



**Universidade de Brasília
Faculdade de Tecnologia
Departamento de Engenharia Mecânica**

**Uso da técnica Bond Graph para Modelagem
matemática e simulação computacional do
impacto do Diabetes Mellitus no sistema
circulatório e na formação de novos vasos**

Marcos Augusto Moutinho Fonseca

**TESE DE DOUTORADO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SISTEMAS MECATRÔNICOS**

Brasília
2025

**Universidade de Brasília
Faculdade de Tecnologia
Departamento de Engenharia Mecânica**

**Uso da técnica Bond Graph para Modelagem
matemática e simulação computacional do
impacto do Diabetes Mellitus no sistema
circulatório e na formação de novos vasos**

Marcos Augusto Moutinho Fonseca

Tese de Doutorado submetida ao Departamento de Engenharia Mecânica da Universidade Brasília como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Doutor

Orientadora: Profa. Dra. Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa

Brasília
2025

F769u Fonseca, Marcos Augusto Moutinho.
Uso da técnica Bond Graph para Modelagem matemática e simulação computacional do impacto do Diabetes Mellitus no sistema circulatório e na formação de novos vasos / Marcos Augusto Moutinho Fonseca; orientadora Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa. -- Brasília, 2025.
104 p.

Tese de Doutorado (Programa de Pós-Graduação em Sistemas Mecatrônicos) -- Universidade de Brasília, 2025.

1. Angiogênese. 2. Látex. 3. Controle Biológico. 4. Fototerapia Dinâmica. I. Fleury Rosa, Suélia de Siqueira Rodrigues , orient.
II. Título

**Universidade de Brasília
Faculdade de Tecnologia
Departamento de Engenharia Mecânica**

**Uso da técnica Bond Graph para Modelagem
matemática e simulação computacional do impacto do
Diabetes Mellitus no sistema circulatório e na formação
de novos vasos**

Marcos Augusto Moutinho Fonseca

Tese de Doutorado submetida ao Departamento de Engenharia Mecânica da Universidade Brasília como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Doutor

Trabalho aprovado. Brasília, 20 de junho de 2025:

**Profa. Dra. Suélia de Siqueira Rodrigues
Fleury Rosa, UnB/FT/ENM**
Orientadora

**Prof. Dr. Ronni Geraldo Gomes Amorim,
UnB/FGA**
Examinador interno

**Profa. Dra. Fátima Mrué,
UFG/Departamento de Cirurgia**
Examinador externo

**Prof. Dr. Rafael Mendes Faria,
IFTM/Departamento de Engenharia
Elétrica**
Examinador externo

**Brasília
2025**

A todas as pessoas que se dedicam para contribuir com a Ciência

Agradecimentos

Agradeço à Professora Suélia, por todos os anos de trabalho juntos. Por tudo o que aprendi, pelo exemplo de profissionalismo e pela paciência ao longo desse tempo.

Agradeço aos membros da banca, pela disponibilidade, interesse pelo trabalho realizado e por todas as considerações e sugestões.

Agradeço à minha namorada, Olga, pelo apoio e incentivo, especialmente nos momentos mais críticos.

Agradeço aos meus colegas de doutorado, pelo incentivo, pela amizade e pela colaboração na escrita e publicação de artigos.

Por fim, agradeço à minha família e aos meus amigos, por estarem sempre do meu lado e me darem forças sempre que necessário.

“Em algum lugar, algo incrível está esperando para ser descoberto”
(Carl Sagan)

Resumo

Países estão, pouco a pouco, desincentivando e até mesmo proibindo a utilização de animais em experimentos. Atualmente, tanto a União Europeia quanto alguns estados dos Estados Unidos possuem leis que banem o uso de testes de cosméticos em animais. No Brasil, em fevereiro de 2023, foi proibida a utilização de animais não humanos, tanto em experimentos científicos quanto no desenvolvimento e controle de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes, caso utilizem em sua composição ingredientes com segurança comprovada. Além disso, estudos apontam que, além de serem eticamente questionáveis, experimentos com animais não possuem uma boa predição quanto a resultados em humanos, uma vez que há disparidade entre doenças em animais e humanos, além das diferenças fisiológicas e genéticas entre espécies. Sendo assim, há crescente interesse dentro da comunidade científica na busca por métodos alternativos à experimentação animal. Um destes métodos é a modelagem matemática. Tudo ao nosso redor obedece às leis da matemática, desde átomos até galáxias inteiras. Compreender a matemática envolvida nesses processos permite melhor assimilação de fenômenos físicos, químicos e biológicos, para, então, manipulá-los, visando a uma melhoria na qualidade de vida das pessoas. Este estudo propõe uma modelagem de um aspecto importante da vida: a angiogênese. A angiogênese é um fenômeno importante no reparo tecidual e consiste na formação de novos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes. Estudos sugerem que a angiogênese pode ser acelerada ao se utilizar alguns tratamentos, como o uso da biomembrana de látex e a fotobioestimulação, bem como a associação destes dois procedimentos. Estes modelos foram baseados na Teoria *Bond Graph* e validados com o uso da ferramenta MATLAB®. O ponto de partida deste trabalho foi um modelo estabelecido e, em cima dele, propor um modelo para representar a ação da angiogênese. Assim, foi desenhado um *Bond Graph* do modelo, do qual foram extraídas as equações do espaço de estados. A partir destas equações, foram realizadas simulações aplicando a Teoria de Controle Moderno para validar os modelos obtidos. Foram aplicadas entradas impulso e degrau, e extraído tanto o Diagrama de Bode como o *Root Locus* dos sistemas estudados. Dois modelos foram extraídos: de um vaso sanguíneo e de uma rede de vasos de diversos calibres. Além disso, foram simulados os cenários tanto dos vasos saudáveis quanto acometidos pelo Diabetes Mellitus. Ambos sistemas se mostraram estáveis, contudo mostraram alterações perceptíveis quando afetados pelo Diabetes Mellitus. As principais alterações biológicas averiguadas quando simulado um cenário de bloqueio dos vasos foram o aumento na pressão arterial, a diminuição do fluxo sanguíneo na área afetada e a compensação dessa diminuição em outros vasos, o que pode comprometer vasos ainda em crescimento.

Palavras-chave: Angiogênese. Látex. Controle Biológico. Fototerapia Dinâmica.

Abstract

Countries are gradually discouraging and even banning the use of animals in experiments. Currently, both the European Union and some states in the United States have laws that ban the use of cosmetics testing on animals. In Brazil, in February 2023, the use of non-human animals was banned, both in scientific experiments and in the development and control of personal hygiene products, cosmetics and perfumes, if they use ingredients with proven safety in their composition. In addition, studies indicate that, in addition to being ethically questionable, experiments on animals do not have a good predictor of results in humans, since there is a disparity between diseases in animals and humans, in addition to the physiological and genetic differences between species. Therefore, there is growing interest within the scientific community in the search for alternative methods to animal experimentation. One of these methods is mathematical modeling. Everything around us obeys the laws of mathematics, from atoms to entire galaxies. Understanding the mathematics involved in these processes allows for better assimilation of physical, chemical, and biological phenomena, in order to then manipulate them, aiming at improving people's quality of life. This study proposes a modeling of an important aspect of life: angiogenesis. Angiogenesis is an important phenomenon in tissue repair and consists of the formation of new blood vessels from preexisting vessels. Studies suggest that angiogenesis can be accelerated by using some treatments, such as the use of latex biomembrane and photobiostimulation, as well as the combination of these two procedures. These models were based on the *Bond Graph* Theory and validated using the MATLAB® tool. The starting point of this work was an established model and, based on it, to propose a model to represent the action of angiogenesis. Thus, a *Bond Graph* of the model was designed, from which the state space equations were extracted. From these equations, simulations were performed applying Modern Control Theory to validate the models obtained. Impulse and step inputs were applied, and both the Bode Diagram and the *Root Locus* of the studied systems were extracted. In addition, scenarios involving both healthy vessels and those affected by Diabetes Mellitus were simulated. Both systems were stable, but showed noticeable changes when affected by Diabetes Mellitus. The main biological changes observed when simulating a scenario of vessel blockage were an increase in blood pressure, a decrease in blood flow in the affected area, and compensation for this decrease in other vessels, which may compromise vessels that are still growing.

Keywords: Angiogenesis. Latex. Biological Control. Dynamic Phototherapy.

Lista de ilustrações

Figura 1 – Descrição da organização do trabalho, evidenciando as principais partes. Fonte: próprio autor. (criado com Canva®)	19
Figura 2 – Exemplo de uma representação em <i>Bond Graph</i> . Em (a), tem-se a ilustração de um elo ligando dois elementos, enquanto (b) indica as direções de fluxo e esforço. Fonte: próprio autor	31
Figura 3 – (a) Esquemático do processo de angiogênese de um vaso localizado nos membros inferiores (criado com BioRender®); (b) modelo análogo elétrico de um segmento de vaso e; (c) modelo <i>Bond Graph</i> de um segmento de vaso. Fonte: próprio autor (criado com 20-sim®)	38
Figura 4 – Modelo <i>Bond Graph</i> de um vaso após a angiogênese. Neste modelo, o vaso pré-existente é formado por dois segmentos e gera um novo vaso, representado por segmento. Fonte: próprio autor	39
Figura 5 – Modelo <i>Bond Graph</i> de um vaso com cada elo numerado. Fonte: próprio autor	39
Figura 6 – Modelo <i>Bond Graph</i> de uma rede de vasos com cada elo numerado. Fonte: próprio autor (criado com 20-sim®)	47
Figura 7 – Traço do <i>Root Locus</i> em malha fechada: (A) Sistema saudável e; (B) Sistema enfermo.	56
Figura 8 – Traço do <i>Root Locus</i> em malha fechada: (A) Ambos sistemas sobrepostos e; (B) Ampliação das raízes próximas ao eixo Imaginário.	57
Figura 9 – (A) Valores singulares e erro de aproximação do Gráfico de Hankel do modelo reduzido e; (B) Diagrama de Bode para a 6ª ordem e ordens reduzidas (2ª e 3ª) para o modelo reduzido.	58
Figura 10 – (A) Valores singulares e erro de aproximação do Gráfico de Hankel do modelo expandido.	59
Figura 11 – Diagramas de magnitude e fase para os sistemas saudável e enfermo utilizado a matriz de saída $C = [0 \ 0 \ 1 \ 1 \ 1 \ 1]$	60
Figura 12 – Diagramas de magnitude e fase para os sistemas saudável e enfermo do modelo expandido.	61
Figura 13 – Resposta ao degrau da pressão de sangue na artéria obstruída, utilizando a matriz de saída $C=[0 \ 0 \ 1 \ 0 \ 0 \ 0]$	63
Figura 14 – Resposta ao degrau da pressão no vaso em formação, utilizando a matriz de saída $C=[0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 1 \ 0]$	64
Figura 15 – Resposta ao degrau do fluxo de sangue na artéria obstruída, utilizando a matriz de saída $C=[0 \ 0 \ 0 \ 1 \ 0 \ 0]$	65

Figura 16 – Resposta ao degrau do fluxo no vaso em formação, utilizando a matriz de saída $C=[0\ 0\ 0\ 0\ 0\ 1]$	66
Figura 17 – Resposta ao degrau da pressão arterial na artéria bloqueada para diferentes valores de R_2	67
Figura 18 – Resposta ao degrau da pressão de sangue em cada arteríola.	68
Figura 19 – Comparação da resposta ao degrau da pressão de um arteríola nos SS e SE.	69
Figura 20 – Resposta ao degrau da pressão no vaso em formação.	70
Figura 21 – Resposta ao degrau do fluxo de sangue na artéria obstruída.	71
Figura 22 – Resposta ao degrau do fluxo no vaso em formação.	72

Lista de tabelas

Tabela 1 – Valores dos parâmetros utilizados no sistema	46
Tabela 2 – Valores dos parâmetros utilizados no sistema expandido	51
Tabela 3 – Aparência inicial da tabela de Routh-Hurwitz	53
Tabela 4 – Tabela de Routh-Hurwitz com os coeficientes do polinômio característico.	53
Tabela 5 – Tabela de Routh-Hurwitz completa para $C=[0\ 0\ 0\ 0\ 1]$ para ambos sistemas.	54
Tabela 6 – Tabela de Routh-Hurwitz completa para $C=[0\ 0\ 0\ 1\ 0]$ para ambos sistemas.	55
Tabela 7 – Tabela de Routh-Hurwitz completa para $C=[0\ 0\ 0\ 1\ 0\ 0]$ para ambos sistemas.	55
Tabela 8 – Tabela de Routh-Hurwitz completa para $C=[0\ 0\ 1\ 0\ 0\ 0]$ para ambos sistemas.	55
Tabela 9 – Valores dos parâmetros utilizados no sistema saudável e no sistema enfermo.	62
Tabela 10 – Parâmetros utilizados nos sistemas saudável e enfermo para o modelo expandido.	68
Tabela 11 – Cálculo inicial dos elementos armazenadores do modelo expandido . .	89

Lista de abreviaturas e siglas

η	Viscosidade do sangue	46
ρ	Densidade do sangue	45
bFGF	Fator de crescimento fibroblástico básico	23
BG	<i>Bond Graph</i>	30
BML	Biomembrana de Látex	24
C_{alp}	Elemento capacitivo do modelo reduzido	40
C_{ap}	Elemento capacitivo do modelo expandido	48
D	Diâmetro da artéria	45
DM	Diabetes Mellitus	15
DPRD	Doenças do pé relacionadas ao Diabetes	15
FBE	Fotobioestimulação	16
g	Aceleração da gravidade	45
L_{alp}	Elemento inercial do modelo reduzido	40
L_{ap}	Elemento inercial do modelo expandido	48
LASER	Amplificação de luz por emissão estimulada de radiação	16
LED	Diodo emissor de luz	16
OoC	<i>Organ-on-a-Chip</i>	17
R_{alp}	Elemento resistivo do modelo reduzido	40
R_{ap}	Elemento resistivo do modelo expandido	48
RH	Routh-Hurwitz	52
SE	Sistema Enfermo	55
SS	Sistema Saudável	55
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular	23
VEGFR	Receptor de VEGF	23

Sumário

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	Contextualização	15
1.2	Objetivos	17
1.2.1	Objetivo Geral	17
1.2.2	Objetivos Específicos	18
1.3	Organização do Documento	18
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	20
2.1	Diabetes Mellitus	20
2.2	Doenças do Pé Relacionadas ao Diabetes	21
2.3	Angiogênese	22
2.4	Uso de Constituintes do Látex no Reparo Tecidual	24
2.5	Fração FrHBI	25
2.6	Fotobioestimulação	26
2.7	Fotobioestimulação e Sua Relação com a Angiogênese	27
2.8	Associação do Látex com a Fotoestimulação para Promover Angio- gênese	27
2.9	Plataforma <i>Organ-on-a-Chip</i>	28
2.10	Modelagem <i>in silico</i>	29
2.11	A Técnica <i>Bond Graph</i>	30
2.11.1	Elementos Passivos	32
2.11.2	Elementos Ativos	32
2.11.3	Elementos de Junção	32
2.11.4	Causalidade	33
2.12	Análises de Controle Usadas em <i>Bond Graph</i>	34
2.12.1	Representação em Espaço de Estados	34
2.12.2	Análise de Estabilidade	35
2.12.3	Diagrama de Bode	36
3	METODOLOGIA	37
3.1	Hipóteses Simplificadoras	37
3.2	Construção do Modelo <i>Bond Graph</i> de um Vaso Sanguíneo	37
3.3	Modelo Expandido de uma Rede de Vasos	47
3.4	Simulações	51
4	RESULTADOS	52

4.1	Análise da Estabilidade pelo Critério de Routh-Hurwitz	52
4.2	<i>Root Locus</i>	54
4.3	Redução de Ordem	57
4.3.1	Modelo Reduzido	57
4.3.2	Modelo Expandido	59
4.4	Resposta em Frequência	60
4.4.1	Modelo Reduzido	60
4.4.2	Modelo Expandido	61
4.5	Resposta Dinâmica	62
4.5.1	Modelo Reduzido	62
4.5.2	Modelo Expandido	67
5	CONCLUSÕES	73
6	TRABALHOS EFETUADOS DURANTE O DOUTORADO	75
	REFERÊNCIAS	77
	APÊNDICES	87
	APÊNDICE A – APÊNDICE A	88
A.1	Cálculo das Equações de Estado do Modelo Extendido	88

1 Introdução

1.1 Contextualização

O Diabetes Mellitus refere-se a um grupo de distúrbios metabólicos caracterizados por elevados níveis de glicose no sangue, resultantes de defeitos na produção ou ação da insulina. A alta concentração de glicose no sangue afeta diversas partes do corpo, o que pode levar a diversas complicações, tais quais doenças cardiovasculares, insuficiência renal, problemas de visão e neuropatia (OTTAVIO et al., 2025).

O DM é considerado uma das doenças que mais afeta o ser humano. A Organização Mundial da Saúde estima que 74 milhões de adultos e 300 mil crianças convivam com a doença apenas na Europa, região com a maior concentração de pacientes no mundo (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, s.d.[b]). Nos Estados Unidos, há cerca de 38 milhões de pacientes (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, s.d.) e, em 2019, mais de 16 milhões de brasileiros foram diagnosticados com DM (MINISTÉRIO DA SAÚDE, s.d.).

Doenças do pé relacionadas ao Diabetes (DPRD) são complicações secundárias decorrentes do DM e impactam profundamente a qualidade de vida dos indivíduos afetados. DPRD são uma das principais causas de hospitalização e amputação de membros inferiores, o que contribui para o desgaste físico e psicológico dos pacientes (LIN et al., 2025). O desenvolvimento de DPRD é influenciado por uma variedade de fatores, incluindo neuropatia, doença arterial periférica, controle glicêmico inadequado e infecção (OGBEIDE et al., 2024).

A comunidade científica tem trabalhado e pesquisado com o intuito de testar novas técnicas e materiais que contribuem para a melhoria de tratamentos. O látex natural da seringueira *Hevea brasiliensis* possui propriedades estimuladoras de neovascularização e regeneração tecidual, além de formação de matriz extracelular, comprovada em várias espécies e em diferentes estudos do organismo (ZIMMERMANN; MENDES et al., 2018). Esta característica angiogênica se mostrou de grande interesse para a comunidade científica, que vem utilizando como um tratamento alternativo para úlceras de difícil cicatrização, como é o caso das úlceras decorrentes de DPRD (ROSA, S. S. R. F.; ROSA, M. F. F.; FONSECA et al., 2019)

A característica indutora de angiogênese do látex é extensamente pesquisada pela comunidade científica. Esta propriedade tem sido plenamente atribuída às suas proteínas, em especial a fração proteica FrHBI.

Estudos científicos vêm consolidando o uso da fotobioestimulação (FBE) na medicina, especialmente em áreas fisioterápica, dermatológica e odontológica, devido à sua capacidade

em estimular o processo de proliferação celular *in vivo* (ALBERTO et al., 2016). Dependendo da cor utilizada, pode-se obter resultados distintos. A luz vermelha (660 nm) tem ação cicatrizante e anti-inflamatória além de auxiliar na multiplicação celular. O LED (*light-emitting diode* – do inglês, diodo emissor de luz) possui menor intensidade de feixe de luz do que o LASER (*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation* – do inglês, amplificação de luz por emissão estimulada de radiação), uma vez que suas células mantêm uma boa interação com a luz incoerente. Por outro lado, o LED de cor azul (470 nm) apresenta forte ação bactericida, produzindo a fotoinativação da bactéria *Propionibacterium acnes*, por meio de um processo denominado stress oxidativo - ação do oxigênio remover elétrons das camadas externas das moléculas que formam a membrana citoplasmática da bactéria (ALMEIDA NUNES et al., 2016)

Apesar da técnica de fototerapia já existir há muito tempo, sua utilização com LED na medicina é relativamente recente. Com exceção de alguns artigos publicados no final do século XX, o uso de LED na PBM começou a aparecer regularmente na literatura somente a partir da década de 2000 (HEISKANEN; HAMBLIN, 2018; LIEBERT; KIAT, 2021). Além disso, o LED apresenta vantagens em relação ao LASER, como baixo custo, fácil manuseio e longa vida útil dos dispositivos.

O processo de cicatrização é estudado com afincos pela comunidade científica, procurando sempre uma forma de otimizá-lo. São estudados diversos aspectos físicos, como fisiopatologia, fatores de risco, drogas anti-inflamatórias e substâncias químicas que possam interagir com a cicatrização. Dentre estes estudos, se destaca o equipamento Rapha®, desenvolvido na Universidade de Brasília. Ele consiste em um sistema indutor de neoformação tecidual, combinando uma biomembrana de látex natural derivado da seringueira *Hevea brasiliensis* e um circuito emissor de luz de LED na faixa do vermelho. O uso simultâneo destas duas formas de tratamento se mostrou como uma maneira eficaz de promover a angiogênese e, conseqüentemente, estimula a reepitelização.

A biomembrana de látex demonstrou mudanças expressivas em suas estruturas após exposição à irradiação de LEDs (SANTANA et al., 2022), é de se esperar que, ao ser submetida à irradiação de LED, a FrHBI possivelmente apresentará alguma alteração.

Quanto ao uso de animais para fins de ensino e pesquisa, vale destacar que países estão, pouco a pouco, desincentivando esta prática. A União Européia e dez estados dos Estados Unidos (Califórnia, Havaí, Illinois, Louisiana, Maine, Maryland, Nevada, Nova Jersey, Nova Iorque e Virgínia) atualmente possuem leis que banem o uso de testes de cosméticos em animais. No Brasil, a Resolução nº 58/2023 do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal dispõe sobre a proibição do uso de animais vertebrados, à exceção de seres humanos, em pesquisa científica, desenvolvimento e controle de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes que utilizem em suas formulações ingredientes ou compostos com segurança e eficácia já comprovadas cientificamente.

Akhtar, A. (AKHTAR, 2015) aponta que, além de ser eticamente questionável, a experimentação animal é pouco preditiva de resultados humanos. A autora enumera três circunstâncias principais que minam a confiança e explicam o porquê de a experimentação animal, independentemente da categoria de doença estudada, falha em informar de forma confiável a saúde humana: 1) interferências do ambiente de laboratório e outras variáveis nos resultados do estudo; 2) disparidades entre doenças em animais e humanos; e 3) diferenças fisiológicas e genéticas entre espécies.

Além disso, muitos estudos mostraram que os resultados de experimentos em animais muitas vezes não preveem resultados em humanos corretamente. Golding et al. (GOLDING; KHURANA; ZAITSEVA, 2018) apontam que vacinas para tuberculose (mv85a), HIV-1 (DNA/rAd5) e hepatite C falharam em mostrar eficácia em humanos, mesmo passando pelo desenvolvimento pré-clínico em animais pequenos ou primatas não-humanos. Deste modo, novos desafios exigem modelos humanos relevantes.

Neste contexto, plataformas *Organ-on-a-Chip* (OoC - do inglês, órgão em um *chip*) representam um grande avanço nas pesquisas por sistemas microfisiológicos *in vitro* capazes de simular funções a nível de órgãos. Ao acoplar dois ou mais *chips* é possível criar um sistema multi-órgão, mimetizando a fisiologia de um corpo inteiro, bem como a distribuição de fármacos (INGBER, 2022).

Esta tese, portanto, propõe modelos matemáticos que consigam traduzir o fenômeno da angiogênese. Além disso, este trabalho se situa como um primeiro passo dentro do Projeto Eny, cujo tema central da pesquisa é o uso de um modelo OoC. Neste projeto, que é uma derivação do Projeto Rapha, pretende-se usar estas plataformas de órgãos, que são modelos de tecido, em um chip dentro de uma plataforma microfluídica e simular a circulação e o comportamento fisiológico de vasos sanguíneos. As secções transversais tridimensionais vivas dos OoC fornecem uma janela para seu funcionamento interno e os efeitos sobre ele, sem envolver humanos ou animais – contribuindo, portanto, para a diminuição tanto da experimentação animal quanto do número de pacientes em um estudo clínico. As simulações de atividade angiogênica serão utilizados como base para comparação e validação das plataformas OoC, as quais se encontram em desenvolvimento.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo Geral

O objetivo desta tese é utilizar a técnica *Bond Graph* para a modelagem matemática de um sistema com alteração biológica: vasos sanguíneos acometidos pela Diabetes Mellitus.

1.2.2 Objetivos Específicos

- Compreender a dinâmica da angiogênese;
- Identificar os principais elementos de um vaso sanguíneo;
- Propor um modelo matemático que descreva o processo de angiogênese;
- Propor um modelo matemático para estas interações;
- Expandir o modelo para uma rede de vasos; e
- Aplicar técnicas de controle moderno para analisar, simular e validar os modelos.

1.3 Organização do Documento

Este trabalho está estruturado da seguinte forma: o Capítulo 1 apresentou uma visão geral da tese, contextualizando e justificando o trabalho realizado. O Capítulo 2 traz o referencial teórico, abordando conceitos e tratamentos da diabetes, com foco no caso clínico de DPRD. Além disso, também traz uma breve descrição de duas formas formas de tratamento: o uso do látex e a fotobioestimulação, bem como a associação delas. O Capítulo 3 trata dos materiais e métodos utilizados para a simulação da atividade angiogênica do procedimento proposto. Aqui há descrição das plantas a serem modeladas, bem como os *softwares* a serem utilizados. O Capítulo 4 contém os resultados adquiridos e suas análises. O Capítulo 5 apresenta as conclusões da pesquisa, bem como limitações dos modelos e os passos futuros para a continuação da pesquisa. Por fim, o Capítulo 6 traz uma listagem das produções realizadas durante o doutorado e, por fim, o referencial bibliográfico desta pesquisa. A Figura 1 ilustra como esta tese está organizada.



Figura 1 – Descrição da organização do trabalho, evidenciando as principais partes. Fonte: próprio autor. (criado com Canva®)

2 Fundamentação Teórica

2.1 Diabetes Mellitus

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença caracterizada por alta glicemia sanguínea, causada pelo comprometimento da função da insulina, sua produção ou ambos. A alta concentração de glicose no sangue afeta diversas partes do corpo, causando várias complicações (BURGESS et al., 2021). O DM é um sério risco para a saúde juntamente com doenças cardiovasculares. É atualmente um dos problemas de saúde mundial e apresenta tendência crescente anual (LIU et al., 2018).

Hoje em dia, o DM é considerado umas das doenças que mais afeta o homem. Em 2019, o DM foi a causa direta da morte de 1,5 milhões de adultos, sendo 48% deste total ocorridas antes dos 70 anos (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, s.d.[a]). Segundo a Organização Mundial da Saúde, entre os anos 2000 e 2019, houve um aumento de 3% nas taxas de mortalidades padronizadas por idade e em países de baixa e média renda, o aumento foi de 13% (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, s.d.[a]). O Brasil é o quinto país em incidência do DM no mundo, com 16,8 milhões de doentes adultos (20 a 79 anos) e projeções estimam que este número cresça para 21,5 milhões até 2030 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, s.d.). Já no Centro-Oeste, a prevalência chega a 7,6% da população (MUZY et al., 2021).

Ele constitui um problema de saúde pública significativo, devido às suas elevadas taxas de morbidade e mortalidade. Traz consigo diversos distúrbios microvasculares e macrovasculares, que resultam em retinopatia, nefropatia, neuropatia, doença coronariana, doença cerebrovascular e doença arterial periférica. O diabetes tem sido responsabilizado, entretanto, por contribuir para agravos, direta ou indiretamente, no sistema musculoesquelético, no sistema digestório, na função cognitiva e na saúde mental, além de ser associado a diversos tipos de câncer (DUNYACH-REMY et al., 2016).

Com crescente prevalência do DM, há aumento de complicações secundárias decorrentes desta doença. Dentre as diversas complicações provenientes do DM, destacam-se as doenças do pé relacionadas ao diabetes, no qual os membros inferiores podem apresentar ulcerações, destruição de tecidos profundos e infecções associadas a anormalidades neurológicas, induzidas pela hiperglicemia sustentada, com ou sem coexistência de doença vascular periférica (PEREIRA et al., 2013). Este quadro representa uma das complicações mais devastadoras do DM, uma vez que pode levar a ulcerações as quais potencialmente evoluem para amputações maiores e menores. Além disso, há aumento da susceptibilidade à infecção, devido às alterações biomecânicas que levam às deformidades (LÓPEZ-DELIS

et al., 2018).

2.2 Doenças do Pé Relacionadas ao Diabetes

De uma forma geral, lesões decorrem de trauma, comumente agravadas com gangrena e infecção. Estas são ocasionadas por falhas no processo de cicatrização, podendo resultar em amputação ao não se instituir tratamento precoce e adequado. Não obstante, as úlceras podem levar a consequências mesmo sendo tratadas a tempo. Quando não tratadas, além de poder levar a deformação ou amputação, na pior das hipóteses, a grave infecção sistêmica pode levar ao óbito (SMITH et al., 2016).

Doenças do pé relacionadas ao Diabetes, comumente chamadas de pé diabético, é um estado fisiopatológico comum em pacientes diabéticos e, também, a causa mais comum de internações prolongadas. É estimado que 6,3% dos pacientes com diabetes possuem úlceras nos membros inferiores (ALSALEH et al., 2021). Malta et al. (MALTA et al., 2022) analisam a prevalência e os fatores associados ao DM na população brasileira, a partir de dados da Pesquisa Nacional em Saúde. Este estudo mostra que a prevalência em 2013 era de 6,6% e, em 2019, passou para 7,7%, mostrando um aumento progressivo. Este caso clínico gera alta taxa de internação prolongada e custo hospitalar elevado. Deng et al. (DENG et al., 2023) sugerem que gastos com diabetes no mundo todo atingiram 700 bilhões de dólares em 2019 e projetam um aumento para 825 bilhões até 2035, sendo que um terço deste montante será relacionado apenas a DPRD. Assim, o DM se apresenta como uma doença deveras onerosa, não apenas para o indivíduo diagnosticado e sua família, como também para o sistema de saúde.

Ele é caracterizado por infecção, ulceração e ou destruição dos tecidos profundos associadas a anormalidades neurológicas e vários graus de doença vascular periférica nos membros inferiores. Lesões são mais comuns em dedos, por conta de pressões externas elevadas, causadas por atrofia muscular. Elas decorrem da neuropatia e geram perda de sensibilidade tátil, térmica e dolorosa. Isto pode determinar lesões complexas que, caso não sejam tratadas, podem levar à amputação do membro (IZADI et al., 2019).

A úlcera ocorre no dorso, dedos ou bordas do pé e, normalmente, está associada ao uso de calçados inadequados. As causas frequentes de úlcera diabética são: biomecânica alterada; pé com sensibilidade diminuída; insuficiência arterial; incapacidade do autocuidado; e deficiência quanto às orientações aos cuidados preventivos. Outro fator a ser destacado é a diminuição de sudorese que resulta em uma parede fina e ressecada, facilitando rachaduras, perda da sensibilidade e atrofia muscular. Dessa forma, surgem calosidades, microfraturas e, conseqüentemente, as úlceras (CUBAS et al., 2013).

As úlceras diabéticas podem ser neuropáticas, vasculares e mistas. As úlceras neuropáticas ocorrem em áreas de distribuição do peso e do atrito, especialmente sob as epífises

distais do metatarso. Brasileiro ([BRASILEIRO et al., 2005](#)) divide as neuropatias em três classes: motora, caracterizada pela alteração da arquitetura do pé, deslocando os sítios de pressão plantar e por alterações do colágeno, queratina e coxim adiposo; autonômica, na qual há disfunção simpática, resultando em redução da sudorese e alteração da microcirculação; e serial, a mais comum, na qual se observa perda da sensação protetora de pressão, calor e propriocepção, de modo que traumas menores repetitivos e, até mesmo, danos maiores, não são percebidos pelos pacientes.

Também é possível que tanto a neuropatia quanto a vasculopatia contribuam para o desenvolvimento de lesões no pé. Esta forma mista dá-se o nome de neuroisquêmica. Assim, para o sucesso do tratamento da úlcera, torna-se necessário a determinação do fator etiológico.

Úlcera no pé e subsequente infecção são as principais complicações do DM. Sem o diagnóstico e tratamento adequados, a amputação é iminente. Alguns fatores, como a idade, possuem relevância e podem aumentar a probabilidade de amputação ([DUNCAN et al., 2017](#)).

Amputações nas pessoas com DM são precedidas de úlceras caracterizadas por lesões cutâneas com perda do epitélio, as quais se estendem até a derme ou a atravessam e chegam aos tecidos mais profundos, podendo envolver músculos e ossos. Em um paciente com úlcera no pé, a infecção das partes moles circundantes ao osso penetra-o por continuidade. Com o envolvimento do compartimento medular, a infecção do osso e da medula, desencadeando a osteomielite, cujo diagnóstico em um paciente diabético com infecção no pé é bastante difícil. Feridas com infecção têm seu processo de cicatrização retardado, devido a presença de agentes patógenos, os quais competem com as células por nutrientes e oxigênio ([DUNYACH-REMY et al., 2016](#)).

2.3 Angiogênese

Dois mecanismos estão intimamente relacionados à implementação da rede vascular de seres vivos: a vasculogênese e a angiogênese. A vasculogênese se refere à especialização *in situ*, na qual angioblastos se diferenciam em células endoteliais, formando as redes vasculares e dando origem ao coração e ao primeiro plexo vascular primitivo dentro do embrião e nas membranas circundantes, como a circulação do saco vitelínico ([WANG et al., 2025](#); [PATAN, 2004](#)). Por outro lado, a angiogênese é responsável pela remodelação e expansão desta rede. Ela consiste no processo de formação de novos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes.

Esse processo é essencial para o desenvolvimento embrionário e para a reparação de tecidos em adultos ([LA MENDOLA; TRINCAVELLI; MARTINI, 2022](#)). Sua importância é crucial para reprodução, desenvolvimento de órgãos, cicatrização de feridas e reparos

teciduais. Contudo, ela também pode fazer parte de doenças como o câncer, o qual a angiogênese possui um importante papel na disseminação do tumor, bem como na formação de metástases (FALLAH et al., 2019; ZARYCHTA; RUSZKOWSKA-CIASTEK, 2022).

O início da angiogênese - o chamado interruptor angiogênico - é o ponto no desenvolvimento do tumor em que os fatores pró-angiogênicos superam os fatores antiangiogênicos e um crescimento tumoral progressivo é iniciado (BIELENBERG; ZETTER, 2015; HEER; JALVING; HARRIS, 2020). A mudança angiogênica é desencadeada por mutações genéticas de células tumorais, resultando em aumento da proliferação e hipóxia ou na expressão de fatores pró-angiogênicos, ou por inflamação associada ao tumor e recrutamento de células imunes (KOUTRAS; KOTOULA; FOUNTZILAS, 2015; LUGANO; RAMACHANDRAN; DIMBERG, 2020).

A angiogênese é regulada por uma série de fatores pró e antiangiogênicos que atuam em conjunto para manter o equilíbrio entre a formação e a obliteração dos vasos sanguíneos. O processo é constituído por três fases: a migração das células endoteliais, a proliferação das células endoteliais em túbulos vasculares e a separação dos novos vasos sanguíneos formados que se tornam interconectados ao sistema circulatório. Os fatores de crescimento VEGF (*vascular endothelial growth factor* - do inglês, fator de crescimento endotelial vascular) e bFGF (*basic fibroblast growth factor* - do inglês, fator de crescimento fibroblástico básico) estão associados com as três etapas, bem como a prevenção da apoptose da célula endotelial (ELSHABRAWY et al., 2015).

O VEGF é um importante regulador da angiogênese. Por meio dele que são reguladas a formação e a ramificação de novos vasos, além de promover crescimento tumoral e facilitar a metástase (ZHAO; ADJEI, 2015). Existem, também, outras moléculas na família do VEGF. O VEGF é também chamado de VEGF-A e está relacionado à angiogênese fisiológica e tumoral; o VEGF-B é associado à vasculogênese e à ativação de enzimas nas células endoteliais; o VEGF-C participa dos processos de linfangiogênese e angiogênese tumoral; o VEGF-D estimula a angiogênese; o VEGF-E está relacionado à mitose da célula endotelial e também à angiogênese. Há também os receptores de VEGF (VEGFR): VEGFR-1, VEGFR-2 e VEGFR-3. Esses receptores são expressos em células endoteliais e em algumas células neoplásicas (SHAHI; PINEDA, 2008).

A angiogênese tem sido estudada em diferentes contextos clínicos, como no câncer, na cicatrização de feridas e na retinopatia diabética. Em cada um desses contextos, a angiogênese desempenha um papel importante na patogênese da doença e pode ser alvo de terapias específicas.

2.4 Uso de Constituintes do Látex no Reparo Tecidual

O látex natural é um líquido esbranquiçado de aspecto leitoso produzido pelo caule da seringueira *Hevea brasiliensis*. Ele possui propriedades angiogênicas e de regeneração tecidual, além de formação de matriz extracelular, comprovada em várias espécies e em diferentes estudos do organismo (ZIMMERMANN; RAISER et al., 2007).

O primeiro trabalho utilizando este material na reconstrução de defeitos experimentais no esôfago de cães demonstrou influência da prótese na neoformação tecidual, sugerindo a possibilidade do seu uso como substituto ou promotor da formação de órgãos e tecidos (PAULO; SILVA; AUGUSTO, 2005). Os autores desenvolveram uma biomembrana de látex (BML) no Laboratório de Neuroquímica do Departamento de Bioquímica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

A BML, feita a partir do látex de borracha, processado através de uma técnica de vulcanização diferente da convencional (MRUE, 1996; MRUE et al., 2004). É composta de um sistema complexo de partículas de borracha e partículas não emborrachadas dispersas em uma fase aquosa de citosol (PERES et al., 2006). A biomembrana é fina, elástica e possui microporos, assemelhando-se a uma pele humana, apresentando alta biocompatibilidade e baixa alergenicidade (PINHO; CHAHUD et al., 2018).

Após os resultados obtido por Mrué (MRUE, 1996), o látex tem sido usado por várias áreas da medicina por ser um material simples e de fácil manuseio. Na literatura há diversos estudos na aplicação do látex como implante em vários tecidos, a maioria apresentando resultados satisfatórios. Mrué (MRUE et al., 2004) também realizou um estudo cujos resultados indicaram a biocompatibilidade da BML.

Paulo et al. (PAULO; SILVA; AUGUSTO, 2005) compararam o implante de membrana de látex da seringueira sem e com polilisina 0,1% e tela de marlex na reparação de defeitos abdominais iatrogênicos em ratos. Em outro trabalho, Ferreira (2007) também avaliou o efeito da membrana de látex no reparo do defeito da parede abdominal de ratos. Ambos constataram que a biomembrana permite a regeneração tecidual.

Zimmerman et al. (ZIMMERMANN; RAISER et al., 2007) testaram a biocompatibilidade e a resistência de três membranas derivadas de látex com diferentes formulações. Neste trabalho foi observado que a membrana atua como um implante temporário que induz reação tecidual de grau variável, sendo este novo tecido o responsável pela reparação definitiva no local de implantação. Em Brandão et al. (BRANDÃO et al., 2007), foi proposto um novo modelo de prótese vascular microperfurada, onde o látex demonstrou qualidades estruturais (adaptabilidade, elasticidade, impermeabilidade e possibilidade de sutura) satisfatórias como substituto vascular.

Outra contribuição substancial da aplicação do látex na medicina foi o dispositivo para controle do fluxo esofágico proposto por Rodrigues (SIQUEIRA RODRIGUES FLEURY

ROSA, 2008). Neste estudo, o dispositivo é posicionado no esôfago, diminuindo o raio deste. Consequentemente, também serão reduzidos a velocidade e o fluxo com que o alimento é consumido. Os resultados obtidos sugerem que o método proposto é uma nova possibilidade de tratamento da obesidade, tanto de animais quanto de humanos.

Em um estudo mais recente, Zimmermann et al. (ZIMMERMANN; MENDES et al., 2018) analisou o tipo de reação tecidual e os possíveis mecanismos de angiogênese desencadeados pelo implante de uma membrana de látex natural em bovinos. Foram utilizados seis bovinos da raça Nelore, submetidos ao implante subcutâneo experimental de três fragmentos de membranas de látex natural. Deste modo, os autores coletaram amostras de tecido para avaliações histológicas, ultraestruturais por microscopia eletrônica de varredura e imunoistoquímicas com anticorpos antimarcaador de macrófagos (MAC), CYR 61 e VEGF. Os resultados obtidos sugerem que o implante de látex promove incremento da resposta inflamatória, principalmente na fase inicial do processo em bovinos, e estimula a angiogênese, de maneira significativa, na fase inicial, de forma independente de VEGF e CYR 61.

Na Oftalmologia, Pinho et al. (PINHO; SOUSA et al., 2004) obtiveram êxito ao utilizar a biomembrana de látex no processo de reparo da conjuntiva ocular, onde a BML favoreceu a cicatrização conjuntival e a neoangiogênese. Outro estudo realizado pela mesma equipe visou estudar o uso da biomembrana de látex e o transplante conjuntival autólogo na cicatrização conjuntival em coelhos. Os autores relataram que, apesar de apresentar uma cicatrização mais lenta, a biomembrana de látex se mostrou tão eficaz quanto o auto enxerto conjuntival na reconstrução da superfície ocular após três semanas de cicatrização pós-operatória (PINHO; CHAHUD et al., 2018).

É inegável que a aplicação da BML trouxe inúmeras contribuições para a Medicina. Diversos estudos que utilizaram este material como implante em diferentes tecidos têm demonstrado resultados satisfatórios, motivando a busca de novas pesquisas, em diferentes tecidos de diversas espécies.

2.5 Fração FrHBI

A característica indutora de angiogênese do látex é extensamente pesquisada pela comunidade científica. Todavia, ainda que esta propriedade tenha sido plenamente atribuída às suas proteínas, o mecanismo de ação ainda não está devidamente comprovado (ZIMMERMANN; MENDES et al., 2018).

Em seu trabalho, Mendonça (MENDONÇA, 2008) isolou e as proteínas do látex e atribuiu à fração 1, ou FrHBI, a maior atividade angiogênica, atuando diretamente sobre o aumento da permeabilidade vascular, proliferação de vasos sanguíneos, diminuição do tempo de cicatrização e indução da fase de proliferação celular.

Essa fração tem se mostrado biocompatíveis, aumenta a atividade angiogênica e estimula a formação óssea, apresentando grande potencial para aplicação clínica (PAINI et al., 2020). Kotake et al. (KOTAKE et al., 2018) investigaram a associação da proteína com diferentes enxertos ósseos na reparação de defeitos ósseos críticos em calvária de ratos *Wistar* e concluíram que esta combinação aumenta a neoformação óssea, porém, em relação ao autoenxerto e ao aloenxerto, essa diferença não foi observada.

2.6 Fotobioestimulação

Fotobioestimulação pode ser descrita como o uso intencional de LASER ou luz de LED no espectro visível ou próximo ao infravermelho como tratamento médico para tecidos biológicos vivos (OLIVEIRA, M. F. et al., 2022).

Estudos científicos vêm consolidando o uso de LASER e LEDs de baixa potência na medicina, especialmente em áreas fisioterápica, dermatológica e odontológica, devido à sua capacidade em estimular o processo de proliferação celular *in vivo*. Recentemente, a aplicação de FBE se tornou importante no tratamento de ferimentos e lesões osteocondrais pelo aumento significativo da produção de colágeno e o tratamento através da foto-quimioterapia de várias doenças graves, inclusive o câncer (ALBERTO et al., 2016).

Dependendo da cor utilizada, pode-se obter resultados distintos. A luz vermelha (660 nm) tem ação cicatrizante e anti-inflamatória além de auxiliar na multiplicação celular. O LED possui menor intensidade de feixe de luz do que o LASER, uma vez que suas células mantêm uma boa interação com a luz incoerente. Por outro lado, o LED de cor azul (470 nm) apresenta forte ação bactericida, produzindo a fotoinativação da bactéria *Propionibacterium acnes*, por meio de um processo denominado stress oxidativo - ação do oxigênio remover elétrons das camadas externas das moléculas que formam a membrana citoplasmática da bactéria (ALBERTO et al., 2016).

A FBE também tem sido extensivamente utilizada na Odontologia. Dompe et al. (DOMPE et al., 2020) enumeram diversos usos de FBE na Odontologia, como na redução de dor após a colocação de aparelhos ortodônticos, além de melhorar a osseointegração, a deposição de colágeno e proporcionar remodelação óssea mais rápida. Os autores também relatam vantagens no uso da FBE na medicina oral, em situações clínicas como estomatite aftosa recorrente, infecções por herpes, mucosite e síndrome da boca ardente. Em terapias assistidas por cirurgia, como a colocação de implantes e mini-implantes, demonstrou-se auxiliar na estabilidade do implante (MATYS et al., 2019), reduzindo o tempo de cicatrização e o inchaço, contribuindo para a melhoria do conforto pós-operatório (AMORIM et al., 2006).

Apesar de já existir há muito tempo, a técnica de FBE com a utilização de LED na medicina é recente e desperta interesse na comunidade científica, pois apresenta vantagens em relação ao LASER, como baixo custo, fácil manuseio e longa vida útil dos dispositivos.

2.7 Fotobioestimulação e Sua Relação com a Angiogênese

A FBE possui propriedades únicas que podem influenciar ações biológicas sob certas condições (KARU et al., 1984). Recentemente, a FBE tem sido usado para muitas aplicações, inclusive como ferramentas espectroscópicas e de diagnóstico, e como um tratamento médico (HEISKANEN; HAMBLIN, 2018; EL-HUSSEIN; MARZOUK; HARITH, 2015). Por exemplo, FBE é reconhecida como uma alternativa efetiva de baixo custo no tratamento de úlceras de DPRD quando comparada com métodos tradicionais, os quais utilizam ataduras (MENDES-COSTA et al., 2020). A fotobiomodulação aplica luz natural ou artificial diretamente na ferida e desde então tem sido considerada um forte trunfo na reparação tecidual, aumentando a circulação local, a divisão celular e a síntese de colágeno, além de aumentar a síntese de matriz extracelular e ação anti-inflamatória (VITORIANO et al., 2019)

Atualmente, de uma maneira geral, as pesquisas se concentram no efeito da luz de diferentes comprimentos de onda, na potência e nas densidades de energia na regeneração de tecidos, perfusão sanguínea, cicatrização, propriedades anti-inflamatórias, angiogênese e terapia da dor (WINTER et al., 2018). Embora o nível de evidência dos estudos varie até certo ponto, há um amplo consenso na literatura de que o uso terapêutico da luz pode auxiliar no tratamento de inúmeras doenças.

Winter et al. (WINTER et al., 2018) realizaram dois ensaios clínicos: um utilizando cultura de células *in vitro* e outro em modelo de embriões de galinha, o qual revelou que a luz vermelha induziu a formação de redes de células endoteliais, um pré-requisito para o processo de angiogênese.

Buzzá et al. (BUZZÁ et al., 2018) estudaram o uso do LASER em embriões de galinhas. Seus experimentos mostraram que doses mais baixas administradas intermitentemente por 24 horas promovem maior eficiência no desenvolvimento do embrião e a taxa de sobrevivência do embrião foi superior a 75%.

El-Hussein et al. (EL-HUSSEIN; HAMBLIN et al., 2021), por outro lado, sugerem que a exposição ao laser pode induzir alterações no desenvolvimento embrionário ao utilizar irradiação contínua nos dois primeiros dias.

2.8 Associação do Látex com a Fotoestimulação para Promover Angiogênese

Nunes et al. (NUNES et al., 2016) desenvolveram um sistema para induzir regeneração de úlceras de DPRD. Este método conta com as propriedades regenerativas de seus dois componentes: uma palmilha com uma folha de látex natural e um dispositivo que contém

uma matriz de diodos emissores de luz com comprimento de onda de 635 nm. Os autores relatam que o tratamento proposto é capaz de acelerar a cicatrização comparado ao método tradicional.

Este estudo levou ao desenvolvimento do Equipamento Rapha® na Universidade de Brasília, almejando o baixo custo e a facilidade tanto no transporte quanto no manuseio. Por se tratar de uma tecnologia totalmente nacional, ele possui baixo custo e, consequentemente, alta acessibilidade. Desta forma, torna-se mais ágil e diligente o atendimento ao paciente, além de prospectar e facilitar o processo de incorporação à rede pública.

Rosa et al. (ROSA, S. S. R. F.; ROSA, M. F. F.; MARQUES et al., 2019) analisaram os efeitos deste tratamento na cicatrização de úlceras neuropáticas associadas às DPRD. Foi realizado um ensaio clínico randomizado, controlado e duplo-cego. Neste estudo, o tratamento em questão se mostrou bastante eficaz, ainda quando autoaplicado no domicílio do paciente.

Devido ao alto potencial terapêutico desta associação, um estudo foi realizado para avaliar alterações físicoquímicas nas BMLs após exposição à irradiação de LEDs e contato com solução salina (SANTANA et al., 2022). Concluiu-se que as biomembranas sofreram mudanças significativas em sua estrutura química após serem submetidas aos diferentes tipos de exposição e mantiveram suas propriedades de elasticidade e resistência à tração, bem como suas propriedades regenerativas.

2.9 Plataforma *Organ-on-a-Chip*

Para entender a formação e funcionamento de tecidos, bem como sua fisiopatologia, é fundamental estudar o comportamento das células e dos tecidos como partes de órgãos vivos, compostos de vários tipos de tecidos altamente dinâmicos e variáveis em termos de sua estrutura tridimensional, propriedades mecânicas e microambiente bioquímico (HUH; HAMILTON; INGBER, 2011).

Há, também, crescente interesse em encontrar alternativas aos testes em animais, pois, além de caros, demorados e eticamente questionáveis, dados de animais frequentemente falham em prever os resultados obtidos em ensaios clínicos em humanos (AKHTAR, 2015; CHELUVAPPA; SCOWEN; ERI, 2017).

Para preencher esta lacuna, advêm as plataformas OoC, projetadas com o intuito de mimetizar microambientes controlados para a manipulação e diferenciação de vários tipos de células a longo prazo. Esta abordagem permite novas possibilidades para recriar estruturas tridimensionais complexas e integrar pistas mecânicas dinâmicas cruciais, bem como sinais químicos em um ambiente *in vitro* (HUH; HAMILTON; INGBER, 2011).

O projeto do *hardware* destas plataformas é ditado pelo microambiente necessário

para funções celulares ideais, os parâmetros de monitoramento e a aplicação de pesquisa (NITSCHKE et al., 2022). Por sua vez, o projeto também determina o material a ser utilizado com sua técnica de fabricação associada e as opções de estimulação e detecção, bem como a disposição da interface.

Existem dois tipos de *design* de interface para os compartimentos de cultura de tecidos: de acesso fechado ou aberto. Compartimentos de cultura abertos oferecem acesso direto para semeadura, amostragem, dosagem e análise. Esse *layout* facilita parcialmente a interface ar-líquido para a pele e o intestino, a semeadura de agregados celulares maiores, como esferoides hepáticos e a estratificação da pele dérmica (BERTHIER et al., 2019). Os *layouts* fechados podem mimetizar melhor arquiteturas de órgãos 3D fechados e forças mecânicas, como fluxo e alongamento para tecidos intestinais, hepáticos e vasculares. No entanto, este *layout* complica a extração de amostras de células para análise (BHATIA; INGBER, 2014). O acesso ao compartimento de cultura de tecidos aberto ou fechado também afeta a necessidade de tubos e bombas para perfusão de fluidos.

A perfusão fluidica garante o fornecimento contínuo de nutrientes e a remoção de resíduos da cultura celular. Ela também fornece estímulos mecânicos, gerando estresse de cisalhamento laminar, pulsativo e intersticial ao longo do canal microfluídico, recriando, assim, ambientes de células vivas com gradientes bioquímicos e sinalização celular (ROTH-BAUER; ZIRATH; ERTL, 2018). Os métodos de perfusão podem ser ativos ou passivos, cada um com suas limitações inerentes ao manuseio de fluidos. Dispositivos que dependem de perfusão ativa são equipados com instrumentos extras (por exemplo, controles de pressão, sensores) e podem utilizar tanto tubos conectivos quanto material monolítico rígido, que podem afetar a cultura celular. Por outro lado, a perfusão passiva por gravidade não usa tubos e instrumentos extras, mas é de natureza transitória e propensa a variação de desempenho, devida a erro de fabricação, estresse induzido pelo uso, bolhas de ar aprisionadas etc (NITSCHKE et al., 2022).

Em anos recentes, desenvolvimento de dispositivos microfluídicos obtiveram êxito em replicar *in vitro* algumas das características mais relevantes encontradas em sistemas *in vivo*, afastando-se da experimentação animal em direção *in silico* e novas tecnologias de cultura de células (GONÇALVES et al., 2022).

Observa-se, então, que as plataformas *organ-on-a-chip* representam grande potencial para avançar nossa compreensão da fisiopatologia de doenças e melhorar a previsibilidade clínica de fármacos atuais ou em desenvolvimento.

2.10 Modelagem *in silico*

A modelagem *in silico* consiste na utilização de simulações computacionais para se obter a resposta de um sistema a um dado estímulo. Estas simulações são feitas com base em

modelos matemáticos previamente elaborados, de modo a representar um fenômeno natural ou um sistema utilizando variáveis e operações matemáticas para representar componentes e suas interrelações (PANAYIDOU et al., 2016).

Em todo o universo, relações matemáticas regem o comportamento de todos os seus elementos, desde um átomo até a maior das estrelas. Modelos matemáticos são de vital importância para descobrir e simplificar os fenômenos que nos cercam, sejam eles físicos, químicos ou biológicos. Este conhecimento é de grande valia para se avaliar como os elementos de um sistema interagem entre si, pois torna possível adaptar e aprimorar os processos que interagem com este sistema.

Assim, estes modelos podem ajudar a entender processos mais claramente e a fazer previsões sobre o seu comportamento. Atualmente, a tradução de fenômenos em termos matemáticos é um dos grandes desafios da Ciência. Em muitos casos, os modelos são representações aproximadas, usando-se hipóteses simplificadoras, fundamentais para evitar complexidade excessiva (ROSA, S. S. R. F.; SOUZA et al., 2013).

A modelagem matemática é um tópico importante em Sistemas de Controle. Esta área representa um conjunto de algoritmos que regem o comportamento de um determinado processo. A associação de um sistema de controle e um sistema a ser controlado possibilita um mecanismo para fornecer uma correção, isto é, um controlador é responsável pela estabilização de sistemas instáveis, redução de distúrbios etc (PIRES, 2013).

2.11 A Técnica *Bond Graph*

Desenvolvida por H. M. Paytner, em 1959, o método *Bond Graph* (BG) é uma representação gráfica de sistemas dinâmicos, pelo qual subsistemas, componentes ou elementos básicos interagem entre si por meio da troca de energia. BGs refletem a estrutura física de um sistema, uma vez que seus subsistemas, componentes e elementos são representados por vértices e suas interações energéticas por elos de energia (BORUTZKY, 2010). A natureza gráfica de BGs separa a estrutura do sistema de suas equações, tornando esta método ideal para a visualização das características essenciais do sistema (GAWTHROP; BEVAN, 2007). Deste modo, a técnica BG consegue representar diversos tipos de domínios físicos (mecânico, elétrico, pneumático, hidráulico etc) utilizando a mesma estrutura (SILVA et al., 2018).

As principais variáveis utilizadas são o esforço (e), o fluxo (f), o momento (p) e o deslocamento (q), sendo que cada ramo do gráfico pressupõe uma variável de esforço e de fluxo. Deste modo, pode-se observar a transmissão de potência entre os componentes do sistema, pois esta é obtida pela multiplicação entre esforço e fluxo. Dependendo do tipo de domínio do sistema (i.e. elétrico, mecânico, pneumático etc.), cada uma das variáveis possui uma relação constitutiva, a qual permite a obtenção de modelos matemáticos (ROSA, S. S. R. F.; SOUZA et al., 2013). Uma forma geral para a definição da potência se dá por:

$$P(t) = e(t).f(t) \quad (2.1)$$

A partir da equação 2.1, é possível obter uma equação geral para o momento $p(t)$:

$$p(t) = \int e(t) dt \quad (2.2)$$

Portanto, temos que:

$$e(t) = \frac{dp}{dt} = \dot{p} \quad (2.3)$$

De maneira análoga, também podemos relacionar o fluxo ao deslocamento:

$$q(t) = \int f(t) dt \quad (2.4)$$

$$f(t) = \frac{dq}{dt} = \dot{q} \quad (2.5)$$

A técnica BG representa graficamente a interação entre seus elementos por meio de elos, ilustrado na Figura 2. Na Figura 2a é apresentado um sistema com dois elementos, no qual a energia flui do elemento A para o B, apresentado pela semi-seta. O traço vertical indica o sentido do esforço, que flui de A para B e, conseqüentemente, o fluxo flui de B para A, como ilustrado na Figura 2b. Este direcionamento depende dos elementos do sistema e de como é atribuída a causalidade, tópico que será abordado adiante.

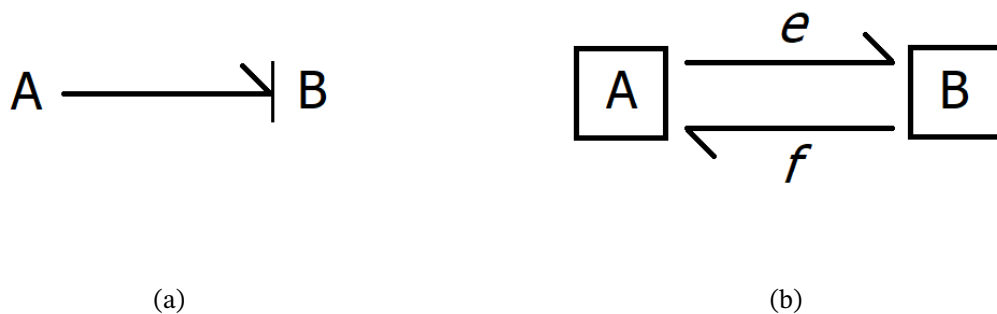


Figura 2 – Exemplo de uma representação em *Bond Graph*. Em (a), tem-se a ilustração de um elo ligando dois elementos, enquanto (b) indica as direções de fluxo e esforço. Fonte: próprio autor

Os elementos de um modelo BG são classificados de acordo com seu comportamento e função em um dado sistema:

2.11.1 Elementos Passivos

O elemento resistivo (R), assim como resistores elétricos e amortecedores mecânicos, dissipa energia. Sua relação com as variáveis de esforço e fluxo se dá pela igualdade:

$$e = R.f \quad (2.6)$$

O elemento capacitivo (C) corresponde a componentes armazenadores de energia, tais como capacitores e molas. A relação

$$e = q/C \quad (2.7)$$

associa o elemento tipo C com (e) e (q). O elemento inercial (I) também representa armazenamento de energia, como massa no domínio mecânico e o indutor no domínio elétrico. Sua relação com fluxo e momento se dá por

$$f = p/I. \quad (2.8)$$

A obtenção das equações de estados se dá pela associação destes elementos (OLIVEIRA, D.; ROSA, 2018).

2.11.2 Elementos Ativos

Uma fonte de esforço é um elemento o qual produz esforço independente do fluxo. Do mesmo modo, uma fonte de fluxo é um elemento que produz fluxo independentemente do esforço.

2.11.3 Elementos de Junção

A junção do tipo 0 é caracterizada pela igualdade dos esforços em todas as suas ligações, enquanto o somatório dos fluxos correspondentes é igual a zero. Ou seja, a junção do tipo 0 representa uma conexão em paralelo, na qual o esforço é o mesmo para todos os elementos, enquanto o fluxo é o somatório do fluxo em cada elemento. De maneira análoga, a junção do tipo 1 possui fluxos iguais em todas as suas ligações, enquanto o somatório dos esforços é igual a zero, isto é, a junção do tipo 1 representa uma ligação em série dos elementos. O transformador (TF) conserva a potência e transmite os fatores de potência com escalonamento definido pelo módulo do transformador. Pode representar um transformador elétrico ideal ou uma alavanca sem massa. Um girador (GY) estabelece uma relação entre fluxo para esforço e esforço para fluir e conserva a energia. Pode representar um giroscópio mecânico ou um motor elétrico de corrente contínua.

2.11.4 Causalidade

Antes de equacionar o sistema em questão, é necessário estabelecer as relações de causa-efeito entre cada elemento do modelo. As causalidades são classificadas em quatro categorias:

- **Portas com causalidade fixa:** São elementos que, devido à sua natureza, apresentam apenas uma representação de causalidade. Este grupo consiste nas fontes de esforço e fluxo.
- **Portas com causalidade preferencial:** Estes elementos podem apresentar dois tipos de causalidade: integral ou derivativa. A causalidade integral é comumente mais adotada devido a facilidade de computação numérica e também por conta da melhor interpretação do fenômeno físico pela condição inicial. Elementos que possuem essa qualidade são os armazenadores de energia: inerciais e capacitivos.
- **Portas com causalidade livre:** São elementos que têm sua causalidade assumida pelo esforço em decorrência do fluxo ou vice-versa. A causalidade é definida de acordo com a melhor escolha em relação aos outros elementos. Esta categoria representa os elementos resistivos.
- **Portas com causalidade restrita:** Em elementos multi-portas, como transformador e girador, há um sentido pré-definido para a saída do esforço e do fluxo de acordo com o sentido da entrada.

O uso destes elementos permite que sejam modelados diversos fenômenos físicos, químicos e biológicos, bem como transitar entre estes domínios. Ademais, esta abordagem possui a vantagem de sua causalidade poder ser determinada após o modelamento do sistema, além de sua estrutura já apresentar uma equação, mesmo que suas entradas e saídas ainda estejam a definir.

Modelos utilizando a técnica BG são usados para descrever trocas de energia em um sistema. Há uma abundância de exemplos do uso da técnica BG tanto na literatura quanto na indústria, especialmente na automotiva. No entanto, o uso desta técnica pode ser particularmente interessante para modelar sistemas fisiológicos, os quais frequentemente incluem diversos domínios de energia.

Existem diversos trabalhos aplicando BG em fisiologia. Linkens e Chen ([LINKENS; CHEN, 1995](#)) projetaram um controlador baseado em BG para anestesia muscular, enquanto Wojcik ([WOJCIK, 2003](#)) modelou a estrutura mucoesquelética. Rosa et al. ([ROSA, S. S. R. F.; SOUZA et al., 2013](#)) modelaram o processo de osteotomia realizado na tíbia humana. Os autores propuseram um sistema para a força de reação ao corte, de modo a determinar a resposta das diversas partes do osso à ação da serra. Em outro trabalho, estes pesquisadores

também propuseram um modelo que representasse o esôfago humano, bem como a utilização de um controlador de fluxo esofágico (ROSA, S. S. R. F.; ALTOÉ, 2013).

Em relação ao sistema cardiovascular, Diaz-Insua e Delgado (DIAZ-INSUA; DELGADO, 1996) utilizaram desta técnica para modelar um sistema de modo a integrar os aspectos hidráulico, mecânico e elétrico do sistema vascular. Por outro lado, Li, Slepian e Barth (LI; SLEPIAN; BARTH, 2020) modelaram o mesmo sistema interagindo com um dispositivo de suporte circulatório mecânico. Além destes, Pan et al. (PAN et al., 2018) desenvolveram um modelo BG do potencial de ação cardíaco para estudar seu comportamento a longo prazo.

Desta forma, esta técnica se mostra adequada para modelar a interação entre diferentes domínios energéticos presentes no sistema. Assim, estudos que empregaram a modelagem BG sugerem que esta apresenta potencial para o uso de análise pré-clínica.

2.12 Análises de Controle Usadas em *Bond Graph*

2.12.1 Representação em Espaço de Estados

Um sistema complexo pode ter várias entradas e saídas, podendo ser interrelacionadas de modo abstruso. Assim, torna-se essencial reduzir a complexidade das expressões matemáticas deste sistema, como também recorrer a computadores para realizar cálculos longos e complexos. Para isso a abordagem com representação no espaço de estados é mais adequada sob esse ponto de vista (OGATA, 2010).

Um sistema dinâmico pode ser descrito por equações diferenciais ordinárias em que o tempo é a variável independente. Usando-se notação matricial, uma equação diferencial de ordem n pode ser representada por uma equação matricial diferencial de primeira ordem. Se n elementos do vetor são um conjunto de variáveis de estado, então a equação matricial diferencial é chamada equação de estado (NISE, 2017).

O espaço de estados é representado por um conjunto de equações. A primeira, chamada equação de estado, é dada por 2.9, enquanto a segunda, chamada equação de saída, é dada por 2.10.

$$\dot{x}(t) = Ax(t) + Bu(t) \quad (2.9)$$

$$y(t) = Cx(t) + Du(t) \quad (2.10)$$

Em 2.9, $x(t)$ é o vetor n -dimensional de estado, $\dot{x}(t)$ é a derivada deste vetor, A é a matriz do sistema. B é a matriz de entrada e $u(t)$ é o vetor de entrada. Já em 2.10, $y(t)$ representa o vetor de saída, C é a matriz de saída e D é a matriz de transmissão direta.

A transformação de espaço de estados em função de transferência desempenha um papel essencial neste processo, o que nos permite traduzir as informações de forma mais apropriada para a análise no domínio da frequência. Aplicando a transformada de Laplace em 2.9 e 2.10 e admitindo condições iniciais nulas, temos:

$$sX(s) = AX(s) + BU(s) \quad (2.11)$$

$$Y(s) = CX(s) + DU(s) \quad (2.12)$$

Resolvendo para $X(s)$:

$$(sI - A)X(s) = BU(s) \quad (2.13)$$

e, portanto,

$$X(s) = (sI - A)^{-1}BU(s) \quad (2.14)$$

em que I é a matriz identidade.

Substituindo 2.14 em 2.12, resulta em

$$Y(s) = C(sI - A)^{-1}BU(s) + DU(s) = [C(sI - A)^{-1}B + D]U(s) \quad (2.15)$$

Assim, por se tratarem de valores escalares, podemos relacionar o vetor de saída $Y(s)$ com o vetor de entrada $U(s)$. Deste modo, obtemos a função de transferência:

$$G(s) = \frac{Y(s)}{U(s)} = C(sI - A)^{-1}B + D \quad (2.16)$$

$$G(s) = \frac{\begin{vmatrix} sI - A & B \\ C & D \end{vmatrix}}{sI - A} \quad (2.17)$$

2.12.2 Análise de Estabilidade

Um sistema é dito estável se toda entrada limitada gerar uma saída limitada. Analogamente, pode-se definir um sistema como instável como um sistema na qual alguma entrada limitada gera uma saída ilimitada. Fisicamente, um sistema instável, isto é, um sistema cuja resposta natural aumente indefinidamente, pode causar danos tanto ao sistema quanto às instalações ou mesmo pessoas adjacentes. De um ponto de vista gráfico, a instabilidade é

apresentada por transitórios que crescem sem limites. Assim, a resposta não tende a um valor em regime permanente.

Para determinar a estabilidade de um sistema, podemos observar os polos dele. Polos no semiplano esquerdo produzem respostas naturais de decaimento exponencial puro ou senoides amortecidas, os quais tendem a zero à medida que o tempo tende ao infinito. Isto significa que sistemas estáveis possuem funções de transferência em malha fechada com polos apenas no semiplano esquerdo. Um único polo no semiplano direito produzirá uma resposta exponencial crescentes, tornando o sistema instável.

Existem diversos métodos para se estabelecer a estabilidade de sistemas. Uma delas, o critério de estabilidade de Routh-Hurwitz, fornece essa informação sem a necessidade de calcular os polos do sistema em malha fechada. Este método permite averiguar quantos polos estão presentes no semiplano direito, embora não informe quais são. Este método será explicado com mais profundidade na seção 4.1.

2.12.3 Diagrama de Bode

O diagrama de Bode é uma forma de caracterizar um sistema no domínio da frequência. Ele é constituído por dois gráficos em escala logarítmica: um do módulo de uma função de transferência senoidal e outro do ângulo de fase, ambos em relação à frequência. A curva de magnitude é comumente traçada em decibéis (dB) enquanto a fase pode ser traçada em rad/s.

A principal vantagem desta abordagem é que a multiplicação dos módulos pode ser convertida em soma. Além disso, também existe um meio simples de esboçá-lo, baseado em aproximações assintóticas.

Pelo diagrama de Bode também é possível averiguar a estabilidade de um sistema. Se, em uma dada frequência, o ganho equivaler a 0 dB, enquanto nesta mesma frequência, o deslocamento de fase for -180° , o sistema será instável. Assim, podemos estabelecer as margens de fase e de ganho. A margem de fase é a distância entre a fase de uma frequência equivalente ao ganho de 0 dB até o deslocamento de fase de -180° . De modo análogo, a margem de ganho é a distância desde 0 dB até o ganho medido na frequência em que o deslocamento de fase é igual a -180° . Em termos gerais, margens de ganho e fase representam a distância entre pontos em que a instabilidade pode ocorrer. Quanto maior a distância, maior será a estabilidade de um sistema. Tipicamente, margens abaixo de 30° e 6 dB são consideradas de atenção em controle de sistemas.

3 Metodologia

O método padrão para se obter as relações matemáticas utilizando a técnica BG se dá em cinco passos:

- Definição de hipóteses simplificadoras;
- Obtenção de um modelo com base nos parâmetros dispostos na literatura;
- Desenho do Bond Graph;
- Extração das equações de estado do sistema; e
- Simulações.

Após a obtenção e validação do modelo, este será utilizado para a modelagem de um sistema mais complexo, envolvendo vários vasos.

3.1 Hipóteses Simplificadoras

Com o intuito de evitar complexidade excessiva, foram tidas as seguintes hipóteses simplificadoras:

- Considerado apenas o crescimento de um vaso a partir de outro pré-existente;
- Não há ruídos no sistema;
- Desconsiderados efeitos de outros órgãos;
- Vasos sanguíneos considerados cilíndricos;
- Sangue é um fluido incompressível; e
- Sangue é considerado um fluido newtoniano.

3.2 Construção do Modelo *Bond Graph* de um Vaso Sanguíneo

O sistema vascular é formado por diferentes tipos de vasos sanguíneos, como artérias, capilares e veias. Uma rede de vasos pode ser construída conectando diferentes segmentos de vasos em série (TSITLIK et al., 1992). No entanto, um modelo realista da rede vascular pode

ser extremamente complexo devido ao grande número de vasos e à acentuada variabilidade anatômica entre pacientes.

Conforme proposto por outros autores (HELDT et al., 2002; DIAZ-INSUA; DELGADO, 1996), um segmento de um vaso é modelado neste trabalho por suas propriedades capacitivas, resistivas e inerciais. O modelo é composto por uma capacitância paralela, uma resistência e uma inércia em série, que podem ser representadas diretamente em um modelo de Bond Graph, conforme ilustrado na Figura 3. Com base neste modelo, consideremos um vaso do qual será gerado um novo. Pode-se representar esse novo vaso por meio do BG apresentado na Figura 4. Para modelar o sistema após angiogênese, é importante que cada elo seja numerado, pois serão usados para os cálculos valores de esforço e fluxo de cada elo, assim, permitindo diferenciá-los sem dificuldades. Deste modo, temos o sistema apresentado na Figura 5.

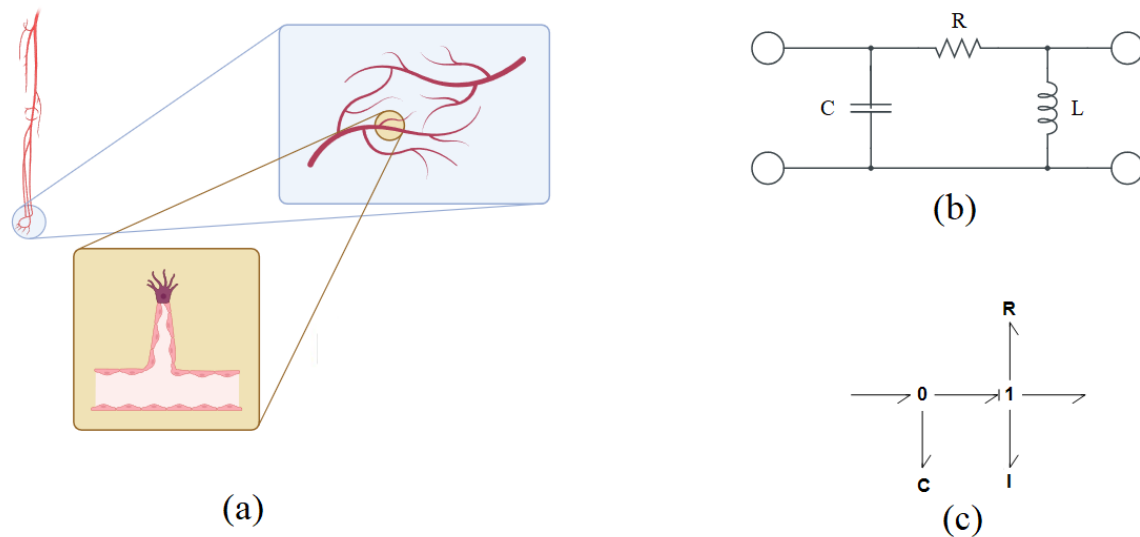


Figura 3 – (a) Esquemático do processo de angiogênese de um vaso localizado nos membros inferiores (criado com BioRender®); (b) modelo análogo elétrico de um segmento de vaso e; (c) modelo *Bond Graph* de um segmento de vaso. Fonte: próprio autor (criado com 20-sim®)

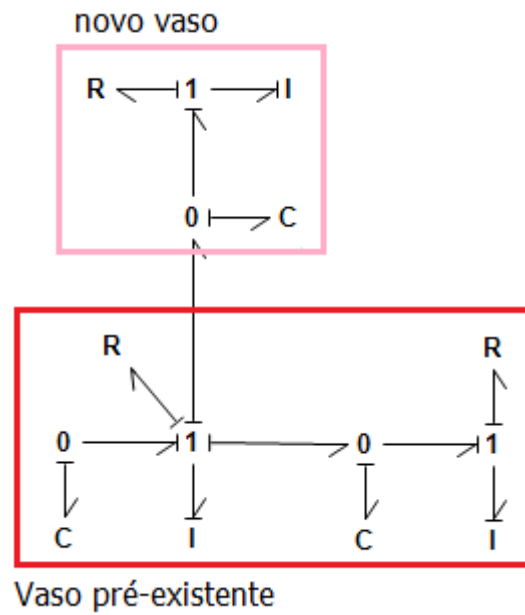


Figura 4 – Modelo *Bond Graph* de um vaso após a angiogênese. Neste modelo, o vaso pré-existente é formado por dois segmentos e gera um novo vaso, representado por segmento. Fonte: próprio autor

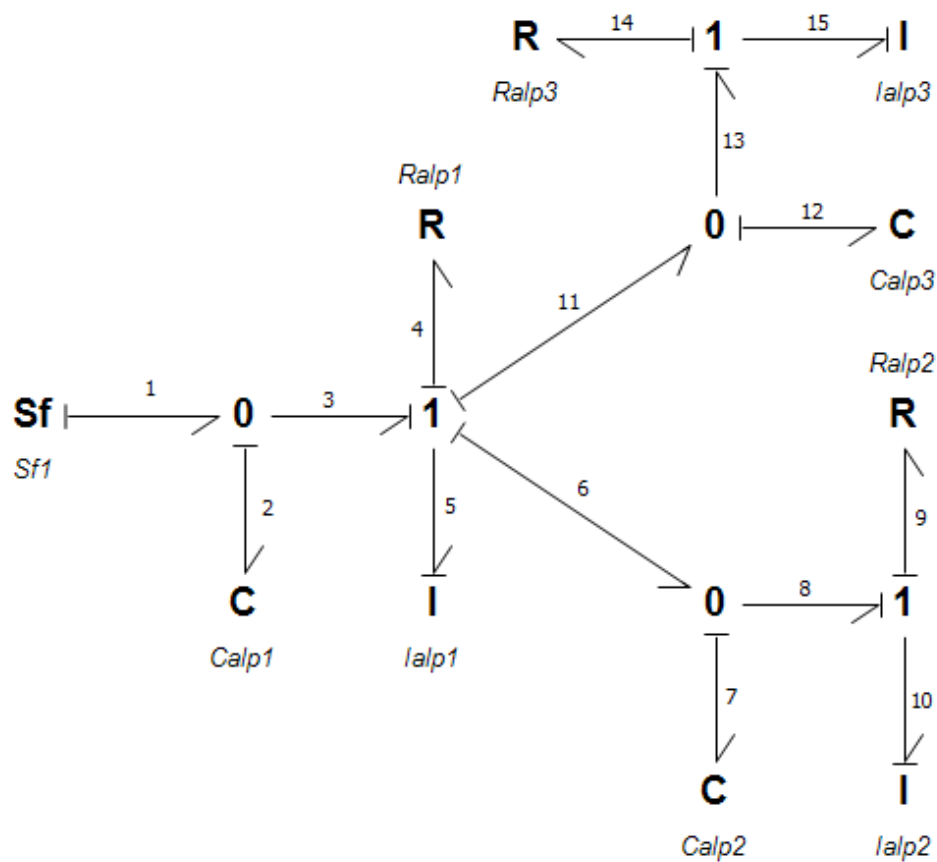


Figura 5 – Modelo *Bond Graph* de um vaso com cada elo numerado. Fonte: próprio autor

Neste sistema, há seis elementos armazenadores: C_{alp1} , L_{alp1} , C_{alp2} , L_{alp2} , C_{alp3} e L_{alp3} .

Isto significa que o sistema contém seis variáveis de estado: q_2 , p_5 , q_7 , p_{10} , q_{12} e p_{15} . Com estas definições, podemos realizar a modelagem em duas etapas. A partir deste ponto será adotada a seguinte notação: X_y , no qual X é o tipo do elemento (resistivo, capacitivo etc) e y se refere a qual elo este elemento está ligado. Por exemplo, R_9 se refere ao elemento resistivo ligado ao elo 9, que possui valor igual a R_{alp2} .

A primeira etapa é identificar o que os elementos fornecem ao sistema. Começemos com a fonte de fluxo Sf_1 , responsável por fornecer para o sistema o fluxo f_1 , que corresponde à taxa de fluxo volumétrico $Q(t)$:

$$f_1 = Q(t) \quad (3.1)$$

Em seguida, continuamos com os elementos armazenadores. Os elementos capacitivos $C_{2,7,12}$ fornecem, respectivamente, esforços, dados por:

$$e_2 = \frac{q_2}{C_{alp1}}, \quad (3.2)$$

$$e_7 = \frac{q_7}{C_{alp2}}, \quad (3.3)$$

$$e_{12} = \frac{q_{12}}{C_{alp3}} \quad (3.4)$$

De maneira análoga, os elementos inerciais $I_{5,10,15}$ fornecem, respectivamente, os fluxos:

$$f_5 = \frac{p_5}{L_{alp1}}, \quad (3.5)$$

$$f_{10} = \frac{p_{10}}{L_{alp2}}, \quad (3.6)$$

$$f_{15} = \frac{p_{15}}{L_{alp3}} \quad (3.7)$$

Por fim, identificamos o que os elementos resistivos fornecem ao sistema. Começamos com R_4 , que fornece o esforço e_4 . Utilizando a equação 2.6, temos que:

$$e_4 = R_{alp1} \cdot f_4 \quad (3.8)$$

Por se tratar de uma junção do tipo 1, os fluxos de todos os elos são iguais e, portanto, $f_4 = f_5$. Assim, podemos reescrever a equação 3.8 como:

$$e_4 = R_{alp1} \cdot f_5 \quad (3.9)$$

Utilizando o valor de f_5 em 3.5, temos que

$$e_4 = \frac{R_{alp1}}{L_{alp1}} \cdot p_5 \quad (3.10)$$

R_9 também fornece esforço, cuja equação se dá por:

$$e_9 = R_{alp2} \cdot f_9 \quad (3.11)$$

Contudo, $f_9 = f_{10}$, então:

$$e_9 = R_{alp2} \cdot f_{10} \quad (3.12)$$

Utilizando 3.6 em 3.12:

$$e_9 = \frac{R_{alp2}}{L_{alp2}} \cdot p_{10} \quad (3.13)$$

Para terminar a primeira etapa, resta R_{14} , o qual também fornece esforço ao sistema, que se dá por:

$$e_{14} = R_{alp3} \cdot f_{14} \quad (3.14)$$

Como, $f_{14} = f_{15}$, então:

$$e_{14} = R_{alp3} \cdot f_{15} \quad (3.15)$$

Substituindo 3.7 em 3.15:

$$e_{14} = \frac{R_{alp3}}{L_{alp3}} \cdot p_{15} \quad (3.16)$$

Na segunda etapa, identificamos o que os elementos armazenadores integralmente causais recebem do sistema. As direções de fluxo e esforço sempre são opostas em cada elo, i. e., um elemento que fornece esforço ao sistema irá receber fluxo e vice-versa. Assim, temos que C_2 recebe o fluxo f_2 , que representa o estado $\dot{q}_2$:

$$\dot{p}_2 = f_2 \quad (3.17)$$

Por se tratar de uma junção tipo 0, então o somatório dos fluxos que entram é igual ao somatório dos que saem da junção. Assim, temos que:

$$\dot{p}_2 = f_1 - f_3 \quad (3.18)$$

Não há valor para f_3 , porém, como está ligado a uma junção do tipo 1, podemos substituir em 3.18:

$$\dot{p}_2 = f_1 - f_5 \quad (3.19)$$

Substituindo 3.1 e 3.5 em 3.19, temos:

$$\dot{p}_2 = Q(t) - \frac{1}{L_{alp1}} \cdot p_5 \quad (3.20)$$

I_5 recebe o esforço e_5 do sistema, que corresponde ao estado:

$$\dot{p}_5 = e_5 \quad (3.21)$$

e_5 pode ser escrito como o somatório dos outros esforços na mesma junção, resultando em:

$$\dot{p}_5 = e_3 - e_4 - e_6 - e_{11} \quad (3.22)$$

Como $e_3 = e_2$, $e_6 = e_7$ e $e_{11} = e_{12}$, tem-se que:

$$\dot{p}_5 = e_2 - e_4 - e_7 - e_{12} \quad (3.23)$$

Utilizando 3.2, 3.3, 3.4 e 3.10 em 3.23:

$$\dot{p}_5 = \frac{1}{C_{alp1}} \cdot q_2 - \frac{R_{alp1}}{L_{alp1}} \cdot p_5 - \frac{1}{C_{alp2}} \cdot q_7 - \frac{1}{C_{alp3}} \cdot q_{12} \quad (3.24)$$

C_7 recebe o fluxo f_7 do sistema, que representa o estado:

$$\dot{q}_7 = f_7 \quad (3.25)$$

O somatório dos fluxos na junção 0 é igual a zero e, portanto, temos que:

$$\dot{q}_7 = f_7 = f_6 - f_8 \quad (3.26)$$

Tanto f_6 quanto f_8 estão ligados a uma junção do tipo 1, podemos igualar $f_6 = f_5$ e $f_8 = f_{10}$. Deste modo, podemos substituir em 3.26:

$$\dot{q}_7 = f_5 - f_{10} \quad (3.27)$$

Substituindo 3.5 e 3.6 em 3.27, temos:

$$\dot{q}_7 = \frac{1}{L_{alp1}} \cdot p_5 - \frac{1}{L_{alp2}} \cdot p_{10} \quad (3.28)$$

I_{10} recebe o esforço e_{10} do sistema, que corresponde ao estado:

$$\dot{p}_{10} = e_{10} \quad (3.29)$$

e_{10} pode ser escrito como o somatório dos outros esforços na mesma junção, resultando em:

$$\dot{p}_{10} = e_8 - e_9 \quad (3.30)$$

Por se tratar de uma junção do tipo 0, $e_8 = e_7$, tem-se que:

$$\dot{p}_{10} = e_7 - e_9 \quad (3.31)$$

Utilizando 3.3 e 3.13:

$$\dot{p}_{10} = \frac{1}{C_{alp2}} \cdot q_7 - \frac{R_{alp2}}{L_{alp2}} \cdot p_{10} \quad (3.32)$$

C_{12} recebe o fluxo f_{12} do sistema, representando o estado:

$$\dot{q}_{12} = f_{12} \quad (3.33)$$

Em uma junção tipo 0, o somatório dos fluxos é igual a zero e, portanto:

$$\dot{q}_{12} = f_{12} = f_{11} - f_{13} \quad (3.34)$$

Como $f_{11} = f_5$ e $f_{13} = f_{15}$:

$$\dot{q}_{12} = f_5 - f_{15} \quad (3.35)$$

Substituindo 3.5 e 3.7 em 3.35:

$$\dot{q}_{12} = \frac{1}{L_{alp1}} \cdot p_5 - \frac{1}{L_{alp3}} \cdot p_{15} \quad (3.36)$$

I_{15} recebe o esforço e_{15} do sistema:

$$\dot{p}_{15} = e_{15} \quad (3.37)$$

e_{15} pode ser escrito como o somatório dos outros esforços na mesma junção, resultando em:

$$\dot{p}_{15} = e_{13} - e_{14} \quad (3.38)$$

Por se tratar de uma junção do tipo 0, $e_{13} = e_{12}$, tem-se que:

$$\dot{p}_{15} = e_{12} - e_{14} \quad (3.39)$$

Utilizando 3.4 e 3.16:

$$\dot{p}_{15} = \frac{1}{C_{alp3}} \cdot q_{12} - \frac{R_{alp3}}{L_{alp3}} \cdot p_{15} \quad (3.40)$$

A última etapa consiste em utilizar as equações encontradas para estruturar a matriz de estados. A representação em espaço de estados do sistema $\in R^6$ é dada pelas equações 2.9 e 2.10.

A função de transferência relaciona a saída do sistema com sua entrada e é dada por $G(s) = \frac{Y(s)}{Sf(s)}$. Esta representação nos permite observar a influência dos parâmetros na resposta transiente e em regime permanente.

Utilizando as equações 2.16 e 2.17, com valores de

$$A = \begin{bmatrix} 0 & -\frac{1}{L_{alp1}} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{1}{C_{alp1}} & -\frac{R_{alp1}}{L_{alp1}} & \frac{1}{C_{alp2}} & 0 & \frac{1}{C_{alp3}} & 0 \\ 0 & \frac{1}{L_{alp1}} & 0 & -\frac{1}{L_{alp2}} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{C_{alp2}} & -\frac{R_{alp2}}{L_{alp2}} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{L_{alp1}} & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{L_{alp3}} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{C_{alp3}} & -\frac{R_{alp3}}{L_{alp3}} \end{bmatrix}, \quad (3.41)$$

$$B = \begin{bmatrix} Q \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}, \quad (3.42)$$

$$C = [c_1 \quad c_2 \quad c_3 \quad c_4 \quad c_5 \quad c_6], \quad (3.43)$$

e considerando a matriz D nula, podemos obter a função de transferência. Os parâmetros c_{1-6} podem assumir valores nulos ou unitários, a depender do estado do qual se deseja observar. Deste modo, de modo a simplificar a função de transferência, podemos igualar a zero os valores dos estados que não serão observados. Assim, teremos que

$$C = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 1 \end{bmatrix}, \quad (3.44)$$

e, assim, chegamos à função de transferência

$$G(s) = \frac{N(s)}{D(s)}, \quad (3.45)$$

na qual

$$N(s) = (C_{alp3} \cdot L_{alp2} \cdot L_{alp3} \cdot c_4 + C_{alp2} \cdot L_{alp2} \cdot L_{alp3} \cdot c_6) \cdot s^2 + (C_{alp3} \cdot L_{alp2} \cdot R_{alp3} \cdot c_4 + C_{alp2} \cdot R_{alp2} \cdot L_{alp3} \cdot c_6) \cdot s + (L_{alp2} \cdot c_4 + L_{alp3} \cdot c_6), \quad (3.46)$$

$$\begin{aligned} D(s) = & (C_{alp1} \cdot C_{alp2} \cdot C_{alp3} \cdot L_{alp1} \cdot L_{alp2} \cdot L_{alp3}) \cdot s^6 + \\ & (C_{alp1} \cdot C_{alp2} \cdot C_{alp3} \cdot L_{alp1} \cdot L_{alp2} \cdot R_{alp3} + C_{alp1} \cdot C_{alp2} \cdot C_{alp3} \cdot L_{alp1} \cdot R_{alp2} \cdot L_{alp3} + \\ & + C_{alp1} \cdot C_{alp2} \cdot C_{alp3} \cdot R_{alp1} \cdot L_{alp2} \cdot L_{alp3}) \cdot s^5 + \\ & (C_{alp1} \cdot C_{alp2} \cdot L_{alp1} \cdot L_{alp2} + C_{alp1} \cdot C_{alp3} \cdot L_{alp1} \cdot L_{alp3} + C_{alp2} \cdot C_{alp3} \cdot L_{alp2} \cdot L_{alp3} + \\ & C_{alp1} \cdot C_{alp2} \cdot C_{alp3} \cdot L_{alp1} \cdot R_{alp2} \cdot R_{alp3} + C_{alp1} \cdot C_{alp2} \cdot C_{alp3} \cdot R_{alp1} \cdot L_{alp2} \cdot R_{alp3} + \\ & C_{alp1} \cdot C_{alp2} \cdot C_{alp3} \cdot R_{alp1} \cdot R_{alp2} \cdot L_{alp3}) \cdot s^4 + \\ & (C_{alp1} \cdot C_{alp2} \cdot R_{alp1} \cdot L_{alp2} + C_{alp1} \cdot C_{alp2} \cdot L_{alp1} \cdot R_{alp2} + C_{alp1} \cdot C_{alp3} \cdot R_{alp1} \cdot L_{alp3} + C_{alp1} \cdot C_{alp3} \cdot L_{alp1} \cdot R_{alp3} + \\ & C_{alp2} \cdot C_{alp3} \cdot R_{alp2} \cdot L_{alp3} + C_{alp2} \cdot C_{alp3} \cdot L_{alp2} \cdot R_{alp3} + C_{alp1} \cdot C_{alp2} \cdot C_{alp3} \cdot R_{alp1} \cdot R_{alp2} \cdot R_{alp3}) \cdot s^3 + \\ & (C_{alp1} \cdot L_{alp1} + C_{alp2} \cdot L_{alp2} + C_{alp3} \cdot L_{alp3} + C_{alp1} \cdot C_{alp2} \cdot R_{alp1} \cdot R_{alp2} + \\ & C_{alp1} \cdot C_{alp3} \cdot R_{alp1} \cdot R_{alp3} + C_{alp2} \cdot C_{alp3} \cdot R_{alp2} \cdot R_{alp3}) \cdot s^2 + \\ & (C_{alp1} \cdot R_{alp1} + C_{alp2} \cdot R_{alp2} + C_{alp3} \cdot R_{alp3}) \cdot s^1 + 1 \end{aligned} \quad (3.47)$$

As equações 3.45, 3.46 e 3.47 representam a função de transferência de forma genérica. Para o sistema em questão, foram utilizados os valores de resistência estabelecidos por (OLUFSEN et al., 2005). Os valores de capacitância podem ser escritos a partir da equação

$$C = \frac{A}{\rho \cdot g}, \quad (3.48)$$

no qual $g = 981 \text{ (cm/s}^2\text{)}$ é a aceleração gravitacional, $\rho = 1,055 \text{ (g/cm}^3\text{)}$ é a densidade do sangue e A é a área da seção transversal, calculada a partir do raio interno r do vaso. Considerando uma artéria de diâmetro $D = 0,4 \text{ cm}$, então podemos calcular o valor de C:

$$C = \frac{\pi \cdot r^2}{\rho \cdot g} = \frac{3,14 \cdot 0,2^2}{1,055 \cdot 981} = 0,000121 \left(\frac{cm^3 \cdot s^2}{g} \right) = 0,162 \left(\frac{cm^2}{mmHg} \right) \quad (3.49)$$

Os parâmetros inerciais foram calculados a partir da equação 3.50:

$$L = \frac{\rho \cdot l}{A} \quad (3.50)$$

Pode-se definir a resistência ao fluxo segundo a Lei de Poiseuille:

$$R = \frac{8 \cdot l \cdot \eta}{\pi \cdot r^4}, \quad (3.51)$$

na qual η é a viscosidade do sangue. Desta forma, a partir das equações 3.50 e 3.51, obtemos

$$L = \frac{\rho}{A} \cdot \frac{R \cdot \pi \cdot r^4}{8 \cdot \eta} = \frac{\rho}{\pi \cdot r^2} \cdot \frac{R \cdot \pi \cdot r^4}{8 \cdot \eta} = \frac{\rho \cdot R \cdot r^2}{8 \cdot \eta} = 1,966 \cdot 10^{-3} \left(\frac{g}{cm^3} \right) \quad (3.52)$$

Para a nova artéria, foi considerado que esta teria atingido um tamanho de metade do comprimento e raio da artéria pré-existente. Assim, utilizando as equações 3.49, 3.51 e 3.52, temos que:

$$R = 13,044 \left(\frac{mmHg \cdot s}{cm^3} \right), C = 0,0405 \left(\frac{cm^2}{mmHg} \right), L = 0,9829 \cdot 10^{-3} \left(\frac{g}{cm^3} \right) \quad (3.53)$$

Os valores dos parâmetros utilizados estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1 – Valores dos parâmetros utilizados no sistema

Parâmetro	Valor	Referência
C_{alp1}	0,162 $cm^2/mmHg$	calculado
C_{alp2}	0,162 $cm^2/mmHg$	calculado
C_{alp3}	0,162 $cm^2/mmHg$	calculado
L_{alp1}	$1,966 \cdot 10^{-3} g/cm^3$	calculado
L_{alp2}	$1,966 \cdot 10^{-3} g/cm^3$	calculado
L_{alp3}	$5,275 \cdot 10^{-5} g/cm^3$	calculado
R_{alp1}	$6,522 mmHg \cdot s/cm^3$	(OLUFSEN et al., 2005)
R_{alp2}	$6,522 mmHg \cdot s/cm^3$	(OLUFSEN et al., 2005)
R_{alp3}	$17,5 mmHg \cdot s/cm^3$	(OLUFSEN et al., 2005)
D	0,4 cm	(SHERWOOD, 2011)
ρ	$1,055 g/cm^3$	(OLUFSEN et al., 2005)
η	17,5 $mmHg \cdot s$	(OLUFSEN et al., 2005)
Q	83,3 cm^3/s	(SHERWOOD, 2011)

3.3 Modelo Expandido de uma Rede de Vasos

Finalizado e avaliado o modelo reduzido, decidiu-se por modelar um sistema mais complexo, envolvendo diversas artérias ramificadas. Foi escolhido representar a região plantar do pé, uma vez que é a região mais afetada pelas doenças do pé relacionadas ao Diabetes. O modelo foi construído conectando diferentes segmentos de vasos tanto em série quanto em paralelo, utilizando a mesma conformação do modelo anterior. Este modelo é apresentado na Figura 6.

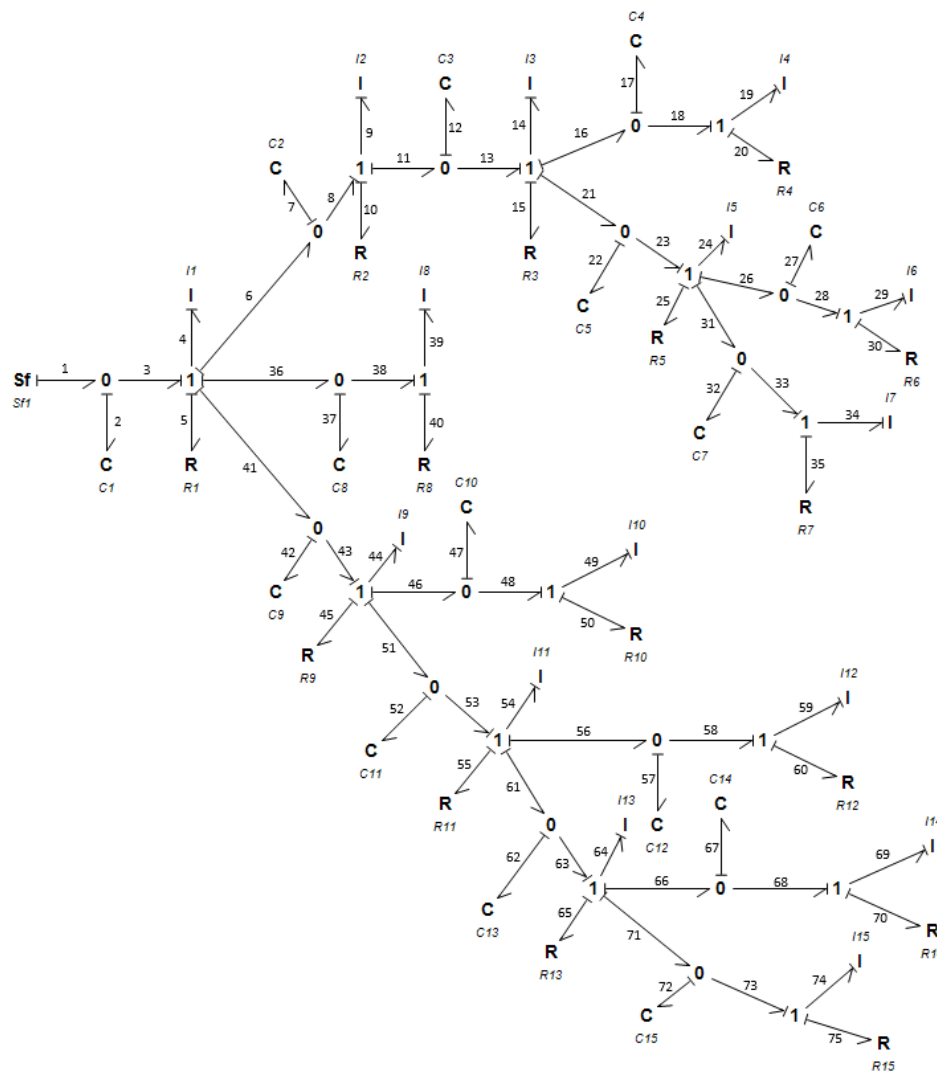


Figura 6 – Modelo *Bond Graph* de uma rede de vasos com cada elo numerado. Fonte: próprio autor (criado com 20-sim®)

Neste modelo, há 30 elementos armazenadores, o que significa que o modelo possui 30 variáveis de estado. O procedimento para se extrair as equações de estados é o mesmo do modelo anterior, portanto, por se tratar de cálculos extensos e repetitivos, estão dispostos com detalhes na seção A.1 do Apêndice A.

Após realizados os cálculos para a obtenção das equações de estado, utilizamos as

equações 2.9 e 2.10 para estruturar as matrizes do espaço de estados do modelo expandido $\in R^{30}$. Considerando, novamente, a matriz D nula, para este caso, temos que:

$$A_{30 \times 30} = \begin{bmatrix} J_{10 \times 10} & K_{10 \times 10} & Z_{10 \times 10} \\ M_{10 \times 10} & N_{10 \times 10} & O_{10 \times 10} \\ Z_{10 \times 10} & T_{10 \times 10} & V_{10 \times 10} \end{bmatrix}, \quad (3.54)$$

$$B_{30 \times 1} = \begin{bmatrix} Q \\ 0 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}, \quad (3.55)$$

$$C_{1 \times 30} = [c_1 \quad c_2 \quad c_3 \quad \dots \quad c_{28} \quad c_{29} \quad c_{30}], \quad (3.56)$$

na qual, Z são matrizes nulas e J, K, M, N, O, T e V são matrizes definidas por:

$$J = \begin{bmatrix} 0 & \frac{1}{I_{ap1}} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{1}{C_{ap1}} & -\frac{I_{ap1}}{R_{ap1}} & \frac{1}{C_{ap2}} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{I_{ap1}} & 0 & -\frac{1}{I_{ap2}} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{C_{ap2}} & -\frac{I_{ap2}}{R_{ap2}} & -\frac{1}{L_{ap3}} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{1}{I_{ap2}} & 0 & -\frac{1}{I_{ap3}} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{C_{ap3}} & -\frac{I_{ap3}}{R_{ap3}} & -\frac{1}{C_{ap4}} & 0 & -\frac{1}{C_{ap5}} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{I_{ap3}} & 0 & -\frac{1}{I_{ap4}} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{C_{ap4}} & -\frac{I_{ap4}}{R_{ap4}} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{I_{ap3}} & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{I_{ap5}} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{C_{ap5}} & -\frac{I_{ap5}}{R_{ap5}} \end{bmatrix}, \quad (3.57)$$

$$K = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{C_{ap8}} & 0 & -\frac{1}{C_{ap9}} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\frac{1}{C_{ap6}} & 0 & -\frac{1}{C_{ap7}} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad (3.58)$$

$$M = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{I_{ap5}} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{I_{ap5}} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{I_{ap1}} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{I_{ap1}} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad (3.59)$$

$$N = \begin{bmatrix} 0 & -\frac{1}{I_{ap6}} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{1}{C_{ap6}} & -\frac{R_{ap6}}{I_{ap6}} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{I_{ap7}} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{C_{ap7}} & -\frac{R_{ap7}}{I_{ap7}} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{I_{ap8}} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{C_{ap8}} & -\frac{R_{ap8}}{I_{ap8}} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{I_{ap9}} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{C_{ap9}} & -\frac{R_{ap9}}{I_{ap9}} & -\frac{1}{C_{ap10}} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{I_{ap9}} & 0 & \frac{1}{I_{ap10}} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{C_{ap10}} & -\frac{R_{ap10}}{I_{ap10}} \end{bmatrix}, \quad (3.60)$$

$$O = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\frac{1}{C_{ap11}} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad (3.61)$$

$$T = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{I_{ap9}} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\frac{1}{C_{ap11}} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad (3.62)$$

$$V = \begin{bmatrix} 0 & -\frac{1}{C_{ap11}} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{1}{C_{ap11}} & -\frac{I_{ap11}}{R_{ap11}} & -\frac{1}{C_{ap12}} & 0 & -\frac{1}{C_{ap13}} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{I_{ap11}} & 0 & -\frac{1}{I_{ap12}} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{I_{ap12}} & -\frac{I_{ap12}}{R_{ap12}} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{I_{ap11}} & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{C_{ap13}} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{C_{ap13}} & -\frac{I_{ap13}}{R_{ap13}} & -\frac{1}{I_{ap14}} & 0 & -\frac{1}{C_{ap15}} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{I_{ap13}} & 0 & -\frac{1}{I_{ap14}} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{C_{ap14}} & -\frac{I_{ap14}}{R_{ap14}} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{I_{ap13}} & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{C_{ap15}} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{C_{ap15}} & -\frac{I_{ap15}}{R_{ap15}} & 0 \end{bmatrix}, \quad (3.63)$$

E utilizamos a equação 2.16 para obtermos a função de transferência. Para este modelo, os valores da resistência utilizados por (OLUFSEN et al., 2005) e os valores dos

parâmetros capacitivos e inerciais foram calculados utilizando as equações 3.48 e 3.52. Para a nova artéria, foram consideradas as mesmas proporções do modelo anterior. Os valores utilizados estão dispostos na Tabela 2.

Tabela 2 – Valores dos parâmetros utilizados no sistema expandido

Parâmetro	Valor	Referência
C_{ap1}	$0,3645 \text{ cm}^3/\text{mmHg}$	calculado
$C_{ap2,3,5,7,9,11,13}$	$0,162 \text{ cm}^3/\text{mmHg}$	calculado
$C_{ap4,8,10,12,14,15}$	$0,0405 \text{ cm}^3/\text{mmHg}$	calculado
C_{ap5}	$0,0405 \text{ cm}^3/\text{mmHg}$	calculado
L_{ap1}	$1,415 \cdot 10^{-3} \text{ g/cm}^4$	calculado
$L_{ap2,3,5,7,9,11,13}$	$1,57 \cdot 10^{-3} \text{ g/cm}^4$	calculado
$L_{ap4,8,10,12,14,15}$	$1,966 \cdot 10^{-3} \text{ g/cm}^4$	calculado
L_{ap5}	$5,275 \cdot 10^{-5} \text{ g/cm}^4$	calculado
R_{ap1}	$3,261 \text{ mmHg.s/cm}^3$	(OLUFSEN et al., 2005)
$R_{ap2,3,5,7,9,11,13}$	$6,522 \text{ mmHg.s/cm}^3$	(OLUFSEN et al., 2005)
$R_{ap4,8,10,12,14,15}$	$13,044 \text{ mmHg.s/cm}^3$	(OLUFSEN et al., 2005)
R_{ap5}	$17,5 \text{ mmHg.s/cm}^3$	(OLUFSEN et al., 2005)
D_1	$0,4 \text{ cm}$	(SHERWOOD, 2011)
D_2	$0,2 \text{ cm}$	(SHERWOOD, 2011)
D_3	$0,1 \text{ cm}$	(SHERWOOD, 2011)
ρ	$1,055 \text{ g/cm}^3$	(OLUFSEN et al., 2005)
η	$17,5 \text{ mmHg.s}$	(OLUFSEN et al., 2005)
Q	$83,3 \text{ cm}^3/\text{s}$	(SHERWOOD, 2011)

3.4 Simulações

Os sistemas modelados foram simulados utilizando o *software* Matlab® versão R2024b (MATLAB, 2024), utilizando os modelos mencionados anteriormente. Além deste, também foi utilizado o *software* 20-SIM para a simplificação do modelo, bem como para a aplicação de causalidade. Todas as simulações foram feitas em um computador com um processador Intel® Core™ I7-13700K de 3,40 GHz e com 32,0 GB de memória RAM.

Em cada um dos casos foram feitas análises de controle, tais quais resposta ao impulso, resposta ao degrau, *Root Locus* e Diagrama de Bode. Estas análises são, então, comparadas com o sistema real descrito na literatura, de modo a validar o modelo proposto.

4 Resultados

4.1 Análise da Estabilidade pelo Critério de Routh-Hurwitz

O critério de Routh-Hurwitz (RH) permite observar a distribuição das raízes da função de transferência ao longo do plano complexo, sem a necessidade de calculá-las. Portanto, foi utilizado este método para avaliar a estabilidade de oito sistemas de 6ª ordem: para cada um dos estado c_{3-6} tanto no quadro saudável como no enfermo. As funções de transferência de cada um destas sistemas estão representadas nas Equações 4.1-4.8

$$G_3(s) = \frac{2,616.10^5.s^3 + 8,764.10^{10}.s^2 + 2,879.10^{14}.s + 2,031.10^{14}}{s^6 + 3,384.10^5.s^5 + 2,212.10^9.s^4 + 3,658.10^{12}.s^3 + 1,986.10^{13}.s^2 + 1,713.10^{13}.s + 2,307.10^{12}} \quad (4.1)$$

$$G_{dm3}(s) = \frac{3,923.10^5.s^3 + 9,068.10^{10}.s^2 + 8,636.10^{14}.s + 4,062.10^{14}}{s^6 + 2,344.10^5.s^5 + 2,968.10^9.s^4 + 7,309.10^{12}.s^3 + 3,857.10^{13}.s^2 + 2,609.10^{13}.s + 3,461.10^{12}} \quad (4.2)$$

$$G_4(s) = \frac{1,615.10^6.s^2 + 5,356.10^{11}.s + 3,779.10^{11}}{s^6 + 3,384.10^5.s^5 + 2,212.10^9.s^4 + 3,658.10^{12}.s^3 + 1,986.10^{13}.s^2 + 1,713.10^{13}.s + 2,307.10^{12}} \quad (4.3)$$

$$G_{dm4}(s) = \frac{3,633.10^6.s^2 + 8,034.10^{11}.s + 3,779.10^{11}}{s^6 + 2,344.10^5.s^5 + 2,968.10^9.s^4 + 7,309.10^{12}.s^3 + 3,857.10^{13}.s^2 + 2,609.10^{13}.s + 3,461.10^{12}} \quad (4.4)$$

$$G_5(s) = \frac{2,616.10^5.s^3 + 8,764.10^{10}.s^2 + 2,879.10^{14}.s + 2,725.10^{14}}{s^6 + 3,384.10^5.s^5 + 2,212.10^9.s^4 + 3,658.10^{12}.s^3 + 1,986.10^{13}.s^2 + 1,713.10^{13}.s + 2,307.10^{12}} \quad (4.5)$$

$$G_{dm5}(s) = \frac{3,923.10^5.s^3 + 9,068.10^{10}.s^2 + 8,636.10^{14}.s + 6,13.10^{14}}{s^6 + 2,344.10^5.s^5 + 2,968.10^9.s^4 + 7,309.10^{12}.s^3 + 3,857.10^{13}.s^2 + 2,609.10^{13}.s + 3,461.10^{12}} \quad (4.6)$$

$$G_6(s) = \frac{3,229.10^6.s^2 + 1,071.10^{10}.s + 1,014.10^{10}}{s^6 + 3,384.10^5.s^5 + 2,212.10^9.s^4 + 3,658.10^{12}.s^3 + 1,986.10^{13}.s^2 + 1,713.10^{13}.s + 2,307.10^{12}} \quad (4.7)$$

$$G_{dm6}(s) = \frac{3,229.10^6.s^2 + 3,214.10^{10}.s + 2,281.10^{10}}{s^6 + 2,344.10^5.s^5 + 2,968.10^9.s^4 + 7,309.10^{12}.s^3 + 3,857.10^{13}.s^2 + 2,609.10^{13}.s + 3,461.10^{12}} \quad (4.8)$$

Para utilizar esta análise, primeiramente deve-se obter o polinômio característico da função $G(s)$, isto é, seu denominador. Para o sistema saudável, os denominadores das funções de transferência são iguais, apresentados em 4.9:

$$D(s) = s^6 + 3,38.10^5.s^5 + 2,21.10^9.s^4 + 3,66.10^{12}.s^3 + 9,49.10^{12}.s^2 + 8,15.10^{12}.s + 2,31.10^{12} \quad (4.9)$$

Cada linha é rotulada com potências de s , começando pela de maior grau do polinômio característico até s^0 . Em seguida, os coeficientes são dispostos na tabela de RH nas duas primeiras linhas, começando pelo de maior grau e intercalando as linhas a cada coeficiente, de acordo com a tabela 3:

Tabela 3 – Aparência inicial da tabela de Routh-Hurwitz

s^n	a_n	a_{n-2}	...	a_2	a_0
s^{n-1}	a_{n-1}	a_{n-3}	...	a_1	0
s^{n-2}					
$\vdots$					
s^1					
s^0					

Onde a_n são os coeficientes dos termos de n -ésimo grau. Os elementos remanescentes são calculados a partir do negativo do determinante de elementos das duas linhas anteriores dividido pelo elemento da primeira coluna da linha diretamente acima da que está sendo calculada. A coluna da esquerda do determinante é sempre a primeira coluna das duas linhas anteriores, e a coluna da direita é constituída dos elementos da coluna da coluna à cima e à direita. A Tabela 4 mostra como esses elementos são calculados:

Tabela 4 – Tabela de Routh-Hurwitz com os coeficientes do polinômio característico.

s^6	1	$2,21.10^9$	$9,49.10^{12}$	$2,31.10^{12}$
s^5	$3,38.10^5$	$3,66.10^{12}$	$8,15.10^{12}$	0
s^4	b_1	b_2	b_3	b_4
s^3	c_1	c_2	c_3	c_4
s^2	d_1	d_2	d_3	d_4
s^1	e_1	e_2	e_3	e_4
s^0	f_1	f_2	f_3	f_4

Os valores das células restantes da tabela são calculados a partir das equações 4.10 a 4.13:

$$b_1 = \frac{- \begin{vmatrix} a_6 & a_4 \\ a_5 & a_3 \end{vmatrix}}{a_5} \quad (4.10)$$

$$b_2 = \frac{- \begin{vmatrix} a_6 & a_2 \\ a_5 & a_1 \end{vmatrix}}{a_5} \quad (4.11)$$

$$b_3 = \frac{- \begin{vmatrix} a_6 & a_0 \\ a_5 & 0 \end{vmatrix}}{a_5} \quad (4.12)$$

$$c_1 = \frac{- \begin{vmatrix} a_5 & a_3 \\ b_1 & b_2 \end{vmatrix}}{b_1} \quad (4.13)$$

e assim por diante. Deste modo, podemos calcular todos os valores para a tabela de RH completa, como mostrado na Tabela 5:

Tabela 5 – Tabela de Routh-Hurwitz completa para $C=[0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 1]$ para ambos sistemas.

	Sistema Saudável					Sistema Enfermo			
s^6	1	$2,21 \cdot 10^9$	$9,49 \cdot 10^{12}$	$2,31 \cdot 10^{12}$		1	$2,91 \cdot 10^9$	$1,90 \cdot 10^{13}$	$3,46 \cdot 10^{12}$
s^5	$3,38 \cdot 10^5$	$3,66 \cdot 10^{12}$	$8,15 \cdot 10^{12}$	0		$2,34 \cdot 10^5$	$7,31 \cdot 10^{12}$	$1,47 \cdot 10^{13}$	0
s^4	$2,20 \cdot 10^9$	$9,49 \cdot 10^{12}$	$2,31 \cdot 10^{12}$	0		$2,49 \cdot 10^9$	$1,90 \cdot 10^{13}$	$3,46 \cdot 10^{12}$	0
s^3	$3,65 \cdot 10^{12}$	$8,15 \cdot 10^{12}$	0	0		$7,31 \cdot 10^{12}$	$1,47 \cdot 10^{13}$	0	0
s^2	$9,48 \cdot 10^{12}$	$2,31 \cdot 10^{12}$	0	0		$1,90 \cdot 10^{13}$	$3,46 \cdot 10^{12}$	0	0
s^1	$7,26 \cdot 10^{12}$	0	0	0		$1,33 \cdot 10^{13}$	0	0	0
s^0	$2,31 \cdot 10^{12}$	0	0	0		$3,46 \cdot 10^{12}$	0	0	0

Para que o sistema seja estável, é necessário que todos os elementos da primeira coluna possuam o mesmo sinal, sejam eles positivos ou negativos. Portanto, ambos os sistemas se mostram como estáveis. O mesmo também pode ser dito para os outros seis sistemas, obtidos alterando a matriz de saída C, conforme consta nas tabelas 6, 7 e 8.

O número de mudanças de sinal na primeira coluna nos mostra o número de raízes presentes no semiplano direito. Como todos os elementos dos sistemas analisados possuem o mesmo sinal, os sistemas são considerados estáveis.

4.2 Root Locus

Para analisar a possibilidade de alteração do ganho do sistema, foi simulado o *Root Locus* dos dois sistemas em malha fechada, como pode ser observado na Figura 7. O gráfico

Tabela 6 – Tabela de Routh-Hurwitz completa para $C=[0\ 0\ 0\ 0\ 1\ 0]$ para ambos sistemas.

	Sistema Saudável				Sistema Enfermo			
s^6	1	$2,21.10^9$	$9,49.10^{12}$	$2,31.10^{12}$	1	$2,91.10^9$	$1,90.10^{13}$	$3,46.10^{12}$
s^5	$3,38.10^5$	$3,66.10^{12}$	$8,15.10^{12}$	0	$2,34.10^5$	$7,31.10^{12}$	$1,47.10^{13}$	0
s^4	$2,20.10^9$	$9,49.10^{12}$	$2,31.10^{12}$	0	$2,49.10^9$	$1,90.10^{13}$	$3,46.10^{12}$	0
s^3	$3,65.10^{12}$	$8,15.10^{12}$	0	0	$7,31.10^{12}$	$1,47.10^{13}$	0	0
s^2	$9,48.10^{12}$	$2,31.10^{12}$	0	0	$1,90.10^{13}$	$3,46.10^{12}$	0	0
s^1	$7,26.10^{12}$	0	0	0	$1,33.10^{13}$	0	0	0
s^0	$2,31.10^{12}$	0	0	0	$3,46.10^{12}$	0	0	0

Tabela 7 – Tabela de Routh-Hurwitz completa para $C=[0\ 0\ 0\ 1\ 0\ 0]$ para ambos sistemas.

	Sistema Saudável				Sistema Enfermo			
s^6	1	$2,21.10^9$	$9,49.10^{12}$	$2,31.10^{12}$	1	$2,91.10^9$	$1,90.10^{13}$	$3,46.10^{12}$
s^5	$3,38.10^5$	$3,66.10^{12}$	$8,15.10^{12}$	0	$2,34.10^5$	$7,31.10^{12}$	$1,47.10^{13}$	0
s^4	$2,20.10^9$	$9,49.10^{12}$	$2,31.10^{12}$	0	$2,49.10^9$	$1,90.10^{13}$	$3,46.10^{12}$	0
s^3	$3,65.10^{12}$	$8,15.10^{12}$	0	0	$7,31.10^{12}$	$1,47.10^{13}$	0	0
s^2	$9,48.10^{12}$	$2,31.10^{12}$	0	0	$1,90.10^{13}$	$3,46.10^{12}$	0	0
s^1	$7,26.10^{12}$	0	0	0	$1,33.10^{13}$	0	0	0
s^0	$2,31.10^{12}$	0	0	0	$3,46.10^{12}$	0	0	0

Tabela 8 – Tabela de Routh-Hurwitz completa para $C=[0\ 0\ 1\ 0\ 0\ 0]$ para ambos sistemas.

	Sistema Saudável				Sistema Enfermo			
s^6	1	$2,21.10^9$	$9,49.10^{12}$	$2,31.10^{12}$	1	$2,91.10^9$	$1,90.10^{13}$	$3,46.10^{12}$
s^5	$3,38.10^5$	$3,66.10^{12}$	$8,15.10^{12}$	0	$2,34.10^5$	$7,31.10^{12}$	$1,47.10^{13}$	0
s^4	$2,20.10^9$	$9,49.10^{12}$	$2,31.10^{12}$	0	$2,49.10^9$	$1,90.10^{13}$	$3,46.10^{12}$	0
s^3	$3,65.10^{12}$	$8,15.10^{12}$	0	0	$7,31.10^{12}$	$1,47.10^{13}$	0	0
s^2	$9,48.10^{12}$	$2,31.10^{12}$	0	0	$1,90.10^{13}$	$3,46.10^{12}$	0	0
s^1	$7,26.10^{12}$	0	0	0	$1,33.10^{13}$	0	0	0
s^0	$2,31.10^{12}$	0	0	0	$3,46.10^{12}$	0	0	0

(A) representa o sistema saudável (SS), enquanto (B) mostra o sistema enfermo (SE). Em ambos podemos observar que todas as raízes se encontram no semiplano esquerdo, o que indica estabilidade dos sistemas.

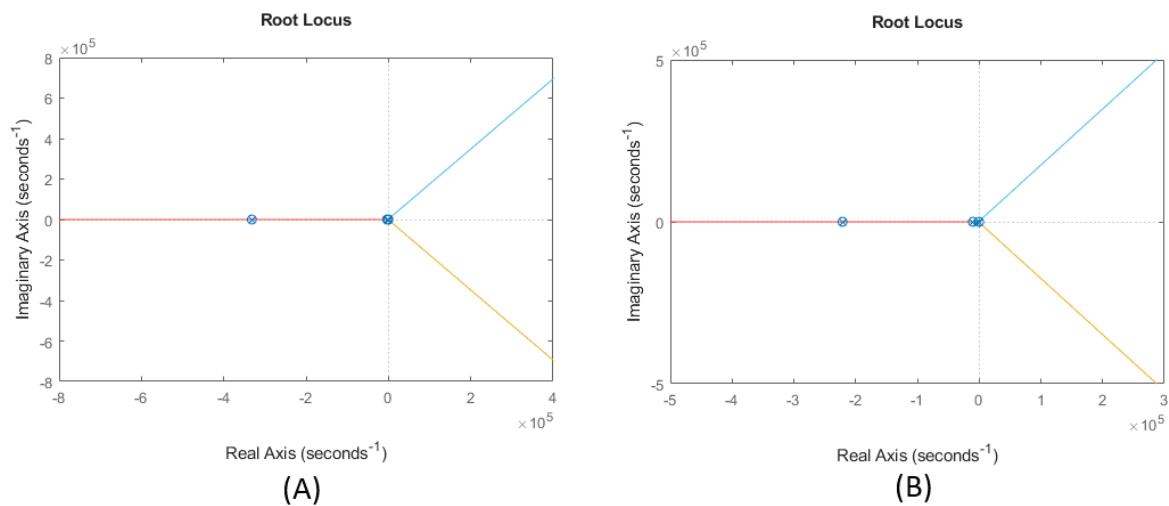


Figura 7 – Traço do *Root Locus* em malha fechada: (A) Sistema saudável e; (B) Sistema enfermo.

Para uma melhor comparação entre os dois sistemas, a Figura 8 mostra os dois gráficos sobrepostos, sendo o SS em azul e o SE em vermelho. É possível observar que o comportamento dos dois são semelhantes, embora com algumas diferenças, como a posição das raízes. Essas diferenças são mais perceptíveis ao ampliarmos o gráfico, como mostrado na Figura 8-B, no qual pode-se observar claramente as diferentes posições que as raízes e os zeros dos sistemas ocupam.

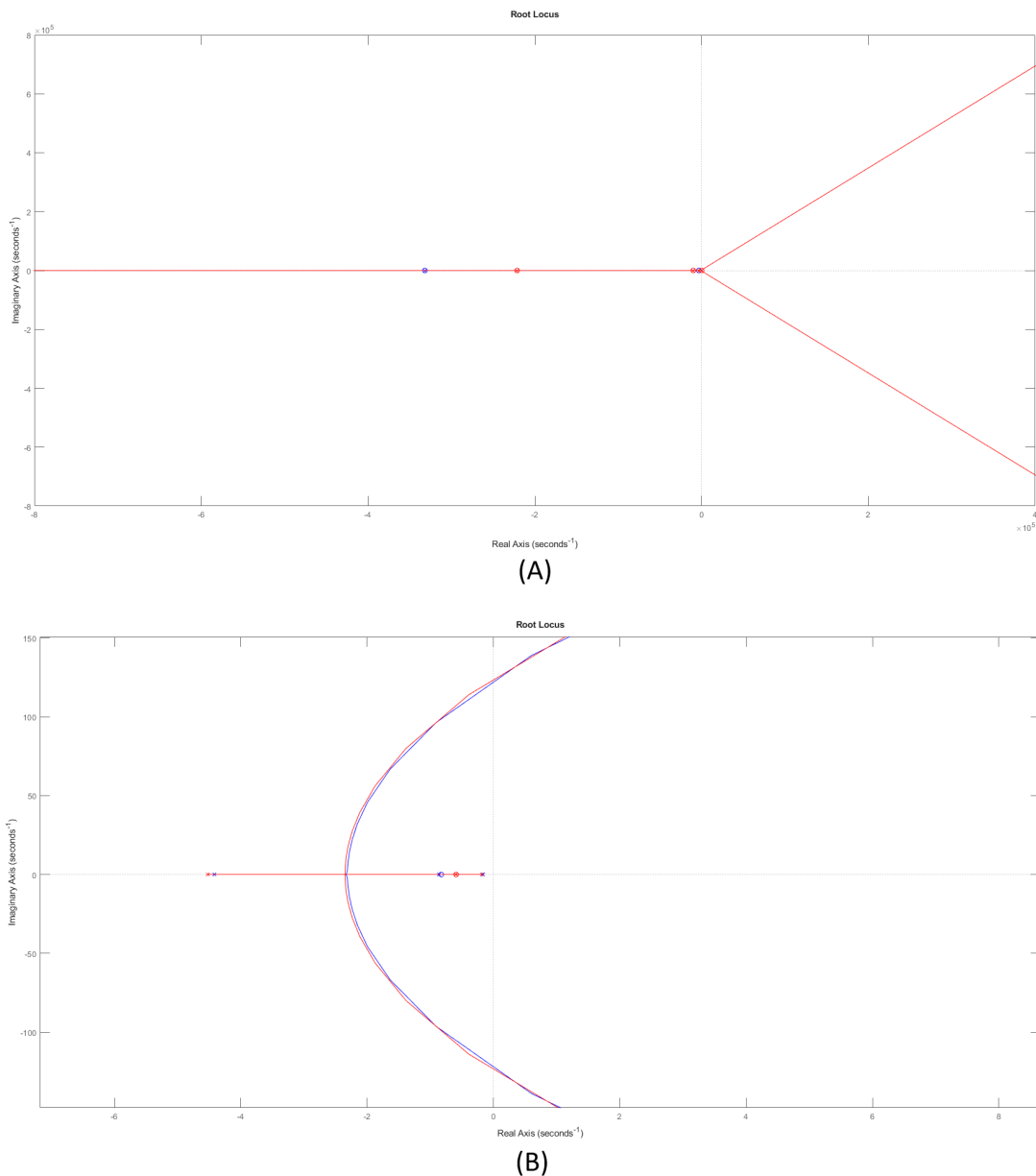


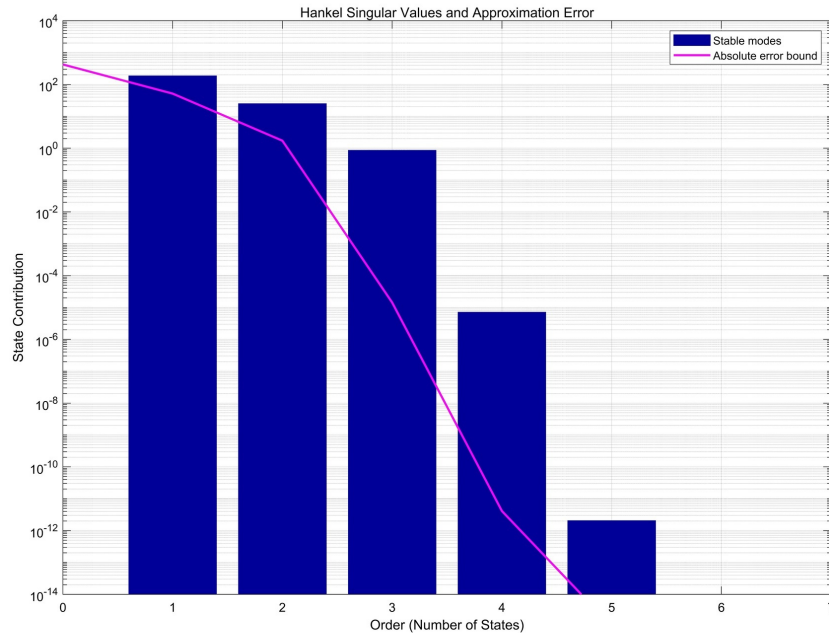
Figura 8 – Traço do *Root Locus* em malha fechada: (A) Ambos sistemas sobrepostos e; (B) Ampliação das raízes próximas ao eixo Imaginário.

4.3 Redução de Ordem

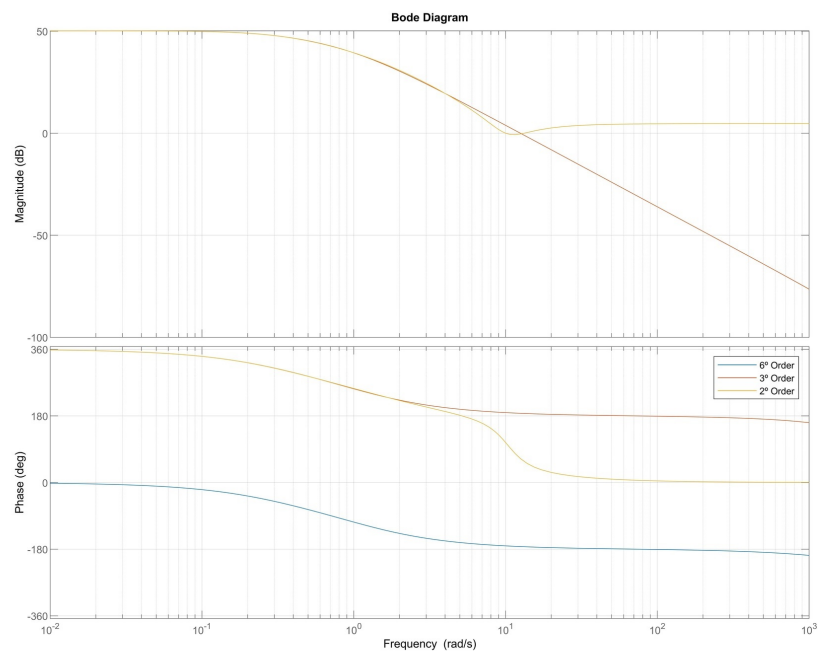
4.3.1 Modelo Reduzido

Como o modelo apresentado é de ordem 6, optou-se por realizar redução de ordem. Para tal, primeiro foi estabelecido o impacto de cada estado no sistema, utilizando o Diagrama de Hankel, como mostra a Figura 9-A. No histograma, cada barra representa um dos estados e seu impacto é apresentado no eixo y. A linha rosa mostra o erro máximo de aproximação como uma função da ordem de aproximação (número de estados no modelo de ordem reduzida).

É possível observar que para o sistema, os três primeiros estados são os que possuem maior impacto, enquanto os três últimos possuem, comparativamente, pouco impacto. Assim, comparou-se a redução de ordem tanto de 2ª quanto de 3ª ordens aplicadas ao sistema, como ilustrado na Figura 9-B.



A



B

Figura 9 – (A) Valores singulares e erro de aproximação do Gráfico de Hankel do modelo reduzido e; (B) Diagrama de Bode para a 6ª ordem e ordens reduzidas (2ª e 3ª) para o modelo reduzido.

Foi utilizado truncamento balanceado e o método de redução de ordem desconside-

rando estados com contribuições menores, ou seja, valores menores de coeficiente de Hankel. O Diagrama de Bode mostra que uma redução de segunda ordem pode afetar a resposta do sistema em frequências maiores. Contudo, uma redução de terceira ordem não prejudica o comportamento de nenhum dos sistemas. Assim, optamos por realizar a redução de terceira ordem.

4.3.2 Modelo Expandido

O modelo expandido possui uma ordem ainda mais elevada que o primeiro modelo e, portanto, também foi realizada uma redução de ordem. No Diagrama de Henkel ilustrado na Figura 10, podemos observar, também, que quanto maior a ordem de um estado, menor é seu impacto. Deste modo, foi escolhido fazer uma redução de terceira ordem novamente, uma vez que os estados de ordens acima possuem um impacto de ordem menor que 10^{-2} .

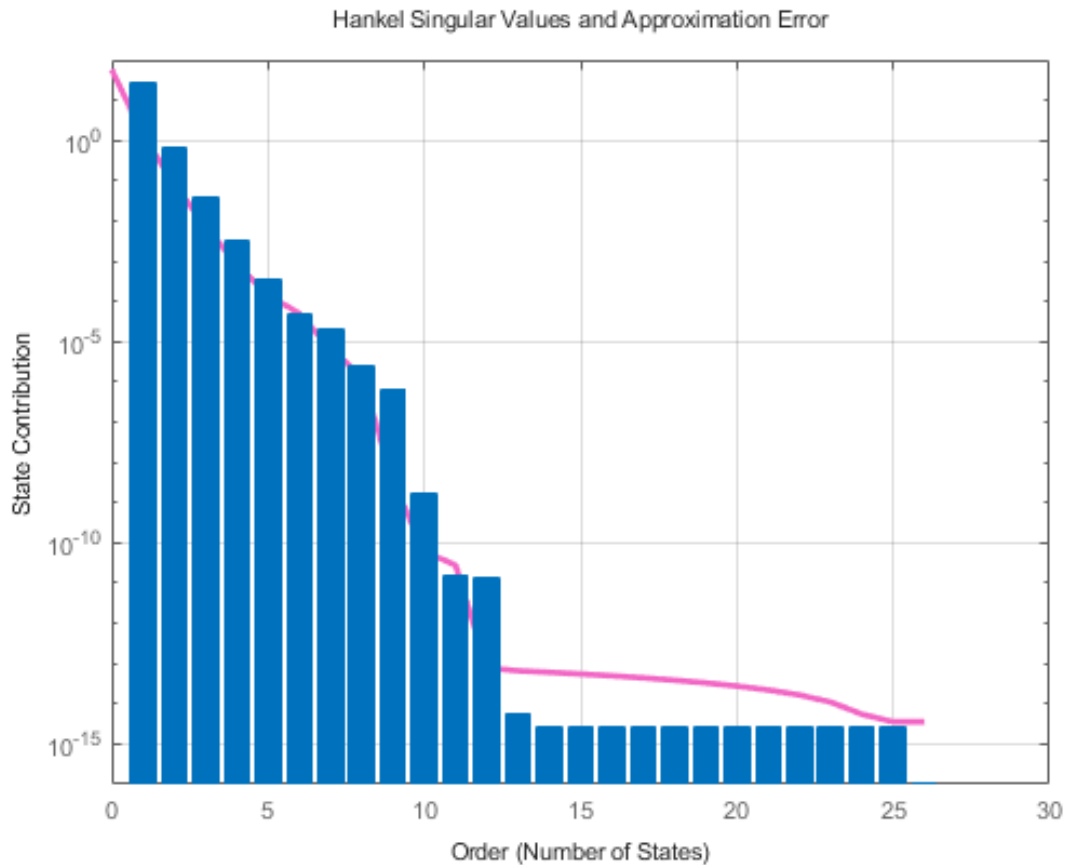


Figura 10 – (A) Valores singulares e erro de aproximação do Gráfico de Hankel do modelo expandido.

4.4 Resposta em Frequência

4.4.1 Modelo Reduzido

O Diagrama de Bode nos mostra as variações de magnitude e fase como funções da frequência. Isto nos permite avaliar o desempenho do modelo em uma faixa de frequência, uma vez que ambos são estáveis. A Figura 11 mostra o Diagrama de Bode do SS e do SE, para uma matriz de entrada $C = [0 \ 0 \ 1 \ 1 \ 1 \ 1]$. A partir deste ponto, o SS será representado em cor azul, enquanto o SE será representado em vermelho. O comportamento SS se assemelha a de um filtro passa-baixas: as frequências baixas recebem um ganho enquanto as mais altas são atenuadas. O SS possui pico de ganho em 46,3 dB e frequência de corte em 0,55 rad/s. O SE possui comportamento similar, com um ganho estático de 49,4 dB e frequência de corte em 0,48 rad/s. O aumento da magnitude do SE representa maior pressão arterial de um paciente. Suas margens de ganho e fase dos dois modelos, respectivamente, são 31,4 dB e 7,87 graus para o SS e 29 dB e 7,22 graus para o SE. A diminuição das margens mostra que o SE está mais perto da instabilidade, resultante de um pior desempenho.

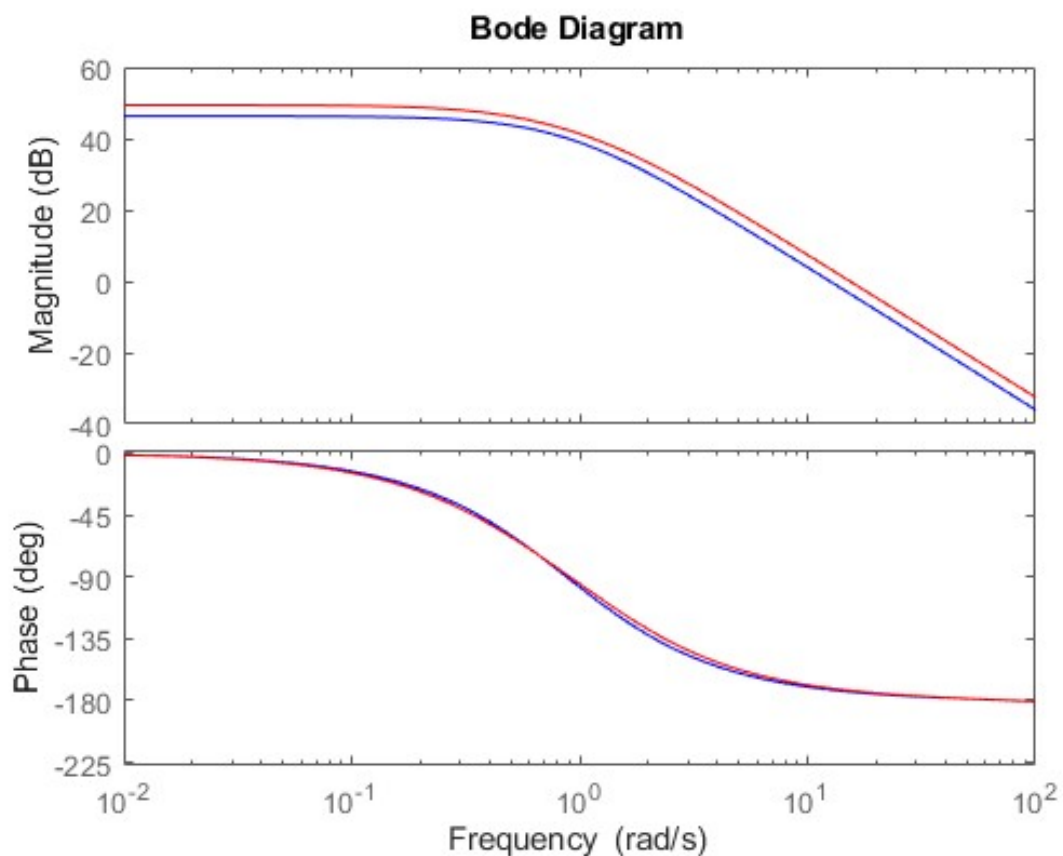


Figura 11 – Diagramas de magnitude e fase para os sistemas saudável e enfermo utilizado a matriz de saída $C = [0 \ 0 \ 1 \ 1 \ 1 \ 1]$.

4.4.2 Modelo Expandido

A Figura 12 mostra o diagrama de Bode de ambos sistemas do modelo expandido. Como no caso anterior, o comportamento SS se assemelha a de um filtro passa-baixas, no qual há ganho para as frequências baixas e quanto mais alta a frequência, mais atenuada será. O SS possui pico de ganho em 34,8 dB e frequência de corte em 0,55 rad/s. O SE possui comportamento similar, com um ganho estático de 49,4 dB e frequência de corte em 0,48 rad/s. O aumento da magnitude do SE representa maior pressão arterial de um paciente. Suas margens de ganho e fase dos dois modelos, respectivamente, são 28,5 dB e 82,1 graus para o SS e 27,1 dB e 69,9 graus para o SE. A diminuição das margens mostra pior desempenho do SE, deixando-o, portanto, mais próximo da instabilidade.

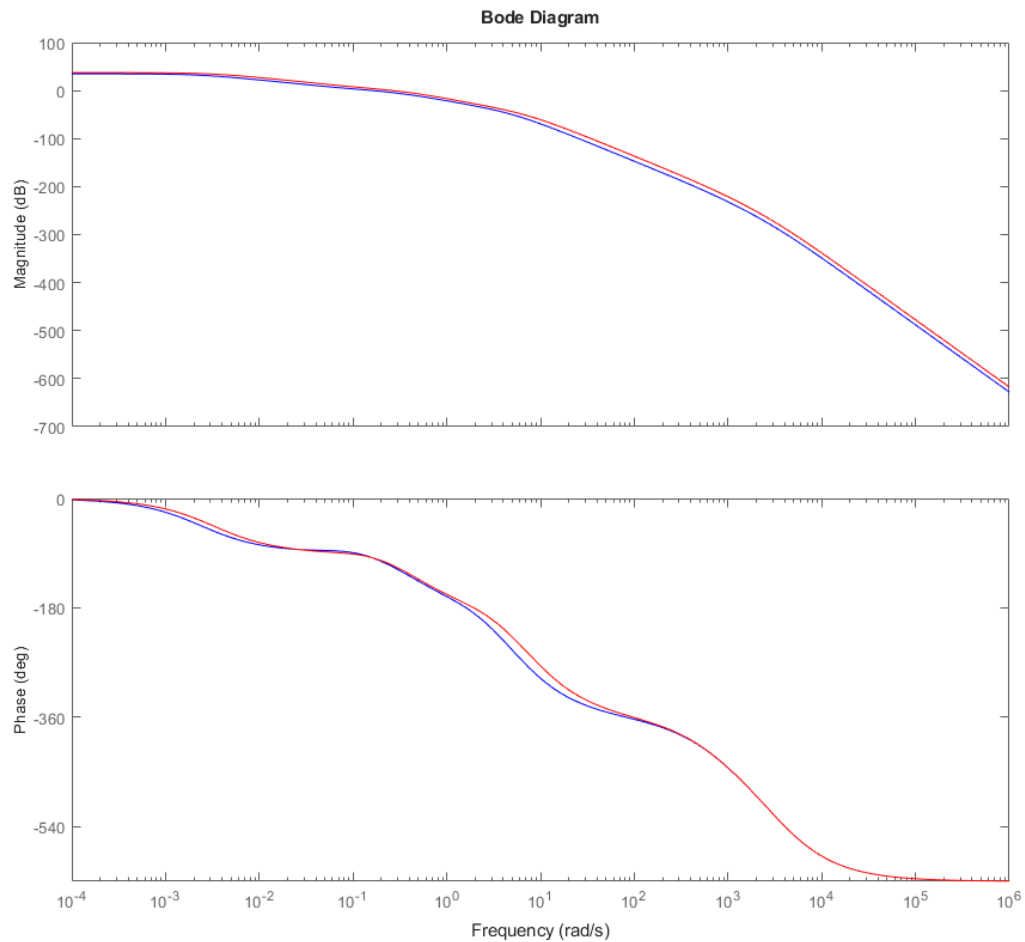


Figura 12 – Diagramas de magnitude e fase para os sistemas saudável e enfermo do modelo expandido.

4.5 Resposta Dinâmica

4.5.1 Modelo Reduzido

O modelo proposto para os vasos sanguíneos, é baseado nas equações de estado apresentadas no capítulo anterior. Neste trabalho, foram avaliados os fluxos e as pressões sobre a segunda metade da artéria principal, bem como da artéria em formação. Os estados que representam estas grandezas são, respectivamente, q_9 , p_{10} , q_{12} e p_{15} . Deste modo, fez-se $c_{3-6} = 1$ individualmente para se analisar cada cenário. Ademais, foram simulados dois cenários: os vasos saudáveis e acometidos pelo DM. Os vasos saudáveis foram representados por valores estabelecidos na literatura, dispostos na Tabela 9, enquanto alterações a estes valores foram feitas para simular os vasos afetados.

Tabela 9 – Valores dos parâmetros utilizados no sistema saudável e no sistema enfermo.

Parâmetro	Sistema Saudável	Sistema enfermo
C_{alp1}	$0,162 \text{ cm}^3/\text{mmHg}$	$0,108 \text{ cm}^3/\text{mmHg}$
C_{alp2}	$0,162 \text{ cm}^3/\text{mmHg}$	$0,108 \text{ cm}^3/\text{mmHg}$
C_{alp3}	$0,0162 \text{ cm}^3/\text{mmHg}$	$0,0108 \text{ cm}^3/\text{mmHg}$
L_{alp1}	$1,966.10^{-3} \text{ g/cm}^4$	$1,966.10^{-3} \text{ g/cm}^4$
L_{alp2}	$1,966.10^{-3} \text{ g/cm}^4$	$1,311.10^{-3} \text{ g/cm}^4$
L_{alp3}	$5,275.10^{-5} \text{ g/cm}^4$	$7,913.10^{-5} \text{ g/cm}^4$
R_{alp1}	$6,522 \text{ mmHg.s/cm}^3$	$6,522 \text{ mmHg.s/cm}^3$
R_{alp2}	$6,522 \text{ mmHg.s/cm}^3$	$13,044 \text{ mmHg.s/cm}^3$
R_{alp3}	$17,5 \text{ mmHg.s/cm}^3$	$17,5 \text{ mmHg.s/cm}^3$

Para o sistema enfermo, os parâmetros foram modificados de modo a representar um quadro de um indivíduo portador de DM. O alto nível de açúcar no sangue contribui para o enrijecimento das artérias, representado por uma diminuição na complacência¹ das artérias. Assim, os valores de C_{alp} foram considerados 2/3 do valor base. O DM também pode gerar obstrução das artérias. Esta obstrução foi representada por um aumento na resistência R_{alp2} , e uma diminuição na inércia L_{alp2} , sendo esta última compensada por um aumento em L_{alp3} . A inércia L_{alp1} e as resistências R_{alp1} e R_{alp3} não foram alteradas. Estes valores foram utilizados para prever o comportamento do sistema. Nas figuras seguintes, o sistema saudável (SS) é representado em azul, enquanto o sistema enfermo (SE), em vermelho.

A Figura 13 foi montada a partir de três gráficos, todos representando a resposta ao degrau da pressão na artéria principal, após a bifurcação. O primeiro retrata o SS, com uma pressão de 90 mmHg. O segundo, o SE, com pressão de 120 mmHg. O terceiro é composto pelos dois anteriores, para melhor comparação entre os comportamentos dos sistemas.

¹ Quantidade total de sangue que pode ser armazenada em uma determinada região da circulação, para cada aumento da pressão, isto é, a capacidade do vaso expandir ou contrair em resposta à pressão.

Resposta ao Degrau

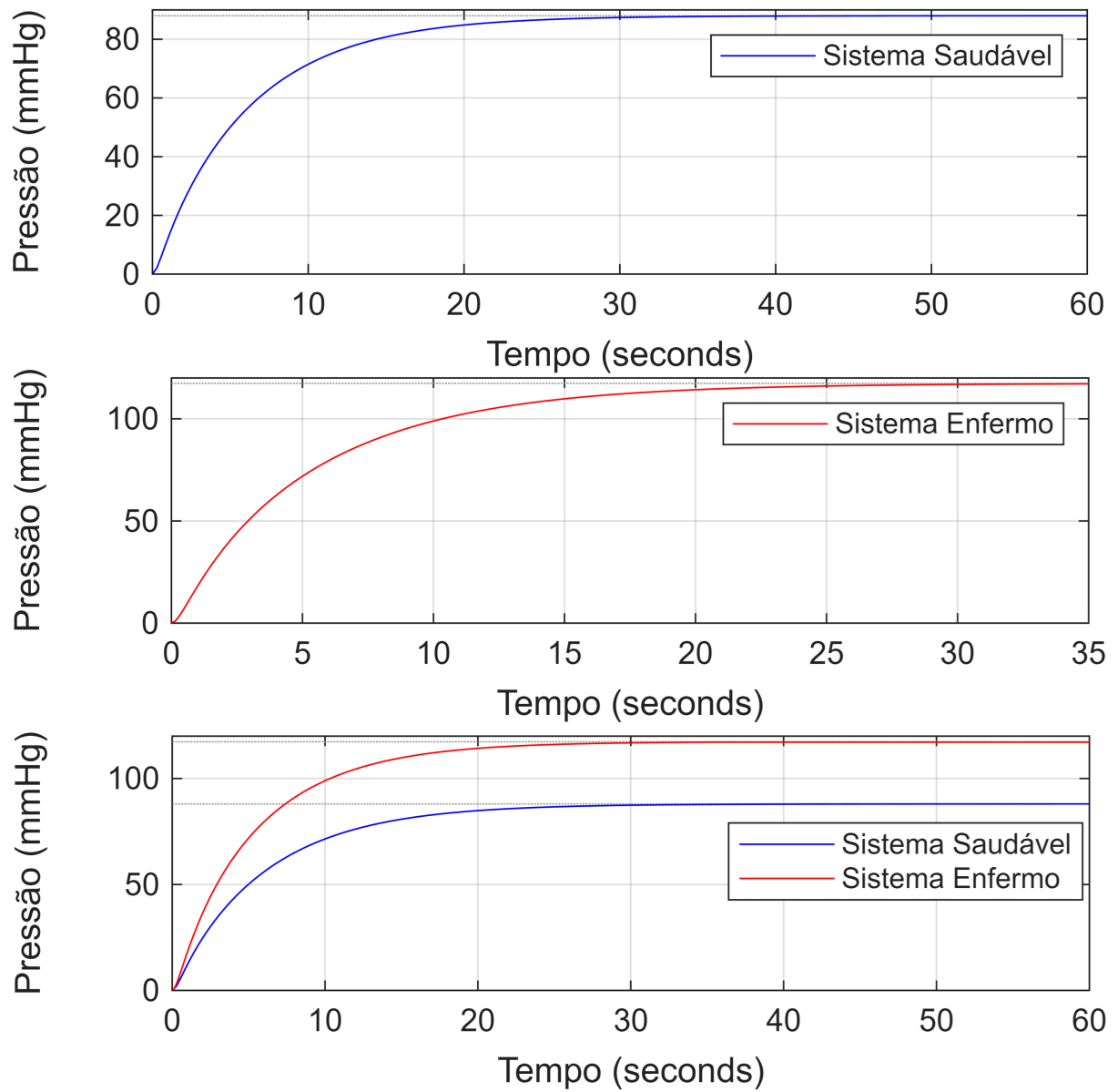


Figura 13 – Resposta ao degrau da pressão de sangue na artéria obstruída, utilizando a matriz de saída $C=[0 \ 0 \ 1 \ 0 \ 0 \ 0]$

De modo análogo, a Figura 14 também traz a resposta ao degrau, desta vez em relação à pressão na vaso em crescimento. Em ambos os casos é possível averiguar um aumento significativo na pressão arterial.

Resposta ao Degrau

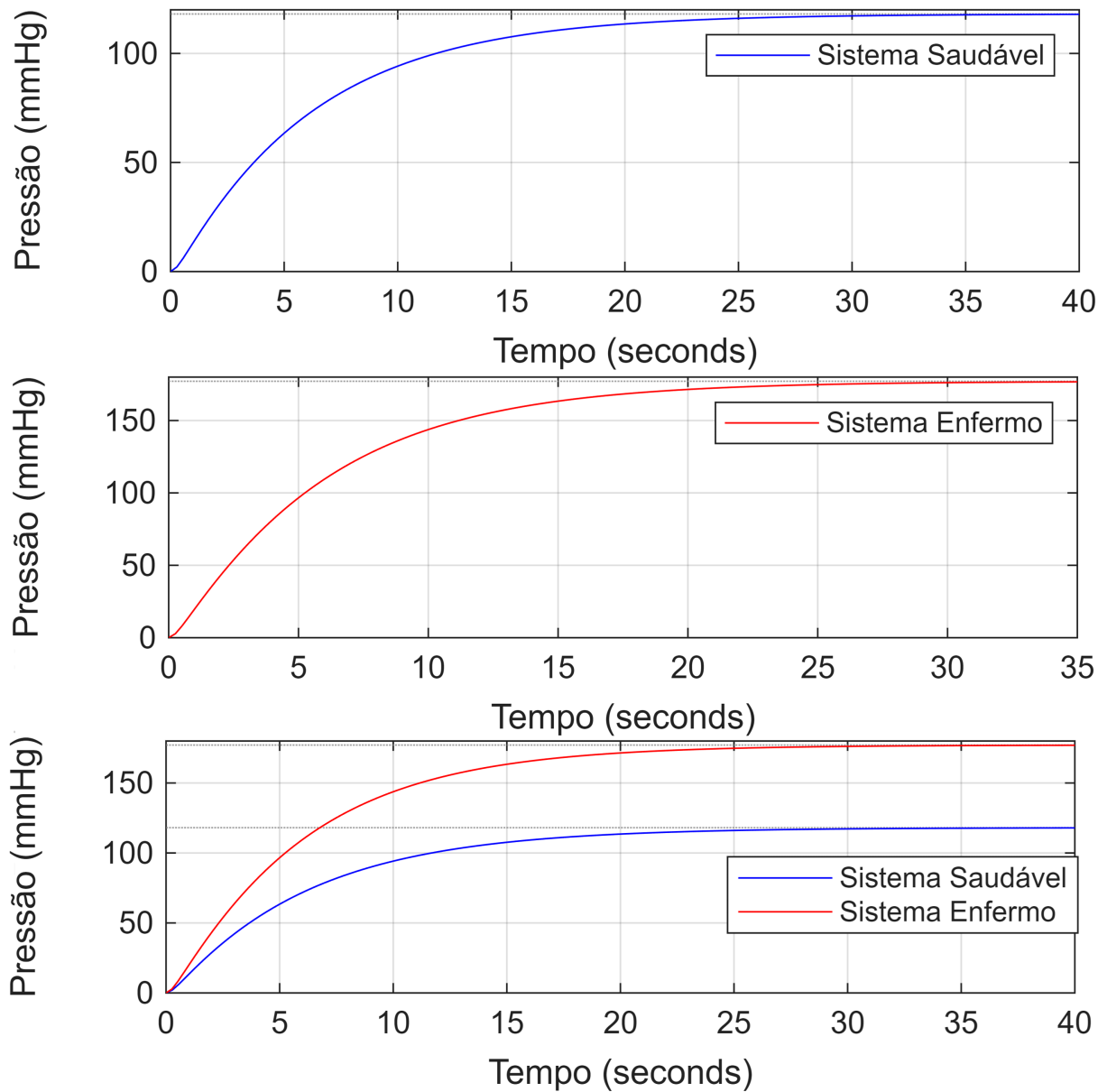


Figura 14 – Resposta ao degrau da pressão no vaso em formação, utilizando a matriz de saída $C=[0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 1 \ 0]$.

As Figuras 15 e 16 também nos trazem a resposta ao degrau, porém em relação ao fluxo sanguíneo da artéria obstruída e do vaso em formação, respectivamente. Como se pode observar, o fluxo sanguíneo é menor por conta da obstrução e este fluxo é compensado, aumentado no vaso em formação.

Resposta ao Degrau

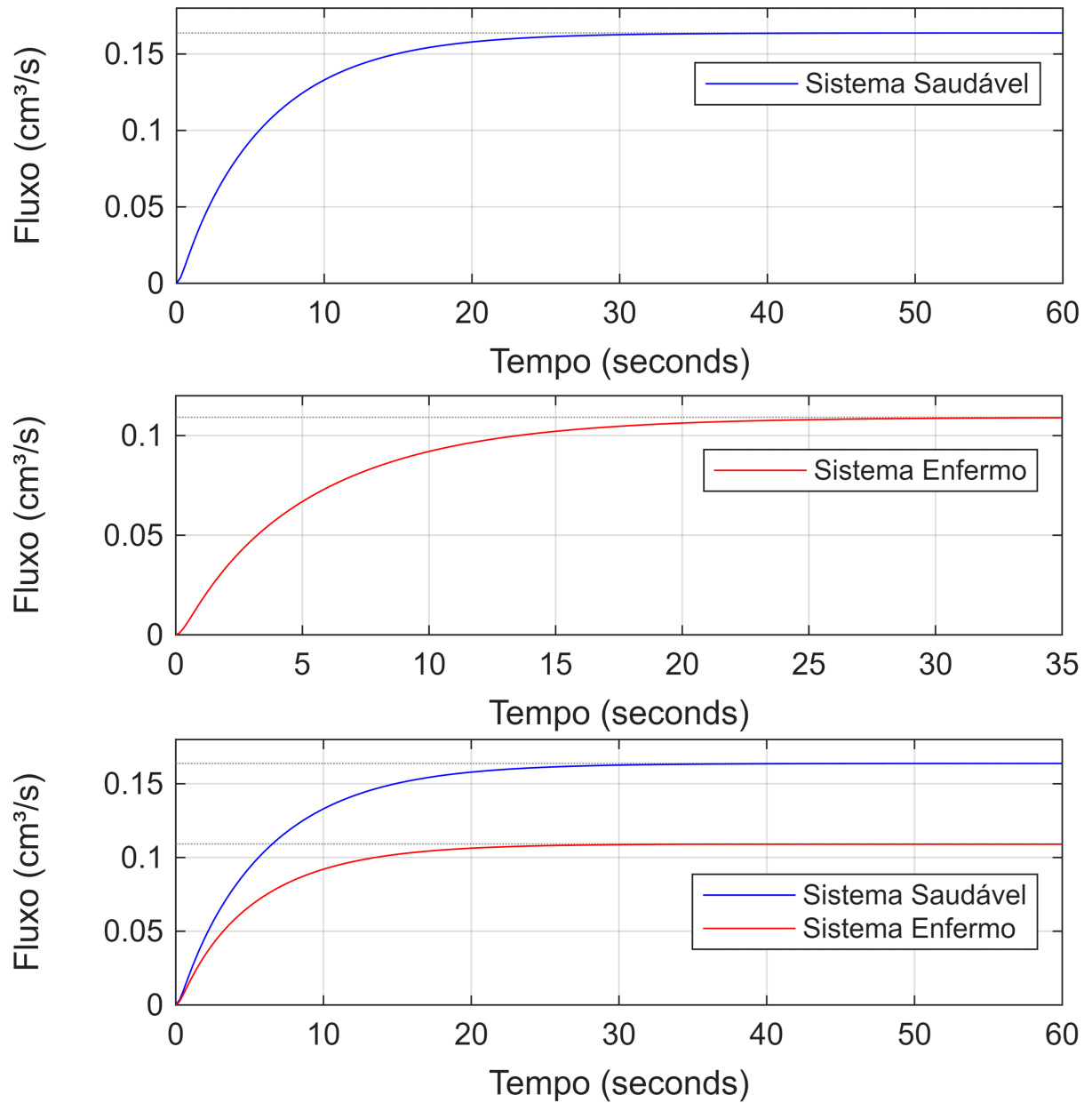


Figura 15 – Resposta ao degrau do fluxo de sangue na artéria obstruída, utilizando a matriz de saída $C=[0\ 0\ 0\ 1\ 0\ 0]$.

Resposta ao Degrau

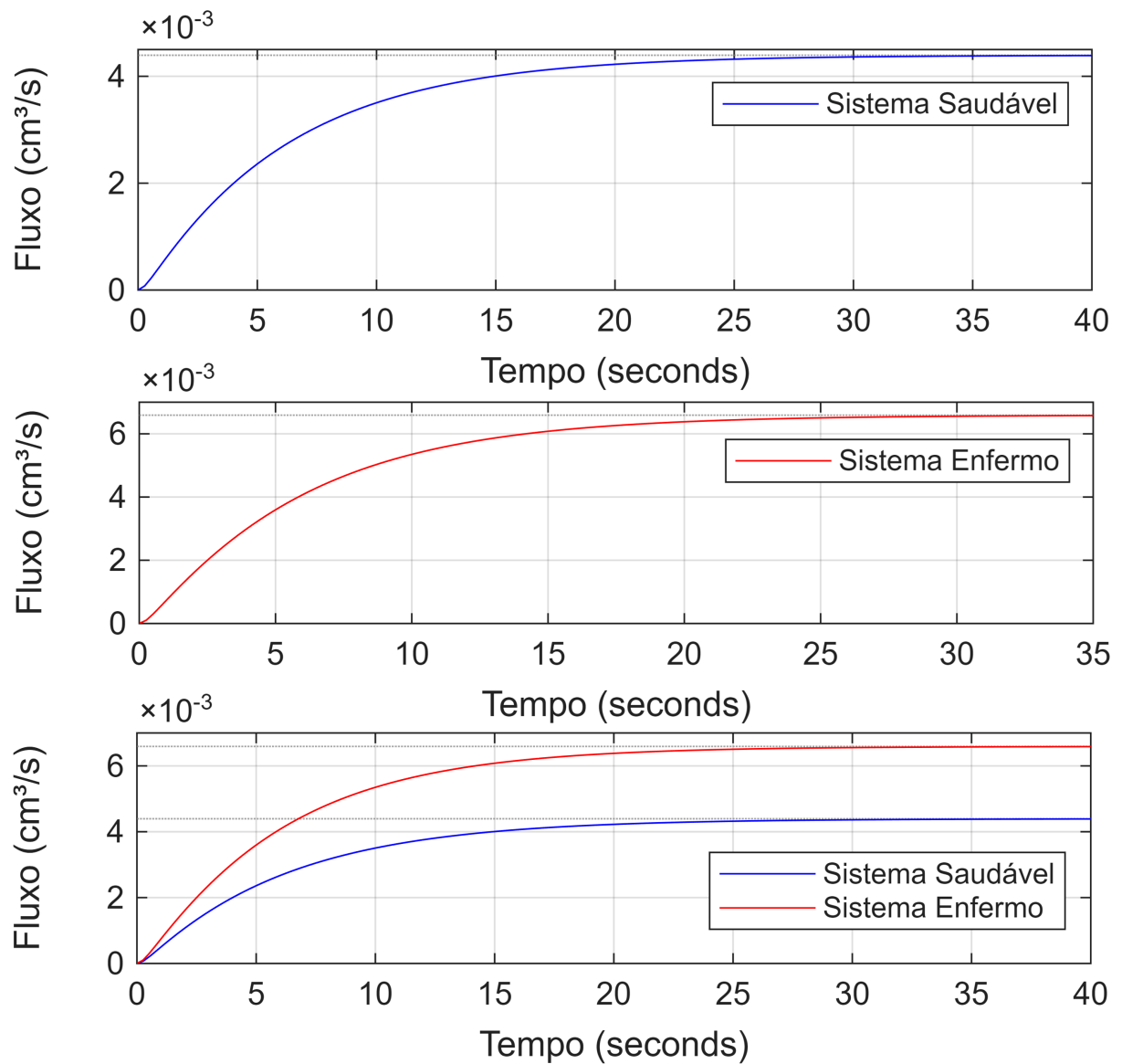


Figura 16 – Resposta ao degrau do fluxo no vaso em formação, utilizando a matriz de saída $C = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$.

A avaliação da obstrução do sistema é realizada analisando a variação da resistência R_{alp2} . A Figura 17 ilustra como essa variável influencia o sistema, destacando que valores mais elevados de R_{alp2} resultam em aumento da pressão. Isso é de se esperar, pois artérias bloqueadas prejudicam a irrigação sanguínea.

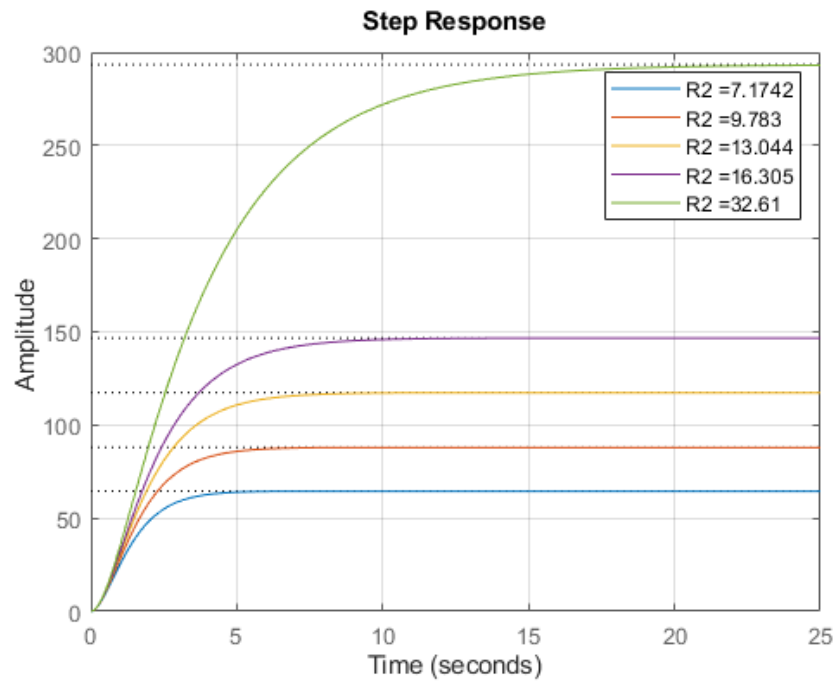


Figura 17 – Resposta ao degrau da pressão arterial na artéria bloqueada para diferentes valores de R2

4.5.2 Modelo Expandido

Para o modelo expandido, foi avaliado também os fluxos e as pressões nas arteríolas, bem como ao vaso em formação. Os estados que representam estas grandezas são q_{32} , p_{34} , q_{37} , p_{39} , q_{47} , p_{49} , q_{57} , p_{59} , q_{67} e p_{69} para as arteríolas e q_{27} , p_{29} para o vaso em formação. Assim, fez-se $c_{9-12,15,16,19,20,23-30} = 1$ individualmente para se analisar cada cenário, tanto para o SS quanto para o SE.

A resposta ao degrau da pressão para todas as arteríolas foram iguais e estão representadas no gráfico mostrado na Figura 18. Em cada uma foi computada uma pressão de aproximadamente 55 mmHg.

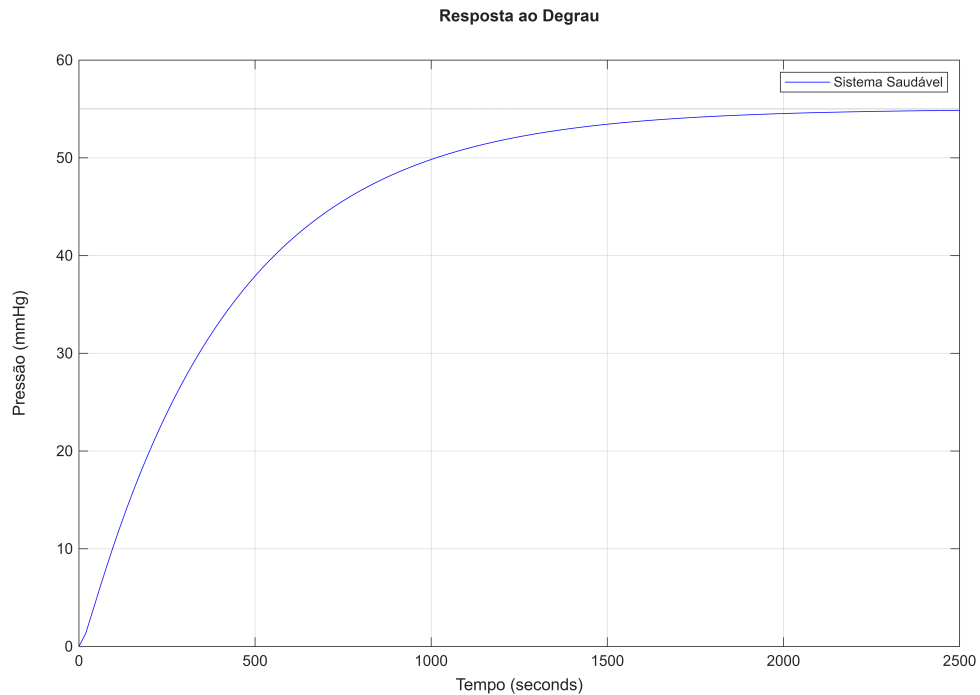


Figura 18 – Resposta ao degrau da pressão de sangue em cada arteríola.

Para simular o SE, de modo equivalente ao primeiro modelo, os parâmetros foram modificados na mesma proporção, mas neste caso a obstrução foi representada no vaso 11. Esta obstrução foi representada por um aumento na resistência R_{ap11} , e uma diminuição na inércia L_{ap11} , sendo esta última compensada por um aumento em $L_{ap13-15}$. As outras inércias e resistências não foram alteradas. A Tabela 10 apresenta os valores utilizados para representar ambos sistemas.

Tabela 10 – Parâmetros utilizados nos sistemas saudável e enfermo para o modelo expandido.

Parâmetro	Sistema Saudável	Sistema enfermo
C_{ap1}	$0,3645 \text{ cm}^3/\text{mmHg}$	$0,243 \text{ cm}^3/\text{mmHg}$
$C_{ap2,3,5,7,9,11,13}$	$0,162 \text{ cm}^3/\text{mmHg}$	$0,108 \text{ cm}^3/\text{mmHg}$
$C_{ap4,8,10,12,14,15}$	$0,0405 \text{ cm}^3/\text{mmHg}$	$0,027 \text{ cm}^3/\text{mmHg}$
C_{ap6}	$0,00405 \text{ cm}^3/\text{mmHg}$	$0,0027 \text{ cm}^3/\text{mmHg}$
L_{ap1}	$1,415.10^{-3} \text{ g/cm}^4$	$1,415.10^{-3} \text{ g/cm}^4$
$L_{ap2,3,5,7,9,11,13}$	$1,57.10^{-3} \text{ g/cm}^4$	$1,57.10^{-3} \text{ g/cm}^4$
$L_{ap4,8,10,12,14,15}$	$1,966.10^{-3} \text{ g/cm}^4$	$1,311.10^{-3} \text{ g/cm}^4$
L_{ap6}	$5,275.10^{-5} \text{ g/cm}^4$	$7,913.10^{-5} \text{ g/cm}^4$
R_{ap1}	$3,261 \text{ mmHg.s/cm}^3$	$3,261 \text{ mmHg.s/cm}^3$
$R_{ap2,3,5,7,9,11,13}$	$6,522 \text{ mmHg.s/cm}^3$	$6,522 \text{ mmHg.s/cm}^3$
$R_{ap4,8,10,12,14,15}$	$13,044 \text{ mmHg.s/cm}^3$	$26,088 \text{ mmHg.s/cm}^3$
R_{ap6}	$17,5 \text{ mmHg.s/cm}^3$	$17,5 \text{ mmHg.s/cm}^3$

Nas Figura 19 podemos observar a diferença de pressão entre um vaso saudável e um bloqueado, o sistema saudável (SS) é representado em azul, enquanto o sistema enfermo

(SE), em vermelho. É possível verificar o aumento de pressão para aproximadamente 75 mmHg.

Resposta ao Degrau

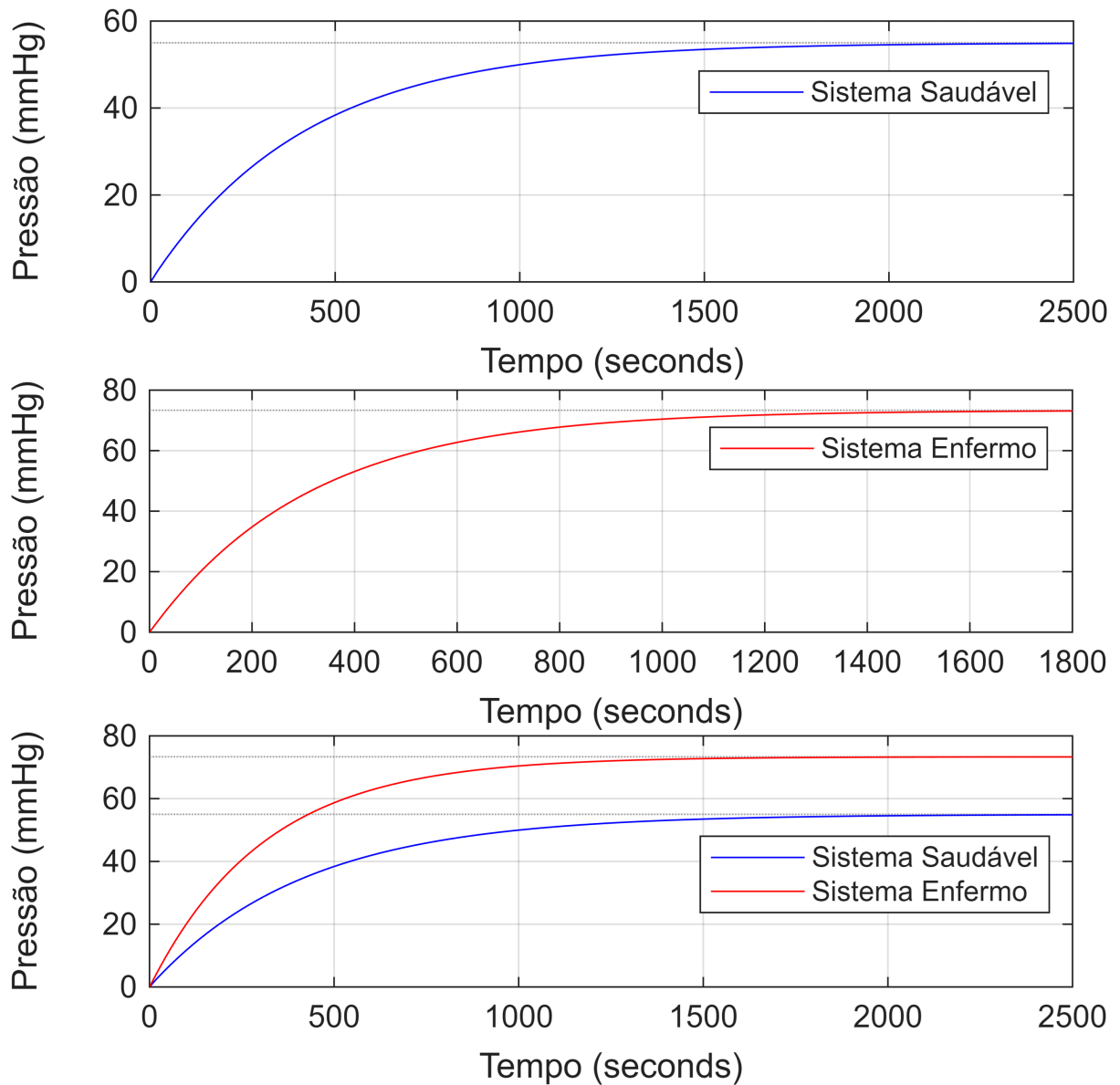


Figura 19 – Comparação da resposta ao degrau da pressão de um arteríola nos SS e SE.

O aumento na pressão também pode ser notado na artéria em formação, como é mostrado na Figura 20. Neste caso também é possível averiguar uma significativa elevação na pressão arterial.

Resposta ao Degrau

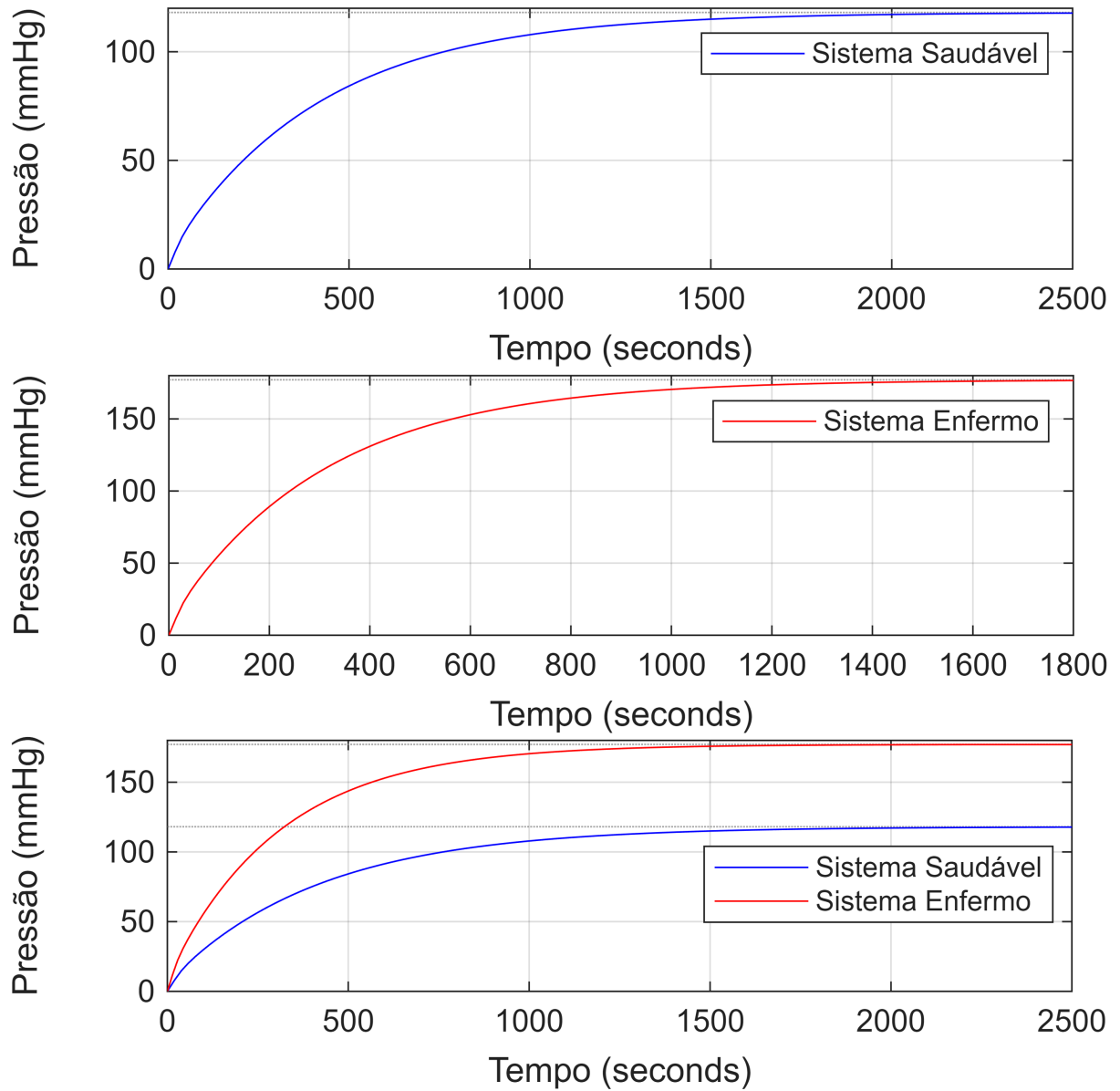


Figura 20 – Resposta ao degrau da pressão no vaso em formação.

As Figuras 21 e 22 também nos trazem a resposta ao degrau, desta vez em relação ao fluxo sanguíneo da artéria obstruída e do vaso em formação, respectivamente. Como se pode observar, o fluxo sanguíneo é menor por conta da obstrução e este fluxo é compensado, aumentado no vaso em formação.

Resposta ao Degrau

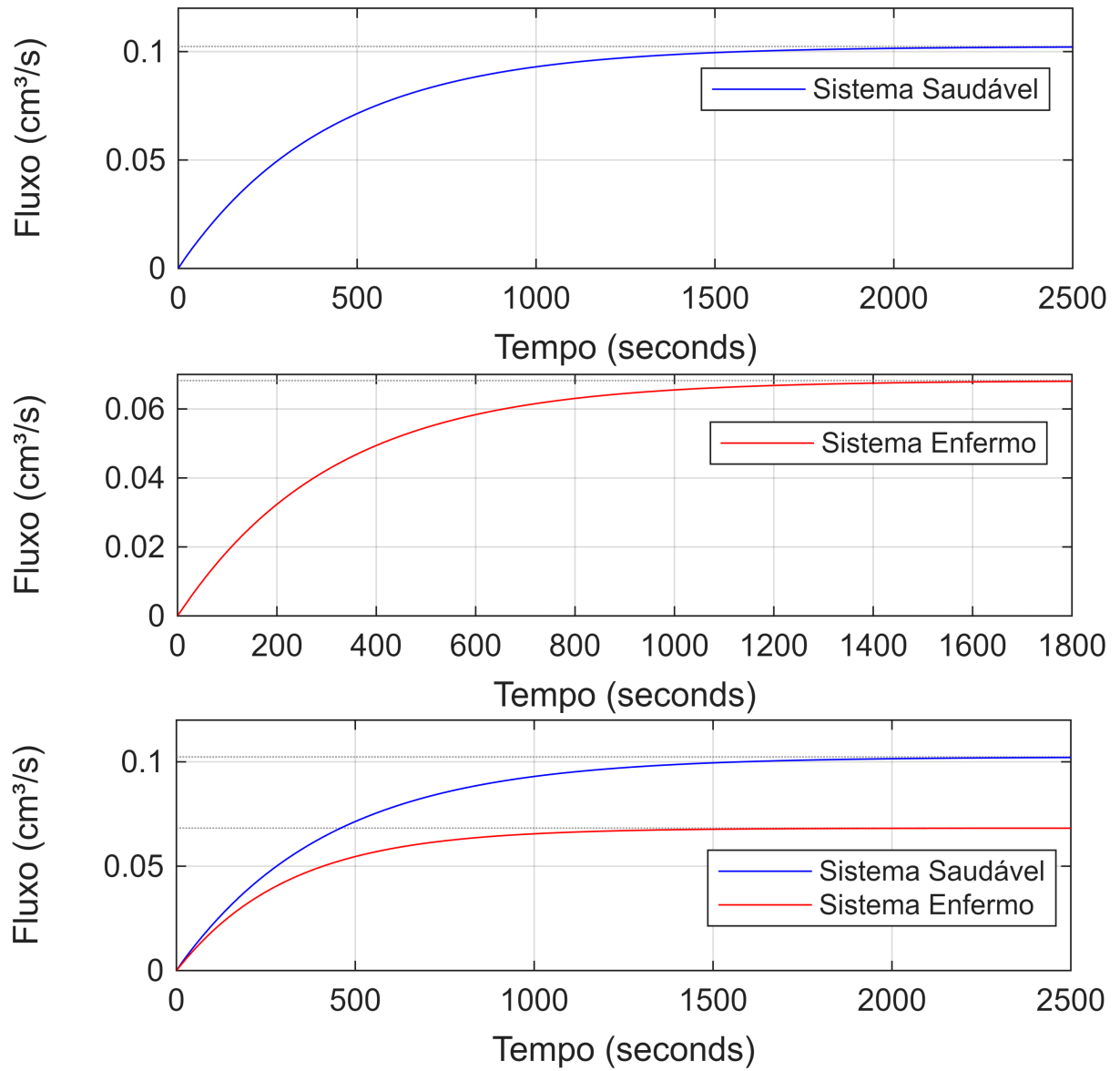


Figura 21 – Resposta ao degrau do fluxo de sangue na artéria obstruída.

Resposta ao Degrau

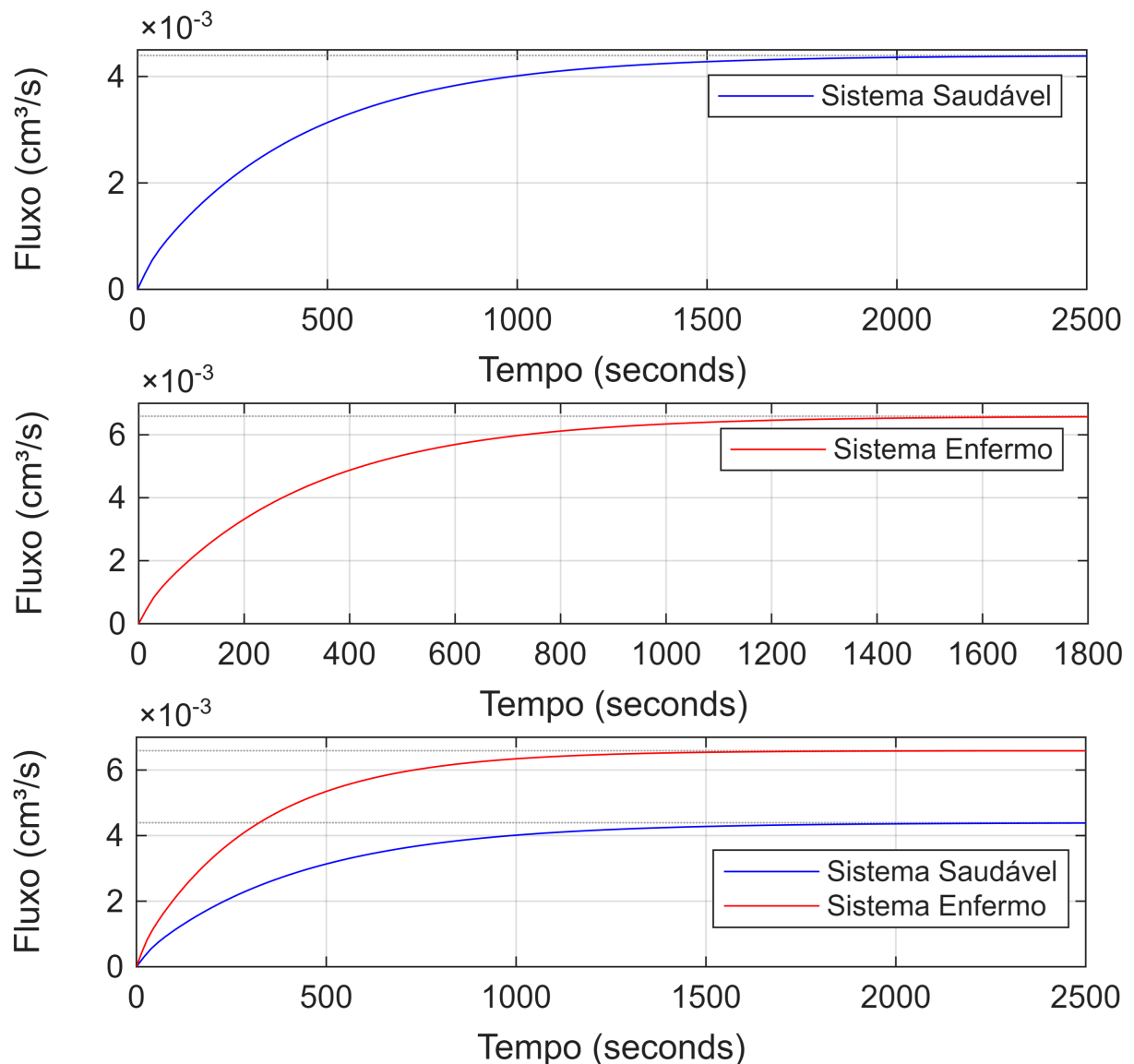


Figura 22 – Resposta ao degrau do fluxo no vaso em formação.

Os comportamentos analisados nesta seção por meio de simulações utilizando o *software* MATLAB® mostram que modelos matemáticos podem ser utilizados para diagnosticar e quantificar o desempenho de processos biológicos, utilizando as mesmas ferramentas matemáticas que sistemas físicos. Isto nos permite enxergar os diversos tipos de tratamentos existentes como controladores, ou seja, tratamentos e terapias podem ser modelados de modo que, ao aplicado a um sistema enfermo, este passaria a ter uma resposta mais próxima de um sistema saudável.

5 Conclusões

Modelos matemáticos são de vital importância para traduzir e simplificar os fenômenos que nos cercam, sejam eles físicos, químicos ou biológicos. Ademais, os modelos matemáticos também nos permitem avaliar a interação dos elementos de um sistema, tornando possível a adaptação e aprimoramento dos processos que interagem com dado sistema.

O DM transforma drasticamente a rotina de indivíduos com alterações biológicas decorrentes desta condição. Dentre essas mudanças, há a possibilidade de se desenvolver complicações - tais quais doenças do pé relacionadas ao Diabetes -, cuja falta de tratamento pode levar a amputações. Outrossim, a formação de placas obstrusivas é uma das complicações geradas pelo DM. Além de prejudicar o fluxo sanguíneo para outras regiões do corpo, ainda pode sobrecarregar outros vasos. Isto diminui a perfusão sanguínea nos tecidos e, consequentemente, retarda o processo de angiogênese. O obstrução de artérias diminui o fluxo sanguíneo, como mostra a Figura 15, que é compensado na artéria em formação. Como vasos em formação ainda possuem calibre diminuto, o excesso de sangue pode comprometer sua formação, afetando a angiogênese, deixando o processo mais lento.

Tecidos periféricos dependem de vasos de calibre muito pequenos para perfusão. Assim, qualquer alteração no diâmetro do lúmen pode alterar drasticamente o perfil fisiológico do órgão em questão. Por exemplo, os vasos glomérulos aferentes podem perder o tônus vascular devido a citocinas e marcadores inflamatórios, causando alteração da perfusão em todo o néfron.

O sistema proposto é um modelo representativo da dinâmica do crescimento dos vasos sanguíneos. Este modelo permite a avaliação de pressões e fluxos em diferentes pontos de interesse quando submetidos a estímulos variados, como demonstrado no caso do estímulo ao degrau.

Os modelos propostos utilizaram elementos elétricos, com cada elemento representando uma característica fisiológica análoga. Foram analisados dois cenários para cada um dos modelos: um sistema saudável e um adoecido. Ambos com alterações devido ao DM. Os dois apresentaram respostas semelhantes a diversos estímulos. Os sistemas saudáveis apresentaram resposta estável, conforme esperado. Embora o sistema do vaso acometido pelo DM tenha se estabilizado, sua resposta teve significativa alteração em comparação com o sistema saudável. Deste modo, podemos dizer que os modelos apresentam resultados satisfatórios, uma vez que representam devidamente cada cenário: um sistema saudável é estável, enquanto um adoecido, embora também estável, apresenta alteração em seu comportamento.

O modelo, apesar de representar o sistema biológico em questão de forma satisfatória, também possui limitações. Ele não é uma representação 100% fidedigna da realidade por se

tratar de um modelo simplificado e, por isso, não leva em conta outros fatores que podem alterar o sistema em pequena ou grande parte. Ademais, é importante salientar que os valores utilizados e encontrados nesta tese não são absolutos, uma vez que indivíduos possuem variabilidade em seus corpos. Como discutido em (KALICHARAN et al., 2015), existem diversas variações no comprimento, raio, formato e posicionamento das artérias são fatores que podem influenciar no fluxo sanguíneo, inclusive em um mesmo indivíduo, devido à assimetria presente no corpo.

Os elementos destes sistemas podem ser redefinidos e correlacionados a outras patologias, tais quais arteriosclerose e Doença Arterial Periférica. Não obstante outros trabalhos demonstram aprimoramentos na assistência médica na aplicação de modelos BG para diferentes membros do corpo humano, não foram encontrados estudos que abordem a modelagem de vasos isoladamente. De modo geral, os estudos consideram o sistema circulatório como um todo, restringindo-se a dividir em algumas seções, como é o caso de (DIAZ-INSUA; DELGADO, 1996). Esta falta de pesquisas similares dificulta a avaliação da acurácia dos resultados. Ainda assim, os resultados demonstraram confiabilidade e estabilidade do modelo desenvolvido e teve um desempenho satisfatório.

Na literatura, é possível estimar a distribuição de pressão ao longo dos vasos sanguíneos, contudo inúmeros fatores afetam seu comportamento, como a idade, estar em repouso/atividade, entre outros. Contudo, como se trata de um estudo preliminar e para evitar a complexidade excessiva, não foi possível analisar todas as influências.

Para futuros trabalhos, é de interesse realizar experimentos, com coleta de material, para mensurar as propriedades de vasos direta ou indiretamente, de diferentes indivíduos, de modo que o sistema possa ser adaptado para cada indivíduo. Desta forma, será determinado um modelo mais realista, com maior confiabilidade. Ademais, também é importante modelar o ciclo cardíaco, de modo que os modelos propostos possam ser excitados de maneira mais fidedigna. A obtenção de um modelo mais robusto também permite a análise de diferentes tratamentos (biomembrana de látex natural e o equipamento Rapha) como controladores para os sistemas, isto é, de que forma eles modificam o sistema. Estas análises visam contribuir para o desenvolvimento da Teoria de Controle Orgânico dentro do campo da Engenharia Biomédica.

A possibilidade de comparar sistemas utilizando modelo *in silico* é de grande valia para o estudo dos sistemas biológicos. Deste modo, o modelo proposto servirá como base para as plataformas OoC do projeto Eny, que permitirá averiguar distorções de vasos em oncologia, DM e doenças cardiovasculares, gerando um modelo para prevenção vasculares.

6 Trabalhos Efetuados Durante o Doutorado

Durante o doutorado foram efetuadas as seguintes publicações e submissões:

- Mathematical Analysis of Diabetic Foot Healing after Applying SUS and Rapha Protocols, apresentado em dezembro de 2021 no IEEE International Humanitarian Technology Conference;
- Effect of exposure to a light-emitting diode (LED) on the physicochemical characteristics of natural latex biomembranes used to treat diabetic ulcers, publicado em 14 de junho de 2022 na revista Research on Biomedical Engineering;
- Mathematical modeling in the thermoregulation of custom organ-on-a-chip platform for medical equipment testing, publicado em setembro de 2024 na revista Mathematics in Science, Engineering, and Aerospace;
- Mathematical Modeling of the Human Blood Vessels via Bond Graph Theory, apresentado em julho de 2024 no International Conference on Bond Graph Modeling and Simulation;
- Extraction and Purification of the FrHb1 Fraction from Commercial Natural Latex of *Hevea brasiliensis* for Biomedical Applications, publicado em fevereiro de 2025 na revista Biomimetics;
- Mathematical Modeling and In Silico Approaches in the Pathogenesis of Monkeypox: A Systematic Review, em processo de submissão;
- Advanced Microfluidic and 3D Cell Culture Platforms for Modeling Vascularization in Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review of Translational Challenges and Perspectives, em processo de submissão;
- Modeling and Dynamic Responses of SARS-CoV-2 Inactivation During Chitosan Nanoparticle Interaction, em processo de escrita;
- Mathematical Modeling of the Middle Ear Using Bond Graph Theory, em processo de escrita;

Além disso, também foram realizados os seguintes trabalhos:

- Coorientação de Trabalho de Conclusão de Curso em 2021;

- Membro voluntário do capítulo conjunto IEEE ED-s/MTT-s/EMB-s, seção centro-norte durante os anos de 2021 e 2022;
 - Vice-presidente do capítulo conjunto IEEE ED-s/MTT-s/EMB-s, seção centro-norte durante os anos de 2023 e 2024;
 - Aprovação no concurso para o cargo de professor da Universidade do Distrito Federal Professor Jorge Amaury Maia Nunes (UnDF).
-

Referências

- AKHTAR, A. The Flaws and Human Harms of Animal Experimentation. **Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics**, v. 24, n. 4, p. 407–419, 2015. Citado nas pp. 17, 28.
- ALBERTO, T.; CORBO, B. F. B.; MACINA, E. C. D.; LEITA, J. V.; INACIO, R. F. Efeitos do Diodo Emissor de Luz (LED) Vermelho na Estimulação de Fibroblastos: Ênfase na Reparação Tecidual. **Revista Intellectus**, v. 1, n. 33, p. 94–105, 2016. Citado nas pp. 16, 26.
- ALMEIDA NUNES, G. A. M. de; CARMO DOS REIS, M. do; ROSA, M. F. F.; PEIXOTO, L. R. T.; ROCHA, A. F. da; SIQUEIRA RODRIGUES FLEURY ROSA, S. de. A system for treatment of diabetic foot ulcers using led irradiation and natural latex. **Research on Biomedical Engineering**, v. 32, n. 1, p. 3–13, 2016. Citado na p. 16.
- ALSALEH, F. M.; ALBASSAM, K. S.; ALSAIRAFI, Z. K.; NASER, A. Y. Knowledge and practice of foot self-care among patients with diabetes attending primary healthcare centres in Kuwait: A cross-sectional study. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 29, n. 6, p. 506–515, 2021. Citado na p. 21.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. **Diabetes Statistics**. Disponível em: <https://diabetes.org/about-diabetes/statistics>. Citado na p. 15.
- AMORIM, J. C. A.; DE SOUSA, G. R.; SILVEIRA, L. D. B.; PRATES, R. A.; PINOTTI, M.; RIBEIRO, M. S. Clinical Study of the Gingiva Healing after Gingivectomy and Low-Level Laser Therapy. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 24, p. 588–594, 2006. Citado na p. 26.
- BERTHIER, E.; DOSTIE, A. M.; LEE, U. N.; BERTHIER, J.; THEBERGE, A. B. Open Microfluidic Capillary Systems. **Analytical Chemistry**, v. 91, n. 14, p. 8739–8750, 2019. Citado na p. 29.
- BHATIA, S. N.; INGBER, D. E. Microfluidic organs-on-chips. **Nature Biotechnology**, v. 32, n. 8, p. 760–772, 2014. Citado na p. 29.
- BIELENBERG, D.; ZETTER, B. The Contribution of Angiogenesis to the Process of Metastasis. **Cancer Journal**, v. 21, p. 267–273, 2015. Citado na p. 23.
- BORUTZKY, W. Bond Graph Based Physical Systems Modelling. **Bond Graph Methodology: Development and Analysis of Multidisciplinary Dynamic System Models**, p. 17–88, 2010. Citado na p. 30.
- BRANDÃO, M. L.; NETTO, J. C.; THOMAZINI, J. A.; LACHAT, J. J.; MUGLIA, V. F.; PICCINATO, C. E. Prótese Vascular Derivada do Látex. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 6, n. 2, p. 130–141, 2007. Citado na p. 24.

- BRASILEIRO, J. L.; OLIVEIRA, W. T. P.; MONTEIRO, L. B.; CHEN, J.; JR., E. L. P.; MOKENTHIN, S.; SANTOS, M. A. Pé diabético: aspectos clínicos. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 4, n. 1, p. 11–21, 2005. Citado na p. 22.
- BURGESS, J. L.; WYANT, W. A.; ABUJAMRA, B. A.; KIRSNER, R. S.; JOZIC, I. Diabetic wound-healing science. **Medicina (Lithuania)**, v. 57, n. 10, 2021. Citado na p. 20.
- BUZZÁ, H. H.; ZANGIROLAMI, A. C.; KURACHI, C.; BAGNATO, V. S. Photostimulation effects on chicken egg development: perspectives on human newborn treatment. **Journal of Biophotonics**, v. 11, n. 2, 2018. Citado na p. 27.
- CHELUVAPPA, R.; SCOWEN, P.; ERI, R. Ethics of animal research in human disease remediation, its institutional teaching; and alternatives to animal experimentation. **Pharmacology Research and Perspectives**, v. 5, n. 5, p. 1–14, 2017. Citado na p. 28.
- CUBAS, M. R.; SANTOS, O. M. dos; RETZLAFF, E. M. A.; TELMA, H. L. C.; ANDRADE, I. P. S.; MOSER, A. D. L.; ERZINGER, A. R. Pé diabético: orientações e conhecimento sobre cuidados preventivos. **Fisioterapia em Movimento**, v. 26, n. 3, p. 647–655, 2013. Citado na p. 21.
- DENG, H.; LI, B.; SHEN, Q.; ZHANG, C.; KUANG, L.; CHEN, R.; WANG, S.; MA, Z.; LI, G. Mechanisms of diabetic foot ulceration: A review. **Journal of Diabetes**, Wiley Online Library, 2023. Citado na p. 21.
- DIAZ-INSUA, M.; DELGADO, M. Modeling and simulation of the human cardiovascular system with bond graph: A basic development. **Computers in Cardiology**, p. 393–396, 1996. Citado nas pp. 34, 38, 74.
- DOMPE, C.; MONCRIEFF, L.; MATYS, J.; GRZECH-LEŚNIAK, K.; KOCHEROVA, I.; BRYJA, A.; BRUSKA, M.; DOMINIAK, M.; MOZDZIAK, P.; SKIBA, T. H. I.; SHIBLI, J. A.; VOLPONI, A. A.; KEMPISTY, B.; DYSZKIEWICZ-KONWIŃSKA, M. Photobiomodulation—Underlying Mechanism and Clinical Applications. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 6, 2020. Citado na p. 26.
- DUNCAN, B. B.; FRANÇA, E. B.; PASSOS, V. M. A.; COUSIN, E.; ISHITANI, L. H.; MALTA, D. C.; NAGHAVI, M.; MOONEY, M.; SCHMIDT, M. I. The burden of diabetes and hyperglycemia in Brazil and its states: findings from the Global Burden of Disease Study 2015. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, n. 1, p. 90–101, 2017. Citado na p. 22.
- DUNYACH-REMY, C.; ESSEBE, C. N.; SOTTO, A.; LAVIGNE, J.-P. Staphylococcus aureus Toxins and Diabetic Foot Ulcers: Role in Pathogenesis and Interest in Diagnosis. **Toxins**, v. 8, n. 7, p. 1–20, 2016. Citado nas pp. 20, 22.

- ELSHABRAWY, H. A.; CHEN, Z.; VOLIN, M. V.; RAVELLA, S.; VIRUPANNAVAR, S.; SHAH-RARA, S. The pathogenic role of angiogenesis in rheumatoid arthritis. **Angiogenesis**, v. 18, n. 4, p. 433–448, 2015. Citado na p. 23.
- FALLAH, A.; SADEGHINIA, A.; KAHROBA, H.; SAMADI, A.; HEIDARI, H. R.; BRADARAN, B.; ZEINALI, S.; MOLAVI, O. Therapeutic targeting of angiogenesis molecular pathways in angiogenesis-dependent diseases. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 110, December 2018, p. 775–785, 2019. Citado na p. 23.
- GAWTHROP, P.; BEVAN, G. P. Bond-Graph Modeling. **IEEE Control Systems Magazine**, v. 27, n. 2, p. 24–45, 2007. Citado na p. 30.
- GOLDING, H.; KHURANA, S.; ZAITSEVA, M. What Is the Predictive Value of Animal Models for Vaccine Efficacy in Humans? The Importance of Bridging Studies and Species-Independent. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 10, n. 4, 2018. Citado na p. 17.
- GONÇALVES, I. M.; CARVALHO, V.; RODRIGUES, R. O.; PINHO, D.; TEIXEIRA, S. F.; MOITA, A.; HORI, T.; KAJI, H.; LIMA, R.; MINAS, G. Organ-on-a-Chip Platforms for Drug Screening and Delivery in Tumor Cells: A Systematic Review. **Cancers**, v. 14, n. 4, p. 1–25, 2022. Citado na p. 29.
- HEER, E. de; JALVING, M.; HARRIS, A. HIFs, angiogenesis, and metabolism: Elusive enemies in breast cancer. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 130, p. 5074–5087, 2020. Citado na p. 23.
- HEISKANEN, V.; HAMBLIN, M. R. Photobiomodulation: Lasers: vs. light emitting diodes? **Photochemical and Photobiological Sciences**, v. 17, n. 8, p. 1003–1017, 2018. Citado nas pp. 16, 27.
- HELDT, T.; SHIM, E. B.; KAMM, R. D.; MARK, R. G. Computational modeling of cardiovascular response to orthostatic stress. **Journal of Applied Physiology**, v. 92, n. 3, p. 1239–1254, 2002. Citado na p. 38.
- HUH, D.; HAMILTON, G. A.; INGBER, D. E. From 3D cell culture to organs-on-chips. **Trends in Cell Biology**, v. 21, n. 12, p. 745–754, 2011. Citado na p. 28.
- EL-HUSSEIN, A.; HAMBLIN, M. R.; SAAD, A.; HARITH, M. A. Photobiomodulation of avian embryos by red laser. **Lasers in Medical Science**, v. 36, n. 6, p. 1177–1189, 2021. Citado na p. 27.
- EL-HUSSEIN, A.; MARZOUK, A.; HARITH, M. A. Discriminating crude oil grades using laser-induced breakdown spectroscopy. **Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy**, v. 113, p. 93–99, 2015. Citado na p. 27.
- INGBER, D. E. Human organs-on-chips for disease modelling, drug development and personalized medicine. **Nature Reviews Genetics**, v. 23, n. 8, p. 467–491, 2022. Citado na p. 17.

- IZADI, M.; KHEIRJOU, R.; MOHAMMADPOUR, R.; ALIYOLDASHI, M. H.; MOGHADAM, S. J.; KHORVASH, F.; JAFARI, N. J.; SHIRVANI, S.; KHALILI, N. Efficacy of Comprehensive Ozone Therapy in Diabetic Foot Ulcer Healing. **Diabetes Metabolic Syndrome: Clinical Research Reviews**, v. 13, n. 1, p. 822–825, 2019. Citado na p. 21.
- KALICHARAN, A.; PILLAY, P.; RENNIE, C.; HAFFAJEE, M. R. The Anatomy of the Plantar Arterial Arch. **International Journal of Morphology**, v. 1, n. 33, p. 36–42, 2015. Citado na p. 74.
- KARU, T. I.; TIPHLOVA, O. A.; FEDOSEYEVA, G. E.; KALENDO, G. S.; LETOKHOV, V. S.; LOBKO, V. V.; LYAPUNOVA, T. S.; POMOSHNIKOVA, N. A.; MEISSEL, M. N. Biostimulating action of low-intensity monochromatic visible light: is it possible? **Laser Chemistry**, v. 5, n. 1, 1984. Citado na p. 27.
- KOTAKE, B. G. S.; GONZAGA, M. G.; COUTINHO-NETTO, J.; ERVOLINO, E.; FIGUEIREDO, F. A. T. de; ISSA, J. P. M. Bone repair of critical-sized defects in Wistar rats treated with autogenic, allogenic or xenogenic bone grafts alone or in combination with natural latex fraction F1. **Biomedical Materials**, v. 13, n. 2, 2018. Citado na p. 26.
- KOUTRAS, A.; KOTOULA, V.; FOUNTZILAS, G. Prognostic and predictive role of vascular endothelial growth factor polymorphisms in breast cancer. **Pharmacogenomics**, v. 16, p. 79–94, 2015. Citado na p. 23.
- LA MENDOLA, D.; TRINCAVELLI, M. L.; MARTINI, C. Angiogenesis in Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 18, 2022. Citado na p. 22.
- LI, M.; SLEPIAN, M. J.; BARTH, E. J. Bond Graph Modeling of Mechanical Circulatory Support Device-Cardiovascular System Interactions. **Journal of biomechanical engineering**, v. 142, n. 8, 2020. Citado na p. 34.
- LIEBERT, A.; KIAT, H. The history of light therapy in hospital physiotherapy and medicine with emphasis on Australia: Evolution into novel areas of practice. **Physiotherapy Theory and Practice**, v. 37, n. 3, p. 389–400, 2021. Citado na p. 16.
- LIN, S.-S.; CHEN, C.-R.; XU, W.-C.; FU, J.; XU, J.-Q.; LIANG, Z.-H. Association between anemia and the risk of diabetic foot ulcer: A meta-analysis. **World Journal of Diabetes**, v. 16, n. 6, 2025. Citado na p. 15.
- LINKENS, D.; CHEN, H. The design of a bond-graph-based controller for muscle relaxant anaesthesia. In: 1995 IEEE International Conference on Systems, Man and Cybernetics. Intelligent Systems for the 21st Century. 1995. v. 4, 3005–3010 vol.4. DOI: [10.1109/ICSMC.1995.538242](https://doi.org/10.1109/ICSMC.1995.538242). Citado na p. 33.

- LIU, L.; LI, Z.; LIU, X.; GUO, S.; GUO, L.; LIU, X. Bacterial distribution , changes of drug susceptibility and clinical characteristics in patients with diabetic foot infection. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 16, n. 4, p. 3094–3098, 2018. Citado na p. 20.
- LÓPEZ-DELIS, A.; S RODRIGUES FLEURY ROSA, S. de; SOUZA, P. E. N.; CARNEIRO, M. L. B.; ROSA, M. F. F.; MACEDO, Y. C. L.; VEIGA-SOUZA, F. H.; ROCHA, A. F. Characterization of the Cicatrization Process in Diabetic Foot Ulcers Based on the Production of Reactive Oxygen Species. **Journal of Diabetes Research**, v. 2018, p. 1–10, 2018. Citado na p. 20.
- LUGANO, R.; RAMACHANDRAN, M.; DIMBERG, A. Tumor angiogenesis: Causes, consequences, challenges and opportunities. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 77, p. 1745–1770, 2020. Citado na p. 23.
- MALTA, D. C.; BERNAL, R. T. I.; SÁ, A. C. M. G. N.; SILVA, T. M. R. da; ISER, B. P. M.; DUNCAN, B. B.; SCHIMDT, M. I. Diabetes autorreferido e fatores associados na população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde, 2019. **Ciência Saúde Coletiva**, v. 27, n. 7, p. 2643–2653, 2022. Citado na p. 21.
- MATLAB. **versão R2024b**. Natick, Massachusetts: The MathWorks Inc., 2024. Citado na p. 51.
- MATYS, J.; ŚWIDER, K.; GRZECH-LEŚNIAK, K.; DOMINIAK, M.; ROMEO, U. Photobiomodulation by a 635 nm Diode Laser on Peri-Implant Bone: Primary and Secondary Stability and Bone Density Analysis—A Randomized Clinical Trial. **BioMed Research International**, v. 1, 2019. Citado na p. 26.
- MENDES-COSTA, L. D. S.; LIMA, V. G. de; BARBOSA, M. P. R.; SANTOS, L. E. D.; SIQUEIRA RODRIGUES FLEURY ROSA, S. de; TATMATSU-ROCHA, J. C. Photobiomodulation: systematic review and meta-analysis of the most used parameters in the resolution diabetic foot ulcers. **Lasers in Medical Science**, v. 36, n. 2021, p. 1129–1138, 2020. Citado na p. 27.
- MENDONÇA, R. J. **Purificação e caracterização de uma proteína angiogênica, indutora de fibroplasia e cicatrizante presente no Látex Natural da Seringueira Hevea brasiliensis**. 2008. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. Citado na p. 25.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diabetes (diabetes mellitus)**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/diabetes>. Citado nas pp. 15, 20.
- MRUE, F. **Substituição do esôfago cervical por prótese biossintética de látex. Estudo experimental em cães**. 1996. Tese (Doutorado) – University of São Paulo, Ribeirão Preto. Citado na p. 24.

- MRUE, F.; NETTO, J. C.; CENEVIVA, R.; LACHAT, J. J.; THOMAZINI, J. A.; TAMBELINI, H. Evaluation of The Biocompatibility of a New Biomembrane. **Materials Research**, v. 7, n. 2, p. 277–283, 2004. Citado na p. 24.
- MUZY, J.; CAMPOS, M. R.; EMMERICK, I.; SILVA, R. S. da; ANDRADE SCHRAMM, J. M. de. Prevalence of diabetes mellitus and its complications and characterization of healthcare gaps based on triangulation of studies. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, n. 5, 2021. Citado na p. 20.
- NISE, N. S. **Engnharia de Sistemas de Controle**. 7. ed.: LTC, 2017. ISBN 978-85-216-3435-5. Citado na p. 34.
- NITSCHKE, K. S.; MÜLLER, I.; MALCOMBER, S.; CARMICHAEL, P. L.; BOUWMEESTER, H. Implementing organ-on-chip in a next-generation risk assessment of chemicals: a review. **Archives of Toxicology**, v. 96, n. 3, p. 711–741, 2022. Citado na p. 29.
- NUNES, G. A. M. A.; REIS, M. C.; ROSA, M. F. F.; PEIXOTO, L. R. T.; ROCHA, A. F.; ROSA, S. S. R. F. A system for treatment of diabetic foot ulcers using led irradiation and natural latex. **Research on Biomedical Engineering**, v. 32, n. 1, p. 3–13, 2016. Citado na p. 27.
- OGATA, K. **Engnharia de Controle Moderno**. 5. ed.: Pearson Pentice Hall, 2010. ISBN 978-85-7605-810-6. Citado na p. 34.
- OGBEIDE, O. A.; OKELEKE, S. I.; OKORIE, J. C.; MANDONG, J.; AJIBOYE, A.; OLAWALE, O. O.; SALIFU, F. Evolving Trends in the Management of Diabetic Foot Ulcers: A Narrative Review. **Cureus**, v. 16, n. 7, 2024. Citado na p. 15.
- OLIVEIRA, D.; ROSA, S. Analysis of Energy Harvesting in a New Prosthetic Foot Via Bond Graph Method. **IEEE Latin America Transactions**, v. 16, n. 12, p. 2857–2863, 2018. Citado na p. 32.
- OLIVEIRA, M. F.; JOHNSON, D. S.; DEMCHAK, T.; TOMAZONI, S. S.; LEAL-JUNIOR, E. C. Low-intensity LASER and LED (photobiomodulation therapy) for pain control of the most common musculoskeletal conditions. **European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine**, v. 58, n. 2, p. 282–289, 2022. Citado na p. 26.
- OLUFSEN, M. S.; OTTESEN, J. T.; TRAN, H. T.; ELLWEIN, L. M.; LIPSITZ, L. A.; NOVAK, V. Blood pressure and blood flow variation during postural change from sitting to standing: model development and validation. **Journal of Applied Physiology**, v. 99, n. 4, p. 1523–1537, 2005. Citado nas pp. 45, 46, 50, 51.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Diabetes**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. Citado na p. 20.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Diabetes Impact**. Disponível em: https://www.who.int/europe/health-topics/diabetes#tab=tab_2. Citado na p. 15.

- OTTAVIO, B. P.; BORGES, S. S.; COSTA, M. G. S.; KUSCHNIR, M. C. C. Estimation of the future prevalence of diabetes based on data from the Brazilian Study of Cardiovascular Risk Factors in Adolescents (ERICA). **PLOS One**, v. 20, n. 6, 2025. Citado na p. 15.
- PAINI, S.; BIGHETTI, A. C. C.; CESTARI, T. M.; ARANTES, R. V. N.; SANTOS, P. S.; MENA-LAURA, E. E.; GARLET, G. P.; TAGA, R.; ASSIS, G. F. Concentration-dependent effects of latex F1-protein fraction incorporated into deproteinized bovine bone and biphasic calcium phosphate on the repair of critical-size bone defects. **Journal of Biomedical Materials Research. Part B, Applied Biomaterials**, v. 108, n. 8, p. 3270–3285, 2020. Citado na p. 26.
- PAN, M.; GAWTHROP, P. J.; TRAN, K.; CURSON, J.; CRAMPIN, E. J. Bond graph modelling of the cardiac action potential: implications for drift and non-unique steady states. **Proceedings. Mathematical, physical, and engineering**, v. 474, n. 2214, 2018. Citado na p. 34.
- PANAYIDOU, K.; GSTEIGER, S.; EGGER, M.; KILCHER, G.; CARRERAS, M.; EFTHIMIOU, O.; DEBRAY, T. P. A.; TRELLE, S.; HUMMEL, N. GetReal in Mathematical Modelling: A Review of Studies Predicting Drug Effectiveness in the Real World. **Research Synthesis Methods**, v. 7, n. 3, p. 264–277, 2016. Citado na p. 30.
- PATAN, S. Vasculogenesis and angiogenesis. **Cancer Treatment Research**, v. 117, p. 3–32, 2004. Citado na p. 22.
- PAULO, M.; SILVA, M.; AUGUSTO, M. Biomembrana de látex natural (*Hevea brasiliensis*) com polilisina a 0,1% para Herniorrafia perineal em um cão peri. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 33, n. 1, p. 79–82, 2005. Citado na p. 24.
- PEREIRA, F. G. F.; DIÓGENES, M. A. R.; FREIRE, D. F.; MENESES, M. S. de; XAVIER, A. T. F.; ATAÍDE, M. B. C. Abordagem Clínica de Enfermagem na Prevenção do Pé Diabético. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, v. 26, n. 4, p. 498–504, 2013. Citado na p. 20.
- PERES, A. C. C.; LOPES, L. M. A.; VISCONTE, L. L. Y.; NUNES, R. C. R. Uso de DSC na Determinação de Parâmetros de Vulcanização de Látex de Borracha Natural. **Polímeros**, v. 16, n. 1, p. 61–65, 2006. Citado na p. 24.
- PINHO, E. C. C. M.; SOUSA, S. J. F.; SCHAUD, F.; LACHAT, J.-J.; COUTINHO-NETTO, J. Experimental use of latex biomembrane in conjunctival reconstruction. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 67, n. 1, p. 27–32, 2004. Citado na p. 25.
- PINHO, E. C. C. M.; CHAHUD, F.; LACHAT, J.-J.; COUTINHO-NETTO, J. J.; SOUSA, S. J. F. E. The Study of the Use of a Latex Biomembrane and Conjunctival Autograft in Rabbit Conjunctiva Wound Healing. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 81, n. 2, p. 125–129, 2018. Citado nas pp. 24, 25.

- PIRES, J. G. Na importância da biologia em engenharias: biomatemática e bioengenharias. **XX Simpósio de Engenharia de Produção**, p. 1–12, 2013. Citado na p. 30.
- ROSA, S. S. R. F.; ROSA, M. F. F.; MARQUES, M. P.; GUIMARÃES, G. A.; MOTTA, B. C.; MACEDO, Y. C. L.; INAZAWA, P.; DOMINGUEZ, A.; MACEDO, F. S.; LOPES, C. A. P.; ROCHA, A. F. Regeneration of Diabetic Foot Ulcers Based on Therapy with Red LED Light and a Natural Latex Biomembrane. **Annals of Biomedical Engineering**, v. 47, n. 2019, p. 1153–1164, 2019. Citado na p. 28.
- ROSA, S. S. R. F.; ALTOÉ, M. L. Bond Graph modeling of the human esophagus and analysis considering the interference in the fullness of an individual by reducing mechanical esophageal flow. **Revista Brasileira De Engenharia Biomédica**, v. 29, n. 3, p. 286–297, 2013. Citado na p. 34.
- ROSA, S. S. R. F.; ROSA, M. F. F.; FONSECA, M. A. M.; S., L. G. V.; AVILA, C. F. D.; DOMÍNGUEZ, A. G. D.; DANTAS, A. G. D.; RICHTER, V. B. Evidence in Practice of Tissue Healing with Latex Biomembrane: Integrative Review. **Journal of Diabetes Research**, v. 2019, 2019. Citado na p. 15.
- ROSA, S. S. R. F.; SOUZA, E. K. F.; URBIZAGÁSTEGUI, P. A. A.; PEIXOTO, L. R. T.; ROCHA, A. F. Modelagem matemática da tíbia humana usando Bond Graph. **Revista Brasileira de Engenharia Biomédica**, v. 29, n. 4, p. 329–342, 2013. Citado nas pp. 30, 33.
- ROTHBAUER, M.; ZIRATH, H.; ERTL, P. Recent advances in microfluidic technologies for cell-to-cell interaction studies. **Lab Chip**, v. 18, p. 249–270, 2018. Citado na p. 29.
- SANTANA, T. F.; MELO OLIVEIRA, R. H. de; SANTOS, L. E. dos; LIMA, E. P. N.; FARIA, S. S.; FONSECA, M. A. M.; SILVA, J. R.; TATMATSU-ROCHA, J. C.; GOMES, M. M. F.; ROSA, M. F. F.; SIQUEIRA RODRIGUES FLEURY ROSA, S. de; CARNEIRO, M. L. B. Effect of exposure to a light-emitting diode (LED) on the physicochemical characteristics of natural latex biomembranes used to treat diabetic ulcers. **Research on Biomedical Engineering**, v. 38, n. 2022, p. 901–911, 2022. Citado nas pp. 16, 28.
- SHAHI, P. K.; PINEDA, I. F. T. Tumoral angiogenesis: review of the literature. **Cancer Investigation**, v. 26, n. 1, p. 104–108, 2008. Citado na p. 23.
- SHERWOOD, L. **Fisiologia Humana: das células aos sistemas**. 7. ed.: Cengage CTP, 2011. ISBN 9788522108053. Citado nas pp. 46, 51.
- SILVA, J. P.; RODRIGUES, B. A.; CASADO, J. C. S.; ROSA, S. S. R. F. Infusion Pump: Bond Graph Mathematical Modeling for Blood Pressure Control. **IEEE Latin America Transactions**, v. 16, p. 1569–1573, 2018. Citado na p. 30.
- SIQUEIRA RODRIGUES FLEURY ROSA, S. de. **Desenvolvimento de um Sistema de Controle de Fluxo Esofágico para o Tratamento da Obesidade**. 2008. Tese (Doutorado) – Universidade de Brasília. Citado na p. 24.

- SMITH, K.; COLLIER, A.; TOWNSEND, E. M.; O'DONNELL, L. E.; BAL, A. M.; BUTCHER, J.; MACKAY, W. G.; RAMAGE, G.; WILLIAMS, C. One step closer to understanding the role of bacteria in diabetic foot ulcers: characterising the microbiome of ulcers. **BMC Microbiology**, v. 16, n. 54, p. 1–12, 2016. Citado na p. 21.
- TSITLIK, J. E.; HALPERIN, H. R.; POPEL, A. S.; SHOUKAS, A. A.; YIN, F. C.; WESTERHOF, N. Modeling the circulation with three-terminal electrical networks containing special nonlinear capacitors. **Annals of biomedical engineering**, v. 20, n. 6, p. 595–616, 1992. Citado na p. 37.
- VITORIANO, N. A. M.; MONT'ALVERNE, D. G. B.; MARTINS, M. I. S.; SILVA, P. S.; MARTINS, C. A.; TEIXEIRA, H. D.; MIRANDA, C. B.; BEZERRA, L. M. M.; JR., R. M. M.; TATMATSU-ROCHA, J. C. Comparative study on laser and LED influence on tissue repair and improvement of neuropathic symptoms during the treatment of diabetic ulcers. **Lasers in Medical Science**, v. 34, n. 7, p. 1365–1371, 2019. Citado na p. 27.
- WANG, T.; BAGNELL, A.; MCDONALD, V.; GASTFRIEND, B. D.; STEINER, J. P.; ELKAHLOUN, A. G.; JOHNSON, K.; LANGSTON, R. G.; COOKSON, M. R.; NATH, A. 3D organoids containing endothelial and neural cells generation by serial inductions of differentiation on human iPSC-derived embryoid bodies. **bioRxiv**, 2025. Citado na p. 22.
- WINTER, R.; DUNGEL, P.; REISCHIES, F. M. J.; ROHRINGER, S.; SLEZAK, P.; SMOLLE, C.; SPENDEL, S.; KAMOLZ, L.-P.; GHAFARI-TABRIZI-WIZSY, N.; SCHICHO, K. Photobiomodulation (PBM) promotes angiogenesis in-vitro and in chick embryo chorioallantoic membrane model. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1–9, 2018. Citado na p. 27.
- WOJCIK, L. Modelling of musculoskeletal structure and function using a modular Bond Graph approach. **Journal of the Franklin Institute**, v. 340, p. 63–76, 2003. Citado na p. 33.
- ZARYCHTA, E.; RUSZKOWSKA-CIASTEK, B. Cooperation between Angiogenesis, Vasculogenesis, Chemotaxis, and Coagulation in Breast Cancer Metastases Development: Pathophysiological Point of View. **Biomedicines**, v. 10, n. 2, 2022. Citado na p. 23.
- ZHAO, Y.; ADJEI, A. A. T. Targeting angiogenesis in cancer therapy: moving beyond vascular endothelial growth factor. **Oncologist**, v. 20, n. 6, p. 660–673, 2015. Citado na p. 23.
- ZIMMERMANN, M.; MENDES, F. F.; RODRIGUES, D. F.; FALEIRO, M. R.; CAMPOS, G. S.; ARAÚJO, E. G. Membrana de látex natural de *Hevea brasiliensis* auxilia no processo de reparação tecidual em bovinos. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 70, n. 3, p. 741–748, 2018. Citado nas pp. 15, 25.

ZIMMERMANN, M.; RAISER, A. G.; TRINDADE BARBOSA, A. L. da; NOVOSAD, D.; STEFFEN, R. P. B.; LUKARSEWSK, R.; SILVA, M. S. da; LINDINGER, R.; JÚNIOR, F. P. Teste de Biocompatibilidade e Resistência de Membranas de Látex em Cães. **Ciência Rural**, v. 37, n. 6, p. 1719–1723, 2007. Citado na p. [24](#).

Apêndices

APÊNDICE A – Apêndice A

A.1 Cálculo das Equações de Estado do Modelo Estendido

Esta seção aborda com detalhes o cálculo detalhado para a extração das equações de estado do modelo estendido. Neste modelo, há 30 elementos armazenadores, o que significa que o modelo possui 30 variáveis de estado, os quais estão dispostas na tabela 11, bem como a equação que simboliza o que cada elemento fornece ao sistema: esforço, para os elementos capacitivos e fluxo para os inerciais. Vale ressaltar que para fins de cálculo foi adotada a notação X_y , assim como no modelo reduzido, na qual X simboliza o elemento e Y, o elo pelo qual ele se conecta ao sistema.

Tabela 11 – Cálculo inicial dos elementos armazenadores do modelo expandido

Elemento armazenador	variável de estado equivalente	o que fornece ao sistema
C_2	q_2	$e_2 = \frac{q_2}{C_{ap1}}$
C_7	q_7	$e_7 = \frac{q_7}{C_{ap2}}$
C_{12}	q_{12}	$e_{12} = \frac{q_{12}}{C_{ap3}}$
C_{17}	q_{17}	$e_{17} = \frac{q_{17}}{C_{ap4}}$
C_{22}	q_{22}	$e_{22} = \frac{q_{22}}{C_{ap5}}$
C_{27}	q_{27}	$e_{27} = \frac{q_{27}}{C_{ap6}}$
C_{32}	q_{32}	$e_{32} = \frac{q_{32}}{C_{ap7}}$
C_{37}	q_{37}	$e_{37} = \frac{q_{37}}{C_{ap8}}$
C_{42}	q_{42}	$e_{42} = \frac{q_{42}}{C_{ap9}}$
C_{47}	q_{47}	$e_{47} = \frac{q_{47}}{C_{ap10}}$
C_{52}	q_{52}	$e_{52} = \frac{q_{52}}{C_{ap11}}$
C_{57}	q_{57}	$e_{57} = \frac{q_{57}}{C_{ap12}}$
C_{62}	q_{62}	$e_{62} = \frac{q_{62}}{C_{ap13}}$
C_{67}	q_{67}	$e_{67} = \frac{q_{67}}{C_{ap14}}$
C_{72}	q_{72}	$e_{72} = \frac{q_{72}}{C_{ap15}}$
I_4	p_4	$f_4 = \frac{p_4}{I_{ap1}}$
I_9	p_9	$f_9 = \frac{p_9}{I_{ap2}}$
I_{14}	p_{14}	$f_{14} = \frac{p_{14}}{I_{ap3}}$
I_{19}	p_{19}	$f_{19} = \frac{p_{19}}{I_{ap4}}$
I_{24}	p_{24}	$f_{24} = \frac{p_{24}}{I_{ap5}}$
I_{29}	p_{29}	$f_{29} = \frac{p_{29}}{I_{ap6}}$
I_{34}	p_{34}	$f_{34} = \frac{p_{34}}{I_{ap7}}$
I_{39}	p_{39}	$f_{39} = \frac{p_{39}}{I_{ap8}}$
I_{44}	p_{44}	$f_{44} = \frac{p_{44}}{I_{ap9}}$
I_{49}	p_{49}	$f_{49} = \frac{p_{49}}{I_{ap10}}$
I_{54}	p_{54}	$f_{54} = \frac{p_{54}}{I_{ap11}}$
I_{59}	p_{59}	$f_{59} = \frac{p_{59}}{I_{ap12}}$
I_{64}	p_{64}	$f_{64} = \frac{p_{64}}{I_{ap13}}$
I_{69}	p_{69}	$f_{69} = \frac{p_{69}}{I_{ap14}}$
I_{74}	p_{74}	$f_{74} = \frac{p_{74}}{I_{ap15}}$

Deste modo, podemos calcular o que os elementos resistivos fornecem ao sistema. Começando por R_5 , que fornece o esforço e_5 . Utilizando a equação 2.6, obtemos:

$$e_5 = R_{ap1} \cdot f_5 \quad (\text{A.1})$$

Como os fluxos de todos os elos de uma junção do tipo 1 são iguais, então $f_5 = f_4$. Assim, podemos reescrever a equação A.1 como:

$$e_5 = R_{ap1} \cdot f_4 \quad (\text{A.2})$$

Utilizando o valor de f_4 da tabela 11, temos que

$$e_5 = \frac{R_{ap1}}{I_{ap1}} \cdot p_4 \quad (\text{A.3})$$

R_{10} também fornece esforço, cuja equação se dá por:

$$e_{10} = R_{ap2} \cdot f_{10} \quad (\text{A.4})$$

Contudo, $f_{10} = f_9$, então:

$$e_{10} = R_{ap2} \cdot f_9 \quad (\text{A.5})$$

Utilizando o valor de f_9 da tabela 11 em A.5:

$$e_{10} = \frac{R_{ap2}}{I_{ap2}} \cdot p_9 \quad (\text{A.6})$$

Em R_{15} temos que:

$$e_{15} = R_{ap3} \cdot f_{15} \quad (\text{A.7})$$

e $f_{15} = f_{14}$, portanto:

$$e_{15} = R_{ap3} \cdot f_{14} \quad (\text{A.8})$$

Pela tabela 11, chegamos em:

$$e_{15} = \frac{R_{ap3}}{I_{ap3}} \cdot p_{14} \quad (\text{A.9})$$

É possível notar que todas as resistências do modelo possuem equações similares. Isto se deve tanto pela disposição dos elementos, quanto por possuírem a mesma causalidade. Por conseguinte, todas as resistências fornecem esforço segundo a fórmula [A.10](#):

$$e_{5x} = \frac{R_{apx}}{I_{apx}} \cdot p_{5x-1} \quad (\text{A.10})$$

e, finalmente, podemos escrever todas as equações remanescentes:

$$e_{20} = \frac{R_{ap4}}{I_{ap4}} \cdot p_{19} \quad (\text{A.11})$$

$$e_{25} = \frac{R_{ap5}}{I_{ap5}} \cdot p_{24} \quad (\text{A.12})$$

$$e_{30} = \frac{R_{ap6}}{I_{ap6}} \cdot p_{29} \quad (\text{A.13})$$

$$e_{35} = \frac{R_{ap7}}{I_{ap7}} \cdot p_{34} \quad (\text{A.14})$$

$$e_{40} = \frac{R_{ap8}}{I_{ap8}} \cdot p_{39} \quad (\text{A.15})$$

$$e_{45} = \frac{R_{ap9}}{I_{ap9}} \cdot p_{44} \quad (\text{A.16})$$

$$e_{50} = \frac{R_{ap10}}{I_{ap10}} \cdot p_{49} \quad (\text{A.17})$$

$$e_{55} = \frac{R_{ap11}}{I_{ap11}} \cdot p_{54} \quad (\text{A.18})$$

$$e_{60} = \frac{R_{ap12}}{I_{ap12}} \cdot p_{59} \quad (\text{A.19})$$

$$e_{65} = \frac{R_{ap13}}{I_{ap13}} \cdot p_{64} \quad (\text{A.20})$$

$$e_{70} = \frac{R_{ap14}}{I_{ap14}} \cdot p_{69} \quad (\text{A.21})$$

$$e_{75} = \frac{R_{ap15}}{I_{ap15}} \cdot p_{74} \quad (\text{A.22})$$

O próximo passo é calcular o que cada elemento armazenador integralmente causal recebe do sistema. Como as direções de fluxo e esforço sempre são opostas em cada elo, um elemento que fornece esforço ao sistema irá receber fluxo e vice-versa. Por exemplo, C_2 recebe o fluxo f_2 , que representa o estado $\dot{q}_2$.

$$\dot{p}_2 = f_2 \quad (\text{A.23})$$

Por se tratar de uma junção tipo 0, então o somatório dos fluxos que entram é igual ao somatório dos que saem da junção, resultando em:

$$\dot{p}_2 = f_1 - f_3 \quad (\text{A.24})$$

Não há valor para f_3 , porém, como está ligado a uma junção do tipo 1, podemos substituir em A.24:

$$\dot{p}_2 = f_1 - f_5 \quad (\text{A.25})$$

Substituindo pelos valores da tabela 11 em A.25, temos:

$$\dot{p}_2 = Q(t) - \frac{1}{I_{ap1}} \cdot p_4 \quad (\text{A.26})$$

I_4 recebe o esforço e_4 do sistema, que corresponde ao estado:

$$\dot{p}_4 = e_4 \quad (\text{A.27})$$

e_4 pode ser escrito como o somatório dos outros esforços na mesma junção, resultando em:

$$\dot{p}_4 = e_3 - e_5 - e_6 - e_{36} - e_{41} \quad (\text{A.28})$$

Como $e_3 = e_2$, $e_6 = e_7$, $e_{36} = e_{37}$ e $e_{41} = e_{42}$, tem-se que:

$$\dot{p}_4 = e_2 - e_5 - e_7 - e_{37} - e_{42} \quad (\text{A.29})$$

Utilizando a tabela 11 e a equação A.3 em A.29:

$$\dot{p}_5 = \frac{1}{C_{ap1}} \cdot q_2 - \frac{R_{ap1}}{I_{ap1}} \cdot p_4 - \frac{1}{C_{ap2}} \cdot q_7 - \frac{1}{C_{ap8}} \cdot q_{37} - \frac{1}{C_{ap9}} \cdot q_{42} \quad (\text{A.30})$$

C_7 recebe o fluxo f_7 do sistema, que representa o estado:

$$\dot{q}_7 = f_7 \quad (\text{A.31})$$

O somatório dos fluxos na junção 0 é igual a zero e, portanto, temos que:

$$\dot{q}_7 = f_6 - f_8 \quad (\text{A.32})$$

Tanto f_6 quanto f_8 estão ligados a uma junção do tipo 1, podemos igualar $f_6 = f_4$ e $f_8 = f_9$. Deste modo, podemos substituir em 3.26:

$$\dot{q}_7 = f_4 - f_9 \quad (\text{A.33})$$

Substituindo usando a tabela 11 em A.33, temos:

$$\dot{q}_7 = \frac{1}{I_{ap1}} \cdot p_4 - \frac{1}{I_{ap2}} \cdot p_9 \quad (\text{A.34})$$

I_9 recebe o esforço e_9 do sistema, que corresponde ao estado:

$$\dot{p}_{10} = e_9 \quad (\text{A.35})$$

e_9 pode ser escrito como o somatório dos outros esforços na mesma junção, resultando em:

$$\dot{p}_9 = e_8 - e_{10} - e_{11} \quad (\text{A.36})$$

Por se tratar de uma junção do tipo 0, $e_8 = e_7$ e $e_{11} = e_{12}$, tem-se que:

$$\dot{p}_9 = e_7 - e_{10} - e_{12} \quad (\text{A.37})$$

Usando os dados da tabela 11 e A.6:

$$\dot{p}_9 = \frac{1}{C_{ap2}} \cdot q_7 - \frac{R_{ap2}}{I_{ap2}} \cdot p_9 - \frac{1}{C_{ap3}} \cdot q_{12} \quad (\text{A.38})$$

C_{12} recebe o fluxo f_{12} do sistema, representando o estado:

$$\dot{q}_{12} = f_{12} \quad (\text{A.39})$$

Em uma junção tipo 0, o somatório dos fluxos é igual a zero e, portanto:

$$\dot{q}_{12} = f_{12} = f_{11} - f_{13} \quad (\text{A.40})$$

Como $f_{11} = f_9$ e $f_{13} = f_{14}$:

$$\dot{q}_{12} = f_9 - f_{14} \quad (\text{A.41})$$

Substituindo em A.41 os valores da tabela 11:

$$\dot{q}_{12} = \frac{1}{I_{ap2}} \cdot p_9 - \frac{1}{I_{ap3}} \cdot p_{14} \quad (\text{A.42})$$

I_{14} recebe o esforço e_{14} do sistema:

$$\dot{p}_{14} = e_{14} \quad (\text{A.43})$$

e_{14} pode ser escrito como o somatório dos outros esforços na mesma junção, resultando em:

$$\dot{p}_{14} = e_{13} - e_{15} - e_{16} - e_{21} \quad (\text{A.44})$$

Por se tratar de uma junção do tipo 0, $e_{13} = e_{12}$, $e_{16} = e_{17}$ e $e_{21} = e_{22}$. Deste modo, temos que:

$$\dot{p}_{15} = e_{12} - e_{15} - e_{17} - e_{22} \quad (\text{A.45})$$

Utilizando a tabela 11 e A.9:

$$\dot{p}_{15} = \frac{1}{C_{ap3}} \cdot q_{12} - \frac{R_{ap3}}{I_{ap3}} \cdot p_{14} - \frac{1}{C_{ap4}} \cdot q_{17} - \frac{1}{C_{ap5}} \cdot q_{22} \quad (\text{A.46})$$

C_{17} recebe f_{17} do sistema:

$$\dot{q}_{17} = f_{17} \quad (\text{A.47})$$

Como se trata de uma junção tipo 0, o somatório dos fluxos é igual a zero:

$$\dot{q}_{17} = f_{16} - f_{18} \quad (\text{A.48})$$

Como $f_{16} = f_{14}$ e $f_{18} = f_{19}$:

$$\dot{q}_{17} = f_{14} - f_{19} \quad (\text{A.49})$$

Substituindo em A.49 os valores da tabela 11:

$$\dot{q}_{17} = \frac{1}{I_{ap3}} \cdot p_{14} - \frac{1}{I_{ap4}} \cdot p_{19} \quad (\text{A.50})$$

I_{19} recebe o esforço e_{19} do sistema:

$$\dot{p}_{19} = e_{19} \quad (\text{A.51})$$

e_{19} pode ser escrito como o somatório dos outros esforços na mesma junção, resultando em:

$$\dot{p}_{19} = e_{18} - e_{20} \quad (\text{A.52})$$

Como $e_{18} = e_{17}$, podemos substituir em A.52:

$$\dot{p}_{19} = e_{17} - e_{20} \quad (\text{A.53})$$

Utilizando a tabela 11 e A.11, obtemos:

$$\dot{p}_{19} = \frac{1}{C_{ap4}} \cdot q_{17} - \frac{R_{ap4}}{I_{ap4}} \cdot p_{14} \quad (\text{A.54})$$

C_{22} recebe o fluxo f_{22} do sistema, representando o estado:

$$\dot{q}_{22} = f_{22} \quad (\text{A.55})$$

Em uma junção tipo 0, o somatório dos fluxos é igual a zero e, portanto:

$$\dot{q}_{22} = f_{21} - f_{23} \quad (\text{A.56})$$

$f_{21} = f_{14}$ e $f_{23} = f_{24}$, então:

$$\dot{q}_{22} = f_{14} - f_{24} \quad (\text{A.57})$$

Substituindo em A.57 os valores da tabela 11:

$$\dot{q}_{22} = \frac{1}{I_{ap3}} \cdot p_{14} - \frac{1}{I_{ap5}} \cdot p_{24} \quad (\text{A.58})$$

I_{24} recebe o esforço e_{24} do sistema:

$$\dot{p}_{24} = e_{24} \quad (\text{A.59})$$

e_{24} pode ser escrito como o somatório dos outros esforços na mesma junção, resultando em:

$$\dot{p}_{24} = e_{23} - e_{25} - e_{26} - e_{31} \quad (\text{A.60})$$

Por se tratar de uma junção do tipo 0, $e_{23} = e_{22}$, $e_{26} = e_{27}$ e $e_{31} = e_{32}$. Deste modo, temos que:

$$\dot{p}_{24} = e_{22} - e_{25} - e_{27} - e_{32} \quad (\text{A.61})$$

Utilizando valores da tabela 11 e de A.12:

$$\dot{p}_{24} = \frac{1}{C_{ap5}} \cdot q_{22} - \frac{R_{ap5}}{I_{ap5}} \cdot p_{24} - \frac{1}{C_{ap6}} \cdot q_{27} - \frac{1}{C_{ap7}} \cdot q_{32} \quad (\text{A.62})$$

C_{27} recebe o fluxo f_{27} do sistema, representando o estado:

$$\dot{q}_{27} = f_{27} \quad (\text{A.63})$$

Em uma junção tipo 0, o somatório dos fluxos é igual a zero e, portanto:

$$\dot{q}_{27} = f_{26} - f_{28} \quad (\text{A.64})$$

$f_{26} = f_{24}$ e $f_{28} = f_{29}$, o que nos leva a:

$$\dot{q}_{27} = f_{24} - f_{29} \quad (\text{A.65})$$

Substituindo em A.65 os valores da tabela 11:

$$\dot{q}_{27} = \frac{1}{I_{ap5}} \cdot p_{24} - \frac{1}{I_{ap6}} \cdot p_{29} \quad (\text{A.66})$$

I_{29} recebe o esforço e_{29} do sistema:

$$\dot{p}_{29} = e_{29} \quad (\text{A.67})$$

A.67 pode ser reescrita como o somatório dos outros esforços na mesma junção:

$$\dot{p}_{29} = e_{28} - e_{30} \quad (\text{A.68})$$

Podemos fazer a substituição $e_{28} = e_{27}$, resultando em:

$$\dot{p}_{29} = e_{27} - e_{30} \quad (\text{A.69})$$

Utilizando valores da tabela 11 e de A.13, obtemos:

$$\dot{p}_{29} = \frac{1}{C_{ap6}} \cdot q_{27} - \frac{R_{ap6}}{I_{ap6}} \cdot p_{29} \quad (\text{A.70})$$

C_{32} recebe o fluxo f_{32} do sistema, representando o estado:

$$\dot{q}_{32} = f_{32} \quad (\text{A.71})$$

Em uma junção tipo 0, o somatório dos fluxos é igual a zero e, portanto:

$$\dot{q}_{32} = f_{31} - f_{33} \quad (\text{A.72})$$

Como $f_{31} = f_{25}$ e $f_{33} = f_{34}$:

$$\dot{q}_{32} = f_{24} - f_{34} \quad (\text{A.73})$$

Pelos valores da tabela 11, temos que $f_{24} = \frac{1}{I_{ap5}} \cdot p_{24}$ e $f_{34} = \frac{1}{I_{ap7}} \cdot p_{34}$, portanto:

$$\dot{q}_{32} = \frac{1}{I_{ap5}} \cdot p_{24} - \frac{1}{I_{ap7}} \cdot p_{34} \quad (\text{A.74})$$

I_{34} recebe o esforço e_{34} do sistema:

$$\dot{p}_{34} = e_{34} \quad (\text{A.75})$$

e_{34} pode ser escrito como o somatório dos outros esforços na mesma junção, resultando em:

$$\dot{p}_{34} = e_{33} - e_{35} \quad (\text{A.76})$$

Podemos igualar $e_{33} = e_{32}$, uma vez que se trata de uma junção do tipo 0, resultando em:

$$\dot{p}_{34} = e_{32} - e_{35} \quad (\text{A.77})$$

e utilizamos os valores de e_{32} da tabela 11 e e_{35} da equação A.14:

$$\dot{p}_{34} = \frac{1}{C_{ap7}} \cdot q_{32} - \frac{R_{ap7}}{I_{ap7}} \cdot p_{35} \quad (\text{A.78})$$

C_{37} recebe o fluxo f_{37} do sistema, representando o estado:

$$\dot{q}_{37} = f_{37} \quad (\text{A.79})$$

Em uma junção tipo 0, o somatório dos fluxos é igual a zero e, portanto:

$$\dot{q}_{37} = f_{36} - f_{38} \quad (\text{A.80})$$

Como $f_{36} = f_4$ e $f_{38} = f_{39}$:

$$\dot{q}_{37} = f_4 - f_{39} \quad (\text{A.81})$$

Substituindo em A.81 os valores da tabela 11:

$$\dot{q}_{37} = \frac{1}{I_{ap1}} \cdot p_4 - \frac{1}{I_{ap8}} \cdot p_{39} \quad (\text{A.82})$$

I_{39} recebe o esforço e_{39} do sistema:

$$\dot{p}_{39} = e_{39} \quad (\text{A.83})$$

e_{39} pode ser escrito como o somatório dos outros esforços na mesma junção, resultando em:

$$\dot{p}_{39} = e_{38} - e_{40} \quad (\text{A.84})$$

Por se tratar de uma junção do tipo 0, $e_{38} = e_{37}$. Deste modo, temos que:

$$\dot{p}_{39} = e_{37} - e_{40} \quad (\text{A.85})$$

Utilizando os valores da tabela 11 e de A.15:

$$\dot{p}_{39} = \frac{1}{C_{ap8}} \cdot q_{37} - \frac{R_{ap8}}{I_{ap8}} \cdot p_{39} \quad (\text{A.86})$$

C_{42} recebe o fluxo f_{42} do sistema, representando o estado:

$$\dot{q}_{42} = f_{42} \quad (\text{A.87})$$

Em uma junção tipo 0, o somatório dos fluxos é igual a zero e, portanto:

$$\dot{q}_{42} = f_{41} - f_{43} \quad (\text{A.88})$$

Temos que $f_{41} = f_4$ e $f_{43} = f_{44}$, por isso:

$$\dot{q}_{42} = f_4 - f_{44} \quad (\text{A.89})$$

Podemos usar os valores da tabela 11 em A.89:

$$\dot{q}_{42} = \frac{1}{I_{ap1}} \cdot p_4 - \frac{1}{I_{ap9}} \cdot p_{44} \quad (\text{A.90})$$

I_{44} recebe o esforço e_{44} do sistema:

$$\dot{p}_{44} = e_{44} \quad (\text{A.91})$$

e_{44} pode ser escrito como o somatório dos outros esforços na mesma junção, resultando em:

$$\dot{p}_{44} = e_{43} - e_{45} - e_{46} - e_{51} \quad (\text{A.92})$$

mas $e_{43} = e_{42}$, $e_{46} = e_{47}$ e $e_{51} = e_{52}$, então:

$$\dot{p}_{44} = e_{42} - e_{45} - e_{46} - e_{52} \quad (\text{A.93})$$

Com as equações da tabela 11 e A.16 em A.93:

$$\dot{p}_{44} = \frac{1}{C_{ap9}} \cdot q_{42} - \frac{R_{ap9}}{I_{ap9}} \cdot p_{44} - \frac{1}{C_{ap10}} \cdot q_{47} - \frac{1}{C_{ap11}} \cdot q_{52} \quad (\text{A.94})$$

C_{47} recebe o fluxo f_{47} do sistema, representando o estado:

$$\dot{q}_{47} = f_{47} \quad (\text{A.95})$$

Em uma junção tipo 0, o somatório dos fluxos é igual a zero e, portanto:

$$\dot{q}_{47} = f_{46} - f_{48} \quad (\text{A.96})$$

Realizando as igualdades $f_{46} = f_{44}$ e $f_{48} = f_{49}$ e substituindo em A.96:

$$\dot{q}_{47} = f_{44} - f_{49} \quad (\text{A.97})$$

Pela tabela 11, temos que:

$$\dot{q} = \frac{1}{I_{ap9}} \cdot p_{44} - \frac{1}{I_{ap10}} \cdot p_{49} \quad (\text{A.98})$$

I_{49} recebe o esforço e_{49} do sistema:

$$\dot{p}_{49} = e_{49} \quad (\text{A.99})$$

e_{49} pode ser expresso como o somatório dos outros esforços na mesma junção:

$$\dot{p}_{49} = e_{48} - e_{50} \quad (\text{A.100})$$

Fazendo $e_{48} = e_{47}$:

$$\dot{p}_{49} = e_{47} - e_{50} \quad (\text{A.101})$$

Utilizando a tabela 11 e A.17:

$$\dot{p}_{49} = \frac{1}{C_{ap10}} \cdot q_{47} - \frac{R_{ap10}}{I_{ap10}} \cdot p_{49} \quad (\text{A.102})$$

C_{52} recebe o fluxo f_{52} do sistema, representando o estado:

$$\dot{q}_{52} = f_{52} \quad (\text{A.103})$$

O somatório dos fluxos é igual a zero e, uma junção 0, então:

$$\dot{q}_{52} = f_{51} - f_{53} \quad (\text{A.104})$$

Como $f_{51} = f_{44}$ e $f_{53} = f_{54}$, obtemos:

$$\dot{q}_{52} = f_{44} - f_{54} \quad (\text{A.105})$$

Substituindo os valores da tabela 11 em A.105:

$$\dot{q}_{52} = \frac{1}{I_{ap9}} \cdot p_{44} - \frac{1}{I_{ap11}} \cdot p_{54} \quad (\text{A.106})$$

I_{54} recebe o esforço e_{54} do sistema:

$$\dot{p}_{54} = e_{54} \quad (\text{A.107})$$

Como se trata de uma junção tipo 1, e_{54} pode ser escrito como o somatório dos outros esforços, resultando em:

$$\dot{p}_{54} = e_{53} - e_{55} - e_{56} - e_{61} \quad (\text{A.108})$$

Por se tratar de uma junção do tipo 0, $e_{53} = e_{52}$, $e_{56} = e_{57}$ e $e_{61} = e_{62}$. Deste modo, temos que:

$$\dot{p}_{54} = e_{52} - e_{55} - e_{57} - e_{62} \quad (\text{A.109})$$

Utilizando a tabela 11 e A.18:

$$\dot{p}_{54} = \frac{1}{C_{ap11}} \cdot q_{52} - \frac{R_{ap11}}{I_{ap11}} \cdot p_{54} - \frac{1}{C_{ap12}} \cdot q_{57} - \frac{1}{C_{ap13}} \cdot q_{62} \quad (\text{A.110})$$

C_{57} recebe o fluxo f_{57} do sistema, representando o estado:

$$\dot{q}_{57} = f_{57} \quad (\text{A.111})$$

O somatório dos fluxos é igual a zero:

$$\dot{q}_{57} = f_{56} - f_{58} \quad (\text{A.112})$$

Fazendo $f_{56} = f_{54}$ e $f_{58} = f_{59}$ em A.112:

$$\dot{q}_{57} = f_{54} - f_{59} \quad (\text{A.113})$$

Substituindo em A.113 os valores da tabela 11:

$$\dot{q}_{57} = \frac{1}{I_{ap11}} \cdot p_{54} - \frac{1}{I_{ap12}} \cdot p_{59} \quad (\text{A.114})$$

I_{59} recebe o esforço e_{59} do sistema:

$$\dot{p}_{59} = e_{59} \quad (\text{A.115})$$

e_{59} pode ser escrito como o somatório dos outros esforços na mesma junção, resultando em:

$$\dot{p}_{59} = e_{58} - e_{60} \quad (\text{A.116})$$

Por se tratar de uma junção do tipo 0, $e_{58} = e_{57}$. Deste modo, temos que:

$$\dot{p}_{59} = e_{57} - e_{59} \quad (\text{A.117})$$

Utilizando a tabela 11 e A.19:

$$\dot{p}_{59} = \frac{1}{C_{ap12}} \cdot q_{57} - \frac{R_{ap12}}{I_{ap12}} \cdot p_{59} \quad (\text{A.118})$$

C_{62} recebe o fluxo f_{62} do sistema, representando o estado:

$$\dot{q}_{62} = f_{62} \quad (\text{A.119})$$

Igualando o somatório dos fluxos a zero e, temos que:

$$\dot{q}_{62} = f_{61} - f_{63} \quad (\text{A.120})$$

Realizando as substituições $f_{61} = f_{54}$ e $f_{63} = f_{64}$, obtemos:

$$\dot{q}_{62} = f_{54} - f_{64} \quad (\text{A.121})$$

Utilizando os valores da tabela 11:

$$\dot{q}_{62} = \frac{1}{I_{ap11}} \cdot p_{54} - \frac{1}{I_{ap13}} \cdot p_{64} \quad (\text{A.122})$$

I_{64} recebe o esforço e_{64} do sistema:

$$\dot{p}_{64} = e_{64} \quad (\text{A.123})$$

Reescrevendo e_{64} como o somatório dos outros esforços na mesma junção:

$$\dot{p}_{64} = e_{63} - e_{65} - e_{66} - e_{71} \quad (\text{A.124})$$

Por se tratar de uma junção do tipo 0, $e_{63} = e_{62}$, $e_{66} = e_{67}$ e $e_{71} = e_{72}$. Deste modo, temos que:

$$\dot{p}_{64} = e_{62} - e_{65} - e_{67} - e_{72} \quad (\text{A.125})$$

Utilizando a tabela 11 e A.20:

$$\dot{p}_{64} = \frac{1}{C_{ap13}} \cdot q_{62} - \frac{R_{ap13}}{I_{ap13}} \cdot p_{65} - \frac{1}{C_{ap14}} \cdot q_{67} - \frac{1}{C_{ap15}} \cdot q_{72} \quad (\text{A.126})$$

C_{67} recebe o fluxo f_{67} do sistema, representando o estado:

$$\dot{q}_{67} = f_{67} \quad (\text{A.127})$$

Em uma junção tipo 0, o somatório dos fluxos é igual a zero e, portanto:

$$\dot{q}_{67} = f_{66} - f_{68} \quad (\text{A.128})$$

Como $f_{66} = f_{64}$ e $f_{68} = f_{69}$:

$$\dot{q}_{67} = f_{64} - f_{69} \quad (\text{A.129})$$

Substituindo em A.129 os valores da tabela 11:

$$\dot{q}_{67} = \frac{1}{I_{ap13}} \cdot p_{64} - \frac{1}{I_{ap14}} \cdot p_{69} \quad (\text{A.130})$$

I_{69} recebe o esforço e_{69} do sistema:

$$\dot{p}_{69} = e_{69} \quad (\text{A.131})$$

e_{69} pode ser escrito como o somatório dos outros esforços na mesma junção, resultando em:

$$\dot{p}_{69} = e_{68} - e_{70} \quad (\text{A.132})$$

$e_{68} = e_{67}$, logo:

$$\dot{p}_{69} = e - e_{67} - e_{70} \quad (\text{A.133})$$

Da tabela 11 e de A.21:

$$\dot{p}_{69} = \frac{1}{C_{ap14}} \cdot q_{67} - \frac{R_{ap14}}{I_{ap14}} \cdot p_{69} \quad (\text{A.134})$$

C_{72} recebe o fluxo f_{72} do sistema, representando o estado:

$$\dot{q}_{72} = f_{72} \quad (\text{A.135})$$

Em uma junção tipo 0, o somatório dos fluxos é igual a zero e, portanto:

$$\dot{q}_{72} = f_{71} - f_{73} \quad (\text{A.136})$$

Como $f_{71} = f_{64}$ e $f_{73} = f_{74}$:

$$\dot{q}_{72} = f_{64} - f_{74} \quad (\text{A.137})$$

Substituindo em A.137 os valores da tabela 11:

$$\dot{q}_{72} = \frac{1}{I_{ap13}} \cdot p_{64} - \frac{1}{I_{ap14}} \cdot p_{74} \quad (\text{A.138})$$

I_{74} recebe o esforço e_{74} do sistema:

$$\dot{p}_{74} = e_{74} \quad (\text{A.139})$$

e pode ser escrito como o somatório dos outros esforços na mesma junção, resultando em:

$$\dot{p}_{74} = e_{73} - e_{75} \quad (\text{A.140})$$

Por se tratar de uma junção do tipo 0, $e_{73} = e_{72}$. Deste modo, temos que:

$$\dot{p}_{74} = e_{73} - e_{75} \quad (\text{A.141})$$

Utilizando a tabela 11 e A.22:

$$\dot{p}_{74} = \frac{1}{C_{ap15}} \cdot q_{73} - \frac{R_{ap15}}{I_{ap15}} \cdot p_{75} \quad (\text{A.142})$$