

# MODELO DA POLIMERIZAÇÃO DA HEMOGLOBINA

## HEMOGLOBIN POLYMERIZATION MODEL

Sandy Sánchez Dominguez<sup>1</sup>, Adolfo Fernández García<sup>2</sup>, Leide Maria Leão Lopes<sup>3</sup>, Marcelo Lacortt<sup>4</sup>, Rainey Ferreira do Nascimento<sup>5</sup>, Zequias Ribeiro Montalvam Filho<sup>6</sup>, Antonio Iván Ruiz Chaveco<sup>7</sup>

<sup>1,2</sup> Universidade de Oriente, Santiago de Cuba.

E-mails: sandys@csd.uo.edu.cu; <sup>2</sup>adolfo@csd.uo.edu.cu.

<sup>3,4,5,6,7</sup> Universidade do Estado do Amazonas, Amazonas, Brasil

E-mails: lleide.lopes@hotmail.com; lacortt@upf.br; raineynascimento@hotmail.com; zeki.mat@hotmail.com; iruiz2005@yahoo.es

### RESUMO

No presente trabalho apresenta-se um estudo da situação na qual o Brasil se encontra em relação à sicklemia, indicando os grupos de pessoas em que mais ocorre esta doença, classificando por raça. Introduz-se um sistema de equações diferenciais que descreve o processo de formação de polímeros no sangue, onde, a partir deste modelo se estudam diversos casos derivados do mesmo. Deste modo, as características da resolução destes sistemas indicam o comportamento futuro da doença. Fazendo uso da teoria analítica das equações diferenciais se faz simplificações do modelo e após, baseado no uso da teoria qualitativa de equações diferenciais, obtém-se caracterizações do comportamento futuro da doença bem como das condições que os pacientes estarão em um tempo posterior.

**Palavras chave:** Polimerização. Modelo. Hemoglobina. Paciente.

### ABSTRACT

In the present study we present a study of the situation in which Brazil is in relation to the disease, indicating the groups of people in which this disease occurs most, classifying by race. We introduce a differential equations system that describes the process of polymer formation in the blood, where, from this model, several cases derived from it are studied. In this way, the resolution characteristics of these systems indicate the future behavior of the disease. Making use of the analytical theory of differential equations makes simplifications of the model and then, based on the use of the qualitative theory of differential equations, we obtain characterizations of the future behavior of the disease as well as the conditions that the patients will be in a later time

**Keywords:** Polymerization. Model. Hemoglobin. Patient.

## 1. INTRODUÇÃO

O presente artigo refere-se a um modelo da polimerização da hemoglobina, onde a polimerização é responsável por um grupo de enfermidades de origem molecular, entre elas destaca-se a anemia drepanocítica, anemia de hemácias falciformes ou sicklemia.

O processo será modelado por meio de um sistema autônomo de equações diferenciais, em que as características da resolução destes sistemas indicam o comportamento futuro da doença.

No referido trabalho são tratados e discutidos três casos críticos, sendo que para chegar as conclusões com relação ao comportamento da doença, os sistemas são simplificados em correspondência ao caso.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

Considerando a importância do processo de polimerização, pois a partir deste originam-se um grupo de enfermidades moleculares, dentre elas a anemia de hemáties falciformes ou sicklemia que produz lesões e alterações nas membranas e hemólise dos eritrócitos, bloqueio do fluxo sanguíneo e desidratação. O bloqueio do fluxo sanguíneo pode ser determinado pela alteração da forma e a perda de elasticidade de eritrócitos e/ou de adesão ao endotélio vascular destes. Os sintomas causados pela hipóxia podem ser agudos e causar períodos de dor, provocados por crises vaso-oclusiva. (CRESPO; ROCHA; DAMAS; MARTIS, 2012; BERNACKI; MURPHY, 2009).

A anemia falciforme é muito comum em pessoas da raça negra. No Brasil, devido à grande miscigenação, segundo a ANVISA (2002) 0,1% a 0,3% da população apresenta a respectiva doença, principalmente nas regiões sudeste e nordeste do país, pois a imigração e o trabalho escravo tiveram uma maior incidência.

Dados do Ministério da Saúde estimam que cerca de 25.000 a 30.000 indivíduos sejam portadores da anemia falciforme. Na Bahia estima-se que se apresente um caso de cada 650 recém-nascidos, enquanto no Rio Grande do Sul essa incidência é de um caso a cada 10.000 recém-nascidos. Outra estimativa também é que o número de novos casos por ano seja aproximadamente 3.500, com tendência a expansão. (ANVISA, 2002; MANFREDINI, 2007).

Estudos experimentais realizados por várias técnicas e pelo desenvolvimento da biologia, medicina e tecnologia impuseram a necessidade de explicar o comportamento da doença com base na avaliação molecular, onde Eaton-Hofrichter (1990), Ferrone (2007) e Vekilov (2007) buscam os parâmetros e suas relações, assim como condições dos pacientes e comportamentos que permitem as implicações do desenvolvimento da doença.

No entanto, um dos primeiros trabalhos para descrever a doença através de equações diferenciais foi descrito por Cabal e Ruiz (2008), que apresentaram um modelo autônomo que simula o processo da formação de polímeros da hemoglobina S a partir de descrições clínicas. Uma análise mais detalhada das interações entre os diversos estados do modelo de Hb é apresentada em Sanchez, Ruiz, Fernández e Cabal (2004), em que os autores desenvolvem em detalhes um caso particular do modelo apresentado por Ruiz e Cabal, para chegar as conclusões parciais da doença.

Sanchez, Fernandez, Ruiz e Carvalho (2016) propõem um modelo não-autônomo da polimerização da hemoglobina S, que tem como função a polimerização, a qual é periódica em função do tempo e a matriz da parte linear é constante. Esses sistemas são reduzidos à forma quase não linear e dessa maneira possibilitando conclusões quanto ao comportamento futuro da doença. Aqui considera-se um sistema autônomo que a matriz da parte linear aponta diferentes casos críticos. Para cada um desses casos o sistema é simplificado a fim de chegar a conclusões mais precisas sobre as previsões do futuro da doença. Esse modelo é mais geral daquele proposto por Sánchez, Fernández, Ruiz e Carvalho (2015).

## 3. MODELAGEM DA POLIMERIZAÇÃO DA HEMOGLOBINA

Considerando que os domínios são estruturas irreversíveis que se refletem no encurtamento do ciclo de vida dos glóbulos vermelhos, entende-se que a variação da concentração dessas estruturas não depende da concentração destes. Isso nos levou a propor um modelo por meio de um sistema de equações diferenciais apresentado a seguir.

Para a escrita do modelo da polimerização da hemoglobina S, consideramos a seguinte forma de notação das diferentes estruturas:

- $x(t)$ -concentração de monómeros desoxigenados;

- $y(t)$ -concentração em forma de polímeros;
- $z(t)$ -concentração em forma de cristais;
- $w(t)$ -concentração de monómeros oxigenados.

Experimentalmente, foi provado que a variação da concentração da hemoglobina desoxigenada num tempo  $t$  qualquer, depende da concentração da Hb oxigenada, da concentração da Hb desoxigenada e dos polímeros. De forma similar, ocorre para a concentração dos polímeros e da hemoglobina oxigenada. Para o caso dos domínios, por ser uma estrutura irreversível, nem sua variação e nem das antes mencionadas dependerão dela, por isso os segundos membros do modelo não dependerão da variável  $z$ . Neste sentido, o processo será modelado através do sistema autônomo de equações diferenciais (1)

$$\begin{cases} x' = -(a + e)x + by - gw + P_1(x, y) \\ y' = cx - (d + f)y - lw + P_2(x, y) \\ z' = \frac{a - nc}{m}x + \frac{nd - b}{m}y \\ w' = ex + nfy + (g + nl)w \end{cases} \quad (1)$$

Sendo  $P_1(x, y) + nP_2(x, y) = 0$  e  $a_i$  ( $i = 1 \dots 2n$ ) e  $b, c, d, e, f, g$  e  $l$  são os coeficientes de reação.

E com a equação de balanço de massa,

$$x(t) + ny(t) + mz(t) + w(t) = N \quad (2)$$

As funções  $P_1(x, y)$  e  $P_2(x, y)$  são perturbações no sistema (1), em uma vizinhança da origem do sistema de coordenadas, e representam infinitesimais de ordem superior. Os parâmetros  $n$  e  $m$  são coeficientes do balanço de massa e podem ser iguais, em casos particulares eles poderiam ser iguais à unidade.

O sistema (1) pode ser escrito da forma,

$$\begin{cases} x_1' = a_1x_1 + b_1x_2 + c_1x_4 + P_1(x, y) \\ x_2' = a_2x_1 + b_2x_2 + c_2x_4 + P_2(x, y) \\ x_3' = a_3x_1 + b_3x_2 \\ x_4' = a_4x_1 + b_4x_2 + c_4x_4 \end{cases} \quad (3)$$

onde  $x_1$  representa hemoglobina desoxigenada,  $x_2$  representa a hemoglobina desoxigenada em forma de polímeros,  $x_3$  a hemoglobina cristalizada e  $x_4$  é a hemoglobina oxigenada.

Aqui a equação de balanço de massa é equivalente às seguintes expressões:

1.  $a_1 + na_2 + ma_3 + a_4 = 0$
2.  $b_1 + nb_2 + mb_3 + b_4 = 0$
3.  $c_1 + nc_2 + c_4 = 0$
4.  $P_1(x, y) + nP_2(x, y) = 0$

O sistema (3) pode ser transformado em um sistema somente com três funções desconhecidas, definidas sobre um hiperplano invariante. Para isso se faz uso da transformação de coordenadas descrita a seguir.

$$\begin{cases} y_1 = x_1 \\ y_2 = x_2 \\ y_3 = x_1 + nx_2 + mx_3 + x_4 \\ y_4 = x_4 \end{cases} \quad (4)$$

Que transforma o sistema (3) no sistema,

$$\begin{cases} y_1' = a_1 y_1 + b_1 y_2 + c_1 y_4 + P_1(y_1, y_2) \\ y_2' = a_2 y_1 + b_2 y_2 + c_2 y_4 + P_2(y_1, y_2) \\ y_4' = a_4 y_1 + b_4 y_2 + c_4 y_4 \end{cases}$$

### 3.1. Caso em que aparece um valor próprio nulo.

Suponhamos que o sistema (3) é tal que a matriz da parte linear tem um valor próprio nulo e o resto com a parte real negativa. Para assegurar que a parte real de todas as raízes do polinômio  $P(\lambda)$ , tem parte real negativa, é possível aplicar o critério de Hurwitz. Através da transformação linear não degenerada  $x = Sy$ , onde  $x = \text{col}(x_1, x_2, x_3, x_4)$ ,  $y = \text{col}(y_1, y_2, y_3, y_4)$ , o sistema (3) é reduzido à forma,

$$\begin{cases} \frac{dy_1}{dt} = Y_1(y_1, y_2, y_3, y_4) \\ \frac{dy_2}{dt} = \lambda_1 y_2 + Y_2(y_1, y_2, y_3, y_4) \\ \frac{dy_3}{dt} = \lambda_3 y_3 + Y_3(y_1, y_2, y_3, y_4) \\ \frac{dy_4}{dt} = \lambda_4 y_4 + Y_4(y_1, y_2, y_3, y_4) \end{cases} \quad (5)$$

Supõe-se que os valores próprios da matriz são simples e, portanto, a forma, utilizando Jordan, é uma matriz diagonal.

**Teorema 1:** Existe uma mudança de variáveis,

$$y_i = z_i + h_i(z_1), (i = 1, 2, 3, 4) \quad (6)$$

que reduz o sistema (5) à forma normal sobre superfície invariante (FNSI),

$$\begin{cases} z_1' = Z_1(z_1) + \tilde{Z}_1(z_1, z_2, z_3, z_4) \\ z_i' = \lambda_i z_i + \tilde{Z}_i(z_1, z_2, z_3, z_4), (i = 2, 3, 4) \end{cases} \quad (7)$$

onde as séries  $h_i$  são determinadas de forma única e  $\tilde{Z}_i(z_1, 0, 0, 0) = 0$ ,  $(i = 1, 2, 3, 4)$ . Assim, para a  $z_i = 0$   $(i = 1, 2, 3, 4)$  tem-se a forma normal,

$$z_1' = Z_1(z_1) .$$

**Demonstração:** Para provar este teorema se deriva a transformação (6) ao longo das trajetórias dos sistemas (5) e (7). Obtém-se, assim, que os coeficientes das potências de grau  $p$  satisfazem o sistema de equações,

$$\begin{cases} Y_1 = Z_1 + \tilde{Z}_1 + \frac{dh_1}{dy_1} Y_1 \\ \lambda_i h_i + Y_i = \tilde{Z}_i + \frac{dh_i}{dz_1} Y_1, (i = 2, 3, 4) \end{cases} \quad (8)$$

Para tanto este sistema é dividido em dois casos.

**Caso 1.** Quando o vetor  $p$  é da forma  $p = (p', 0)$ , o sistema (8) se reduz a:

$$\begin{cases} Y_1(z_1 + h_1, h_2, h_3, h_4) = Z_1 + \frac{dh_1}{dy_1} Y_1(z_1 + h_1, h_2, h_3, h_4) \\ \lambda_i h_i + Y_i(z_1 + h_1, h_2, h_3, h_4) = \frac{dh_i}{dz_1} Y_i(z_1 + h_1, h_2, h_3, h_4) \end{cases} \quad (9)$$

Do sistema (9) podem-se determinar as séries  $Z_1$  e  $h_i, (i = 1, 2, 3, 4)$ , onde nesse caso  $h_1 = 0$ , pois se teria o caso ressonante.

**Caso 2.** Se, no entanto  $p = (p', p'')$ ,  $p'' \neq 0$  o sistema (8) reduz-se a seguinte expressão,

$$\begin{cases} Y_1 = \tilde{Z}_1 \\ Y_i = \tilde{Z}_i + \frac{dh_i}{dz_1} Y_1 \end{cases} \quad (10)$$

Fazendo uso do sistema (10) se determinam as séries  $\tilde{Z}_i, (i = 1, 2, 3, 4)$ , isso completa a demonstração do teorema.

Se  $\tilde{Z}_1 \equiv 0$  e  $Z_i(z_1, 0, 0, 0) = 0, (i = 2, 3, 4)$ , o sistema (7), denominado de quase normal, toma a forma,

$$\begin{cases} u_1' = U_1(u_1) \\ u_i' = \lambda_i u_i + \tilde{U}_i(u_1, u_2, u_3, u_4), (i = 2, 3, 4) \end{cases} \quad (11)$$

**Teorema 2:** Existe a mudança de variáveis,

$$\begin{cases} z_1 = u_1 + h(u_1, u_2, u_3, u_4) \\ z_i = u_i, (i = 2, 3, 4) \end{cases} \quad (12)$$

O teorema 2 transforma a forma normal sobre superfície invariante (9) na forma quase normal (11), onde  $h(u_1, 0, 0, 0) = 0$ .

**Demonstração:** Derivando a transformação (12) ao longo das trajetórias dos sistemas (7) e (11) é obtido que os coeficientes das potências de grau  $p$  satisfazem o seguinte sistema de equações,

$$\begin{cases} Z_1(u_1 + h) = U_1(u_1) + \frac{\partial h}{\partial u_1} U_1 + \frac{\partial h}{\partial u_2} (\lambda_2 u_2 + \tilde{U}_2) \\ + \frac{\partial h}{\partial u_3} (\lambda_3 u_3 + \tilde{U}_3) + \frac{\partial h}{\partial u_4} (\lambda_4 u_4 + \tilde{U}_4) \\ \tilde{U}_i = \tilde{Z}_i, (i = 2, 3, 4) \end{cases} \quad (13)$$

Considerando inicialmente o vetor potência da forma  $(p_1, 0, 0, 0)$ , tem-se que,

$$Z_1(z_1) = Y_1(z_1).$$

Considerando agora o vetor  $p = (p', p'')$ , tal que  $p'' \neq 0$ , tem-se a seguinte equação para determinar os coeficientes da série  $h$ .

$$(p_2\lambda_2 + p_3\lambda_3 + p_4\lambda_4)h = Z_1(u_1 + h) - \frac{\partial h}{\partial u_1}U_1 - \frac{\partial h}{\partial u_2}\tilde{U}_2 - \frac{\partial h}{\partial u_3}\tilde{U}_3 - \frac{\partial h}{\partial u_4}\tilde{U}_4$$

Isso completa a demonstração do teorema.

Suponha-se que exista  $q \neq 0$  tal que  $U_1(u_1) = gu^N + \dots$ , neste caso, diz-se que o sistema é algébrico e, caso contrário  $U_1 \equiv 0$ , o sistema é transcendente.

**Teorema 3:** Se  $q < 0$  e  $N$  é ímpar, então a solução trivial do sistema (11) é assintoticamente estável, caso contrário, é instável.

**Demonstração:** Seguindo o esquema descrito acima é suficiente considerar a seguinte função de Lyapunov definida positiva.

$$V(u_1, u_2, u_3, u_4) = u_1^2 + u_2^2 + u_3^2 + u_4^2$$

A derivada de  $V$  ao longo das trajetórias do sistema (11) tem a forma seguinte,

$$\frac{dV}{dt}(u_1(t), u_2(t), u_3(t), u_4(t)) = 2qu_1^{N+1} + 2u_2^2 + 2u_3^2 + 2u_4^2 + R(u_1, u_2, u_3, u_4)$$

Essa função é definida negativa, pois  $R$  só contém potências de ordem superior com relação às dadas no início da expressão. Quedo assim demonstrado o teorema.

### 3.2. Caso de um par de valores próprios imaginários puros.

Suponhamos que o sistema (3) é tal que a matriz da parte linear tem um par de valores próprios imaginários puros  $\pm i\omega$  onde  $\omega$  é irracional, e o resto dos valores próprios tem parte real negativa. Sem perda de generalidade, o sistema (3) pode ser escrito na forma,

$$\begin{cases} \frac{dy_1}{dt} = i\omega y_1 + Y_1(y_1, y_2, y_3, y_4) \\ \frac{dy_2}{dt} = -i\omega y_2 + Y_2(y_1, y_2, y_3, y_4) \\ \frac{dy_3}{dt} = \lambda_3 y_3 + Y_3(y_1, y_2, y_3, y_4) \\ \frac{dy_4}{dt} = \lambda_4 y_4 + Y_4(y_1, y_2, y_3, y_4) \end{cases} \quad (14)$$

Sendo  $y_2 = \overline{y_1}$  e  $Y_2 = \overline{Y_1}$  (conjugado).

**Teorema 4:** A transformação de coordenadas,

$$y_i = z_i + h_i(z_1, z_2), (i = 1, 2, 3, 4) \quad (15)$$

reduz o sistema analítico (14) à seguinte forma normal sobre superfície invariante,

$$\begin{cases} z_1' = i\omega z_1 + z_1 P(z_1 z_2) + Z_1(z_1, z_2, z_3, z_4) \\ z_2' = -i\omega z_2 + z_2 \overline{P}(z_1 z_2) + Z_2(z_1, z_2, z_3, z_4) \\ z_i' = \lambda_i z_i + Z_i(z_1 z_2, z_3, z_4), (i = 3, 4) \end{cases} \quad (16)$$

onde as  $h_i$  se obtém de forma única e  $Z_i(z_1, z_2, 0, 0) = 0, (i = 1, 2, 3, 4)$ .

**Demonstração:**

Derivando a transformação (15) ao longo das trajetórias dos sistemas (14) e (16) obtém-se o seguinte sistema de equações.

$$\begin{cases} Y_1 - \frac{\partial h_1}{\partial z_1}(z_1 P + Z_1) + \frac{\partial h_1}{\partial z_2}(z_2 \bar{P} + Z_2) = Z_1 + z_1 P + (p_1 - p_2 - 1)i\omega h_1 \\ Y_2 - \frac{\partial h_2}{\partial z_1}(z_1 P + Z_1) + \frac{\partial h_2}{\partial z_2}(z_2 \bar{P} + Z_2) = Z_2 + z_2 \bar{P} + (p_1 - p_2 + 1)i\omega h_2 \\ Y_i - \frac{\partial h_i}{\partial z_1}(z_1 P + Z_1) - \frac{\partial h_i}{\partial z_2}(z_2 \bar{P} + Z_2) = Z_i + [(p_1 - p_2) - \lambda_i]h_i, (i = 3, 4) \end{cases} \quad (17)$$

Com o objetivo de trabalhar com mais facilidade dividimos o estudo deste sistema em dois casos:

**Caso 1)** Se  $p = (p', 0)$ , então, o sistema (17) toma a forma,

$$\begin{cases} Y_1 - \frac{\partial h_1}{\partial z_1} z_1 P + \frac{\partial h_1}{\partial z_2} z_2 \bar{P} = z_1 P + (p_1 - p_2 - 1)i\omega h_1 \\ Y_2 - \frac{\partial h_2}{\partial z_1} z_1 P + \frac{\partial h_2}{\partial z_2} z_2 \bar{P} = z_2 \bar{P} + (p_1 - p_2 + 1)i\omega h_2 \\ Y_i - \frac{\partial h_i}{\partial z_1} z_1 P - \frac{\partial h_i}{\partial z_2} z_2 \bar{P} = [(p_1 - p_2) - \lambda_i]h_i, (i = 3, 4) \end{cases} \quad (18)$$

Da equação de ressonância correspondente à primeira equação tem-se,  $p_1 = p_2 + 1$  e da equação de ressonância da segunda equação se tem que  $p_2 = p_1 + 1$ , isso garante a forma da expressão correspondente à FNSI dada em (16), o que permite calcular não só  $P$  e  $\bar{P}$ , senão além  $h_i, (i = 1, 2)$ , para  $h_i, (i = 3, 4)$ , como não existe ressonância, obtém-se de forma única.

**Caso 2)** Se pelo contrário, se tem que  $p = (p', p'')$ ,  $p'' \neq 0$ , o sistema (17) adota a forma

$$\begin{cases} Y_1 - \frac{\partial h_1}{\partial z_1} Z_1 + \frac{\partial h_1}{\partial z_2} Z_2 = Z_1 \\ Y_2 - \frac{\partial h_2}{\partial z_1} Z_1 + \frac{\partial h_2}{\partial z_2} Z_2 = Z_2 \\ Y_i - \frac{\partial h_i}{\partial z_1}(z_1 P + Z_1) - \frac{\partial h_i}{\partial z_2}(z_2 \bar{P} + Z_2) = Z_i \end{cases} \quad (19)$$

O sistema (19) permite calcular os coeficientes das séries,  $Z_i, (i = 1, 2, 3, 4)$

Se o sistema (16) é tal que,  $Z_i = 0, (i = 1, 2)$ , então o sistema é chamado Forma Quase Normal (FQN), e nesse caso pode ser escrito da forma,

$$\begin{cases} u_1' = i\omega u_1 + u_1 P(u_1 u_2) \\ u_2' = -i\omega u_2 + u_2 \bar{P}(u_1 u_2) \\ u_i' = \lambda_i u_i + U_i(u_1, u_2, u_3, u_4), (i = 3, 4) \end{cases} \quad (20)$$

**Teorema 5:** Existe uma mudança de variáveis,

$$\begin{cases} z_i = u_i + h_i(u_1, u_2, u_3, u_4), (i = 1, 2) \\ z_j = u_j, (j = 3, 4) \end{cases} \quad (21)$$

Que reduz a FNSI (16) à FQN (20), onde as  $h_j$ , por não possuir ressonância, determinam-se de forma única e são tais que  $h_i(u_1, u_2, 0, 0) = 0$  e  $U_k(u_1, u_2, 0, 0) = 0, (k = 3, 4)$ .

**Demonstração:** Derivando a transformação (21) ao longo das trajetórias dos sistemas (16) e (20) obtém-se o seguinte sistema de equações,

$$\begin{cases} h_1 P + Z_1 - \frac{\partial h_1}{\partial u_1} u_1 P + \frac{\partial h_1}{\partial u_2} u_2 \bar{P} = (p_1 - p_2 - 1)i\omega h_1 \\ h_2 \bar{P} + Z_2 - \frac{\partial h_2}{\partial u_1} u_1 P + \frac{\partial h_2}{\partial u_2} u_2 \bar{P} = (p_1 - p_2 + 1)i\omega h_2 \\ Z_i = U_i, (i = 3, 4) \end{cases} \quad (22)$$

O sistema (22) permite calcular os coeficientes das séries,  $h_i, (i = 1, 2)$ , pois o resto das séries são expressões conhecidas. E, a série  $P$  pode ser assim escrita,

$$P(u_2 u_3) = \sum_{n=k}^{\infty} a_n (u_2 u_3)^n + i \sum_{n=l}^{\infty} b_n (u_2 u_3)^n$$

**Teorema 6:** Se  $k$  é tal que  $a_k < 0$ , então, a posição de equilíbrio do sistema (20) é assintoticamente estável.

**Demonstração:**

Seja a função

$$V(z_1, z_2, z_3, z_4) = z_1 z_2 + z_3^2 + z_4^2$$

Essa é uma função de Lyapunov definida positiva, pois,  $z_1 = u + iv$  e  $z_2$  é seu conjugado.

A derivada de  $V$  ao longo das trajetórias do sistema (20) é,

$$V'(u_1(t), u_2(t), u_3(t), u_4(t)) = 2a_k |z_1|^{k+1} + 2\lambda_3 u_3^2 + 2\lambda_4 u_4^2 + R(u_1, u_2, u_3, u_4)$$

onde em  $R$  tem-se as potências de grau superior de  $k+1$  respeito à  $|u_1|$ , e por acima do segundo grau com respeito a  $z_3$  e  $z_4$ , assim  $V'$  é definida negativa, o que completa a demonstração do teorema.

### 3.3. Caso crítico combinado.

Dentro do processo geral são interessantes determinados casos específicos para o qual pode-se chegar a conclusões mais claras do estado da doença. Neste sistema aparecem casos críticos a serem estudado independentemente, isto refere-se ao processo quando o sistema (3) tem um par de valores próprios imaginários puros, um valor próprio nulo e o outro é real negativo, neste caso, a redução do sistema à forma quase normal combinada.

Através da transformação linear não degenerada  $x = Sy$ , o sistema (3) é reduzido à forma,

$$\begin{cases} \frac{dy_1}{dt} = Y_1(y_1, y_2, y_3, y_4) \\ \frac{dy_2}{dt} = i\sigma y_2 + Y_2(y_1, y_2, y_3, y_4) \\ \frac{dy_3}{dt} = -i\sigma y_3 + Y_3(y_1, y_2, y_3, y_4) \\ \frac{dy_4}{dt} = \lambda y_4 + Y_4(y_1, y_2, y_3, y_4) \end{cases} \quad (23)$$

Neste caso, os valores próprios são:  $0, \lambda, -\sigma i$  e  $\sigma i$ . e as séries de potências  $Y_i(y_1, y_2, y_3, y_4), (i=1,2,3,4)$  são convergentes.

**Teorema 7:** Existe uma troca de variáveis,

$$\begin{cases} y_1 = z_1 + h_1(z_1) + \bar{h}_1(z_1, z_2, z_3, z_4) \\ y_i = z_i + h_i(z_1), (i=2,3,4) \end{cases} \quad (24)$$

que reduz o sistema (23) ao sistema,

$$\begin{cases} \dot{z}_1 = Z_1(z_1) \\ \dot{z}_2 = i\sigma z_2 + \tilde{Z}_2(z_1, z_2, z_3, z_4) \\ \dot{z}_3 = -i\sigma z_3 + \tilde{Z}_3(z_1, z_2, z_3, z_4) \\ \dot{z}_4 = \lambda z_4 + \tilde{Z}_4(z_1, z_2, z_3, z_4) \end{cases} \quad (25)$$

onde as séries  $h_i$  são determinadas de forma única e  $\tilde{Z}_i(z_1, 0, 0, 0) = 0, (i=2,3,4)$ . Assim, para a  $z_i = 0 (i=2,3,4)$  tem-se a forma normal  $\dot{z}_1 = Z_1(z_1)$ .

**Demonstração:** Derivando a transformação (24) ao longo das trajetórias dos sistemas (23) e (25) obtém-se o sistema de equações,

$$\begin{cases} [(p_1 - p_2)i\sigma + p_4\lambda]\bar{h}_1 + Z_1 = Y_1 - \frac{dh_1}{dz_1}Z_1 - \frac{\partial \bar{h}_1}{\partial z_1}Z_1 - \frac{\partial \bar{h}_1}{\partial z_2}\tilde{Z}_2 - \frac{\partial \bar{h}_1}{\partial z_3}\tilde{Z}_3 - \frac{\partial \bar{h}_1}{\partial z_4}\tilde{Z}_4 \\ i\sigma h_2 + Y_2 = \tilde{Z}_2 + \frac{dh_2}{dz_1}Z_1 \\ -i\sigma h_3 + Y_3 = \tilde{Z}_3 + \frac{dh_3}{dz_1}Z_1 \\ \lambda h_4 + Y_4 = \tilde{Z}_4 + \frac{dh_4}{dz_1}Z_1 \end{cases} \quad (26)$$

Para determinar as séries envolvidas nos sistemas e na transformação, vamos separar os coeficientes das potências de grau  $p = (p_1, p_2, p_3, p_4)$  nos dois casos seguintes:

**Caso I)** Considerando, no sistema (26),  $y_2 = y_3 = y_4 = 0$ , ou seja, para  $p = (p_1, 0, 0, 0)$ , resultando o sistema seguinte,

$$\begin{cases} Y_1 = Z_1 + \frac{dh_1}{dz_1} Z_1 \\ i\sigma h_2 + Y_2 = + \frac{dh_2}{dz_1} Z_1 \\ -i\sigma h_3 + Y_3 = \frac{dh_3}{dz_1} Z_1 \\ \lambda h_4 + Y_4 = \frac{dh_4}{dz_1} Z_1 \end{cases} \quad (27)$$

O sistema (27) permite determinar os coeficientes da série  $Z_1$ , e os correspondentes às séries  $h_i, (i=1,2,3,4)$ , que são obtidas de forma única, pois  $h_1$  que seria arbitrária se considera igual à zero para obter a unicidade.

**Caso II)** No caso em que  $y_2, y_3$  e  $y_4 \neq 0$  do sistema (26) se deduz o seguinte sistema,

$$\begin{cases} [(p_1 - p_2)i\sigma + p_4\lambda]\bar{h}_1 = Y_1 - \frac{dh_1}{dz_1} \tilde{Z}_1 - \frac{\partial \bar{h}_1}{\partial z_1} Z_1 - \frac{\partial \bar{h}_1}{\partial z_2} \tilde{Z}_2 - \frac{\partial \bar{h}_1}{\partial z_3} \tilde{Z}_3 - \frac{\partial \bar{h}_1}{\partial z_4} \tilde{Z}_4 \\ Y_2 = \tilde{Z}_2 + \frac{dh_2}{dz_1} \tilde{Z}_1 \\ Y_3 = \tilde{Z}_3 + \frac{dh_3}{dz_1} \tilde{Z}_1 \\ Y_4 = \tilde{Z}_4 + \frac{dh_4}{dz_1} \tilde{Z}_1 \end{cases} \quad (28)$$

O sistema (28) permite calcular os coeficientes das séries,  $\tilde{Z}_i, (i=1,2,3,4)$  e  $\bar{h}_1$ , pois as restantes séries que aparecem no sistema (28) são expressões conhecidas, isso completa a demonstração do teorema.

**Teorema 8:** A mudança de variáveis ,

$$\begin{cases} z_1 = u_1 \\ z_2 = u_2 + h_2(u_2, u_3) + h_2^0(u_2, u_3, u_4) \\ z_3 = u_3 + h_3(u_2, u_3) + h_3^0(u_2, u_3, u_4) \\ z_4 = u_4 + h_4(u_1, u_2) \end{cases} \quad (29)$$

transforma o sistema (25) na forma quase normal combinada,

$$\begin{cases} u_1' = U_1(u_1) \\ u_2' = i\sigma u_2 + u_2 P(u_1 u_2) \\ u_3' = -i\sigma u_3 + u_3 \bar{P}(u_1 u_2) \\ u_4' = \lambda u_4 + U_4(u_1, u_2, u_3, u_4) \end{cases} \quad (30)$$

onde as séries  $h_i, (i=1,2,3,4)$  e  $h_i^0, (i=2,3)$  se determinam de forma única e são tais que  $h_i^0(u_2, u_3, 0) = 0, (i=2,3)$  e  $U_4(u_1, u_2, u_3, 0) = 0$ .

**Demonstração:** Derivando a mudança de variáveis (29) ao longo das trajetórias dos sistemas (25) e (30) se obtém o sistema de equações,

$$\begin{cases} U_1 = Z_1 \\ \tilde{Z}_2 - \frac{\partial h_1}{\partial u_1} u_2 P + \frac{\partial h_1}{\partial u_2} u_3 \bar{P} - \frac{\partial h_2^0}{\partial z_2} u_2 P + \frac{\partial h_2^0}{\partial z_3} u_3 \bar{P} - \frac{\partial h_2^0}{\partial z_4} U_4 \\ = (p_1 - p_2 - 1)i\omega h_2 + [(p_1 - p_2 - 1)i\sigma + p_4 \lambda] h_2^0 \\ \tilde{Z}_3 - \frac{\partial h_3}{\partial u_2} u_2 P + \frac{\partial h_3}{\partial u_3} u_3 \bar{P} - \frac{\partial h_3^0}{\partial u_2} u_2 P + \frac{\partial h_3^0}{\partial u_3} u_3 \bar{P} - \frac{\partial h_3^0}{\partial u_4} U_4 \\ = (p_1 - p_2 + 1)i\omega h_3 + [(p_1 - p_2 + 1)i\sigma + p_4 \lambda] h_3^0 \\ \tilde{Z}_4 - \frac{\partial h_4}{\partial u_2} u_2 P + \frac{\partial h_4}{\partial u_3} u_3 \bar{P} = U_4 + [(p_1 - p_2)i\sigma + p_4 \lambda] h_4 \end{cases} \quad (31)$$

Para determinar os coeficientes das séries o sistema (31) será dividido em dois casos,

**Caso 1:** Quando  $z_4 = 0$  se tem o seguinte sistema,

$$\begin{cases} U_1 = Z_1 \\ \tilde{Z}_2 - \frac{\partial h_1}{\partial u_1} u_2 P + \frac{\partial h_1}{\partial u_2} u_3 \bar{P} = (p_1 - p_2 - 1)i\omega h_2 \\ \tilde{Z}_3 - \frac{\partial h_3}{\partial u_2} u_2 P + \frac{\partial h_3}{\partial u_3} u_3 \bar{P} = (p_1 - p_2 + 1)i\omega h_3 \\ \tilde{Z}_4 - \frac{\partial h_4}{\partial u_2} u_2 P + \frac{\partial h_4}{\partial u_3} u_3 \bar{P} = [(p_1 - p_2)i\sigma + p_4 \lambda] h_4 \end{cases} \quad (32)$$

O sistema (32) permite a determinação dos coeficientes das séries  $h_i, (i=1,2,3,4)$  assim como os de  $P$  e  $\bar{P}$ . Neste caso, a equação de ressonância para a segunda equação é  $p_1 - p_2 - 1 = 0$ , e para a terceira,  $p_1 - p_2 + 1 = 0$ , isso caracteriza a forma de  $P$ , e de modo semelhante para  $\bar{P}$  na terceira equação.

**Caso 2:** Quando  $z_4 \neq 0$  obtém-se o seguinte sistema de equações,

$$\begin{cases} \tilde{Z}_2 - \frac{\partial h_2^0}{\partial z_2} u_2 P + \frac{\partial h_2^0}{\partial z_3} u_3 \bar{P} - \frac{\partial h_2^0}{\partial z_4} U_4 = [(p_1 - p_2 - 1)i\sigma + p_4 \lambda] h_2^0 \\ \tilde{Z}_3 - \frac{\partial h_3^0}{\partial u_2} u_2 P + \frac{\partial h_3^0}{\partial u_3} u_3 \bar{P} - \frac{\partial h_3^0}{\partial u_4} U_4 = [(p_1 - p_2 + 1)i\sigma + p_4 \lambda] h_3^0 \\ \tilde{Z}_4 = U_4 \end{cases} \quad (33)$$

O sistema (33) permite calcular os coeficientes das séries,  $\tilde{Z}_i, (i=1,2,3,4)$ , além dos coeficientes das séries,  $h_i^0, (i=2,3)$ . Isso demonstra o Teorema 10.

No sistema (30) as funções  $P$  e  $Z_1$  tem a seguinte forma:

$$P(z_2 z_3) = \sum_{n=k}^{\infty} a_n (z_2 z_3)^n + i \sum_{n=l}^{\infty} b_n (z_2 z_3)^n,$$

e

$$Z_1(z_1) = \alpha z_1^s + \dots$$

**Teorema 9:** Se  $\alpha < 0$ ,  $s$  ímpares e  $a_k < 0$  então as trajetórias do sistema (30) são assintoticamente estáveis, em caso contrário são instáveis.

**Demonstração:**

Considere a função de Lyapunov definida positiva,

$$V(z_1, z_2, z_3, z_4) = \frac{z_1^2}{2} + z_2 z_3 + \frac{z_4^2}{2}$$

Derivando a função  $V$  com relação à  $t$  ao longo das trajetórias do sistema (30) é obtido:

$$V'(u_1(t), u_2(t), u_3(t), u_4(t)) = \alpha z_1^{s+1} + 2a_k |z_2|^{k+1} + \lambda_4 u_4^2 + R(u_1, u_2, u_3, u_4)$$

Onde em  $R$  tem-se as potências de grau superior de  $k+1$  em relação à  $|u_1|$ , e superior de  $s+1$  em relação à  $z_1$  e por acima do segundo grau com relação a  $z_4$ , assim  $V'$  é definida negativa, o que completa a demonstração do teorema.

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após uma análise minuciosa referente às informações da resolução dos sistemas de equações diferenciais, permitiu sem grande dificuldade fazer um estudo qualitativo das trajetórias dos sistemas correspondentes para os casos críticos tratados. Dessa forma, pode-se chegar à conclusão que para o caso no qual a matriz da parte linear tem um valor próprio nulo, a redução é quase normal.

Já quando a matriz da parte linear do sistema tem um valor nulo, e se o resto tem parte real negativa, a doença se manterá estável e o indivíduo mantém-se no estado basal, sempre que o primeiro coeficiente diferente de zero da forma normal é negativo e a potência correspondente é ímpar.

Caso não ocorram as condições acima mencionadas, devem tomar-se medidas profiláticas para alterar o quadro e impedir que o paciente entre em crise e tenha um desenlace fatal como resultado da doença.

Pelas características do problema considerado é natural que apareça o caso crítico combinado.

A forma quase normal combinada permite fazer um estudo qualitativo das trajetórias do sistema.

Os teoremas (6) e (7) dão o processo a seguir para que o sistema original seja simplificado, a fim de encontrar um tratamento mais efetivo do problema.

Se  $\alpha < 0$ ,  $s$  é ímpar e  $a_k < 0$  então a doença permanecerá estável, entretanto o paciente permanecerá em estado basal em um tempo posterior à análise realizada.

Se não forem atendidas as condições do teorema (8), deve-se tomar as medidas profiláticas necessárias para alterar o quadro clínico do paciente e prevenir um final fatal como resultado da doença.

#### 5. REFERÊNCIAS

ANVISA. Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes. Brasília. 2002.

BERNACKI, J. P.; MURPHY, R. M. Model Discrimination and Mechanistic Interpretation of Kinetic Data in Protein Aggregatio Studies. Biophysical Journal. 1996.

CABAL-MIRABAL, Carlos; CHAVECO, António Iván Ruiz. “A model of the Molecular Aggregate Processes of Hemoglobin S. Absence of Crystallization”, Rev. Integr. Temas Mat. 2008.

CABAL-MIRABAL, Carlos; CHAVECO, António Iván Ruiz. “A mechanism of crystallization process of hemoglobin S”, Rev. Integr. Temas Mat. 2008.

CRESPO, R.; ROCHA, F. A.; DAMAS, A. M.; MARTIS, P. M. *Molecular Bases of Disease: A generic Crystalization -Like Model that describes the kinetics of amyloid fibril formation*. 2012.

EATON, W. A.; HOFRICHTER J. “Sickle cell hemoglobin polymerization”, Adv. Protein Chem. 1990.

FERRONE, F. A. “Hemoglobin S Polymerization, Just the Beginning”, Renaissance of sickle cell disease research in the genome era. Imperial College Press. 2007.

MANFREDINI, V.; et al. A fisiopatologia da anemia falciforme. Rev. Informa, v.19, n°1/2. 2007.

SÁNCHEZ, S.; CHAVECO, A. I. R.; FERNÁNDEZ, A.; CABAL, C. “Behavior of the trajectories of a system of differential equations modelling the process of polymerization as a way to evaluate the state of a patient with sickle cell anemia”. (Spanish) Rev. Integr. Temas Mat. 2004.

SÁNCHEZ, S.; FERNÁNDEZ, G. A. A.; CHAVECO, A. I. R.; CARVALHO, E. F.” Solution using s Combined Form Almost-Normal for Model of sickle cell anemia”. Ciencia e Tecnica Vitivinicola Journal. 2015.

SÁNCHEZ, S.; FERNÁNDEZ, G. A. A.; Ruiz. A. I. R.; CARVALHO, E. F.” Modelo de la sickle cell anemia con coeficientes periódicos en la función de polimerización”. Ciencia e Tecnica Vitivinicola Journal. 2016.

VEKILOV P. G. “Sickle - cell haemoglobin polymerization: is it the primary pathogenic event of sickle - cell anemia?”. British Journal of Haematology. 2007.