâmetro μ representa uma taxa de infusão constante, e aproxima uma dosagem metronômica, isto é, uma administração quase contínua e a longo prazo da droga. Embora muitos modelos de tratamento de câncer não considerem a absorção e desativação de drogas explicitamente, em [10], os autores acreditam que é um fato importante a considerar, uma vez que esse fenômeno contribui para diminuir a concentração de drogas conforme o tempo passa.

O sistema (1) é semelhante ao clássico modelo de competição Lotka-Volterra, comumente usado em modelos para crescimento tumoral e invasões biológicas, porém há uma diferença fundamental. O uso de um fluxo constante em vez de um crescimento logístico para células normais quebra a simetria observada no modelo clássico de Lotka-Volterra, de modo que não haverá equilíbrio em $N = 0$. Assim, células normais nunca serão extintas, ao contrário desses modelos. Em [10] os autores acreditam que isso não é um problema, mas pelo contrário, é um resultado realista. Na verdade, a grosso modo, o câncer "não vence"pelo fato de que mata todas as células no tecido, mas pelo fato de atingir um tamanho perigoso que perturba o bom funcionamento do tecido e ameaça a saúde do indivíduo. Um termo de fluxo constante já foi tomado em outros modelos bem conhecidos de câncer, especificamente, para descrever o crescimento de células imunes, veja por exemplo [8].

Neste trabalho não estamos interessados em analisar a dinâmica do modelo, pois em [10] já foi feito um estudo sobre os pontos de equilíbrio e questões sobre estabilidade ou instabilidade de tais pontos. Nosso objetivo é estudar questões de existência e unicidade de solução para as equações do seguinte modelo modificado

$$
\begin{cases}
\dfrac{\partial N}{\partial t} = r_N - \mu_N N - \beta_1 NA - \alpha_N \gamma_N DN, & \text{em} \quad Q, \\
\dfrac{\partial A}{\partial t} = r_A A\left(1 - \dfrac{A}{k_A}\right) - (\mu_A + \epsilon_A)A - \alpha_A \gamma_A DA, & \text{em} \quad Q, \\
\dfrac{\partial D}{\partial t} = \sigma \Delta D + \mu \chi_\omega - \gamma_A DA - \gamma_N DN - \tau D, & \text{em} \quad Q, \\
\dfrac{\partial D}{\partial \eta}(\cdot) = 0, & \text{em} \quad \Gamma, \\
N(\cdot, 0) = N_0(\cdot), & \text{em} \quad \Omega, \\
A(\cdot, 0) = A_0(\cdot), & \text{em} \quad \Omega, \\
D(\cdot, 0) = D_0(\cdot), & \text{em} \quad \Omega,
\end{cases}
\tag{2}
$$

onde χ_ω é a função característica do subconjunto $\omega \subset \Omega$. Isto corresponde a um vaso sanguíneo passando transversalmente na subregião ω do tecido, e fornecendo uma quantidade de droga μ constante.

Este sistema corresponde a uma variação do modelo matemático de EDO's proposto em [10], onde consideramos o modelo descrito em uma região limitada Ω de $\mathbb{R}^2$, com o acréscimo do termo $\sigma\Delta D$ na equação das drogas e eliminação do termo $-\beta_3 NA$, ou seja, desprezando a taxa de absorção de células cancerosas pelas células normais. O termo ΔD representa a difusão aleatória da droga nas células normais e cancerosas com coeficiente de difusão constante σ, veja por exemplo [2].

Esta dissertação será organizada da seguinte forma:

No Capítulo 1, tratamos das ferramentas utilizadas para o desenvolvimento desse trabalho. Algumas delas são: os Espaços de Sobolev, uma Proposição que se resume a garantir existência, unicidade e uma estimativa para a solução de um problema parabólico geral (ver [13]) e o Teorema do ponto fixo de Leray-Schauder (ver [12]).

No Capítulo 2, iniciamos trabalhando com o problema (2), passamos a um problema modificado, problema na qual está conectado com o problema (2), nesse sistema modificado provamos existência de solução utilizando-se da teoria tratada no Capítulo 1, mostramos que a solução desse problema implica na solução do problema (2) e finalmente provamos a unicidade de tal solução.

No Capítulo 3, serão feitas as considerações finais.

Capítulo 1

Preliminares

Neste capítulo serão apresentados os espaços e as ferramentas principais para o desenvolvimento desse trabalho.

1.1 Espaços de Sobolev

Nesta e na próxima seção apresentaremos os espaços funcionais que serão utilizados ao longo deste trabalho. Para mais detalhes sobre tais espaços consultar [6], [1], [5] e [14].

Definição 1.1. *Seja* $u : \Omega \to \mathbb{R}$ *contínua. O suporte de* u*, que será denotado por* $\operatorname{supp}(u)$*, é definido como o fecho em* Ω *do conjunto* $\{x \in \Omega; u(x) \neq 0\}$*. Se* $\operatorname{supp}(u)$ *for um compacto dizemos que* u *possui suporte compacto. Denotamos por* $C_0(\Omega)$ *o espaço das funções contínuas com suporte compacto.*

Definição 1.2. *Denotemos por* $C^j(\Omega)$*,* j *um número inteiro não-negativo ou infinito, o conjunto das funções* $\varphi : \Omega \to \mathbb{R}$ *que possuem derivadas parciais contínuas até ordem* j*.*

Definição 1.3. *Denotemos por* $C_0^\infty(\Omega)$ *o conjunto das funções* $\varphi : \Omega \to \mathbb{R}$ *que possuem derivadas parciais contínuas de todas as ordens e que têm suporte compacto.*

Definição 1.4. *Uma sucessão* $(\varphi_\nu)_{\nu\in\mathbb{N}}$ *de funções de* $C_0^\infty(\Omega)$ *converge para zero quando existe* $K \subset \Omega$ *compacto tal que*

- $\operatorname{supp}\varphi_\nu \subset K, \quad \forall\ \nu \in \mathbb{N}$*;*
- *Para cada* $\alpha \in \mathbb{N}^n$*,* $D^\alpha\varphi_\nu \to 0$ *uniformemente em* K*,*

onde D^α *denota o operador derivação de ordem* α *definido por*

$$\frac{\partial^{|\alpha|}}{\partial x_1^{\alpha_1}\partial x_2^{\alpha_2}...\partial x_n^{\alpha_n}},$$

com $\alpha = (\alpha_1, \alpha_2, ..., \alpha_n) \in \mathbb{N}^n$ *e* $|\alpha| = \alpha_1 + \alpha_2 + ... + \alpha_n$*.*

Definição 1.5. *O espaço vetorial $C_0^\infty(\Omega)$ com a noção de convergência definida acima é representado por $\mathcal{D}(\Omega)$ e denominado espaço das funções testes em Ω.*

Definição 1.6. *Denotemos por $C_B^j(\Omega)$ o conjunto das funções $\varphi \in C^j(\Omega)$ tais que $D^\alpha\varphi$ é limitada em Ω para $|\alpha| \leq j$. $C_B^j(\Omega)$ é um espaço de Banach com a norma*

$$||\varphi||_{C_B^j(\Omega)} = \max_{|\alpha|\leq j} \sup_{x\in\Omega}|D^\alpha(x)|.$$

Definição 1.7. *Seja $1 \leq p \leq \infty$. Denotemos por $L^p(\Omega)$ o conjunto das (classes de equivalência das) funções mensuráveis $u : \Omega \to \mathbb{R}$ tais que $|u|^p$ é integrável no sentido de Lebesgue em Ω. $L^p(\Omega)$ é um espaço de Banach com as normas*

$$||u||_p = \begin{cases} \left(\displaystyle\int_\Omega |u(x)|^p dx \right)^{\frac{1}{p}}, & se\ 1 \leq p < \infty; \\ \displaystyle\sup_{x\in\Omega} \operatorname{ess}|u(x)|, & se\ p = \infty. \end{cases}$$

No caso em que $p = 2$, $L^p(\Omega)$ é um espaço de Hilbert com o produto interno

$$\langle u, v\rangle_{L^2(\Omega)} = \int_\Omega u(x)v(x)dx.$$

Definição 1.8. *Denotemos por $\mathcal{D}'(\Omega)$ o espaço $\mathcal{L}(\mathcal{D}(\Omega))$. Tal conjunto é chamado o espaço das distribuições de Ω em $\mathbb{R}$.*

Definição 1.9. *Seja $T \in \mathcal{D}'(\Omega)$. Definimos a derivada de ordem α da distribuição T, $D^\alpha T \in \mathcal{D}'(\Omega)$, por*

$$\langle D^\alpha T, \varphi\rangle = (-1)^{|\alpha|}\langle T, D^\alpha\varphi\rangle,$$

para todo $\varphi \in \mathcal{D}(\Omega)$.

Definição 1.10. *Seja $1 \leq p \leq \infty$. Denotemos por $L^p_{loc}(\Omega)$ o conjunto das funções mensuráveis $u : \Omega \to \mathbb{R}$ tais que para todo compacto $K \subset \Omega$, $u_{|K} \in L^p(\Omega)$.*

Proposição 1.11. *Seja $u \in L^1_{loc}(\Omega)$. Se $\varphi \in \mathcal{D}(\Omega)$, então*

$$\langle T_u, \varphi\rangle = \int_\Omega u\varphi$$

define uma distribuição em $\mathcal{D}'(\Omega)$.

Demonstração. Ver [6], p. 42. □

Proposição 1.12. *Seja $1 \leq p \leq \infty$. Então, $L^p(\Omega) \hookrightarrow L^1_{loc}(\Omega)$, para todo $p \in [1, \infty]$.*

Demonstração. Ver [6], p. 42. □

Definição 1.13. *Seja $1 \leq p \leq \infty$. O espaço de Sobolev $W_p^m(\Omega)$ é definido como sendo o conjunto*

$$W_p^m(\Omega) = \{u \in L^p(\Omega); D^\alpha u \in L^p(\Omega),\ \forall\ |\alpha| \leq m\},$$

onde $D^\alpha u$ é a derivada de u no sentido das distribuições. $W_p^m(\Omega)$ é um espaço de Banach com as normas

$$||u||_{m,p} = \begin{cases} \left(\sum_{|\alpha| \leq m} ||D^\alpha u(x)||_p^p \right)^{\frac{1}{p}}, & se\ 1 \leq p < \infty; \\ \sum_{|\alpha| \leq m} \sup_{x \in \Omega} \mathrm{ess} |D^\alpha u(x)|, & se\ p = \infty. \end{cases}$$

No caso em que $p = 2$, denotamos $W_p^m(\Omega)$ por $H^m(\Omega)$. O espaço $H^m(\Omega)$ é um espaço de Hilbert com o produto interno

$$\langle u, v \rangle_m = \sum_{|\alpha| \leq m} \langle D^\alpha u, D^\alpha v \rangle_{L^2(\Omega)}.$$

Proposição 1.14. *Seja $1 < p < \infty$. Se $u \in W_p^1(\Omega)$ então $u_+, u_- \in W_p^1(\Omega)$ e temos as expressões*

$$\nabla u_+ = \begin{cases} \nabla u, & se\ u > 0 \\ 0, & se\ u \leq 0 \end{cases}$$

e

$$\nabla u_- = \begin{cases} 0, & se\ u \geq 0 \\ -\nabla u, & se\ u < 0. \end{cases}$$

Demonstração. Ver [9], p. 292. □

Definição 1.15. *Seja $1 \leq p \leq \infty$. Para cada $v \in \mathbb{R}$ considere a função $h^v : [0, \infty) \to \mathbb{R}$ definida por $h^v(t) = t^v$. Sejam X_1 e X_2 espaços de Banach, denotemos por $W = W(p, v; X_1, X_2)$ o conjunto das (classes de equivalência das) funções mensuráveis $u : [0, \infty) \to X_1 + X_2$ tais que*

$$h^v(u) \in L^p(0, \infty; X_1) \quad e \quad h^v(u') \in L^p(0, \infty; X_2),$$

onde u' é a derivada de u no sentido das distribuições. W é um espaço de Banach com a norma

$$||u||_W = \max\{||h^v(u)||_{L^p(0,\infty;X_1)}, ||h^v(u')||_{L^p(0,\infty;X_2)}\}.$$

Definição 1.16. *Seja $1 < p < \infty$ e consideremos $v \in \mathbb{R}$ tal que $\theta = \frac{1}{p} + v < 1$. Denotemos por $T = T(p, v; X_1, X_2)$ o conjunto de todos os traços $f(0)$ de funções de $W(p, v; X_1, X_2)$. Tal conjunto é chamado o espaço traço de W. Temos que T*

é um espaço de Banach com a norma

$$||u||_T = \inf_{\substack{u=f(0)\\ f\in W}} ||f||_W.$$

Afim de construir os espaços de Sobolev fracionários, tomemos $X_1 = W^1_p(\Omega)$ e $X_2 = L^p(\Omega)$.

Definição 1.17. *Seja $0 < \theta < 1$. Definimos*

$$T^{\theta,p}(\Omega) = T(p, v; W^1_p(\Omega), L^p(\Omega)),$$

onde $v + \frac{1}{p} = \theta$. Se $u \in T^{\theta,p}(\Omega)$, então

$$\begin{aligned} ||u||_{T^{\theta,p}(\Omega)} &= \inf_{\substack{u=f(0)\\ f\in W}} \max\left\{ \left(\int_0^\infty h^{vp}(||f(t)||^p_{W^1_p(\Omega)})dt \right)^{\frac{1}{p}}, \right. \\ &\qquad \left. \left(\int_0^\infty h^{vp}(||f'(t)||^p_{L^p(\Omega)})dt \right)^{\frac{1}{p}} \right\}. \end{aligned}$$

Definição 1.18. *Seja $s \in \mathbb{R}$ tal que $s \geq 0$. Se $s = m$, um número inteiro, definimos $W^s_p(\Omega) = W^m_p(\Omega)$. No caso em que s não é um número inteiro, escrevemos $s = m + \sigma$, onde $0 < \sigma < 1$. Assim, definimos*

$$W^s_p(\Omega) = \{u \in W^m_p(\Omega); D^\alpha u \in T^{1-\sigma,p}(\Omega),\ |\alpha| = m\},$$

onde $D^\alpha u$ é a derivada de u no sentido das distribuições. $W^s_p(\Omega)$ é um espaço de Banach com a seguinte norma

$$||u||_{W^s_p(\Omega)} = \left(||u||^p_{W^m_p(\Omega)} + \sum_{|\alpha|=m} ||D^\alpha u||^p_{T^{1-\sigma,p}(\Omega)} \right)^{\frac{1}{p}}.$$

Proposição 1.19. *Sejam $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ com fronteira suficientemente suave, $s > 0$ e $1 < p < n$.*

(i) *Se $n > sp$, então $W^s_p(\Omega) \hookrightarrow L^r(\Omega)$ para $p \leq r \leq \frac{np}{n-sp}$;*

(ii) *Se $n = sp$, então $W^s_p(\Omega) \hookrightarrow L^r(\Omega)$ para $p \leq r < \infty$;*

(iii) *Se $n < (s-j)p$ para algum inteiro não negativo j, então $W^s_p(\Omega) \hookrightarrow C^j_B(\Omega)$.*

Demonstração. Ver [1], p. 217. □

1.2 Espaços à valores vetoriais

Para esta seção, consideremos $I \subset \mathbb{R}$ um intervalo aberto, $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ um aberto limitado e X um espaço de Banach.

Apesar da semelhança entre as definições dessa seção e da anterior, devemos nos precaver com os conceitos de mensurabilidade e integrabilidade em espaços de Banach quaisquer.

Definição 1.20. *Uma função $f : I \to X$ é mensurável se existe uma sequência $(f_n)_{n\in\mathbb{N}} \subset C_0(I, X)$ tal que $f_n \to f$ q.t.p., quando $n \to \infty$.*

Proposição 1.21. *Sejam $(f_n)_{n\in\mathbb{N}}$ uma sequência de funções mensuráveis de I para X e $f : I \to X$. Se $f_n \to f$ q.t.p. em I, então f é mensurável.*

Demonstração. Ver [5], p. 4. □

Definição 1.22. *Uma função mensurável $f : I \to X$ é integrável se existe uma sequência $(f_n)_{n\in\mathbb{N}} \subset C_0(I, X)$ tal que*

$$\int_I ||f_n(t) - f(t)|| \to 0,$$

quando $n \to \infty$.

Proposição 1.23 (Teorema de Bochner)**.** *Seja $f : I \to X$ mensurável. Então f é integrável se, e somente se, $||f||$ é integrável. Mais ainda,*

$$\left|\left| \int_I f \right|\right| \leq \int_I ||f||.$$

Demonstração. Ver [5], p. 7. □

Definição 1.24. *Seja $1 \leq p \leq \infty$. Denotemos por $L^p(I, X)$ o conjunto das (classes de equivalência das) funções mensuráveis $f : I \to X$ tais que $t \mapsto ||f(t)||$ pertence ao $L^p(I)$. $L^p(I, X)$ é um espaço de Banach com as normas*

$$||f||_p = \begin{cases} \left(\displaystyle\int_I ||f(t)||^p dt \right)^{\frac{1}{p}}, & \text{se } 1 \leq p < \infty; \\ \sup\limits_{t\in I} \operatorname{ess} ||f(t)||, & \text{se } p = \infty. \end{cases}$$

No caso em que $p = 2$ e X é um espaço de Hilbert, $L^p(I, X)$ é um espaço de Hilbert com o produto interno

$$\langle u, v\rangle_{L^2(I,X)} = \int_I \langle u(x), v(x)\rangle_X \, dx, \quad \forall\, u, v \in L^2(I, X).$$

Definição 1.25. *Denotemos por $\mathcal{D}'(I, X)$ o espaço $\mathcal{L}(\mathcal{D}(I), X)$. Tal conjunto é chamado o espaço das distribuições de I em X.*

Definição 1.26. *Seja $1 \leq p \leq \infty$. Denotemos por $L^p_{loc}(I, X)$ o conjunto das funções mensuráveis $f : I \to X$ tais que para todo intervalo compacto $J \subset I$, $f_{|J} \in L^p(I, X)$.*

Definição 1.27. *Seja $T \in \mathcal{D}'(I, X)$. Definimos a derivada da distribuição T, $T' \in \mathcal{D}'(I, X)$, por*

$$\langle T', \varphi \rangle = -\langle T, \varphi' \rangle,$$

para $\varphi \in \mathcal{D}(I)$.

Proposição 1.28. *Seja $f \in L^1_{loc}(I, X)$. Se $\varphi \in \mathcal{D}(I)$, então*

$$\langle T_f, \varphi \rangle = \int_I f\varphi$$

define uma distribuição em $\mathcal{D}'(I, X)$.

Demonstração. Ver [5], p. 10. □

Proposição 1.29. *Seja $1 \leq p \leq \infty$. Então, $L^p(I, X) \hookrightarrow L^1_{loc}(I, X)$, para todo $p \in [1, \infty]$.*

Demonstração. Ver [5], p. 10. □

O próximo espaço a ser definido terá suma importância no desenvolvimento deste trabalho.

Definição 1.30. *Sejam $1 \leq p \leq \infty$ e $L^p(Q) = L^p(0, T; L^p(\Omega))$. Denotemos por $W^{2,1}_p(Q)$ o conjunto das (classes de equivalências das) funções mensuráveis $u \in L^p(Q)$ tais que $u_t \in L^p(Q)$ e $D^\alpha u \in L^p(Q)$, para todo $1 \leq |\alpha| \leq 2$, onde $D^\alpha u$ é a derivada de u no sentido das distribuições. $W^{2,1}_p(Q)$ é um espaço de Banach com a seguinte norma*

$$||u||_{W^{2,1}_p(Q)} = \left(||u||^p_{L^p(Q)} + ||u_t||^p_{L^p(Q)} + \sum_{1 \leq |\alpha| \leq 2} ||D^\alpha u||^p_{L^p(Q)} \right)^{\frac{1}{p}}.$$

Proposição 1.31. *Seja $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ com fronteira $\partial\Omega$ suficientemente suave. Então, $W^{2,1}_p(Q) \hookrightarrow L^q(Q)$ para q satisfazendo:*

$$\textbf{\textit{(i)}} \quad 1 \leq q \leq \frac{p(n+2)}{n+2-2p}, \ \text{se } p < \frac{n+2}{2};$$

$$\textbf{\textit{(ii)}} \quad 1 \leq q < \infty, \ \text{se } p = \frac{n+2}{2};$$

$$\textbf{\textit{(iii)}} \quad q = \infty, \ \text{se } p > \frac{n+2}{2}.$$

Em particular, para qualquer função $u \in W^{2,1}_p(Q)$, existe uma constante C dependendo de Ω, T, p, q e n tal que

$$||u||_{L^q(Q)} \leq C \, ||u||_{W^{2,1}_p(Q)}. \tag{1.1}$$

*Nos casos **(ii)** e **(iii)** a imersão é compacta, e em **(i)** teremos imersão compacta para q satisfazendo $1 \leq q < \frac{p(n+2)}{n+2-2p}$.*

Demonstração. Ver [14], p. 20. □

1.3 Desigualdades notáveis e fórmulas de integração

Nesta seção, seguem algumas desigualdades e fórmulas de integração conhecidas que serão utilizadas ao longo do texto. Para mais detalhes consultar [9].

Proposição 1.32 (Desigualdade de Young)**.** *Se $a, b \geq 0$ e $p, q > 1$ são tais que $\dfrac{1}{p} + \dfrac{1}{q} = 1$, então $ab \leq \dfrac{a^p}{p} + \dfrac{b^q}{q}$.*

Demonstração. Ver [9], p. 622. □

Lema 1.33. *Considere a função $\exp : \mathbb{R} \to \mathbb{R}$ definida por $\exp(x) = e^x$. Então, existe $\theta \in (0,1)$ tal que*

$$|e^y - e^x| = e^{\theta y + (1-\theta)x}|y - x|.$$

No caso em que $x < y \leq 0$, temos

$$|e^y - e^x| \leq |y - x|.$$

Demonstração. Pelo teorema do valor médio para funções reais, existe $z \in (x, y)$ tal que $\exp(y) - \exp(x) = \exp(z)(y - x)$. Ao parametrizar o intervalo (x, y), garantimos a existência de $\theta \in (0,1)$ de tal forma que $z = \theta y + (1 - \theta x)$. Isso nos garante que

$$|e^y - e^x| = e^{\theta y + (1-\theta)x}|y - x|.$$

Supondo $x < y \leq 0$ temos $z \leq 0$. Portanto, $\theta y + (1 - \theta x) \leq 0$, o que nos sugere $e^{\theta y + (1-\theta x)} \leq 1$. Daí,

$$\begin{aligned} |e^y - e^x| &= e^{\theta y + (1-\theta)x}|y - x| \\ &\leq |y - x|. \end{aligned}$$

□

Proposição 1.34 (Desigualdade de Gronwall - forma diferencial)**.** *Seja $f(\cdot)$ uma função não negativa, absolutamente contínua em $[0, T]$, que satisfaz para cada t a desigualdade diferencial*

$$f'(t) \leq \phi(t) f(t) + \psi(t),$$

onde $\phi(t)$ e $\psi(t)$ são funções não negativas, integráveis em $[0,T]$. Então

$$f(t) \le e^{\int_0^t \phi(s)ds}\left(f(0) + \int_0^t \psi(s)ds\right),$$

para todo $0 \le t \le T$. Em particular, se

$$f' \le \phi f \ \text{em} \ [0,T] \ \text{e} \ f(0) = 0,$$

então

$$f \equiv 0 \ \text{em} \ [0,T].$$

Demonstração. Ver [9], p. 624. □

Proposição 1.35 (Fórmula de Green)**.** *Sejam $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ um aberto limitado e $f, g \in H^2(\Omega)$. Então:*

$$\int_\Omega (\Delta f) g \ dx = -\int_\Omega \langle \nabla f, \nabla g\rangle \ dx + \int_{\partial\Omega} \frac{\partial f}{\partial \eta} g \ dS.$$

Demonstração. Ver [4], p. 316. □

1.4 Existência e unicidade de solução para um problema parabólico

Nesta e na próxima seção, consistem os resultados principais para o desenvolvimento desse trabalho. Para mais detalhes sobre tais resultados consultar [13] e [12].

Consideremos o seguinte problema parabólico de valor inicial:

$$\begin{cases} \dfrac{\partial u}{\partial t} - \displaystyle\sum_{i=1}^n a_{ij}(x,t)\frac{\partial^2 u}{\partial x_i \partial x_j} + \sum_{j=1}^n a_i(x,t)\frac{\partial u}{\partial x_j} + a(x,t)u = f, & \text{em} \quad Q, \\ \displaystyle\sum_{i=1}^n b_i(x,t)\frac{\partial u}{\partial x_i} + b(x,t)u = 0, & \text{em} \quad \Gamma, \\ u(\cdot,0) = u_0(\cdot), & \text{em} \quad \Omega. \end{cases} \tag{1.2}$$

Proposição 1.36. *Sejam $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ limitado, com fronteira $\partial\Omega$ suficientemente suave, $p > 1$ e funções a_{ij} contínuas e limitadas em Q. Suponhamos que*

(i) *$a_{ij} \in C(\bar{Q})$, $i,j = 1,2,\ldots,n$ onde $[a_{ij}]_{n\times n}$ é uma matriz real positiva tal que para alguma constante positiva β tem-se $\sum_{i,j=1}^n a_{ij}(x,t)\xi_i\xi_j \ge \beta|\xi|^2$, para quaisquer $(x,t) \in Q$ e $\xi \in \mathbb{R}^n$;*

(ii) *$f \in L^p(Q)$;*

(iii) *$a_i \in L^r(Q)$ com $r = max\{p, n+2\}$ se $p \neq n+2$ ou $r = n+2+\epsilon$, para qualquer $\epsilon > 0$, se $p = n+2$;*

(iv) *$a \in L^s(Q)$ com $s = max\{p, \frac{n+2}{2}\}$ se $p \neq \frac{n+2}{2}$ ou $s = \frac{n+2}{2} + \epsilon$, para qualquer $\epsilon > 0$, se $p = \frac{n+2}{2}$;*

(v) *$b_i, b \in C^2(\bar{\Gamma})$, $i = 1, \ldots, n$, e os coeficientes $b_i(x,t)$ satisfazendo a condição $\left|\sum_{i=1}^n b_i(x,t)\eta_i(x)\right| \geq \delta > 0$ em $\partial\Omega \times (0,T)$, onde $\eta_i(x)$ é a i-ésima componente do vetor exterior normal à $\partial\Omega$ em $x \in \partial\Omega$;*

(vi) *$u_0 \in W_p^{2-\frac{2}{p}}(\Omega)$ com $p \neq 3$, satisfazendo a condição de compatibilidade $\sum_{i=1}^n b_i \frac{\partial u_0}{\partial x_i} + bu_0 = 0$ em $\partial\Omega$ quando $p > 3$.*

Então, existe uma única solução $u \in W_p^{2,1}(Q)$ do problema (1.2) e uma constante M dependendo de T, p, r, s e Ω satisfazendo

$$\begin{aligned} ||u||_{W_p^{2,1}(Q)} \leq\ & M\Bigg(||f||_{L^p(Q)} + \Big(||b||_{L^r(Q)} + ||a||_{L^s(Q)}\Big)||u_0||_{W_p^{2-\frac{2}{p}}(\Omega)} \\ +\ & ||u_0||_{W_p^{2-\frac{2}{p}}(\Omega)}\Bigg). \end{aligned} \tag{1.3}$$

Demonstração. Ver [13], p. 341. □

1.5 O Teorema do ponto fixo de Leray-Schauder

Finalmente, segue a ferramenta principal para o desenvolvimento deste trabalho.

Proposição 1.37 (**Teorema do ponto fixo de Leray-Schauder**). *Sejam X um espaço de Banach e $T : [0,1] \times X \to X$ um operador tal que $T(l,x) = y$, para todos $x, y \in X$ e $l \in [0,1]$. Suponha que:*

(i) *O operador T está bem definido;*

(ii) *Para cada $l \in [0,1]$ fixado, o operador $T(l,\cdot) : X \to X$ é contínuo;*

(iii) *Para cada $B \subset X$ limitado e $x \in B$, o operador $T(\cdot, x) : [0,1] \to X$ é uniformemente contínuo com relação a primeira variável;*

(iv) *Para cada $l \in [0,1]$ fixado, o operador $T(l,\cdot) : X \to X$ é compacto;*

(v) *Existe $\rho > 0$ tal que para todo $l \in [0,1]$ e $x \in X$ satisfazendo $x - T(l,x) = 0$, então $||x|| < \rho$;*

(vi) *A equação $x - T(0,x) = 0$ tem uma única solução em X.*

Então, existe uma solução da equação $x - T(1, x) = 0$.

Demonstração. Ver [12], p. 189. □

Capítulo 2

Um teorema de existência e unicidade para um modelo de crescimento de câncer com tratamento quimioterápico

2.1 O problema principal

Sejam $T \in (0, \infty)$ e $\Omega \subset \mathbb{R}^2$ um aberto limitado com fronteira suficientemente suave. Denotemos por $Q = \Omega \times (0, T)$ e $\Gamma = \partial\Omega \times (0, T)$.

Nosso objeto de estudo neste trabalho é o seguinte problema:

$$\begin{cases} \dfrac{\partial N}{\partial t} = r_N - \mu_N N - \beta_1 NA - \alpha_N \gamma_N DN, & \text{em} \quad Q, \\ \dfrac{\partial A}{\partial t} = r_A A \left(1 - \dfrac{A}{k_A}\right) - (\mu_A + \epsilon_A)A - \alpha_A \gamma_A DA, & \text{em} \quad Q, \\ \dfrac{\partial D}{\partial t} = \sigma \Delta D + \mu \chi_\omega - \gamma_A DA - \gamma_N DN - \tau D, & \text{em} \quad Q, \\ \dfrac{\partial D}{\partial \eta} = 0, & \text{em} \quad \Gamma, \\ N(\cdot, 0) = N_0(\cdot), & \text{em} \quad \Omega, \\ A(\cdot, 0) = A_0(\cdot), & \text{em} \quad \Omega, \\ D(\cdot, 0) = D_0(\cdot), & \text{em} \quad \Omega. \end{cases} \tag{2.1}$$

Definição 2.1. *Dizemos que (N, A, D) é uma solução forte do problema (2.1) em Q, se (N, A, D) satisfaz as equações em (2.1) em quase todo ponto e*

$$N \in L^\infty(Q), N_t \in L^\infty(Q),$$
$$A \in L^\infty(Q), A_t \in L^\infty(Q),$$
$$D \in L^4(0, T; W_4^2(\Omega)) \ e \ D_t \in L^4(Q).$$

Daqui em diante, sempre quando nos referirmos a solução, estaremos tratando de solução no sentido forte.

Doravante, trabalharemos para provar um significativo resultado sobre existência e unicidade de solução forte para o sistema (2.1). Segue o enunciado de tal resultado:

Teorema 2.2. *Suponhamos que* $0 \leq N_0, A_0 \in L^\infty(\Omega)$ *e que* $D_0 \in W_4^{\frac{3}{2}}(\Omega) \subset L^\infty(\Omega)$ *com* $0 \leq D_0 \leq \frac{\mu}{\tau}$. *Então, existe uma única solução forte* (N, A, D) *do sistema (2.1). Mais ainda,* $0 \leq D \leq \frac{\mu}{\tau}$ *e existem constantes* $C_N, C_A, \bar{\rho} \geq 0$ *tais que* $0 \leq N \leq C_N$, $0 \leq A \leq C_A$ *e* $||D||_{W_4^{2,1}(Q)} \leq \bar{\rho}$, *onde* $\bar{\rho}$ *depende de* $M, \mu, \gamma, \gamma_N, \tau, C_A, C_N, |\Omega|, T, ||D_0||_{W_4^{\frac{3}{2}}(\Omega)}$, *com* M *sendo a constante da Proposição 1.36.*

Antes de iniciarmos os estudos para a demonstração do Teorema 2.2, queremos deixar claro algumas questões sobre a regularidade de uma possível solução do sistema (2.1):

Observação 2.3. *Supondo o Teorema 2.2 válido, seguem alguns comentários sobre a regularidade da condição de contorno e do dado inicial da solução* D *do sistema (2.1).*

(i) *Afirmamos que* $\frac{\partial D}{\partial \eta} = \langle \nabla D, \overrightarrow{\eta} \rangle$ *está bem definido em* Γ. *De fato, fixado* $t \in (0, T)$, *como* $D(\cdot, t) \in W_4^1(\Omega)$ *então* $D(\cdot, t)\big|_{\partial\Omega} \in W_4^{1-\frac{1}{4}}(\partial\Omega) = W_4^{\frac{3}{4}}(\partial\Omega)$. *Mais ainda, como* $D(\cdot, t) \in W_4^2(\Omega)$ *então* $\nabla D(\cdot, t) \in W_4^1(\Omega) \times W_4^1(\Omega)$, *donde segue que* $\nabla D(\cdot, t)\big|_{\partial\Omega} \in W_4^{\frac{3}{4}}(\partial\Omega) \times W_4^{\frac{3}{4}}(\partial\Omega)$. *Portanto,* $\frac{\partial D}{\partial \eta} \in W_4^{\frac{3}{4}}(\partial\Omega) \subset L^4(\partial\Omega)$. *Para mais informações, ver Brezis [4], p. 315.*

(ii) *Segue também que* $D(\cdot, 0) = D_0(\cdot)$ *está bem definido. Com efeito, este resultado segue diretamente da seguinte imersão contínua*

$$W_4^{2,1}(Q) \quad \hookrightarrow \quad C([0,T], W_4^{2-\frac{2}{4}}(\Omega)) = C([0,T], W_4^{\frac{3}{2}}(\Omega)).$$

Para mais informações, ver [18].

Dando continuidade, supondo as hipóteses do Teorema 2.2, iniciemos nossos estudos.

Estudemos inicialmente os seguintes problemas:

$$\begin{cases} \dfrac{\partial A}{\partial t} = r_A A \left(1 - \dfrac{A}{k_A}\right) - (\mu_A + \epsilon_A) A - \alpha_A \gamma_A D A, & \text{em} \quad Q, \\ A(\cdot, 0) = A_0(\cdot), & \text{em} \quad \Omega, \end{cases} \tag{2.2}$$

$$\begin{cases} \dfrac{\partial N}{\partial t} = r_N - \mu_N N - \beta_1 N A - \alpha_N \gamma_N D N, & \text{em} \quad Q, \\ N(\cdot, 0) = N_0(\cdot), & \text{em} \quad \Omega. \end{cases} \tag{2.3}$$

Reescrevendo a equação diferencial em (2.2), obtemos

$$\frac{\partial A}{\partial t} = -\frac{r_A}{k_A}A^2 + (r_A - \mu_A - \epsilon_A - \alpha_A\gamma_A D)A.$$

Fixemos $x \in \Omega$. Fazendo $\frac{\partial A}{\partial t} = A'$ e $p = r_A - \mu_A - \epsilon_A - \alpha_A\gamma_A D$, obtemos

$$A' = -\frac{r_A}{k_A}A^2 + pA.$$

Tal equação diferencial é do tipo Bernoulli e supondo que A é não-nulo em Q, sua solução será obtida dividindo a equação acima por A^{-2}, fazendo a mudança de variável $w(t) = A^{-1}(x,t)$ e usando o fato de que $w' = -A^{-2}A'$. Dessa forma, teremos

$$\begin{aligned} A^{-2}A' &= -\tfrac{r_A}{k_A} + pA^{-1} \\ -w' &= -\tfrac{r_A}{k_A} + pw \\ w' + pw &= \tfrac{r_A}{k_A}. \end{aligned}$$

Para determinar a solução da nova equação diferencial linear obtida usamos o método do fator integrante e portanto garantimos

$$\left(we^{\int_0^s p(\xi)d\xi}\right)' = \frac{r_A}{k_A}e^{\int_0^s p(\xi)d\xi}.$$

Integrando de 0 a t, obtemos

$$\begin{aligned} w(t)e^{\int_0^t p(\xi)d\xi} - w(0) &= \tfrac{r_A}{k_A}\int_0^t e^{\int_0^s p(\xi)d\xi}ds \\ w(t) &= \frac{w(0) + \frac{r_A}{k_A}\int_0^t e^{\int_0^s p(\xi)d\xi}ds}{e^{\int_0^t p(\xi)d\xi}}. \end{aligned}$$

Como $w = A^{-1}$ e em particular $w(0) = A^{-1}(x,0) = {A_0}^{-1}(x)$, segue que

$$A(x,t) = \frac{A_0(x)k_A e^{\int_0^t p(\xi)d\xi}}{k_A + A_0(x)r_A\int_0^t e^{\int_0^s p(\xi)d\xi}ds}.$$

Como $p = r_A - \mu_A - \epsilon_A - \alpha_A\gamma_A D$, temos

$$e^{\int_0^t p(\xi)d\xi} = e^{(r_A - \mu_A - \epsilon_A)t}e^{-\alpha_A\gamma_A\int_0^t D(x,\xi)d\xi}.$$

Definindo $\lambda = r_A - \mu_A - \epsilon_A$, escrevemos a solução do problema (2.2) como sendo

$$A(x,t) = \frac{A_0(x)k_A e^{\lambda t}e^{-\alpha_A\gamma_A\int_0^t D(\xi,x)d\xi}}{k_A + A_0(x)r_A\int_0^t e^{\lambda s}e^{-\alpha_A\gamma_A\int_0^s D(x,\xi)d\xi}ds}. \quad (2.4)$$

Agora, reescrevendo a equação diferencial em (2.3), obtemos

$$\frac{\partial N}{\partial t} = r_N - N(\mu_N + \beta_1 A + \alpha_N \gamma_N D).$$

Fixemos $x \in \Omega$. Fazendo $\frac{\partial N}{\partial t} = N'$ e $q = \mu_N + \beta_1 A + \alpha_N \gamma_N D$, temos

$$\begin{aligned} N' &= -qN + r_N \\ N' + qN &= r_N. \end{aligned}$$

Obtemos a solução da equação diferencial linear acima pelo método do fator integrante, ou seja,

$$\left(N e^{\int_0^s q(\xi)d\xi}\right)' = r_N e^{\int_0^s q(\xi)d\xi}.$$

Integrando de 0 a t, obtemos

$$\begin{aligned} N(x,t)e^{\int_0^t q(\xi)d\xi} - N(x,0) &= r_N \int_0^t e^{\int_0^s q(\xi)d\xi} ds \\ N(x,t) &= \tfrac{N(x,0) + r_N \int_0^t e^{\int_0^s q(\xi)d\xi} ds}{e^{\int_0^t q(\xi)d\xi}}. \end{aligned}$$

Como $N(x,0) = N_0(x)$, segue que

$$N(x,t) = \frac{N_0(x) + r_N \int_0^t e^{\int_0^s q(\xi)d\xi} ds}{e^{\int_0^t q(\xi)d\xi}}.$$

Como $q = \mu_N + \beta_1 A + \alpha_N \gamma_N D$, temos

$$e^{\int_0^s q(\xi)d\xi} = e^{\mu_N s} e^{\alpha_N \gamma_N \int_0^s D(x,\xi)d\xi} e^{\beta_1 \int_0^s A(x,\xi)d\xi}.$$

Assim, a solução do problema (2.3) toma a forma

$$N(x,t) = \frac{N_0(x) + r_N \int_0^t e^{\mu_N s} e^{\alpha_N \gamma_N \int_0^s D(x,\xi)d\xi} e^{\beta_1 \int_0^s A(x,\xi)d\xi} ds}{e^{\mu_N t} e^{\alpha_N \gamma_N \int_0^t D(x,\xi)d\xi} e^{\beta_1 \int_0^t A(x,\xi)d\xi}}. \tag{2.5}$$

2.2 Um problema auxiliar

Queremos estudar questões de existência de solução para o seguinte problema modificado:

$$\begin{cases} \dfrac{\partial \hat{N}}{\partial t} = r_N - \mu_N \hat{N} - \beta_1 \hat{N}\hat{A} - \alpha_N \gamma_N |\hat{D}|\hat{N}, & \text{em} \quad Q, \\ \dfrac{\partial \hat{A}}{\partial t} = r_A \hat{A}\left(1 - \dfrac{\hat{A}}{k_A}\right) - (\mu_A + \epsilon_A)\hat{A} - \alpha_A \gamma_A |\hat{D}|\hat{A}, & \text{em} \quad Q, \\ \dfrac{\partial \hat{D}}{\partial t} = \sigma \Delta \hat{D} + \mu \chi_\omega - \gamma \hat{D}\hat{A} - \gamma_N \hat{D}\hat{N} - \tau \hat{D}, & \text{em} \quad Q, \\ \dfrac{\partial \hat{D}}{\partial \eta}(\cdot) = 0, & \text{em} \quad \Gamma, \\ \hat{N}(\cdot, 0) = N_0(\cdot), & \text{em} \quad \Omega, \\ \hat{A}(\cdot, 0) = A_0(\cdot), & \text{em} \quad \Omega, \\ \hat{D}(\cdot, 0) = D_0(\cdot), & \text{em} \quad \Omega. \end{cases} \tag{2.6}$$

Observemos que a diferença entre o problema principal (2.1) e o modificado (2.6) segue do fato de tomarmos o módulo de $\hat{D}$ nas duas primeiras equações de (2.6). Na construção desta seção veremos a importância de tal modificação.

As soluções dos problemas (2.2) e (2.3) obtidas em (2.4) e (2.5) respectivamente, nos sugerem definir os operadores $\Lambda : L^\infty(Q) \to L^\infty(Q)$ e $\Theta : L^\infty(Q) \to L^\infty(Q)$ por

$$\Lambda(\phi)(x,t) = \frac{A_0(x) k_A e^{\lambda t} e^{-\alpha_A \gamma_A \int_0^t |\phi(\xi,x)| d\xi}}{k_A + A_0(x) r_A \int_0^t e^{\lambda s} e^{-\alpha_A \gamma_A \int_0^s |\phi(\xi,x)| d\xi} ds} \tag{2.7}$$

e

$$\Theta(\phi)(x,t) = \frac{N_0(x) + r_N \int_0^t e^{\mu_N s} e^{\alpha_N \gamma_N \int_0^s |\phi(x,\xi)| d\xi} e^{\beta_1 \int_0^s \Lambda(\phi)(x,\xi) d\xi} ds}{e^{\mu_N t} e^{\alpha_N \gamma_N \int_0^t |\phi(x,\xi)| d\xi} e^{\beta_1 \int_0^t \Lambda(\phi)(x,\xi) d\xi}}. \tag{2.8}$$

Em um dos lemas que se seguem será mostrado que tais operadores estão bem definidos.

A conexão que temos entre o problema auxiliar e o problema principal fica concentrada nas seguintes observações:

Observação 2.4. *A tripla $(\hat{N}, \hat{A}, \hat{D})$ é solução de (2.6) se, e somente se, $\hat{D}, \hat{A} = \Lambda(\hat{D})$ e $\hat{N} = \Theta(\hat{D})$ satisfazem a seguinte equação integro-diferencial:*

$$\begin{cases} \dfrac{\partial \hat{D}}{\partial t} = \sigma \Delta \hat{D} + \mu \chi_\omega - \gamma \hat{D} \Lambda(\hat{D}) - \gamma_N \hat{D} \Theta(\hat{D}) - \tau \hat{D}, & \text{em} \quad Q, \\ \dfrac{\partial \hat{D}}{\partial \eta}(\cdot) = 0, & \text{em} \quad \Gamma, \\ \hat{D}(\cdot, 0) = D_0(\cdot), & \text{em} \quad \Omega. \end{cases} \tag{2.9}$$

Observação 2.5. *Se provarmos que a solução $\hat{D}$ do problema (2.9) é não-negativa, garantimos que a tripla $(N, A, D) = (\hat{N}, \hat{A}, \hat{D})$, onde $D = \hat{D}, A = \Lambda(\hat{D})$ e $N = \Theta(\hat{D})$, é solução do problema (2.1).*

Lema 2.6. *Seja $f : (0, T) \to \mathbb{R}$ derivável tal que $f(t) > 0$ e $f'(t) \geq 0$. Se $g(t) = \frac{\int_0^t f(x)dx}{f(t)}$ então $g(t) \leq T$, para todo $t \in (0, T)$.*

Demonstração. Como f é contínua em $(0, T)$, segue que

$$\begin{aligned} g'(t) &= \frac{f(t)^2 - f'(t)\int_0^t f(x)dx}{f(t)^2} \\ &= 1 - \frac{f'(t)}{f(t)} g(t). \end{aligned}$$

Como $f(t) > 0$ temos $g(t) \geq 0$ e usando o fato de que $f'(t) \geq 0$ temos $\frac{f'(t)}{f(t)} g(t) \geq 0$, ou seja, $-\frac{f'(t)}{f(t)} g(t) \leq 0$. Logo, $g'(t) \leq 1$ o que nos sugere $g(t) \leq t$, para todo $t \in (0, T)$. Assim, $g(t) \leq T$, como queríamos. □

O seguinte lema mostra a boa definição dos operadores definidos em (2.7) e (2.8):

Lema 2.7. *Suponhamos que $N_0, A_0 \in L^\infty(\Omega)$ e defina $C_\lambda = \max\{1, e^{\lambda T}\}$. Então, $0 \leq \Lambda(\phi)(x, t) \leq C_A$ e $0 \leq \Theta(\phi)(x, t) \leq C_N$, para quaisquer $\phi \in L^\infty(Q)$ e para quase todo $(x, t) \in Q$, onde $C_A = C_\lambda ||A_0||_{L^\infty(\Omega)}$ e $C_N = ||N_0||_{L^\infty(\Omega)} + r_N T$.*

Demonstração. Sejam $(x, t) \in \Omega \times (0, T)$ e $\phi \in L^\infty(Q)$. Pelas expressões (2.7) e (2.8), é imediato que $\Theta(\phi)(x, t), \Lambda(\phi)(x, t) \geq 0$. Provemos que $\Lambda(\phi)(x, t) \leq C_A$. De fato, usando a positividade dos termos no denominador e que $e^{-\alpha_A \gamma_A \int_0^t |\phi(x,\xi)| d\xi} \leq 1$, temos

$$\begin{aligned} \Lambda(\phi)(x, t) &= \frac{A_0(x) k_A e^{\lambda t} e^{-\alpha_A \gamma_A \int_0^t |\phi(\xi, x)| d\xi}}{k_A + A_0(x) r_A \int_0^t e^{\lambda s} e^{-\alpha_A \gamma_A \int_0^s |\phi(\xi, x)| d\xi} ds} \\ &\leq \frac{1}{k_A} A_0(x) k_A e^{\lambda t} e^{-\alpha_A \gamma_A \int_0^t |\phi(x,\xi)| d\xi} \\ &\leq A_0(x) e^{\lambda t} \\ &\leq C_\lambda A_0(x) \\ &\leq C_\lambda ||A_0||_{L^\infty(\Omega)}, \end{aligned}$$

ou seja,

$$\Lambda(\phi)(x,t) \leq C_\lambda ||A_0||_{L^\infty(\Omega)} = C_A.$$

Agora, provemos que $\Theta(\phi)(x,t) \leq C_N$. Usando a positividade dos termos no denominador, obtemos

$$\begin{aligned}
\Theta(\phi)(x,t) &= \frac{N_0(x)+r_N \int_0^t e^{\mu_N s} e^{\alpha_N \gamma_N \int_0^s |\phi(x,\xi)|d\xi} e^{\beta_1 \int_0^s \Lambda(\phi)(x,\xi)d\xi} ds}{e^{\mu_N t} e^{\alpha_N \gamma_N \int_0^t |\phi(x,\xi)|d\xi} e^{\beta_1 \int_0^t \Lambda(\phi)(x,\xi)d\xi}} \\
&\leq N_0(x) + r_N \frac{\int_0^t e^{\mu_N s} e^{\alpha_N \gamma_N \int_0^s |\phi(x,\xi)|d\xi} e^{\beta_1 \int_0^s \Lambda(\phi)(x,\xi)d\xi} ds}{e^{\mu_N t} e^{\alpha_N \gamma_N \int_0^t |\phi(x,\xi)|d\xi} e^{\beta_1 \int_0^t \Lambda(\phi)(x,\xi)d\xi}}.
\end{aligned}$$

Fixado $x \in \Omega$, definimos

$$g(x,t) = \frac{\int_0^t e^{\mu_N s} e^{\alpha_N \gamma_N \int_0^s |\phi(x,\xi)|d\xi} e^{\beta_1 \int_0^s \Lambda(\phi)(x,\xi)d\xi} ds}{e^{\mu_N t} e^{\alpha_N \gamma_N \int_0^t |\phi(x,\xi)|d\xi} e^{\beta_1 \int_0^t \Lambda(\phi)(x,\xi)d\xi}}.$$

Usando o Lema 2.6 com $f(x,t) = e^{\mu_N t} e^{\alpha_N \gamma_N \int_0^t |\phi(x,\xi)|d\xi} e^{\beta_1 \int_0^t \Lambda(\phi)(x,\xi)d\xi}$, segue que

$$\Theta(\phi)(x,t) \leq N_0(x) + r_N T,$$

para qualquer $x \in \Omega$.

Por fim, usando o fato de que $N_0 \in L^\infty(\Omega)$, obtemos

$$\Theta(\phi)(x,t) \leq ||N_0||_{L^\infty(\Omega)} + r_N T = C_N,$$

como queríamos. $\square$

Lema 2.8. *Existe uma constante $C_1 \geq 0$ independente de ϕ_1 e ϕ_2 tal que $||\Lambda(\phi_1) - \Lambda(\phi_2)||_{L^\infty(Q)} \leq C_1 ||\phi_1 - \phi_2||_{L^\infty(Q)}$.*

Demonstração. A expressão em (2.7), nos sugere que

$$\begin{aligned}
&|\Lambda(\phi_1)(x,t) - \Lambda(\phi_2)(x,t)| = \\
&\frac{1}{|(k_A + A_0 r_A \int_0^t e^{\lambda s} e^{-\alpha_A \gamma_A \int_0^s |\phi_1(x,\xi)|d\xi} ds)(k_A + A_0 r_A \int_0^t e^{\lambda s} e^{-\alpha_A \gamma_A \int_0^s |\phi_2(x,\xi)|d\xi} ds)|} \times \\
&\left| A_0 k_A e^{\lambda t} e^{-\alpha_A \gamma_A \int_0^t |\phi_1(x,\xi)|d\xi} \left(k_A + A_0 r_A \int_0^t e^{\lambda s} e^{-\alpha_A \gamma_A \int_0^s |\phi_2(x,\xi)|d\xi} ds \right) - \right. \\
&\left. A_0 k_A e^{\lambda t} e^{-\alpha_A \gamma_A \int_0^t |\phi_2(x,\xi)|d\xi} \left(k_A + A_0 r_A \int_0^t e^{\lambda s} e^{-\alpha_A \gamma_A \int_0^s |\phi_1(x,\xi)|d\xi} ds \right) \right|.
\end{aligned}$$

Pela positividade dos termos no denominador, obtemos

$$
\begin{aligned}
|\Lambda(\phi_1)(x,t) - \Lambda(\phi_2)(x,t)| \quad &\leq \\
\frac{1}{{k_A}^2}\bigg| A_0 {k_A}^2 e^{\lambda t}\left(e^{-\alpha_A\gamma_A\int_0^t|\phi_1(x,\xi)|d\xi} - e^{-\alpha_A\gamma_A\int_0^t|\phi_2(x,\xi)|d\xi}\right) \quad &+ \\
{A_0}^2 k_A r_A e^{\lambda t}\bigg(e^{-\alpha_A\gamma_A\int_0^t|\phi_1(x,\xi)|d\xi}\int_0^t e^{\lambda s}e^{-\alpha_A\gamma_A\int_0^s|\phi_2(x,\xi)|d\xi}ds \quad &- \\
e^{-\alpha_A\gamma_A\int_0^t|\phi_2(x,\xi)|d\xi}\int_0^t e^{\lambda s}e^{-\alpha_A\gamma_A\int_0^s|\phi_1(x,\xi)|d\xi}ds\bigg)\bigg|.
\end{aligned}
$$

Somando e subtraindo o termo $e^{-\alpha_A\gamma_A\int_0^t|\phi_2(x,\xi)|d\xi}\int_0^t e^{\lambda s}e^{-\alpha_A\gamma_A\int_0^s|\phi_2(x,\xi)|d\xi}ds$, temos

$$
\begin{aligned}
|\Lambda(\phi_1)(x,t) - \Lambda(\phi_2)(x,t)| \quad &\leq \\
\frac{1}{{k_A}^2}\bigg| A_0 {k_A}^2 e^{\lambda t}\left(e^{-\alpha_A\gamma_A\int_0^t|\phi_1(x,\xi)|d\xi} - e^{-\alpha_A\gamma_A\int_0^t|\phi_2(x,\xi)|d\xi}\right) \quad &+ \\
{A_0}^2 k_A r_A e^{\lambda t}\bigg(e^{-\alpha_A\gamma_A\int_0^t|\phi_1(x,\xi)|d\xi}\int_0^t e^{\lambda s}e^{-\alpha_A\gamma_A\int_0^s|\phi_2(x,\xi)|d\xi}ds \quad &- \\
e^{-\alpha_A\gamma_A\int_0^t|\phi_2(x,\xi)|d\xi}\int_0^t e^{\lambda s}e^{-\alpha_A\gamma_A\int_0^s|\phi_2(x,\xi)|d\xi}ds \quad &+ \\
e^{-\alpha_A\gamma_A\int_0^t|\phi_2(x,\xi)|d\xi}\int_0^t e^{\lambda s}e^{-\alpha_A\gamma_A\int_0^s|\phi_2(x,\xi)|d\xi}ds \quad &- \\
e^{-\alpha_A\gamma_A\int_0^t|\phi_2(x,\xi)|d\xi}\int_0^t e^{\lambda s}e^{-\alpha_A\gamma_A\int_0^s|\phi_1(x,\xi)|d\xi}ds\bigg)\bigg|.
\end{aligned}
$$

Colocando termos em evidência, usando a desigualdade triangular e aumentando a região de integração, temos

$$
\begin{aligned}
|\Lambda(\phi_1)(x,t) - \Lambda(\phi_2)(x,t)| \quad &\leq \\
\frac{1}{{k_A}^2} A_0 {k_A}^2 e^{\lambda t}\left|e^{-\alpha_A\gamma_A\int_0^t|\phi_1(x,\xi)|d\xi} - e^{-\alpha_A\gamma_A\int_0^t|\phi_2(x,\xi)|d\xi}\right| \quad &+ \\
\frac{1}{{k_A}^2} {A_0}^2 k_A r_A e^{\lambda t}\left|e^{-\alpha_A\gamma_A\int_0^t|\phi_1(x,\xi)|d\xi} - e^{-\alpha_A\gamma_A\int_0^t|\phi_2(x,\xi)|d\xi}\right| \quad &\times
\end{aligned}
$$

$$\int_0^T e^{\lambda s} e^{-\alpha_A \gamma_A \int_0^s |\phi_2(x,\xi)| d\xi} ds \quad +$$

$$\frac{1}{{k_A}^2} {A_0}^2 k_A r_A e^{\lambda t} e^{-\alpha_A \gamma_A \int_0^t |\phi_2(x,\xi)| d\xi} \quad \times$$

$$\int_0^T e^{\lambda s} \Big| e^{-\alpha_A \gamma_A \int_0^s |\phi_1(x,\xi)| d\xi} - e^{-\alpha_A \gamma_A \int_0^s |\phi_2(x,\xi)| d\xi} \Big| ds.$$

Fazendo as possíveis simplificações e usando os fatos de que $e^{-\alpha_A \gamma_A \int_0^t |\phi(x,\xi)| d\xi} \leq 1$, $e^{\lambda t} \leq C_\lambda$ e $A_0(x) \leq ||A_0||_{L^\infty(\Omega)}$, para quase todo $x \in \Omega$, segue que

$$\begin{aligned}
|\Lambda(\phi_1)(x,t) - \Lambda(\phi_2)(x,t)| \quad &\leq \\
||A_0||_{L^\infty(\Omega)} C_\lambda \Big| e^{-\alpha_A \gamma_A \int_0^t |\phi_1(x,\xi)| d\xi} - e^{-\alpha_A \gamma_A \int_0^t |\phi_2(x,\xi)| d\xi} \Big| \quad &+ \\
\frac{1}{k_A} ||A_0||^2_{L^\infty(\Omega)} r_A {C_\lambda}^2 T \Big| e^{-\alpha_A \gamma_A \int_0^t |\phi_1(x,\xi)| d\xi} - e^{-\alpha_A \gamma_A \int_0^t |\phi_2(x,\xi)| d\xi} \Big| \quad &+ \\
\frac{1}{k_A} ||A_0||^2_{L^\infty(\Omega)} r_A {C_\lambda}^2 \int_0^T \Big| e^{-\alpha_A \gamma_A \int_0^s |\phi_1(x,\xi)| d\xi} - e^{-\alpha_A \gamma_A \int_0^s |\phi_2(x,\xi)| d\xi} \Big| ds.&
\end{aligned} \tag{2.10}$$

Estudemos $\Big| e^{-\alpha_A \gamma_A \int_0^s |\phi_1(x,\xi)| d\xi} - e^{-\alpha_A \gamma_A \int_0^s |\phi_2(x,\xi)| d\xi} \Big|$. Para isso, usemos o Lema 1.33, ou seja,

$$\begin{aligned}
\Big| e^{-\alpha_A \gamma_A \int_0^t |\phi_1(x,\xi)| d\xi} - e^{-\alpha_A \gamma_A \int_0^t |\phi_2(x,\xi)| d\xi} \Big| \quad &\leq \quad \Big| -\alpha_A \gamma_A \textstyle\int_0^t (|\phi_1(x,\xi)| - |\phi_2(x,\xi)|) d\xi \Big| \\
&\leq \quad \alpha_A \gamma_A \textstyle\int_0^t \big| |\phi_1(x,\xi)| - |\phi_2(x,\xi)| \big| d\xi \\
&\leq \quad \alpha_A \gamma_A \textstyle\int_0^t |\phi_1(x,\xi) - \phi_2(x,\xi)| d\xi \\
&\leq \quad \alpha_A \gamma_A T ||\phi_1 - \phi_2||_{L^\infty(Q)},
\end{aligned}$$

para quase todo $(x,t) \in Q$. Logo, voltando a (2.10), obtemos

$$\begin{aligned}
|\Lambda(\phi_1)(x,t) - \Lambda(\phi_2)(x,t)| \quad &\leq \\
||A_0||_{L^\infty(\Omega)} C_\lambda \alpha_A \gamma_A T ||\phi_1 - \phi_2||_{L^\infty(Q)} \quad &+ \\
\tfrac{2}{k_A} ||A_0||^2_{L^\infty(\Omega)} r_A {C_\lambda}^2 \alpha_A \gamma_A T^2 ||\phi_1 - \phi_2||_{L^\infty(Q)},&
\end{aligned}$$

para quase todo $(x,t) \in Q$. Assim,

$$||\Lambda(\phi_1) - \Lambda(\phi_2)||_{L^\infty(Q)} \quad \leq \quad C_1 \; ||\phi_1 - \phi_2||_{L^\infty(Q)},$$

onde

$$C_1 = 2\ \max\{||A_0||_{L^\infty(\Omega)} C_\lambda \alpha_A \gamma_A T,\ \frac{2}{k_A}||A_0||^2_{L^\infty(\Omega)} r_A {C_\lambda}^2 \alpha_A \gamma_A T^2\}.$$

□

Lema 2.9. *Existe uma constante* $C_2 \geq 0$ *dependendo de* ϕ_1 *e* ϕ_2 *tal que* $||\Theta(\phi_1) - \Theta(\phi_2)||_{L^\infty(Q)} \leq C_2||\phi_1 - \phi_2||_{L^\infty(Q)}$.

Demonstração. A expressão em (2.8), nos sugere que

$$\begin{aligned}
|\Theta(\phi_1)(x,t) - \Theta(\phi_2)(x,t)| &= \\
\frac{1}{e^{\mu_N t} e^{\alpha_N\gamma_N \int_0^t |\phi_1(x,\xi)|d\xi} e^{\beta_1 \int_0^t \Lambda(\phi_1)(x,\xi)d\xi} e^{\alpha_N\gamma_N \int_0^t |\phi_2(x,\xi)|d\xi} e^{\beta_1 \int_0^t \Lambda(\phi_2)(x,\xi)d\xi}} &\times \\
\Bigg| N_0(x)\Bigg(e^{\alpha_N\gamma_N \int_0^t |\phi_2(x,\xi)|d\xi} e^{\beta_1 \int_0^t \Lambda(\phi_2)(x,\xi)d\xi} - e^{\alpha_N\gamma_N \int_0^t |\phi_1(x,\xi)|d\xi} e^{\beta_1 \int_0^t \Lambda(\phi_1)(x,\xi)d\xi} \Bigg) &+ \\
r_N \Bigg(e^{\alpha_N\gamma_N \int_0^t |\phi_2(x,\xi)|d\xi} e^{\beta_1 \int_0^t \Lambda(\phi_2)(x,\xi)d\xi} \int_0^t e^{\mu_N s} e^{\alpha_N\gamma_N \int_0^s |\phi_1(x,\xi)|d\xi} e^{\beta_1 \int_0^s \Lambda(\phi_1)(x,\xi)d\xi} ds &- \\
e^{\alpha_N\gamma_N \int_0^t |\phi_1(x,\xi)|d\xi} e^{\beta_1 \int_0^t \Lambda(\phi_1)(x,\xi)d\xi} \int_0^t e^{\mu_N s} e^{\alpha_N\gamma_N \int_0^s |\phi_2(x,\xi)|d\xi} e^{\beta_1 \int_0^s \Lambda(\phi_2)(x,\xi)d\xi} \Bigg) \Bigg|
\end{aligned}$$

e usando a desigualdade triangular, obtemos

$$\begin{aligned}
|\Theta(\phi_1)(x,t) - \Theta(\phi_2)(x,t)| &\leq \\
\frac{1}{e^{\mu_N t} e^{\alpha_N\gamma_N \int_0^t |\phi_1(x,\xi)|d\xi} e^{\beta_1 \int_0^t \Lambda(\phi_1)(x,\xi)d\xi} e^{\alpha_N\gamma_N \int_0^t |\phi_2(x,\xi)|d\xi} e^{\beta_1 \int_0^t \Lambda(\phi_2)(x,\xi)d\xi}} &\times \\
\Bigg(N_0(x)\Big| e^{\alpha_N\gamma_N \int_0^t |\phi_2(x,\xi)|d\xi} e^{\beta_1 \int_0^t \Lambda(\phi_2)(x,\xi)d\xi} - e^{\alpha_N\gamma_N \int_0^t |\phi_1(x,\xi)|d\xi} e^{\beta_1 \int_0^t \Lambda(\phi_1)(x,\xi)d\xi} \Big| &+ \\
r_N \Bigg| e^{\alpha_N\gamma_N \int_0^t |\phi_2(x,\xi)|d\xi} e^{\beta_1 \int_0^t \Lambda(\phi_2)(x,\xi)d\xi} \int_0^t e^{\mu_N s} e^{\alpha_N\gamma_N \int_0^s |\phi_1(x,\xi)|d\xi} e^{\beta_1 \int_0^s \Lambda(\phi_1)(x,\xi)d\xi} ds &- \\
e^{\alpha_N\gamma_N \int_0^t |\phi_1(x,\xi)|d\xi} e^{\beta_1 \int_0^t \Lambda(\phi_1)(x,\xi)d\xi} \int_0^t e^{\mu_N s} e^{\alpha_N\gamma_N \int_0^s |\phi_2(x,\xi)|d\xi} e^{\beta_1 \int_0^s \Lambda(\phi_2)(x,\xi)d\xi} \Bigg| \Bigg).
\end{aligned} \tag{2.11}$$

Controlemos cada parcela separadamente:

I) Estudemos primeiramente o termo

$$\Big| e^{\alpha_N\gamma_N \int_0^t |\phi_2(x,\xi)|d\xi} e^{\beta_1 \int_0^t \Lambda(\phi_2)(x,\xi)d\xi} - e^{\alpha_N\gamma_N \int_0^t |\phi_1(x,\xi)|d\xi} e^{\beta_1 \int_0^t \Lambda(\phi_1)(x,\xi)d\xi} \Big|.$$

Ora, somando e subtraindo o termo $e^{\alpha_N\gamma_N\int_0^t|\phi_2(x,\xi)|d\xi}e^{\beta_1\int_0^t\Lambda(\phi_1)(x,\xi)d\xi}$ e fazendo fator comum, obtemos

$$\begin{aligned}
\Big|e^{\alpha_N\gamma_N\int_0^t|\phi_2(x,\xi)|d\xi}e^{\beta_1\int_0^t\Lambda(\phi_2)(x,\xi)d\xi}-e^{\alpha_N\gamma_N\int_0^t|\phi_1(x,\xi)|d\xi}e^{\beta_1\int_0^t\Lambda(\phi_1)(x,\xi)d\xi}\Big| &=\\
\Big|e^{\alpha_N\gamma_N\int_0^t|\phi_2(x,\xi)|d\xi}\Big(e^{\beta_1\int_0^t\Lambda(\phi_2)(x,\xi)d\xi}-e^{\beta_1\int_0^t\Lambda(\phi_1)(x,\xi)d\xi}\Big) &+\\
e^{\beta_1\int_0^t\Lambda(\phi_1)(x,\xi)d\xi}\Big(e^{\alpha_N\gamma_N\int_0^t|\phi_2(x,\xi)|d\xi}-e^{\alpha_N\gamma_N\int_0^t|\phi_1(x,\xi)|d\xi}\Big)\Big|.&
\end{aligned}$$

A desiguldade triangular e o Lema 1.33, nos sugerem

$$\begin{aligned}
\Big|e^{\alpha_N\gamma_N\int_0^t|\phi_2(x,\xi)|d\xi}e^{\beta_1\int_0^t\Lambda(\phi_2)(x,\xi)d\xi}-e^{\alpha_N\gamma_N\int_0^t|\phi_1(x,\xi)|d\xi}e^{\beta_1\int_0^t\Lambda(\phi_1)(x,\xi)d\xi}\Big| &\le\\
e^{\alpha_N\gamma_N\int_0^t|\phi_2(x,\xi)|d\xi}e^{\theta_1\beta_1\int_0^t\Lambda(\phi_2)(x,\xi)d\xi+(1-\theta_1)\beta_1\int_0^t\Lambda(\phi_1)(x,\xi)d\xi}\beta_1 &\times\\
\int_0^t|\Lambda(\phi_2)(x,\xi)-\Lambda(\phi_1)(x,\xi)|d\xi &+\\
e^{\beta_1\int_0^t\Lambda(\phi_1)(x,\xi)d\xi}e^{\theta_2\alpha_N\gamma_N\int_0^t|\phi_2(x,\xi)|d\xi+(1-\theta_2)\alpha_N\gamma_N\int_0^t|\phi_1(x,\xi)|d\xi}\alpha_N\gamma_N &\times\\
\int_0^t|\phi_2(x,\xi)-\phi_1(x,\xi)|d\xi.&
\end{aligned}\tag{2.12}$$

Multiplicando ambos os lados da desigualdade por

$$\frac{1}{e^{\mu_N t}e^{\alpha_N\gamma_N\int_0^t|\phi_1(x,\xi)|d\xi}e^{\beta_1\int_0^t\Lambda(\phi_1)(x,\xi)d\xi}e^{\alpha_N\gamma_N\int_0^t|\phi_2(x,\xi)|d\xi}e^{\beta_1\int_0^t\Lambda(\phi_2)(x,\xi)d\xi}},$$

simplificando e usando a positividade dos termos no denominador, obtemos

$$\begin{aligned}
\Big|e^{\alpha_N\gamma_N\int_0^t|\phi_2(x,\xi)|d\xi}e^{\beta_1\int_0^t\Lambda(\phi_2)(x,\xi)d\xi}-e^{\alpha_N\gamma_N\int_0^t|\phi_1(x,\xi)|d\xi}e^{\beta_1\int_0^t\Lambda(\phi_1)(x,\xi)d\xi}\Big| &\times\\
\frac{1}{e^{\mu_N t}e^{\alpha_N\gamma_N\int_0^t|\phi_1(x,\xi)|d\xi}e^{\beta_1\int_0^t\Lambda(\phi_1)(x,\xi)d\xi}e^{\alpha_N\gamma_N\int_0^t|\phi_2(x,\xi)|d\xi}e^{\beta_1\int_0^t\Lambda(\phi_2)(x,\xi)d\xi}} &\le\\
e^{(\theta_1-1)\beta_1\int_0^t\Lambda(\phi_2)(x,\xi)d\xi-\theta_1\beta_1\int_0^t\Lambda(\phi_1)(x,\xi)d\xi}\beta_1\int_0^t|\Lambda(\phi_2)(x,\xi)-\Lambda(\phi_1)(x,\xi)|d\xi &+\\
e^{(\theta_2-1)\alpha_N\gamma_N\int_0^t|\phi_2(x,\xi)|d\xi-\theta_2\alpha_N\gamma_N\int_0^t|\phi_1(x,\xi)|d\xi}\alpha_N\gamma_N\int_0^t|\phi_2(x,\xi)-\phi_1(x,\xi)|d\xi.&
\end{aligned}\tag{2.13}$$

Como $0<\theta_j<1$, segue que $-\theta_j<0$ e $\theta_j-1<0$, para j = 1,2. Assim,

$$e^{(\theta_2-1)\alpha_N\gamma_N\int_0^t|\phi_2(x,\xi)|d\xi-\theta_2\alpha_N\gamma_N\int_0^t|\phi_1(x,\xi)|d\xi}\le 1$$

e

$$e^{(\theta_1-1)\beta_1\int_0^t\Lambda(\phi_2)(x,\xi)d\xi-\theta_1\beta_1\int_0^t\Lambda(\phi_1)(x,\xi)d\xi}\le 1,$$

portanto,

$$\left|e^{\alpha_N\gamma_N\int_0^t|\phi_2(x,\xi)|d\xi}e^{\beta_1\int_0^t\Lambda(\phi_2)(x,t)d\xi}-e^{\alpha_N\gamma_N\int_0^t|\phi_1(x,\xi)|d\xi}e^{\beta_1\int_0^t\Lambda(\phi_1)(x,t)d\xi}\right| \quad \times$$
$$\frac{1}{e^{\mu_N t}e^{\alpha_N\gamma_N\int_0^t|\phi_1(x,\xi)|d\xi}e^{\beta_1\int_0^t\Lambda(\phi_1)(x,t)d\xi}e^{\alpha_N\gamma_N\int_0^t|\phi_2(x,\xi)|d\xi}e^{\beta_1\int_0^t\Lambda(\phi_2)(x,t)d\xi}} \quad \leq$$
$$\beta_1\int_0^t|\Lambda(\phi_2)(x,t)-\Lambda(\phi_1)(x,t)|d\xi+\alpha_N\gamma_N\int_0^t|\phi_2(x,\xi)-\phi_1(x,\xi)|d\xi. \tag{2.14}$$

II) Agora estudemos o termo

$$\left|e^{\alpha_N\gamma_N\int_0^t|\phi_2(x,\xi)|d\xi}e^{\beta_1\int_0^t\Lambda(\phi_2)(x,\xi)d\xi}\int_0^t e^{\mu_N s}e^{\alpha_N\gamma_N\int_0^s|\phi_1(x,\xi)|d\xi}e^{\beta_1\int_0^s\Lambda(\phi_1)(x,\xi)d\xi}ds\right. \quad -$$
$$\left.e^{\alpha_N\gamma_N\int_0^t|\phi_1(x,\xi)|d\xi}e^{\beta_1\int_0^t\Lambda(\phi_1)(x,\xi)d\xi}\int_0^t e^{\mu_N s}e^{\alpha_N\gamma_N\int_0^s|\phi_2(x,\xi)|d\xi}e^{\beta_1\int_0^s\Lambda(\phi_2)(x,\xi)d\xi}ds\right|.$$

Somando e subtraindo o termo

$$e^{\alpha_N\gamma_N\int_0^t|\phi_2(x,\xi)|d\xi}e^{\beta_1\int_0^t\Lambda(\phi_2)(x,\xi)d\xi}\int_0^t e^{\mu_N s}e^{\alpha_N\gamma_N\int_0^s|\phi_2(x,\xi)|d\xi}e^{\beta_1\int_0^s\Lambda(\phi_2)(x,\xi)d\xi}ds$$

e fazendo fator comum, obtemos

$$\left|e^{\alpha_N\gamma_N\int_0^t|\phi_2(x,\xi)|d\xi}e^{\beta_1\int_0^t\Lambda(\phi_2)(x,\xi)d\xi}\int_0^t e^{\mu_N s}e^{\alpha_N\gamma_N\int_0^s|\phi_1(x,\xi)|d\xi}e^{\beta_1\int_0^s\Lambda(\phi_1)(x,\xi)d\xi}ds\right. \quad -$$
$$\left.e^{\alpha_N\gamma_N\int_0^t|\phi_1(x,\xi)|d\xi}e^{\beta_1\int_0^t\Lambda(\phi_1)(x,\xi)d\xi}\int_0^t e^{\mu_N s}e^{\alpha_N\gamma_N\int_0^s|\phi_2(x,\xi)|d\xi}e^{\beta_1\int_0^s\Lambda(\phi_2)(x,\xi)d\xi}ds\right| \quad =$$
$$\left|e^{\alpha_N\gamma_N\int_0^t|\phi_2(x,\xi)|d\xi}e^{\beta_1\int_0^t\Lambda(\phi_2)(x,\xi)d\xi}\int_0^t e^{\mu s}\left(e^{\alpha_N\gamma_N\int_0^s|\phi_1(x,\xi)|d\xi}e^{\beta_1\int_0^s\Lambda(\phi_1)(x,\xi)d\xi}\right.\right. \quad -$$
$$\left.e^{\alpha_N\gamma_N\int_0^t|\phi_2(x,\xi)|d\xi}e^{\beta_1\int_0^t\Lambda(\phi_2)(x,\xi)d\xi}\right)ds+\left(e^{\alpha_N\gamma_N\int_0^t|\phi_2(x,\xi)|d\xi}e^{\beta_1\int_0^t\Lambda(\phi_2)(x,\xi)d\xi}\right. \quad -$$
$$\left.\left.e^{\alpha_N\gamma_N\int_0^t|\phi_1(x,\xi)|d\xi}e^{\beta_1\int_0^t\Lambda(\phi_1)(x,\xi)d\xi}\right)\int_0^t e^{\mu_N s}e^{\alpha_N\gamma_N\int_0^s|\phi_2(x,\xi)|d\xi}e^{\beta_1\int_0^s\Lambda(\phi_2)(x,\xi)d\xi}ds\right|.$$

Usando a desigualdade triangular e os fatos de que $\Lambda(\phi)\leq C_A$ e $\phi_j(x,t)\leq ||\phi||_{L^\infty(Q)}:=\max\{||\phi_1||_{L^\infty(Q)},||\phi_2||_{L^\infty(Q)}\}$, para $j=1,2$ e quase todo $(x,t)\in Q$, obtemos

$$\left| e^{\alpha_N\gamma_N \int_0^t |\phi_2(x,\xi)|d\xi} e^{\beta_1 \int_0^t \Lambda(\phi_2)(x,\xi)d\xi} \int_0^t e^{\mu_N s} e^{\alpha_N\gamma_N \int_0^s |\phi_1(x,\xi)|d\xi} e^{\beta_1 \int_0^s \Lambda(\phi_1)(x,\xi)d\xi} ds \quad - \right.$$

$$\left. e^{\alpha_N\gamma_N \int_0^t |\phi_1(x,\xi)|d\xi} e^{\beta_1 \int_0^t \Lambda(\phi_1)(x,\xi)d\xi} \int_0^t e^{\mu_N s} e^{\alpha_N\gamma_N \int_0^s |\phi_2(x,\xi)|d\xi} e^{\beta_1 \int_0^s \Lambda(\phi_2)(x,\xi)d\xi} ds \right| \quad \leq$$

$$e^{\alpha_N\gamma_N \int_0^t |\phi_2(x,\xi)|d\xi} e^{\beta_1 \int_0^t \Lambda(\phi_2)(x,\xi)d\xi} e^{\mu T} \int_0^t \left| e^{\alpha_N\gamma_N \int_0^s |\phi_1(x,\xi)|d\xi} e^{\beta_1 \int_0^s \Lambda(\phi_1)(x,\xi)d\xi} \quad - \right.$$

$$\left. e^{\alpha_N\gamma_N \int_0^s |\phi_2(x,\xi)|d\xi} e^{\beta_1 \int_0^s \Lambda(\phi_2)(x,\xi)d\xi} \right| ds + \left| e^{\alpha_N\gamma_N \int_0^t |\phi_2(x,\xi)|d\xi} e^{\beta_1 \int_0^t \Lambda(\phi_2)(x,\xi)d\xi} \quad - \right.$$

$$\left. e^{\alpha_N\gamma_N \int_0^t |\phi_1(x,\xi)|d\xi} e^{\beta_1 \int_0^t \Lambda(\phi_1)(x,\xi)d\xi} \right| e^{\mu_N T} e^{\alpha_N\gamma_N T ||\phi||_{L^\infty(Q)}} e^{\beta_1 C_A T} T.$$

Observemos que os termos entre módulo já foram estudados em (2.12), o que nos sugere

$$\left| e^{\alpha_N\gamma_N \int_0^t |\phi_2(x,\xi)|d\xi} e^{\beta_1 \int_0^t \Lambda(\phi_2)(x,\xi)d\xi} \int_0^t e^{\mu_N s} e^{\alpha_N\gamma_N \int_0^s |\phi_1(x,\xi)|d\xi} e^{\beta_1 \int_0^s \Lambda(\phi_1)(x,\xi)d\xi} ds \quad - \right.$$

$$\left. e^{\alpha_N\gamma_N \int_0^t |\phi_1(x,\xi)|d\xi} e^{\beta_1 \int_0^t \Lambda(\phi_1)(x,\xi)d\xi} \int_0^t e^{\mu_N s} e^{\alpha_N\gamma_N \int_0^s |\phi_2(x,\xi)|d\xi} e^{\beta_1 \int_0^s \Lambda(\phi_2)(x,\xi)d\xi} ds \right| \quad \leq$$

$$e^{\alpha_N\gamma_N \int_0^t |\phi_2(x,\xi)|d\xi} e^{\beta_1 \int_0^t \Lambda(\phi_2)(x,\xi)d\xi} e^{\mu T} \beta_1 \quad \times$$

$$\int_0^t \left[e^{\alpha_N\gamma_N \int_0^s |\phi_2(x,\xi)|d\xi} e^{\theta_1\beta_1 \int_0^s \Lambda(\phi_2)(x,\xi)d\xi + (1-\theta_1)\int_0^s \Lambda(\phi_1)(x,\xi)d\xi} \quad \times \right.$$

$$\left. \int_0^s |\Lambda(\phi_2)(x,\xi) - \Lambda(\phi_1)(x,\xi)| d\xi \right] ds \quad +$$

$$e^{\alpha_N\gamma_N \int_0^t |\phi_2(x,\xi)|d\xi} e^{\beta_1 \int_0^t \Lambda(\phi_2)(x,\xi)d\xi} e^{\mu T} \alpha_N\gamma_N \quad \times$$

$$\int_0^t \left[e^{\beta_1 \int_0^s \Lambda(\phi_1)(x,\xi)d\xi} e^{\theta_2\alpha_N\gamma_N \int_0^s |\phi_2(x,\xi)|d\xi + (1-\theta_2)\int_0^s |\phi_1(x,\xi)|d\xi} \quad \times \right.$$

$$\left. \int_0^s |\phi_2(x,\xi) - \phi_1(x,\xi)| d\xi \right] ds \quad +$$

$$e^{\mu_N T} e^{\alpha_N\gamma_N ||\phi||_{L^\infty(Q)} T} e^{\beta_1 C_A T} T \beta_1 \quad \times$$

$$e^{\alpha_N\gamma_N \int_0^t |\phi_2(x,\xi)|d\xi} e^{\theta_1\beta_1 \int_0^t \Lambda(\phi_2)(x,\xi)d\xi + (1-\theta_1)\beta_1 \int_0^t \Lambda(\phi_1)(x,\xi)d\xi} \quad \times$$

$$\int_0^t |\Lambda(\phi_2)(x,\xi) - \Lambda(\phi_1)(x,\xi)| d\xi \quad +$$

$$e^{\mu_N T} e^{\alpha_N \gamma_N T ||\phi_2||_{L^\infty(Q)}} e^{\beta_1 C_A T} T \alpha_N \gamma_N \quad \times$$

$$e^{\beta_1 \int_0^t \Lambda(\phi_1)(x,\xi) d\xi} e^{\theta_2 \alpha_N \gamma_N \int_0^t |\phi_2(x,\xi)| d\xi + (1-\theta_2) \int_0^t |\phi_1(x,\xi)| d\xi} \alpha_N \gamma_N \quad \times$$

$$\int_0^t |\phi_2(x,\xi) - \phi_1(x,\xi)| d\xi.$$

Usando novamente o fato de que $\Lambda(\phi) \leq C_A$ e $\phi(x,t) \leq ||\phi||_{L^\infty(Q)}$, para quase todo $(x,t) \in Q$, obtemos

$$\left| e^{\alpha_N \gamma_N \int_0^t |\phi_2(x,\xi)| d\xi} e^{\beta_1 \int_0^t \Lambda(\phi_2)(x,\xi) d\xi} \int_0^t e^{\mu_N s} e^{\alpha_N \gamma_N \int_0^s |\phi_1(x,\xi)| d\xi} e^{\beta_1 \int_0^s \Lambda(\phi_1)(x,\xi) d\xi} ds \quad - \right.$$

$$\left. e^{\alpha_N \gamma_N \int_0^t |\phi_1(x,\xi)| d\xi} e^{\beta_1 \int_0^t \Lambda(\phi_1)(x,\xi) d\xi} \int_0^t e^{\mu_N s} e^{\alpha_N \gamma_N \int_0^s |\phi_2(x,\xi)| d\xi} e^{\beta_1 \int_0^s \Lambda(\phi_2)(x,\xi) d\xi} ds \right| \quad \leq$$

$$e^{\alpha_N \gamma_N \int_0^t |\phi_2(x,\xi)| d\xi} e^{\beta_1 \int_0^t \Lambda(\phi_2)(x,\xi) d\xi} e^{\mu T} \beta_1 e^{\alpha_N \gamma_N T ||\phi||_{L^\infty(Q)}} e^{\beta_1 C_A T} \quad \times$$

$$\int_0^t \int_0^s |\Lambda(\phi_2)(x,\xi) - \Lambda(\phi_1)(x,\xi)| d\xi ds \quad +$$

$$e^{\alpha_N \gamma_N \int_0^t |\phi_2(x,\xi)| d\xi} e^{\beta_1 \int_0^t \Lambda(\phi_2)(x,t) d\xi} e^{\mu T} \alpha_N \gamma_N e^{\beta_1 C_A T} e^{\alpha_N \gamma_N T ||\phi||_{L^\infty(Q)}} \quad \times$$

$$\int_0^t \int_0^s |\phi_2(x,\xi) - \phi_1(x,\xi)| d\xi ds \quad +$$

$$e^{\mu_N T} e^{\alpha_N \gamma_N T ||\phi||_{L^\infty(Q)}} e^{\beta_1 C_A T} T \beta_1 \quad \times$$

$$e^{\alpha_N \gamma_N \int_0^t |\phi_2(x,\xi)| d\xi} e^{\theta_1 \beta_1 \int_0^t \Lambda(\phi_2)(x,\xi) d\xi + (1-\theta_1) \beta_1 \int_0^t \Lambda(\phi_1)(x,\xi) d\xi} \quad \times$$

$$\int_0^t |\Lambda(\phi_2)(x,\xi) - \Lambda(\phi_1)(x,\xi)| d\xi \quad +$$

$$e^{\mu_N T} e^{\alpha_N \gamma_N T ||\phi||_{L^\infty(Q)}} e^{\beta_1 C_A T} T \alpha_N \gamma_N \quad \times$$

$$e^{\beta_1 \int_0^t \Lambda(\phi_1)(x,\xi) d\xi} e^{\theta_2 \alpha_N \gamma_N \int_0^t |\phi_2(x,\xi)| d\xi + (1-\theta_2) \int_0^t |\phi_1(x,\xi)| d\xi} \alpha_N \gamma_N \quad \times$$

$$\int_0^t |\phi_2(x,\xi) - \phi_1(x,\xi)| d\xi.$$

Multiplicando ambos os lados da desigualdade por

$$\frac{1}{e^{\mu_N t} e^{\alpha_N \gamma_N \int_0^t |\phi_1(x,\xi)| d\xi} e^{\beta_1 \int_0^t \Lambda(\phi_1)(x,\xi) d\xi} e^{\alpha_N \gamma_N \int_0^t |\phi_2(x,\xi)| d\xi} e^{\beta_1 \int_0^t \Lambda(\phi_2)(x,\xi) d\xi}},$$

simplificando, usando a positividade dos termos no denominador e de forma análoga ao feito em (2.13), obtemos

$$
\begin{aligned}
&|e^{\alpha_N\gamma_N\int_0^t|\phi_2(x,\xi)|d\xi}e^{\beta_1\int_0^t\Lambda(\phi_2)(x,\xi)d\xi}\int_0^t e^{\mu_N s}e^{\alpha_N\gamma_N\int_0^s|\phi_1(x,\xi)|d\xi}e^{\beta_1\int_0^s\Lambda(\phi_1)(x,\xi)d\xi}ds \quad - \\
&e^{\alpha_N\gamma_N\int_0^t|\phi_1(x,\xi)|d\xi}e^{\beta_1\int_0^t\Lambda(\phi_1)(x,\xi)d\xi}\int_0^t e^{\mu_N s}e^{\alpha_N\gamma_N\int_0^s|\phi_2(x,\xi)|d\xi}e^{\beta_1\int_0^s\Lambda(\phi_2)(x,\xi)d\xi}ds| \quad \times \\
&\frac{1}{e^{\mu_N t}e^{\alpha_N\gamma_N\int_0^t|\phi_1(x,\xi)|d\xi}e^{\beta_1\int_0^t\Lambda(\phi_1)(x,\xi)d\xi}e^{\alpha_N\gamma_N\int_0^t|\phi_2(x,\xi)|d\xi}e^{\beta_1\int_0^t\Lambda(\phi_2)(x,\xi)d\xi}} \quad \leq \\
&e^{\mu T}\beta_1 e^{\alpha_N\gamma_N T||\phi||_{L^\infty(Q)}}e^{\beta_1 C_A T}\int_0^t\int_0^s|\Lambda(\phi_2)(x,\xi)-\Lambda(\phi_1)(x,\xi)|d\xi ds \quad + \\
&e^{\mu T}\alpha_N\gamma_N e^{\beta_1 C_A T}e^{\alpha_N\gamma_N T||\phi||_{L^\infty(Q)}}\int_0^t\int_0^s|\phi_2(x,\xi)-\phi_1(x,\xi)|d\xi ds \quad + \\
&e^{\mu_N T}e^{\alpha_N\gamma_N T||\phi||_{L^\infty(Q)}}e^{\beta_1 C_A T}T\beta_1\int_0^t|\Lambda(\phi_2)(x,\xi)-\Lambda(\phi_1)(x,\xi)|d\xi \quad + \\
&e^{\mu_N T}e^{\alpha_N\gamma_N T||\phi||_{L^\infty(Q)}}e^{\beta_1 C_A T}T\alpha_N\gamma_N\int_0^t|\phi_2(x,\xi)-\phi_1(x,\xi)|d\xi.
\end{aligned}
\tag{2.15}
$$

Substituindo as cotas (2.14) e (2.15) em (2.11), obtemos

$$
\begin{aligned}
&|\Theta(\phi_1)(x,t)-\Theta(\phi_2)(x,t)| \quad \leq \\
&N_0(x)\beta_1\int_0^t|\Lambda(\phi_2)(x,\xi)-\Lambda(\phi_1)(x,\xi)|d\xi+\alpha_N\gamma_N\int_0^t|\phi_2(x,\xi)-\phi_1(x,\xi)|d\xi) \quad + \\
&r_N\Big(e^{\mu T}\beta_1 e^{\alpha_N\gamma_N T||\phi||_{L^\infty(Q)}}e^{\beta_1 C_A T}\int_0^t\int_0^s|\Lambda(\phi_2)(x,\xi)-\Lambda(\phi_1)(x,\xi)|d\xi ds \quad + \\
&e^{\mu T}\alpha_N\gamma_N e^{\beta_1 C_A T}e^{\alpha_N\gamma_N T||\phi||_{L^\infty(Q)}}\int_0^t\int_0^s|\phi_2(x,\xi)-\phi_1(x,\xi)|d\xi ds \quad + \\
&e^{\mu_N T}e^{\alpha_N\gamma_N T||\phi||_{L^\infty(Q)}}e^{\beta_1 C_A T}T\beta_1\int_0^t|\Lambda(\phi_2)(x,\xi)-\Lambda(\phi_1)(x,\xi)|d\xi \quad + \\
&e^{\mu_N T}e^{\alpha_N\gamma_N T||\phi||_{L^\infty(Q)}}e^{\beta_1 C_A T}T\alpha_N\gamma_N\int_0^t|\phi_2(x,\xi)-\phi_1(x,\xi)|d\xi\Big).
\end{aligned}
$$

Dando melhores cotas e usando o fato de que $N_0(x)\leq||N_0||_{L^\infty(\Omega)}$, para quase todo $x \in \Omega$, obtemos

$$
\begin{aligned}
|\Theta(\phi_1)(x,t) - \Theta(\phi_2)(x,t)| &\leq \\
\|N_0\|_{L^\infty(\Omega)}\beta_1 T\|\Lambda(\phi_2) - \Lambda(\phi_1)\|_{L^\infty(Q)} &+ \\
\|N_0\|_{L^\infty(\Omega)}\alpha_N\gamma_N T\|\phi_2 - \phi_1\|_{L^\infty(Q)} &+ \\
r_N e^{\mu T}\beta_1 e^{\alpha_N\gamma_N T\|\phi\|_{L^\infty(Q)}} e^{\beta_1 C_A T} T^2 \|\Lambda(\phi_2) - \Lambda(\phi_1)\|_{L^\infty(Q)} &+ \\
r_N e^{\mu T}\alpha_N\gamma_N e^{\beta_1 C_A T} e^{\alpha_N\gamma_N T\|\phi\|_{L^\infty(Q)}} T^2\|\phi_2 - \phi_1\|_{L^\infty(Q)} &+ \\
r_N e^{\mu_N T} e^{\alpha_N\gamma_N T\|\phi\|_{L^\infty(Q)}} e^{\beta_1 C_A T}\beta_1 T^2\|\Lambda(\phi_2) - \Lambda(\phi_1)\|_{L^\infty(Q)} &+ \\
r_N e^{\mu_N T} e^{\alpha_N\gamma_N T\|\phi\|_{L^\infty(Q)}} e^{\beta_1 C_A T}\alpha_N\gamma_N T^2\|\phi_2 - \phi_1\|_{L^\infty(Q)}. &
\end{aligned}
$$

Utilizando o Lema (2.8), temos

$$
\begin{aligned}
|\Theta(\phi_1)(x,t) - \Theta(\phi_2)(x,t)| &\leq \\
\|N_0\|_{L^\infty(\Omega)}\beta_1 T C_1\|\phi_2 - \phi_1\|_{L^\infty(Q)} &+ \\
\|N_0\|_{L^\infty(\Omega)}\alpha_N\gamma_N T\|\phi_2 - \phi_1\|_{L^\infty(Q)} &+ \\
r_N e^{\mu T}\beta_1 e^{\alpha_N\gamma_N T\|\phi\|_{L^\infty(Q)}} e^{\beta_1 C_A T} T^2 C_1\|\phi_2 - \phi_1\|_{L^\infty(Q)} &+ \\
r_N e^{\mu T}\alpha_N\gamma_N e^{\beta_1 C_A T} e^{\alpha_N\gamma_N T\|\phi\|_{L^\infty(Q)}} T^2\|\phi_2 - \phi_1\|_{L^\infty(Q)} &+ \\
r_N e^{\mu_N T} e^{\alpha_N\gamma_N T\|\phi\|_{L^\infty(Q)}} e^{\beta_1 C_A T}\beta_1 T^2 C_1\|\phi_2 - \phi_1\|_{L^\infty(Q)} &+ \\
r_N e^{\mu_N T} e^{\alpha_N\gamma_N T\|\phi\|_{L^\infty(Q)}} e^{\beta_1 C_A T}\alpha_N\gamma_N T^2\|\phi_2 - \phi_1\|_{L^\infty(Q)}. &
\end{aligned}
$$

Portanto,

$$
\|\Theta(\phi_1) - \Theta(\phi_2)\|_{L^\infty(Q)} \leq C_2\|\phi_2 - \phi_1\|_{L^\infty(Q)},
$$

onde

$$
\begin{aligned}
C_2 = \; & 6\max\{\|N_0\|_{L^\infty(\Omega)}\beta_1 T C_1,\ \|N_0\|_{L^\infty(\Omega)}\alpha_N\gamma_N T, \\
& r_N e^{\mu T}\beta_1 e^{\alpha_N\gamma_N T\|\phi\|_{L^\infty(Q)}} e^{\beta_1 C_A T} T^2 C_1, \\
& r_N e^{\mu T}\alpha_N\gamma_N e^{\beta_1 C_A T} e^{\alpha_N\gamma_N T\|\phi\|_{L^\infty(Q)}} T^2, \\
& r_N e^{\mu_N T} e^{\alpha_N\gamma_N T\|\phi\|_{L^\infty(Q)}} e^{\beta_1 C_A T}\beta_1 T^2 C_1, \\
& r_N e^{\mu_N T} e^{\alpha_N\gamma_N T\|\phi\|_{L^\infty(Q)}} e^{\beta_1 C_A T}\alpha_N\gamma_N T^2\}.
\end{aligned}
$$

$\square$

Lema 2.10. *Suponhamos que $\hat{D}$ é uma solução de (2.9). Se $0 \leq D_0 \leq \frac{\mu}{\tau}$ em Ω,* *então* $0 \leq \hat{D} \leq \frac{\mu}{\tau}$ *em* Q*. Em particular,* $\hat{D} \in L^{\infty}(Q)$*.*

Demonstração. Podemos escrever $\hat{D} = \hat{D}_{+} - \hat{D}_{-}$ e $\big(\hat{D} - \frac{\mu}{\tau}\big) = \big(\hat{D} - \frac{\mu}{\tau}\big)_{+} - \big(\hat{D} - \frac{\mu}{\tau}\big)_{-}$, o que nos sugere

$$\hat{D}\hat{D}_{-} \;=\; -(\hat{D}_{-})^2 \tag{2.16}$$

e

$$\big(\hat{D} - \frac{\mu}{\tau}\big)\big(\hat{D} - \frac{\mu}{\tau}\big)_{+} \;=\; \big(\big(\hat{D} - \frac{\mu}{\tau}\big)_{+}\big)^2. \tag{2.17}$$

Primeiramente, provaremos que $\hat{D} \geq 0$. Para isto, é suficiente provar que $\hat{D}_{-} \equiv 0$. Ora, multiplicando a equação diferencial em (2.9) por $\hat{D}_{-}$, obtemos

$$\frac{\partial \hat{D}}{\partial t}\hat{D}_{-} \;=\; \sigma\Delta\hat{D}\hat{D}_{-} + \mu\chi_{\omega}\hat{D}_{-} - \gamma\Lambda(\phi)\hat{D}\hat{D}_{-} - \gamma_N\Theta(\phi)\hat{D}\hat{D}_{-} - \tau\hat{D}\hat{D}_{-} \tag{2.18}$$

Integrando (2.18) em Ω e usando (2.16), temos

$$\begin{aligned}\int_{\Omega}\frac{\partial \hat{D}}{\partial t}\hat{D}_{-}\,dx \;&=\; \sigma\int_{\Omega}\Delta\hat{D}\hat{D}_{-}\,dx + \mu\int_{\Omega}\chi_{\omega}\hat{D}_{-}\,dx \\ &+\; \gamma\int_{\Omega}\Lambda(\phi)(\hat{D}_{-})^2\,dx + \gamma_N\int_{\Omega}\Theta(\phi)(\hat{D}_{-})^2\,dx + \tau\int_{\Omega}(\hat{D}_{-})^2\,dx.\end{aligned} \tag{2.19}$$

Pela Proposição 1.14, obtemos

$$\begin{aligned}\int_{\Omega}\frac{\partial \hat{D}}{\partial t}\hat{D}_{-}\,dx \;&=\; \int_{\Omega}\frac{\partial(\hat{D}_{+} - \hat{D}_{-})}{\partial t}\hat{D}_{-}\,dx \\ &=\; -\int_{\Omega}\frac{\partial \hat{D}_{-}}{\partial t}\hat{D}_{-}\,dx \\ &=\; -\int_{\Omega}\frac{\partial(\frac{1}{2}(\hat{D}_{-})^2)}{\partial t}\,dx \\ &=\; -\frac{1}{2}\frac{d}{dt}\int_{\Omega}(\hat{D}_{-})^2\,dx\end{aligned} \tag{2.20}$$

e utilizando a fórmula de Green (ver Proposição 1.35), temos

$$\begin{aligned}\int_{\Omega}\Delta\hat{D}\hat{D}_{-}\,dx \;&=\; -\int_{\Omega}\langle\nabla\hat{D}, \nabla\hat{D}_{-}\rangle\,dx + \int_{\partial\Omega}\frac{\partial \hat{D}}{\partial \eta}\hat{D}_{-}\,dx \\ &=\; -\int_{\Omega}\langle\nabla(\hat{D}_{+} - \hat{D}_{-}), \nabla\hat{D}_{-}\rangle\,dx \\ &=\; \int_{\Omega}|\nabla\hat{D}_{-}|^2\,dx.\end{aligned} \tag{2.21}$$

Substituindo (2.20) e (2.21) em (2.19), temos

$$\begin{aligned}-\frac{1}{2}\frac{d}{dt}\int_{\Omega}(\hat{D}_{-})^2\,dx \;&=\; \sigma\int_{\Omega}|\nabla\hat{D}_{-}|^2\,dx + \mu\int_{\omega}\hat{D}_{-}\,dx \\ &+\; \gamma\int_{\Omega}\Lambda(\phi)(\hat{D}_{-})^2\,dx + \gamma_N\int_{\Omega}\Theta(\phi)(\hat{D}_{-})^2\,dx + \tau\int_{\Omega}(\hat{D}_{-})^2\,dx.\end{aligned}$$

Multiplicando por -1, obtemos

$$\begin{aligned}\frac{1}{2}\frac{d}{dt}\int_\Omega (\hat{D}_-)^2\,dx &= -\sigma\int_\Omega |\nabla \hat{D}_-|^2\,dx - \mu\int_\omega \hat{D}_-\,dx - \gamma\int_\Omega \Lambda(\phi)(\hat{D}_-)^2\,dx\\ &- \gamma_N\int_\Omega \Theta(\phi)(\hat{D}_-)^2\,dx - \tau\int_\Omega (\hat{D}_-)^2\,dx \leq 0.\end{aligned}$$

Utilizando a desigualdade de Gronwall (ver Proposição 1.34) e usando o fato de que $D_0 \geq 0$, temos

$$\begin{aligned}\textstyle\int_\Omega (\hat{D}_-(x,t))^2\,dx &\leq \textstyle\int_\Omega (\hat{D}_-(x,0))^2\,dx\\ &= \textstyle\int_\Omega (D_{0-}(x))^2\,dx = 0.\end{aligned}$$

Assim, $||\hat{D}_-(\cdot,t)||_{L^2(\Omega)} = 0$, para todo $t \in (0,T)$, donde concluímos que $\hat{D}_- \equiv 0$ e portanto $\hat{D} \geq 0$.

Para provar que $\hat{D} \leq \frac{\mu}{\tau}$ é suficiente provar que $\big(\hat{D} - \frac{\mu}{\tau}\big)_+ \equiv 0$. Para isto, observemos que a equação diferencial em (2.9) pode ser reescrita como

$$\begin{aligned}\tfrac{\partial}{\partial t}\big(\hat{D} - \tfrac{\mu}{\tau}\big) &= \sigma\Delta\big(\hat{D} - \tfrac{\mu}{\tau}\big) - \gamma\Lambda(\phi)\hat{D}\\ &- \gamma_N\Theta(\phi)\hat{D} - \tau\big(\hat{D} - \tfrac{\mu\chi_\omega}{\tau}\big).\end{aligned} \tag{2.22}$$

Multiplicando por $\big(\hat{D} - \frac{\mu}{\tau}\big)_+$, temos

$$\begin{aligned}\tfrac{\partial}{\partial t}\big(\hat{D} - \tfrac{\mu}{\tau}\big)\big(\hat{D} - \tfrac{\mu}{\tau}\big)_+ &= \sigma\Delta\big(\hat{D} - \tfrac{\mu}{\tau}\big)\big(\hat{D} - \tfrac{\mu}{\tau}\big)_+ - \gamma\Lambda(\phi)\hat{D}\big(\hat{D} - \tfrac{\mu}{\tau}\big)_+\\ &- \gamma_N\Theta(\phi)\hat{D}\big(\hat{D} - \tfrac{\mu}{\tau}\big)_+ - \tau\big(\hat{D} - \tfrac{\mu\chi_\omega}{\tau}\big)\big(\hat{D} - \tfrac{\mu}{\tau}\big)_+.\end{aligned}$$

Integrando em Ω, usando análogo ao feito em (2.20) e (2.21), obtemos

$$\begin{aligned}\tfrac{1}{2}\tfrac{d}{dt}\textstyle\int_\Omega \Big(\big(\hat{D} - \tfrac{\mu}{\tau}\big)_+\Big)^2\,dx &= -\sigma\textstyle\int_\Omega \Big|\nabla\big(\hat{D} - \tfrac{\mu}{\tau}\big)_+\Big|^2\,dx\\ &- \gamma\textstyle\int_\Omega \Lambda(\phi)\hat{D}\big(\hat{D} - \tfrac{\mu}{\tau}\big)_+\,dx\\ &- \gamma_N\textstyle\int_\Omega \Theta(\phi)\hat{D}\big(\hat{D} - \tfrac{\mu}{\tau}\big)_+\,dx\\ &- \tau\textstyle\int_\Omega \big(\hat{D} - \tfrac{\mu\chi_\omega}{\tau}\big)\big(\hat{D} - \tfrac{\mu}{\tau}\big)_+\,dx.\end{aligned}$$

Usando (2.17) e o fato de que $\hat{D} \geq 0$, segue que

$$\begin{aligned}
\frac{1}{2}\frac{d}{dt}\int_\Omega \big((\hat{D}-\tfrac{\mu}{\tau})_+\big)^2\,dx &= -\sigma\int_\Omega \big|\nabla(\hat{D}-\tfrac{\mu}{\tau})_+\big|^2\,dx\\
&- \gamma\int_\Omega \Lambda(\phi)\hat{D}(\hat{D}-\tfrac{\mu}{\tau})_+\,dx\\
&- \gamma_N\int_\Omega \Theta(\phi)\hat{D}(\hat{D}-\tfrac{\mu}{\tau})_+\,dx\\
&- \tau\int_\omega \big((\hat{D}-\tfrac{\mu}{\tau})_+\big)^2\,dx\\
&- \tau\int_{\Omega\setminus\omega} \hat{D}(\hat{D}-\tfrac{\mu}{\tau})_+\,dx \leq 0.
\end{aligned}$$

Utilizando a desigualdade de Gronwall (ver Proposição 1.34) e o fato de que $D_0 - \frac{\mu}{\tau} \leq 0$, temos

$$\begin{aligned}
\int_\Omega \big((\hat{D}(x,t)-\tfrac{\mu}{\tau})_+\big)^2\,dx &\leq \int_\Omega \big((\hat{D}(x,0)-\tfrac{\mu}{\tau})_+\big)^2\,dx\\
&= \int_\Omega \big((D_0(x)-\tfrac{\mu}{\tau})_+\big)^2\,dx = 0.
\end{aligned}$$

Dessa forma, $||(\hat{D}(\cdot,t)-\frac{\mu}{\tau})_+||_{L^2(\Omega)} = 0$, para todo $t \in (0,T)$, donde concluímos que $(\hat{D}-\frac{\mu}{\tau})_+ \equiv 0$ e portanto $\hat{D} \leq \frac{\mu}{\tau}$.

$\square$

Observação 2.11. *Pelo Lema 2.7, obtemos que $\Theta(\hat{D}) = \hat{N}, \Lambda(\hat{D}) = \hat{A} \in L^\infty(Q)$. Suponhamos que $\hat{D} \in L^4(0,T;W_4^2(\Omega)), \hat{D}_t \in L^4(Q)$ e que $(\hat{N},\hat{A},\hat{D})$ verifica as equações em (2.6) em quase todo ponto. Logo, para mostrarmos que $(\hat{N},\hat{A},\hat{D})$ é uma solução forte de (2.6), basta provarmos que $\hat{N}_t, \hat{A}_t \in L^\infty(Q)$. De fato:*

(i) *Voltando a primeira equação de (2.6), utilizando a desigualdade triangular e os Lemas 2.7 e 2.10, obtemos*

$$\begin{aligned}
\left|\frac{\partial \hat{N}}{\partial t}\right| &= |r_N - \mu_N\hat{N} - \beta_1\hat{N}\hat{A} - \alpha_N\gamma_N\hat{D}\hat{N}|\\
&\leq r_N + \mu_N C_N + \beta_1 C_N C_A + \alpha_N\gamma_N\tfrac{\mu}{\tau}C_N,
\end{aligned}$$

para quase todo $(x,t) \in Q$, o que nos sugere $\hat{N}_t \in L^\infty(Q)$.

(ii) *Mais ainda, voltando a segunda equação de (2.6), utilizando novamente a desigualdade triangular e os Lemas 2.7 e 2.10, temos*

$$\begin{aligned}
\left|\frac{\partial \hat{A}}{\partial t}\right| &= \left|r_A\hat{A}\left(1-\tfrac{\hat{A}}{k_A}\right) - (\mu_A+\epsilon_A)\hat{A} - \alpha_A\gamma_A\hat{D}\hat{A}\right|\\
&\leq r_A C_A + \tfrac{r_A}{k_A}{C_A}^2 + (\mu_A+\epsilon_A)C_A + \alpha_A\gamma_A\tfrac{\mu}{\tau}C_A,
\end{aligned}$$

para quase todo $(x,t) \in Q$, o que nos sugere $\hat{A}_t \in L^\infty(Q)$.

2.3 Solução do problema auxiliar

Afim de determinar uma solução para o problema auxiliar (2.6), definimos o seguinte operador

$$\begin{aligned} \Psi : [0,1] \times L^{\infty}(Q) &\rightarrow L^{\infty}(Q) \\ (l,\phi) &\mapsto D, \end{aligned} \tag{2.23}$$

onde D é a única solução do seguinte problema:

$$\begin{cases} \dfrac{\partial D}{\partial t} = \sigma \Delta D + \mu \chi_{\omega} - l\gamma D \Lambda(\phi) - l\gamma_N D \Theta(\phi) - \tau D, & \text{em} \quad Q, \\ \dfrac{\partial D}{\partial \eta}(\cdot) = 0, & \text{em} \quad \Gamma, \\ D(\cdot, 0) = D_0(\cdot), & \text{em} \quad \Omega. \end{cases} \tag{2.24}$$

A boa definição do operador definido em (2.23) se dá ao combinarmos o Lema 2.10 e o seguinte resultado:

Lema 2.12. *Suponhamos que $N_0, A_0 \in L^{\infty}(\Omega)$ e que $D_0 \in W_4^{\frac{3}{2}}(\Omega)$. Então, o problema (2.24) possui uma única solução.*

Demonstração. Comparando os sistemas (1.2) e (2.24), temos $a_{ij} = \sigma\delta_{ij}, a_i = 0, a = -l\gamma\Lambda(\phi) - l\gamma_N\Theta(\phi) - \tau, f = \mu\chi_{\omega}, b = 0$ e $b_i = \eta_i$. Mostremos que tais coeficientes satisfazem as hipóteses da Proposição 1.36. Antes de fazer tal análise, observemos que no nosso caso $n = 2$ e $p = 4$. Assim:

- **(i)** É claro que $a_{ij} = \sigma\delta_{ij} \in C(\bar{Q})$, $i, j = 1, 2$. Mais ainda, tomando $\beta = \sigma$, obtemos

$$\sum_{i,j=1}^{2} \sigma\delta_{ij}\xi_i\xi_j = \sigma \sum_{i=1}^{2} {\xi_i}^2 = \sigma|\xi|^2,$$

  para quaisquer $(x,t) \in Q$ e $\xi \in \mathbb{R}^2$;

- **(ii)** Não é difícil ver que $f = \mu\chi_{\omega} \in L^4(Q)$;

- **(iii)** É imediato que $a_i = 0 \in L^r(Q)$, para $r = 4 + \epsilon$, qualquer que seja $\epsilon > 0$;

- **(iv)** Para mostrar que $a = -l\gamma\Lambda(\phi) - l\gamma_N\Theta(\phi) - \tau \in L^s(Q)$, onde $s = \max\{4, 2\} = 4$, é suficiente mostrar que $\Lambda(\phi) \in L^4(Q)$ e $\Theta(\phi) \in L^4(Q)$. Do Lema 2.7, já temos

$$\Lambda(\phi)(x,t) \leq C_A \quad \text{e} \quad \Theta(\phi)(x,t) \leq C_N,$$

  para quaisquer $(x,t) \in Q$ e $\phi \in L^{\infty}(Q)$.

  Isso nos garante particularmente que $\Lambda(\phi), \Theta(\phi) \in L^{\infty}(Q)$. Como $L^{\infty}(Q) \hookrightarrow L^4(Q)$, segue o que queríamos.

(v) É imediato que $b_i = \eta_i, b = 0 \in C^2(\bar{\Gamma})$, $i, j = 1, 2$. Mais ainda,

$$\left|\sum_{i=1}^{2} \eta_i \eta_i\right| = \left|\sum_{i=1}^{2} \eta_i^2\right| = |\eta|^2 > 0;$$

(vi) Por hipótese já temos $D_0 \in W_4^{\frac{3}{2}}(\Omega)$.

Como nosso problema satisfaz as hipóteses da Proposição 1.36, nossa conclusão é que existe uma única solução $D \in W_4^{2,1}(Q)$, como queríamos.

□

A ideia para provar que o problema auxiliar possui solução é mostrar que o operador definido em (2.23) satisfaz as hipóteses do teorema do ponto fixo de Leray-Schauder (Proposição 1.37). Para isso, provemos os seguintes lemas:

Lema 2.13. *Para cada $l \in [0, 1]$ fixado, o operador $\Psi(l, \cdot) : L^\infty(Q) \to L^\infty(Q)$ é contínuo.*

Demonstração. Consideremos $\phi_1, \phi_2 \in L^\infty(Q)$ tais que $\Psi(l, \phi_1) = D_1$, $\Psi(l, \phi_2) = D_2$ e $\tilde{D} := D_1 - D_2$. Como D_1 e D_2 são soluções respectivas dos problemas:

$$\begin{cases} \dfrac{\partial D_1}{\partial t} = \sigma \Delta D_1 + \mu \chi_\omega - l\gamma D_1 \Lambda(\phi_1) - l\gamma_N D_1 \Theta(\phi_1) - \tau D_1, & \text{em} \quad Q, \\ \dfrac{\partial D_1}{\partial \eta}(\cdot) = 0, & \text{em} \quad \Gamma, \\ D_1(\cdot, 0) = D_0(\cdot), & \text{em} \quad \Omega, \end{cases}$$

$$\begin{cases} \dfrac{\partial D_2}{\partial t} = \sigma \Delta D_2 + \mu \chi_\omega - l\gamma D_2 \Lambda(\phi_2) - l\gamma_N D_2 \Theta(\phi_2) - \tau D_2, & \text{em} \quad Q, \\ \dfrac{\partial D_2}{\partial \eta}(\cdot) = 0, & \text{em} \quad \Gamma, \\ D_2(\cdot, 0) = D_0(\cdot), & \text{em} \quad \Omega, \end{cases}$$

subtraindo os sistemas, obtemos o seguinte problema:

$$\begin{cases} \dfrac{\partial \tilde{D}}{\partial t} = \sigma \Delta \tilde{D} - l\gamma D_1 \Lambda(\phi_1) + l\gamma D_2 \Lambda(\phi_2) - l\gamma_N D_1 \Theta(\phi_1) + & \\ l\gamma_N D_2 \Theta(\phi_2) - \tau \tilde{D}, & \text{em} \quad Q, \\ \dfrac{\partial \tilde{D}}{\partial \eta}(\cdot) = 0, & \text{em} \quad \Gamma, \\ \tilde{D}(\cdot, 0) = \tilde{D}_0(\cdot) = 0, & \text{em} \quad \Omega. \end{cases} \tag{2.25}$$

Como

$$-l\gamma D_1 \Lambda(\phi_1) + l\gamma D_2 \Lambda(\phi_2) = -l\gamma D_1(\Lambda(\phi_1) - \Lambda(\phi_2)) - l\gamma \tilde{D} \Lambda(\phi_2)$$

e

$$-l\gamma_N D_1\Theta(\phi_1) + l\gamma_N D_2\Theta(\phi_2) = -l\gamma_N D_1(\Theta(D_1) - \Theta(D_2)) - l\gamma_N \tilde{D}\Theta(D_2),$$

substituindo tais informações na equação diferencial em (2.25), obtemos o seguinte sistema equivalente:

$$\begin{cases} \dfrac{\partial \tilde{D}}{\partial t} - \sigma\Delta\tilde{D} + l\gamma\tilde{D}\Lambda(\phi_2) + l\gamma_N\tilde{D}\Theta(D_2) + \tau\tilde{D} = & \\ -l\gamma D_1(\Lambda(\phi_1) - \Lambda(\phi_2)) - l\gamma_N D_1(\Theta(D_1) - \Theta(D_2)), & \text{em } Q, \\ \dfrac{\partial \tilde{D}}{\partial \eta}(\cdot) = 0, & \text{em } \Gamma, \\ \tilde{D}(\cdot, 0) = \tilde{D}_0(\cdot) = 0, & \text{em } \Omega. \end{cases} \tag{2.26}$$

Comparando os sistemas (1.2) e (2.26), temos $a_{ij} = \sigma\delta_{ij}, a_i = 0, a = l\gamma\Lambda(\phi_2) + l\gamma_N\Theta(D_2) + \tau, f = -l\gamma D_1(\Lambda(\phi_1) - \Lambda(\phi_2)) - l\gamma_N D_1(\Theta(D_1) - \Theta(D_2)), b = 0$ e $b_i = \eta_i$. Analogamente ao estudo feito no Lema 2.12, obtemos que o sistema (2.26) satisfaz as hipóteses da Proposição 1.36, donde concluímos que tal problema admite uma única solução $\tilde{D} \in W_4^{2,1}(Q)$ na qual satisfaz a seguinte estimativa (usando o fato de que $\tilde{D}_0 \equiv 0$)

$$||\tilde{D}||_{W_4^{2,1}(Q)} \leq M|| - l\gamma D_1(\Lambda(\phi_1) - \Lambda(\phi_2)) - l\gamma_N D_1(\Theta(D_1) - \Theta(D_2))||_{L^4(Q)}.$$

Usando o fato de que $L^\infty(Q) \hookrightarrow L^4(Q)$ (ou seja, $||u||_{L^4(Q)} \leq C||u||_{L^\infty(Q)}$), segue que

$$||\tilde{D}||_{W_4^{2,1}(Q)} \leq \bar{M}|| - l\gamma D_1(\Lambda(\phi_1) - \Lambda(\phi_2)) - l\gamma_N D_1(\Theta(D_1) - \Theta(D_2))||_{L^\infty(Q)}$$

onde $\bar{M} := MC$.

Assim, usando a desigualdade triangular e o fato de que $D_1 \leq \frac{\mu}{\tau}$, obtemos

$$\begin{aligned} ||\tilde{D}||_{W_4^{2,1}(Q)} &\leq \bar{M}l\gamma\frac{\mu}{\tau}||\Lambda(\phi_1) - \Lambda(\phi_2)||_{L^\infty(Q)} \\ &+ \bar{M}l\gamma_N\frac{\mu}{\tau}||\Theta(D_1) - \Theta(D_2)||_{L^\infty(Q)}. \end{aligned}$$

Usando os Lemas 2.8 e 2.9, temos

$$||\Lambda(\phi_1) - \Lambda(\phi_2)||_{L^\infty(Q)} \leq C_1||\phi_1 - \phi_2||_{L^\infty(Q)}$$

e

$$||\Theta(\phi_1) - \Theta(\phi_2)||_{L^\infty(Q)} \leq C_2||\phi_1 - \phi_2||_{L^\infty(Q)},$$

logo

$$||\tilde{D}||_{W_4^{2,1}(Q)} \leq \bar{M}C_1 l\gamma\tfrac{\mu}{\tau}||\phi_1 - \phi_2||_{L^\infty(Q)} + \bar{M}C_2 l\gamma_N\tfrac{\mu}{\tau}||\phi_1 - \phi_2||_{L^\infty(Q)}.$$

Pela Proposição 1.31, sabemos que $W_4^{2,1}(Q) \hookrightarrow L^\infty(Q)$ (ou seja, $||u||_{L^\infty(Q)} \leq$

$C||u||_{W_4^{2,1}(Q)})$, portanto

$$||\tilde{D}||_{L^\infty(Q)} \quad \leq \quad K_1 \, ||\phi_1 - \phi_2||_{L^\infty(Q)}$$

onde $K_1 = 2\max\{\bar{M}C_1 l\gamma\frac{\mu}{\tau}, \bar{M}C_2 l\gamma_N\frac{\mu}{\tau}\}$.

$\square$

Lema 2.14. *Para cada $B \subset L^\infty(Q)$ limitado e $\phi \in B$, o operador $\Psi(\cdot,\phi)$: $[0,1] \to L^\infty(Q)$ é uniformemente contínuo em relação à primeira variável.*

Demonstração. Seja $B \subset L^\infty(Q)$ limitado. Fixemos $\phi \in B$ e consideremos $l_1, l_2 \in [0,1]$ tais que $\Psi(l_1,\phi) = D_1, \Psi(l_2,\phi) = D_2$ e $\tilde{D} := D_1 - D_2$. Não é difícil ver que $\tilde{D}$ satisfaz o problema:

$$\begin{cases} \dfrac{\partial \tilde{D}}{\partial t} = \sigma\Delta\tilde{D} - \gamma\Lambda(\phi)(l_1D_1 - l_2D_2) - & \\ \gamma_N\Theta(\phi)(l_1D_1 - l_2D_2) - \tau\tilde{D}, & \text{em} \quad Q, \\ \dfrac{\partial \tilde{D}}{\partial \eta} = 0, & \text{em} \quad \Gamma, \\ \tilde{D}(\cdot,0) = \tilde{D}_0(\cdot) = 0, & \text{em} \quad \Omega. \end{cases} \tag{2.27}$$

Como $l_1D_1 - l_2D_2 = D_1(l_1 - l_2) + \tilde{D}l_2$, substituindo tal informação na equação diferencial em (2.27), teremos o seguinte sistema equivalente:

$$\begin{cases} \dfrac{\partial \tilde{D}}{\partial t} - \sigma\Delta\tilde{D} + \gamma l_2\Lambda(\phi)\tilde{D} + \gamma_N l_2\Theta(\phi)\tilde{D} + \tau\tilde{D} = & \\ \gamma\Lambda(\phi)D_1(l_1 - l_2) - \gamma_N\Theta(\phi)D_1(l_1 - l_2), & \text{em} \quad Q, \\ \dfrac{\partial \tilde{D}}{\partial \eta} = 0, & \text{em} \quad \Gamma, \\ \tilde{D}(\cdot,0) = \tilde{D}_0(\cdot) = 0, & \text{em} \quad \Omega. \end{cases} \tag{2.28}$$

Comparando os sistemas (1.2) e (2.28), temos $a_{ij} = \sigma\delta_{ij}, a_i = 0, a = \gamma l_2\Lambda(\phi) + \gamma_N l_2\Theta(\phi) + \tau, f = \gamma\Lambda(\phi)D_1(l_1 - l_2) - \gamma_N\Theta(\phi)D_1(l_1 - l_2), b = 0$ e $b_i = \eta_i$. Analogamente ao estudo feito no Lema 2.12, obtemos que o sistema (2.28) satisfaz as hipóteses da Proposição 1.36, donde concluímos que tal problema admite uma única solução $\tilde{D} \in W_4^{2,1}(Q)$, a qual satisfaz a seguinte estimativa (usando o fato de que $\tilde{D}_0 \equiv 0$)

$$||\tilde{D}||_{W_4^{2,1}(Q)} \quad \leq \quad M||\gamma\Lambda(\phi)D_1(l_1 - l_2) - \gamma_N\Theta(\phi)D_1(l_1 - l_2)||_{L^4(Q)}.$$

Usando o fato de que $L^\infty(Q) \hookrightarrow L^4(Q)$ (ou seja, $||u||_{L^4(Q)} \leq C||u||_{L^\infty(Q)}$), segue que

$$||\tilde{D}||_{W_4^{2,1}(Q)} \quad \leq \quad \bar{M}||\gamma\Lambda(\phi)D_1(l_1 - l_2) - \gamma_N\Theta(\phi)D_1(l_1 - l_2)||_{L^\infty(Q)}.$$

Usando a desigualdade triangular e o fato de que $D_1 \leq \frac{\mu}{\tau}$, obtemos

$$||\tilde{D}||_{W_4^{2,1}(Q)} \leq \bar{M}\gamma\frac{\mu}{\tau}|l_1 - l_2|\ ||\Lambda(\phi)||_{L^\infty(Q)} + \bar{M}\gamma_N\frac{\mu}{\tau}|l_1 - l_2|\ ||\Theta(\phi)||_{L^\infty(Q)}.$$

Sabemos que $\Lambda(\phi) \leq C_A$ e $\Theta(\phi) \leq C_N$, o que nos sugere

$$||\tilde{D}||_{W_4^{2,1}(Q)} \leq \bar{M}\gamma\tfrac{\mu}{\tau}C_A|l_1 - l_2| + \bar{M}\gamma_N\tfrac{\mu}{\tau}C_N|l_1 - l_2|.$$

Pela Proposição 1.31, sabemos que $W_4^{2,1}(Q) \hookrightarrow L^\infty(Q)$ (ou seja, $||u||_{L^\infty(Q)} \leq C||u||_{W_4^{2,1}(Q)}$), portanto

$$||\tilde{D}||_{L^\infty(Q)} \leq K_2\ |l_1 - l_2|$$

onde $K_2 := \max\{\bar{M}\gamma\frac{\mu}{\tau}C_A, \bar{M}\gamma_N\frac{\mu}{\tau}C_N\}$.

$\square$

Lema 2.15. *Para cada $l \in [0,1]$ fixado, o operador $\Psi(l,\cdot) : L^\infty(Q) \to L^\infty(Q)$ é compacto.*

Demonstração. Sejam $B \subset L^\infty(Q)$ limitado e $\phi \in B$. Sabemos que $D = \Psi(l,\phi)$ é a única solução do problema (2.24). Pela Proposição 1.36, $\Psi(l,\phi)$ satisfaz a seguinte estimativa

$$\begin{aligned} ||\Psi(l,\phi)||_{W_4^{2,1}(Q)} &\leq M\Big(||\mu\chi_\omega||_{L^4(Q)} + \big(||l\gamma\Lambda(\phi) \\ &+ l\gamma_N\Theta(\phi) + \tau||_{L^4(Q)}\big)||D_0||_{W_4^{\frac{3}{2}}(\Omega)} + ||D_0||_{W_4^{\frac{3}{2}}(\Omega)}\Big). \end{aligned}$$

Usando a desigualdade triangular e o fatos de que $\Lambda(\phi) \leq C_A$, $\Theta(\phi) \leq C_N$ e $l \leq 1$, obtemos

$$\begin{aligned} ||\Psi(l,\phi)||_{W_4^{2,1}(Q)} &\leq M\Big(||\mu\chi_\omega||_{L^4(Q)} + \big(l\gamma||\Lambda(\phi)||_{L^r(Q)} \\ &+ l\gamma_N||\Theta(\phi)||_{L^4(Q)} + ||\tau||_{L^4(Q)} + 1\big)||D_0||_{W_4^{\frac{3}{2}}(\Omega)}\Big) \\ &\leq M\Big(\mu|\omega|^{\frac{1}{4}}T^{\frac{1}{4}} + \big(\gamma C_A|\Omega|^{\frac{1}{4}}T^{\frac{1}{4}} + \gamma_N C_N|\Omega|^{\frac{1}{4}}T^{\frac{1}{4}} \\ &+ \tau|\Omega|^{\frac{1}{4}}T^{\frac{1}{4}} + 1\big)||D_0||_{W_4^{\frac{3}{2}}(\Omega)}\Big). \end{aligned}$$

A desigualdade acima nos mostra que $\Psi(l,B)$ é um subconjunto limitado de $W_4^{2,1}(Q)$. Pela Proposição 1.31 sabemos que a imersão $W_4^{2,1}(Q) \hookrightarrow L^\infty(Q)$ é compacta, o que mostra o resultado.

□

Lema 2.16. *Para todo $l \in [0,1]$ e $D \in L^\infty(Q)$ satisfazendo $D - \Psi(l, D) = 0$, existe $\rho > 0$ independente de l e D tal que $||D||_{L^\infty(Q)} < \rho$.*

Demonstração. Seja $D \in L^\infty(Q)$ tal que $D - \Psi(l, D) = 0$. Usando a Proposição 1.36 e estimativas parecidas as feitas no Lema 2.15, temos

$$\begin{aligned} ||D||_{W_4^{2,1}(Q)} &\leq M\Big(||\mu\chi_\omega||_{L^4(Q)} + \big(l\gamma||\Lambda(D)||_{L^4(Q)} \\ &+ l\gamma_N||\Theta(D)||_{L^4(Q)} + ||\tau||_{L^4(Q)} + 1\big)||D_0||_{W_4^{\frac{3}{2}}(\Omega)}\Big) \\ &\leq M\Big(\mu|\omega|^{\frac{1}{4}}T^{\frac{1}{4}} + \big(\gamma C_A|\Omega|^{\frac{1}{4}}T^{\frac{1}{4}} + \gamma_N C_N|\Omega|^{\frac{1}{4}}T^{\frac{1}{4}} \\ &+ \tau|\Omega|^{\frac{1}{4}}T^{\frac{1}{4}} + 1\big)||D_0||_{W_4^{\frac{3}{2}}(\Omega)}\Big). \end{aligned} \tag{2.29}$$

Pela Proposição 1.31, sabemos que $W_4^{2,1}(Q) \hookrightarrow L^\infty(Q)$ (ou seja, $||u||_{L^\infty(Q)} \leq C||u||_{W_4^{2,1}(Q)}$), portanto basta tomar

$$\begin{aligned} \rho &= \bar{M}\Big(\mu|\omega|^{\frac{1}{4}}T^{\frac{1}{4}} + \big(\gamma C_A|\Omega|^{\frac{1}{4}}T^{\frac{1}{4}} + \gamma_N C_N|\Omega|^{\frac{1}{4}}T^{\frac{1}{4}} \\ &+ \tau|\Omega|^{\frac{1}{4}}T^{\frac{1}{4}} + 1\big)||D_0||_{W_4^{\frac{3}{2}}(\Omega)}\Big) + 1. \end{aligned}$$

□

Lema 2.17. *A equação $D - \Psi(0, D) = 0$ possui uma única solução em $L^\infty(Q)$.*

Demonstração. Observemos que a equação $D - \Psi(0, D) = 0$ possui uma única solução se, e somente se, D satisfaz o problema

$$\begin{cases} \dfrac{\partial D}{\partial t} = \sigma\Delta D + \mu\chi_\omega - \tau D, & \text{em} \quad Q, \\ \dfrac{\partial D}{\partial \eta}(\cdot) = 0, & \text{em} \quad \Gamma, \\ D(\cdot, 0) = D_0(\cdot), & \text{em} \quad \Omega. \end{cases}$$

Como os coeficientes do problema acima satisfazem as hipóteses da Proposição 1.36, isso nos garante existência e unicidade da solução D para o sistema acima e portanto segue o resultado. □

Enfim, podemos iniciar a conexão entre o problema principal (2.1), o auxiliar (2.6) e o problema (2.9). Iniciemos provando que de fato, o operador Ψ definido em (2.23) satisfaz as hipóteses do teorema do ponto fixo de Leray-Schauder e que portanto isto implica na existência de solução para o problema (2.9).

Proposição 2.18. *Existe uma solução forte $\hat{D}$ do problema (2.9).*

Demonstração. Os Lemas 2.12, 2.13, 2.14, 2.15, 2.16 e 2.17 nos mostram que o operador Ψ definido em (2.23) satisfaz as hipóteses do teorema do ponto fixo de Leray-Schauder, e a consequência desse teorema é que existe $\hat{D} \in W_4^{2,1}(Q) \subset L^\infty(Q)$ tal que $\Psi(1, \hat{D}) = \hat{D}$, ou seja, $\hat{D}$ é solução do problema (2.9). $\square$

Observe que combinando a solução forte $\hat{D}$ do problema (2.9) garantida na Proposição 2.18, a Observação 2.4 e a Observação 2.11, temos portanto garantido uma solução forte para o problema auxiliar (2.6). Tal informação fica concentrada no seguinte lema:

Proposição 2.19. *Existe uma solução forte $(\hat{N}, \hat{A}, \hat{D})$ do problema auxiliar (2.6).*

Ora, lembremos que a sútil diferença entre o problema principal (2.1) e o auxiliar (2.6) se deve ao fato de tomarmos o módulo de $\hat{D}$ nas duas primeiras equações de (2.6). Dessa forma, ao voltarmos ao Lema (2.10), iremos observar que $\hat{D} \geq 0$, ou seja, a conexão entre o problema modificado (2.6) e o problema inicial (2.1) está, por fim, completa. Melhores detalhes seguem na próxima seção.

2.4 Demonstração do teorema principal

Nesta seção faremos a demonstração do Teorema 2.2.

2.4.1 Existência

Combinando a solução forte $(\hat{N}, \hat{A}, \hat{D})$ do problema auxiliar (2.6) garantida pela Proposição 2.19, o Lema 2.10 e a Observação 2.5, o que nos sugere, portanto, um interessante resultado sobre existência de solução forte para o problema inicial (2.1). A seguinte proposição resume tal fato:

Proposição 2.20. *Existe uma solução forte (N, A, D) do problema (2.1).*

Observemos ainda que a segunda estimativa feita em (2.29) é exatamente a constante $\bar{\rho}$ evidenciada no Teorema 2.2, ou seja,

$$\begin{aligned}\bar{\rho} &= M\Big(\mu|\omega|^{\frac{1}{4}}T^{\frac{1}{4}} + \big(\gamma C_A|\Omega|^{\frac{1}{4}}T^{\frac{1}{4}} + \gamma_N C_N|\Omega|^{\frac{1}{4}}T^{\frac{1}{4}} \\ &+ \tau|\Omega|^{\frac{1}{4}}T^{\frac{1}{4}} + 1\big)||D_0||_{W_4^{\frac{3}{2}}(\Omega)}\Big).\end{aligned}$$

2.4.2 Unicidade

Finalmente, tendo o problema de existência de solução forte resolvido, provemos que de fato tal solução é única. Tal informação fica concentrada no seguinte resultado:

Proposição 2.21. *A solução forte (N, A, D) do problema (2.1) é única.*

Demonstração. Sejam (N_1, A_1, D_1) e (N_2, A_2, D_2) soluções do problema (2.1), ou seja, (N_1, A_1, D_1) e (N_2, A_2, D_2) satisfazem respectivamente os seguintes problemas:

$$\begin{cases} \dfrac{\partial N_1}{\partial t} = r_N - \mu_N N_1 - \beta_1 N_1 A_1 - \alpha_N \gamma_N D_1 N_1, & \text{em} \quad Q, \\ \dfrac{\partial A_1}{\partial t} = r_A A_1 \left(1 - \dfrac{A_1}{k_A}\right) - (\mu_A + \epsilon_A) A_1 - \alpha_A \gamma_A D_1 A_1, & \text{em} \quad Q, \\ \dfrac{\partial D_1}{\partial t} = \sigma \Delta D_1 + \mu \chi_\omega - \gamma D_1 A_1 - \gamma_N D_1 N_1 - \tau D, & \text{em} \quad Q, \\ \dfrac{\partial D_1}{\partial \eta}(\cdot) = 0, & \text{em} \quad \Gamma, \\ N_1(\cdot, 0) = N_0(\cdot), & \text{em} \quad \Omega, \\ A_1(\cdot, 0) = A_0(\cdot), & \text{em} \quad \Omega, \\ D_1(\cdot, 0) = D_0(\cdot), & \text{em} \quad \Omega, \end{cases}$$

$$\begin{cases} \dfrac{\partial N_2}{\partial t} = r_N - \mu_N N_2 - \beta_1 N_2 A_2 - \alpha_N \gamma_N D_2 N_2, & \text{em} \quad Q, \\ \dfrac{\partial A_2}{\partial t} = r_A A_2 \left(1 - \dfrac{A_2}{k_A}\right) - (\mu_A + \epsilon_A) A_2 - \alpha_A \gamma_A D_2 A_2, & \text{em} \quad Q, \\ \dfrac{\partial D_2}{\partial t} = \sigma \Delta D_2 + \mu \chi_\omega - \gamma D_2 A_2 - \gamma_N D_2 N_2 - \tau D, & \text{em} \quad Q, \\ \dfrac{\partial D_2}{\partial \eta}(\cdot) = 0, & \text{em} \quad \Gamma, \\ N_2(\cdot, 0) = N_0(\cdot), & \text{em} \quad \Omega, \\ A_2(\cdot, 0) = A_0(\cdot), & \text{em} \quad \Omega, \\ D_2(\cdot, 0) = D_0(\cdot), & \text{em} \quad \Omega. \end{cases}$$

Subtraindo os sistemas e definindo $\tilde{N} = N_1 - N_2$, $\tilde{A} = A_1 - A_2$ e $\tilde{D} = D_1 - D_2$, obtemos o seguinte problema:

$$\begin{cases} \dfrac{\partial \tilde{N}}{\partial t} = -\mu_N \tilde{N} - \beta_1(N_1A_1 - N_2A_2) - \alpha_N\gamma_N(D_1N_1 - D_2N_2), & \text{em} \quad Q, \\ \dfrac{\partial \tilde{A}}{\partial t} = r_A\tilde{A} - \dfrac{r_A}{k_A}({A_1}^2 - {A_2}^2) - (\mu_A + \epsilon_A)\tilde{A} - \alpha_A\gamma_A(D_1A_1 - D_2A_2), & \text{em} \quad Q, \\ \dfrac{\partial \tilde{D}}{\partial t} = \sigma\Delta\tilde{D} - \gamma(D_1A_1 - D_2A_2) - \gamma_N(D_1N_1 - D_2N_2) - \tau\tilde{D}, & \text{em} \quad Q, \\ \dfrac{\partial \tilde{D}}{\partial \eta}(\cdot) = 0, & \text{em} \quad \Gamma, \\ \tilde{N}(\cdot, 0) = \tilde{N}_0(\cdot) = 0, & \text{em} \quad \Omega, \\ \tilde{A}(\cdot, 0) = \tilde{A}_0(\cdot) = 0, & \text{em} \quad \Omega, \\ \tilde{D}(\cdot, 0) = \tilde{D}_0(\cdot) = 0, & \text{em} \quad \Omega. \end{cases} \tag{2.30}$$

Como

$$\begin{aligned} N_1A_1 - N_2A_2 &= A_1\tilde{N} + N_2\tilde{A} \\ D_1N_1 - D_2N_2 &= N_1\tilde{D} + D_2\tilde{N} \\ {A_1}^2 - {A_2}^2 &= (A_1 + A_2)\tilde{A} \\ D_1A_1 - D_2A_2 &= A_1\tilde{D} + D_2\tilde{A}, \end{aligned}$$

substituindo tais informações na primeira, segunda e terceira equação do sistema (2.30), obtemos

$$\frac{\partial \tilde{N}}{\partial t} = -\mu_N\tilde{N} - \beta_1 A_1\tilde{N} - \beta_1 N_2\tilde{A} - \alpha_N\gamma_N N_1\tilde{D} - \alpha_N\gamma_N D_2\tilde{N} \tag{2.31}$$

$$\frac{\partial \tilde{A}}{\partial t} = r_A\tilde{A} - \frac{r_A}{k_A}(A_1 + A_2)\tilde{A} - (\mu_A + \epsilon_A)\tilde{A} - \alpha_A\gamma_A A_1\tilde{D} - \alpha_A\gamma_A D_2\tilde{A} \tag{2.32}$$

$$\frac{\partial \tilde{D}}{\partial t} = \sigma\Delta\tilde{D} - \gamma A_1\tilde{D} - \gamma D_2\tilde{A} - \gamma_N N_1\tilde{D} - \gamma_N D_2\tilde{N} - \tau\tilde{D}. \tag{2.33}$$

Multiplicando (2.31) por $\tilde{N}$ e integrando em Ω, garantimos

$$\int_\Omega \frac{\partial \tilde{N}}{\partial t}\tilde{N}dx = -\mu_N \int_\Omega \tilde{N}^2 dx - \beta_1 \int_\Omega N_2\tilde{A}\tilde{N}dx - \alpha_N\gamma_N \int_\Omega N_1\tilde{D}\tilde{N}dx - \alpha_N\gamma_N \int_\Omega D_2\tilde{N}^2 dx.$$

Usando análogo ao feito em (2.20) e os fatos de que $D_2 \geq 0$ e $N_j \leq C_N$, para

$j = 1, 2$, obtemos

$$\begin{aligned}
\frac{1}{2}\frac{d}{dt}\int_\Omega \tilde{N}^2 dx &= -\mu_N \int_\Omega \tilde{N}^2 dx - \beta_1 \int_\Omega N_2 \tilde{A}\tilde{N} dx - \alpha_N\gamma_N \int_\Omega N_1 \tilde{D}\tilde{N} dx \\
&- \alpha_N\gamma_N \int_\Omega D_2 \tilde{N}^2 dx \\
&\leq -\beta_1 \int_\Omega N_2 \tilde{A}\tilde{N} dx - \alpha_N\gamma_N \int_\Omega N_1 \tilde{D}\tilde{N} dx \\
&\leq \beta_1 C_N \int_\Omega |\tilde{A}||\tilde{N}| dx + \alpha_N\gamma_N C_N \int_\Omega |\tilde{D}||\tilde{N}| dx,
\end{aligned}$$

isto é,

$$\frac{d}{dt}\int_\Omega |\tilde{N}|^2 dx \leq 2\beta_1 C_N \int_\Omega |\tilde{A}||\tilde{N}| dx + 2\alpha_N\gamma_N C_N \int_\Omega |\tilde{D}||\tilde{N}| dx. \tag{2.34}$$

Agora, multiplicando (2.32) por $\tilde{A}$ e integrando em Ω, temos

$$\begin{aligned}
\int_\Omega \frac{\partial \tilde{A}}{\partial t}\tilde{A} dx &= r_A \int_\Omega \tilde{A}^2 dx - \frac{r_A}{k_A}\int_\Omega (A_1 + A_2)\tilde{A}^2 dx - (\mu_A + \epsilon_A)\int_\Omega \tilde{A}^2 dx \\
&- \alpha_A\gamma_A \int_\Omega A_1 \tilde{D}\tilde{A} dx - \alpha_A\gamma_A \int_\Omega D_2 \tilde{A}^2 dx.
\end{aligned}$$

Usando análogo ao feito (2.20), a positividade dos termos D_2 e A_j, para $j = 1, 2$, e o fato de que $A_1 \leq C_A$, garantimos

$$\begin{aligned}
\frac{1}{2}\frac{d}{dt}\int_\Omega \tilde{A}^2 dx &\leq r_A \int_\Omega \tilde{A}^2 dx - \alpha_A\gamma_A \int_\Omega A_1 \tilde{D}\tilde{A} dx \\
&\leq r_A \int_\Omega \tilde{A}^2 dx + \alpha_A\gamma_A C_A \int_\Omega |\tilde{D}||\tilde{A}| dx,
\end{aligned}$$

isto é,

$$\frac{d}{dt}\int_\Omega |\tilde{A}|^2 dx \leq 2r_A \int_\Omega |\tilde{A}|^2 dx + 2\alpha_A\gamma_A C_A \int_\Omega |\tilde{D}||\tilde{A}| dx. \tag{2.35}$$

Enfim, multiplicando (2.33) por $\tilde{D}$, integrando em Ω e usando análogo ao feito em (2.21), temos

$$\begin{aligned}
\frac{1}{2}\frac{d}{dt}\int_\Omega \tilde{D}^2 dx &= -\sigma \int_\Omega |\nabla \tilde{D}|^2 dx - \gamma \int_\Omega A_1 \tilde{D}^2 dx - \gamma \int_\Omega D_2 \tilde{A}\tilde{D} dx \\
&- \gamma_N \int_\Omega N_1 \tilde{D}^2 dx - \gamma_N \int_\Omega D_2 \tilde{N}\tilde{D} dx - \tau \int_\Omega \tilde{D}^2 dx.
\end{aligned}$$

Usando a positividade dos termos A_1 e N_1, e os fatos de que $A_1 \leq C_A$ e $D_2 \leq \frac{\mu}{\tau}$, garantimos

$$\begin{aligned}
\frac{1}{2}\frac{d}{dt}\int_\Omega \tilde{D}^2 dx &\leq -\gamma \int_\Omega D_2 \tilde{A}\tilde{D} dx - \gamma_N \int_\Omega D_2 \tilde{N}\tilde{D} dx \\
&\leq \gamma\frac{\mu}{\tau}\int_\Omega |\tilde{A}||\tilde{D}| dx + \gamma_N \frac{\mu}{\tau}\int_\Omega |\tilde{N}||\tilde{D}| dx,
\end{aligned}$$

isto é,

$$\frac{d}{dt}\int_\Omega |\tilde{D}|^2 dx \le 2\gamma\frac{\mu}{\tau}\int_\Omega |\tilde{A}||\tilde{D}|dx + 2\gamma_N\frac{\mu}{\tau}\int_\Omega |\tilde{N}||\tilde{D}|dx. \tag{2.36}$$

Somando as inequações (2.34), (2.35), (2.36) e fazendo mais uma estimativa, obtemos

$$\begin{aligned}\tfrac{d}{dt}\left(\int_\Omega(|\tilde{N}|^2+|\tilde{A}|^2+|\tilde{D}|^2)dx\right) &\le 2\beta_1 C_N\int_\Omega |\tilde{A}||\tilde{N}|dx + C_1\int_\Omega|\tilde{D}||\tilde{N}|dx \\ &+ 2r_A\int_\Omega|\tilde{A}|^2dx + C_2\int_\Omega|\tilde{D}||\tilde{A}|dx,\end{aligned}$$

onde $C_1 = 2\max\{2\alpha_N\gamma_N C_N, 2\gamma_N\frac{\mu}{\tau}\}$ e $C_2 = 2\max\{2\alpha_A\gamma_A C_A, 2\gamma\frac{\mu}{\tau}\}$.

Pela desiguldade de Young (ver Proposição 1.32), temos

$$\begin{aligned}|\tilde{A}||\tilde{N}| &\le \frac{|\tilde{N}|^2}{2}+\frac{|\tilde{A}|^2}{2}\\ |\tilde{D}||\tilde{N}| &\le \frac{|\tilde{D}|^2}{2}+\frac{|\tilde{N}|^2}{2}\\ |\tilde{D}||\tilde{A}| &\le \frac{|\tilde{D}|^2}{2}+\frac{|\tilde{A}|^2}{2},\end{aligned}$$

e portanto

$$\begin{aligned}\tfrac{d}{dt}\left(\int_\Omega(|\tilde{N}|^2+|\tilde{A}|^2+|\tilde{D}|^2)dx\right) &\le \beta_1 C_N\int_\Omega(|\tilde{A}|^2+|\tilde{N}|^2)dx + \tfrac{C_1}{2}\int_\Omega(|\tilde{D}|^2+|\tilde{N}|^2)dx\\ &+ 2r_A\int_\Omega|\tilde{A}|^2dx + \tfrac{C_2}{2}\int_\Omega(|\tilde{D}|^2+|\tilde{A}|^2)dx\\ &\le \beta_1 C_N\int_\Omega(|\tilde{A}|^2+|\tilde{N}|^2+|\tilde{D}|^2)dx\\ &+ \tfrac{C_1}{2}\int_\Omega(|\tilde{A}|^2+|\tilde{N}|^2+|\tilde{D}|^2)dx\\ &+ 2r_A\int_\Omega(|\tilde{N}|^2+|\tilde{A}|^2+|\tilde{D}|^2)dx\\ &+ \tfrac{C_2}{2}\int_\Omega(|\tilde{N}|^2+|\tilde{A}|^2+|\tilde{D}|^2)dx\\ &\le \bar{C}\int_\Omega(|\tilde{N}|^2+|\tilde{A}|^2+|\tilde{D}|^2)dx,\end{aligned}$$

onde $\bar{C} = 4\max\{\beta_1 C_N, \frac{C_1}{2}, 2r_A, \frac{C_2}{2}\}$.

Aplicando a desigualdade de Gronwall (ver Proposição 1.34) e usando o fato de que $\tilde{N}_0 = \tilde{A}_0 = \tilde{D}_0 = 0$, garantimos

$$\int_\Omega(|\tilde{N}|^2+|\tilde{A}|^2+|\tilde{D}|^2)dx \le e^{\bar{C}T}\int_\Omega(|\tilde{N}_0|^2+|\tilde{A}_0|^2+|\tilde{D}_0|^2)dx = 0,$$

ou seja, $||\tilde{N}(\cdot,t)||^2_{L^2(\Omega)} + ||\tilde{A}(\cdot,t)||^2_{L^2(\Omega)} + ||\tilde{D}(\cdot,t)||^2_{L^2(\Omega)} = 0$, para todo $t \in (0,T)$, donde concluímos que $\tilde{N} \equiv \tilde{A} \equiv \tilde{D} \equiv 0$ e portanto $N_1 = N_2, A_1 = A_2$ e

$D_1 = D_2$. $\square$

Considerações Finais

Neste trabalho consideramos um sistema de equações diferenciais com condições de contorno específicas as quais modelam o crescimento de um tumor tratado com quimioterapia.

Utilizando-se a teoria dos Espaços de Sobolev, a teoria de controle de um problema parabólico geral e também do Teorema do ponto fixo de Leray-Schauder, provamos para este sistema um resultado que envolve existência e unicidade de solução.

Convém mencionar que apesar de acrescentarmos o termo de difusão $\sigma\Delta D$ na equação das drogas, devido às dificuldades matemáticas de se trabalhar com o sistema completo, desprezamos o termo $-\beta_3 NA$ na equação dos tumores. Portanto, fica a perspectiva de contornarmos tal problema considerando todos os seus termos ainda com o acréscimo da difusão.

Mais ainda, pretendemos trabalhar com o seguinte sistema:

$$
\begin{cases}
\dfrac{\partial N}{\partial t} = r_N - \mu_N N - \beta_1 NA - \alpha_H \gamma_H NH, & \text{em} \quad Q, \\
\dfrac{\partial A}{\partial t} = \xi_A \Delta A + r_A A\left(1 - \dfrac{A}{k_A}\right) - (\mu_A + \epsilon_A)A - \beta_3 NA, & \text{em} \quad Q, \\
\dfrac{\partial H}{\partial t} = \xi_H \Delta H + \nu A - \tau_H H - \gamma_H NH, & \text{em} \quad Q, \\
\dfrac{\partial A}{\partial \eta}(\cdot) = 0, & \text{em} \quad \Gamma, \\
\dfrac{\partial H}{\partial \eta}(\cdot) = 0, & \text{em} \quad \Gamma, \\
N(\cdot, 0) = N_0(\cdot), & \text{em} \quad \Omega, \\
A(\cdot, 0) = A_0(\cdot), & \text{em} \quad \Omega, \\
H(\cdot, 0) = H_0(\cdot), & \text{em} \quad \Omega,
\end{cases}
$$

onde N representa as células normais em um dado tecido do corpo humano, A representa as células tumorais neste tecido e devido à alta atividade metábolica, as células cancerosas alteram o pH do meio celular que é descrito pela concentração de um ácido H, produzido numa taxa ν, degradado naturalmente numa taxa τ_H e absorvido pelas células normais numa taxa γ_H.

Referências Bibliográficas

[1] ADAMS, Robert A. **Sobolev Spaces**. New York: Academic Press, 1975.

[2] ANDERSON, A.R.A. **A hybrid mathematical model of solid tumour invasion: the importance of cell adhesion**. Math. Med. Biol. 22, (2005) 163-186.

[3] BENZERKY, S.; PASQUIER, E.; BARBOLOSI, D.; LACARELLE, B.; BARLESI, F.; ANDRE, N.; CICCOLINI, J. **Metronomic reloaded: theoretical models bringing chemotherapy into the era of precision medicine**. In: ELSEVIER. Seminars in Cancer Biology. [S.l.], 2015. v. 35, p. 53-61.

[4] BREZIS, Haim. **Function Analysis, Sobolev Spaces e Partial Differential Equations**. Springer, 2011.

[5] CASENAVE, Thierry; HARAUX, Alain. **An Introduction to Semilinear Evolution Equations**. New York: Oxford University, 1998.

[6] CAVALCANTI, M.M.; CAVALCANTI, V.N.D. **Introdução a Teoria das Distribuições e aos Espaços de Sobolev**. Maringá: Universidade Estadual de Maringá, 2011.

[7] DANIAL, N.N.; KORSMEYER, S.J. **Cell death: critical control points**. Cell 116 (2), (2004) 205-219.

[8] EFTIMIE, R.; BRAMSON, J.L.; EARN, D.J.D. **Interactions between the immune system and cancer: a brief review of non-spatial mathematical models**. Bull. Math. Biol. 73 (1), (2011) 2-32.

[9] EVANS, Lawrence C. **Partial Differential Equations**. Berkeley: University of California, 1998.

[10] FASSONI, A. C. **Mathematical modeling in cancer addressing the early stage and treatment of avascular tumors**. PhD thesis, University of Campinas, 2016.

[11] FEDI, P.; TRONICK, S.R.; AARONSON, S.A. **Growth factors**. Cancer Med. 4, (1997) 1-64.

[12] FRIEDMAN, Avner. **Partial Differential Equations of Parabolic Type**. New York: Mineola, Dover Publications, 2008

[13] LADYZHENSKAYA, O.; SOLONNIKOV, V.; URALTSEVA, N. **Linear and Quasilinear Equations of Parabolic Type**. Amer. Math. Soc., 1968

[14] LIONS, Jacques-Louis. **Contrôle des Systèmes Distribués Singuliers**. Méthodes Mathématiques de L'informatique, Gautier-Villars, 1983.

[15] MCGILLEN, J.B.; GAFFNEY, E.A.; MARTIN, N.K.; MAINI, P.K. **A general reaction- diffusion model of acidity in cancer invasion**. J. Math. Biol. 68 (5), (2014) 1199-1224.

[16] SARAPATA, E.A.; PILLIS, L.G. de. **A comparison and catalog of intrinsic tumor growth models**. Bull. Math. Biol. 76 (8), (2014) 2010-2024.

[17] SIMONS, B.D.; CLEVERS, H. **Strategies for homeostatic stem cell self-renewal in adult tissues**. Cell 145 (6), (2011) 851-862.

[18] WEIDEMAIER, Peter. **On the Sharp Initial Trace of Functions with Derivatives in** $L_q(0,T;L_p(\Omega))$. Bollettino U.M.I. (7), (1995) 321-338.