

# Estudo do Comportamento Mecânico de Material Biológico com Propriedade Viscoelástica não Linear por meio de Modelos Matemáticos

Eduardo L. Konrad Burin<sup>1,2</sup>, Hwei Diana Lee<sup>1,2</sup>  
Maksoel A. Krauspenhar Niz<sup>1,2</sup>, Cláudio S. Rodrigues Coy<sup>3</sup>, João J. Fagundes<sup>3</sup>  
Juvenal R. Navarro Góes<sup>3</sup>, Juan Carlos Sotuyo<sup>2</sup>, Feng Chung Wu<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Bioinformática (LABI)  
Caixa Postal 1563 – 85866-900 – Foz do Iguaçu – PR – Brasil

<sup>2</sup>Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)  
Parque Tecnológico Itaipu (PTI)  
Foz do Iguaçu – PR – Brasil

<sup>3</sup>Serviço de Coloproctologia – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)  
Campinas – SP – Brasil

{burin85, maks.niz}@gmail.com, {huei,wufc}@unioeste.br

**Abstract.** *Studying the mechanical behavior of digestive tube segments becomes important as severe complications due to its rupture could be avoided. In this work, the sigmoidal models of Boltzmann and Logistic were evaluated with respect of its capability of equationing Force  $\times$  Elongation curves which represent the strain pattern of colic loops of rats without anastomoses. According to the results, it was observed that the sigmoidal model of Boltzmann was more efficient in reproducing the mechanical behavior of this biological material, in comparison to the Logistic model, demonstrating its capability of equationing materials with nonlinear viscoelastic behavior.*

**Resumo.** *O estudo do comportamento mecânico de segmentos de tubo digestório é importante, pois complicações graves decorrentes de sua ruptura poderiam ser evitadas. Em razão disso, nesse trabalho, os modelos sigmoidais de Boltzmann e Logístico foram analisados com relação à capacidade de equacionamento de curvas Força  $\times$  Elongação representativas do padrão de deformação de alças cólicas íntegras de ratos. De acordo com os critérios avaliados, observou-se que o modelo sigmoidal de Boltzmann foi mais eficiente em reproduzir o comportamento mecânico desse material biológico, quando comparado ao modelo Logístico, demonstrando assim a sua capacidade de equacionamento de materiais com comportamento viscoelástico não linear.*

## 1. Introdução

O rompimento de uma alça intestinal promove uma série de complicações em virtude do extravasamento de material fecal contido em seu interior para a cavidade peritoneal [Wu 2003]. Desse modo, a análise das propriedades mecânicas dessas estruturas biológicas é importante, pois as respostas relacionadas aos diferentes tipos de solicitação mecânica poderiam ser determinadas. No entanto, sabe-se que o estudo do comportamento dos segmentos de tubo digestório é complexo, pois estes espécimes

apresentam morfologia heterogênea, anisotropia e propriedade viscoelástica não linear [Maciel et al. 2003] [Burin et al. 2007]. Com o intuito de quantificar a resistência mecânica de alça intestinal, foi desenvolvido o teste biomecânico Energia Total de Ruptura (ETR) [Wu et al. 2004], o qual possibilita a geração de curva Força  $\times$  Elongação representativa do comportamento mecânico da parede intestinal quando submetida à ação de uma carga axial de tração variável com o tempo. Nesse contexto, uma das linhas de pesquisa relacionadas a esse tema consiste na busca de uma equação constitutiva capaz de representar o padrão de deformação das alças intestinais, sendo esse estudo realizado por meio do ajuste de um modelo matemático às curvas Força  $\times$  Elongação obtidas por este ensaio biomecânico [Burin et al. 2006]. Em trabalhos anteriores, o modelo sigmoidal de Boltzmann mostrou-se eficiente para o equacionamento e predição das curvas geradas pelo teste ETR [Burin et al. 2006] [Niz et al. 2006] [Burin et al. 2007]. Desse modo, para a execução deste trabalho, os ajustes realizados por meio desse modelo sigmoidal serão comparados aos ajustes delineados pelo modelo Logístico, o qual apresenta-se com um parâmetro a menos quando comparado ao primeiro. A avaliação dessa função se faz necessária tendo-se em vista que quanto menor a quantidade de parâmetros pertencentes ao modelo aplicado, mais simples se torna a compreensão física da equação e, conseqüentemente, do fenômeno analisado [Motulsky and Cristopoulos 2003]. Os modelos matemáticos gerados por meio de ajustes e predições, podem contribuir para a obtenção de uma equação constitutiva que represente o comportamento do material biológico estudado. Por meio desta equação, torna-se possível realizar simulações de situações reais e representá-las matematicamente, auxiliando no diagnóstico de enfermidades digestórias, no desenvolvimento de novos materiais e procedimentos cirúrgicos e nos tratamentos de condições adversas, tais quais isquemia, diabetes e desnutrição.

## 2. Materiais e Métodos

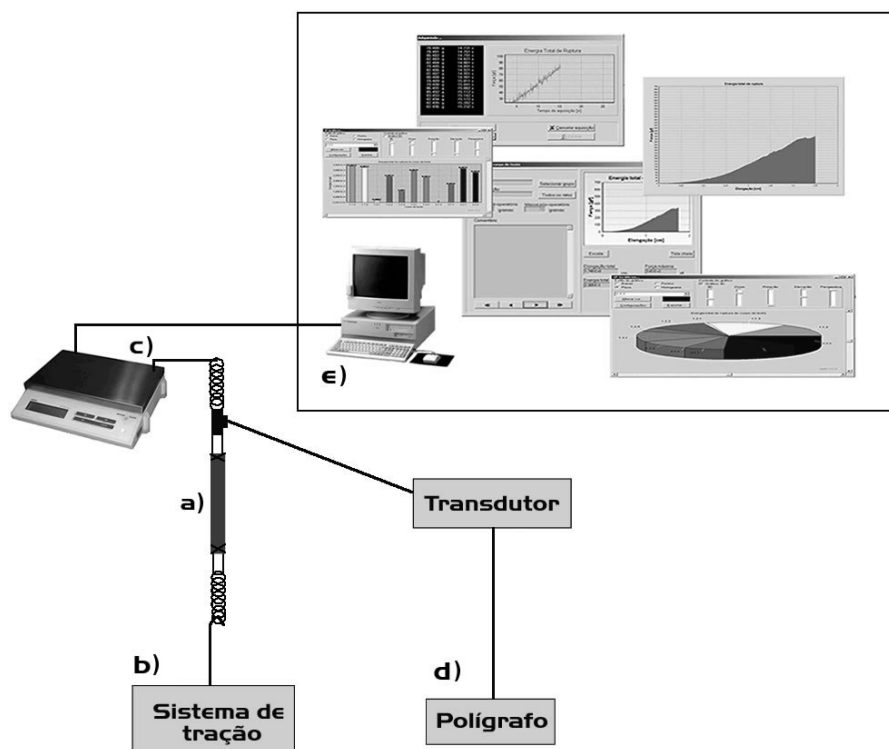
Os procedimentos realizados neste trabalho foram aprovados pela Comissão de Ética na Experimentação Animal, segundo os princípios éticos adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA). Foram utilizados dez ratos machos, linhagem Wistar (*Rattus norvegicus albinus*), criados sob condições semelhantes, com peso variando entre 300 e 350 gramas e idade aproximada de 120 dias. Cada rato forneceu um corpo de prova, sendo esse representado por quatro centímetros do cólon descendente retirado proximalmente a partir da reflexão peritoneal.

Esses espécimes, após serem submergidos em uma solução contendo soro fisiológico e cloridrato de papaverina durante 30 minutos, foram individualmente submetidos ao ensaio biomecânico Energia Total de Ruptura (ETR) [Wu et al. 2004], teste esse constituído pelos seguintes componentes (Figura 1):

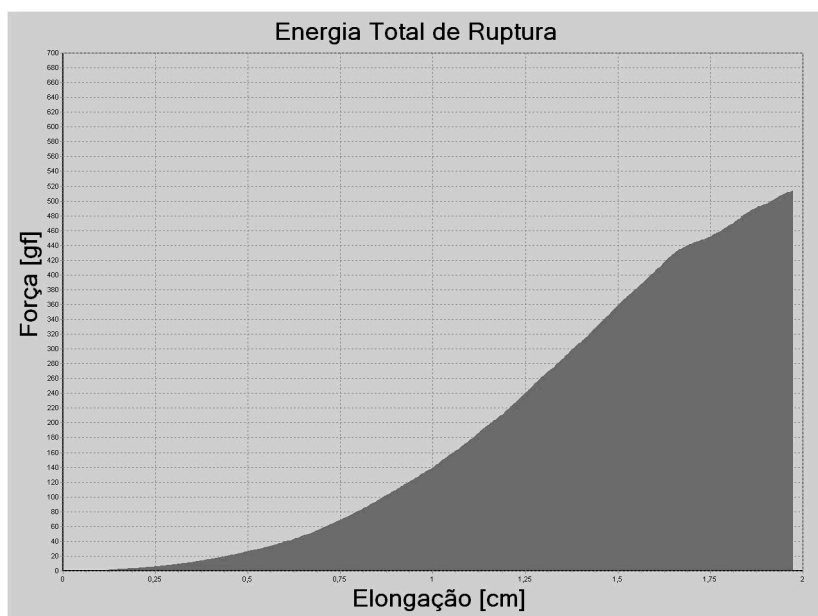
- Corpo de prova (segmento de cólon descendente) (Figura 1-a);
- Sistema de tração (Figura 1-b);
- Célula de carga da balança de precisão Mettler-Toledo SB8000 (Figura 1-c);
- Polígrafo Siemens-Elma – Modelo 804 Mingograf (Figura 1-d);
- Computador com interface serial RS232 (Figura 1-e);
- Sistema de Aquisição e Análise de Dados Biomecânicos (SABI 2.0) (Figura 1-e).

Antes da realização dos experimentos, o corpo de prova era posicionado no sistema e a célula de carga da balança tarada para que todos os testes iniciassem com va-

lor de zero grama-força. Em seguida, o movimento de tração era acionado a uma velocidade constante de um centímetro por minuto. A força atuante no corpo de teste era capturada pela célula de carga da balança de precisão (três dados por segundo), e estes valores enviados ao microcomputador, no qual encontrava-se instalado o sistema SABI 2.0 [Voltolini et al. 2003]. Esse aplicativo está inserido no ensaio biomecânico ETR e possibilita o cálculo da energia necessária para promover o rompimento do segmento intestinal, sendo esse atributo determinado por meio da integração numérica de uma curva Força  $\times$  Elongação. Com isso, ao final dos experimentos, o comportamento mecânico de cada espécime foi representado por um gráfico Força  $\times$  Elongação (Figura 2). Posteriormente, as dez curvas Força  $\times$  Elongação resultantes da aplicação do teste ETR a cada corpo de prova, foram individualmente ajustadas aos modelos sigmoidais de Boltzmann (Equação 1) e Logístico (Equação 2). Para a realização das regressões, foi utilizado o Método Não Linear do Gradiente (*Steepest Descent method*), o qual foi implementado utilizando-se o Matlab 7.0<sup>®</sup>. Por meio desses procedimentos, eram geradas duas equações distintas para cada curva Força  $\times$  Elongação.



**Figura 1. Representação esquemática do ETR: a) segmento de cólon, b) sistema de tração, c) célula de carga, d) polígrafo e e) computador com interface serial e SABI 2.0 [Wu et al. 2004]**



**Figura 2. Curva Força × Elongação e sua área calculada pelo aplicativo SABI 2.0 [Wu et al. 2004]**

$$Y = A_2 + \frac{(A_1 - A_2)}{1 + e^{\frac{X-x_0}{dx}}} \quad (1)$$

onde:

$Y$ : força;

$X$ : alongação;

$A_1$ : assíntota inferior;

$A_2$ : assíntota superior;

$x_0$ : ponto de inflexão da curva;

$dx$ : nível de espalhamento.

$$Y = \frac{A_2}{1 + b \cdot e^{-k \cdot X}} \quad (2)$$

onde:

$Y$ : força;

$X$ : alongação;

$A_2$ : assíntota superior;

$b$ : translação sob o eixo das abcisas;

$k$ : nível de espalhamento.

Com a finalidade de avaliar a qualidade dos ajustes de curva delineados pelos

modelos matemáticos de Boltzmann e Logístico, foram realizados os seguintes procedimentos:

- Cálculo do coeficiente de determinação ( $R^2$ ) de cada ajuste delineado pelos modelos de Boltzmann ( $R_B^2$ ) e Logístico ( $R_L^2$ ), sendo que  $R^2 \in [0,1]$ . Este atributo apresenta a seguinte característica: quanto mais próximo da unidade é o valor de  $R^2$ , maior a qualidade da regressão (Equação 3);
- Cálculo do atributo *Akaike's Information Criterion* ( $AIC$ ) de cada ajuste delineado pelos modelos de Boltzmann ( $AIC_B$ ) e Logístico ( $AIC_L$ ). Quanto menor o valor de  $AIC$ , maior a qualidade da regressão (Equação 4);
- Cálculo das áreas das curvas Força  $\times$  Elongação delineadas pelo teste ETR ( $A_C$ ), assim como das áreas das curvas delineadas pelos modelos sigmoidais de Boltzmann ( $A_B$ ) e Logístico ( $A_L$ ).

$$R^2 = 1 - \frac{\sum (Y - Y')}{\sum (Y - Y^*)} \quad (3)$$

onde:

$R^2$ : coeficiente de determinação;

$Y$ : pontos experimentais;

$Y'$ : valores estimados pelo modelo matemático;

$Y^*$ : valor médio de  $Y$ .

$$AIC = N \ln \frac{SS}{N} + 2(K - 1) \quad (4)$$

onde:

$AIC$ : *Akaike's Information Criterion*;

$N$ : número de pontos;

$K$ : número de parâmetros;

$SS$ : soma dos quadrados dos resíduos.

A análise estatística foi realizada por meio do aplicativo GraphPad InStat<sup>®</sup>, aplicando-se o teste paramétrico t-pareado para um nível de significância de 5% ( $p = 0,05$ ).

### 3. Resultados

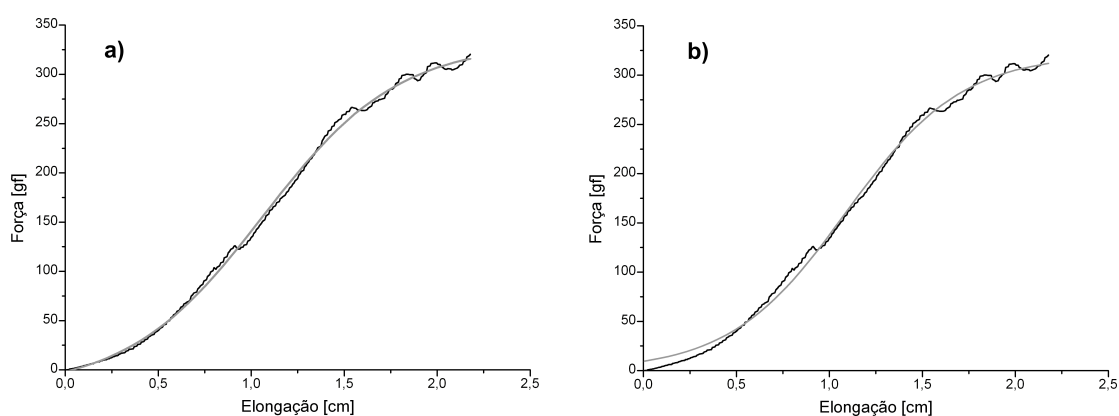
A Figura 3 representa um gráfico obtido durante o ensaio ETR sobreposto às curvas delineadas pelos modelos de Boltzmann (Figura 3-a) e Logístico (Figura 3-b), respectivamente. A linha de cor preta corresponde à curva gerada pelo SABI 2.0 e a de cor cinza corresponde à função ajustada pelo modelo matemático.

Os valores da média, do desvio padrão e do erro padrão dos coeficientes de determinação ( $R^2$ ) provenientes da comparação entre as curvas geradas pelo ensaio ETR e as curvas delineadas pelos modelos sigmoidais de Boltzmann ( $R_B^2$ ) e Logístico ( $R_L^2$ )

estão representados na Tabela 1. Na Tabela 4 são apresentados os p-valores obtidos após a realização da análise estatística (teste paramétrico t-pareado).

Na Tabela 2 estão representados as médias, os desvios padrão e os erros padrão dos valores de  $AIC$  referentes aos ajustes delineados pelos modelos de Boltzmann ( $AIC_B$ ) e Logístico ( $AIC_L$ ). Os p-valores obtidos na comparação estatística estão representados na Tabela 4 (teste paramétrico t-pareado).

Os valores da média, do desvio padrão e do erro padrão das áreas das curvas Força  $\times$  Elongação ( $A_C$ ), assim como das áreas das curvas previstas pelos modelos sigmoidais de Boltzmann ( $A_B$ ) e Logístico ( $A_L$ ), estão representados na Tabela 3. Os p-valores provenientes da comparação estatística estão representados na Tabela 4 (teste paramétrico t-pareado).



**Figura 3. Representação de curva obtida no experimento ETR sobreposta às respectivas funções ajustadas pelos modelos: a) de Boltzmann e b) Logístico**

**Tabela 1. Valores da média, do desvio padrão e do erro padrão dos grupos  $R_B^2$  e  $R_L^2$**

	$R_B^2$	$R_L^2$
<b>Média</b>	0,9981	0,9967
<b>Desvio Padrão</b>	0,0007	0,0011
<b>Erro Padrão</b>	0,0002	0,0003

**Tabela 2. Valores da média, do desvio padrão e do erro padrão dos grupos  $AIC_B$  e  $AIC_L$**

	$AIC_B$	$AIC_L$
<b>Média</b>	660,31	787,71
<b>Desvio Padrão</b>	420,31	495,3
<b>Erro Padrão</b>	132,91	156,63

**Tabela 3. Valores da média, do desvio padrão e do erro padrão dos grupos  $A_C$ ,  $A_B$  e  $A_L$**

	$A_C$	$A_B$	$A_L$
<b>Média [gf.cm]</b>	270,80	271,16	273,13
<b>Desvio Padrão</b>	76,11	76,33	76,79
<b>Erro Padrão</b>	24,06	24,14	24,28

**Tabela 4. Comparações entre os grupos de  $R^2$ ,  $AIC$  e  $A$  (teste paramétrico t-pareado)**

<b>Comparações</b>	<b>p-valor</b>
$R_B^2 \times R_L^2$	p < 0,0001
$AIC_B \times AIC_L$	p < 0,0001
$A_C \times A_B$	p = 0,1275
$A_C \times A_L$	p < 0,0001

#### 4. Discussões

Diversos materiais utilizados na engenharia apresentam comportamento mecânico modelado pelas leis que regem os sólidos hookeanos, os fluidos newtonianos ou os fluidos não viscosos [Fung 1993]. No entanto, a caracterização mecânica de tecidos biológicos é complexa, pois apresentam anisotropia estrutural, cito-arquitetura heterogênea e propriedade viscoelástica não linear [Maciel et al. 2003]. Com o intuito de equacionar o comportamento desses materiais, foram idealizados modelos viscoelásticos analógicos, como o de *Maxwell*, *Kelvin* e *Voigt*, os quais são representados por meio da associação de molas e de amortecedores [Fung 1993]. No entanto, modelos dessa natureza dificilmente poderiam ser utilizados para descrever integralmente o comportamento das alças intestinais, pois consideram apenas as respostas que variam linearmente com relação ao carregamento.

Diante da complexidade apresentada no equacionamento do comportamento mecânico dos segmentos de alça intestinal, acredita-se que o ajuste das curvas Força  $\times$  Elongação obtidas pelo teste ETR a modelos matemáticos não lineares possa contribuir nos estudos que buscam uma equação constitutiva capaz de representar o padrão de deformação desses tecidos [Burin et al. 2006] [Niz et al. 2006] [Burin et al. 2007]. Sendo assim, por meio dessa descrição matemática, modelagens e simulações poderiam ser realizadas e, com isso, promover contribuição fundamental para o estudo do comportamento biomecânico de alças intestinais.

Modelagens realizadas através de ajuste de curvas são amplamente utilizadas para o equacionamento dos mais distintos fenômenos, como a cinética da infecção chagásica em populações [Silva 1969], a distribuição granulométrica de partículas sólidas [Silva et al. 2004] e em estudos hematológicos [Tyson et al. 1967]. Independentemente do fenômeno avaliado, o modelo a ser utilizado para o equacionamento deve apresentar comportamento semelhante ao da distribuição dos dados obtidos experimentalmente, além de possuir parâmetros que expressem significado físico [Guimarães 2001]. Desse modo, neste trabalho, os modelos sigmoidais de Boltzmann (Equação 1) e Logís-

tico (Equação 2) foram avaliados com relação à capacidade de equacionamento do comportamento mecânico de segmentos de alça cólica íntegra, tendo-se como objetivo verificar a influência da quantidade de parâmetros que compõe cada equação sobre a qualidade dos ajustes de curva.

Nos dois modelos matemáticos (Equações 1 e 2), o  $Y$  corresponde à Força aplicada no espécime durante o experimento e o  $X$  à Elongação. As assíntotas superiores desses sigmóides são representadas pelo parâmetro  $A_2$ , o qual pode ser interpretado fisicamente como uma estimativa da força máxima suportada pelo segmento intestinal sob teste. Para o modelo de Boltzmann (Equação 1), o  $d_x$  corresponde ao fator de espalhamento da curva e indica o grau de aumento da força no decorrer do processo de deformação viscoelástico não linear. Outro parâmetro, o  $x_0$ , representa, aproximadamente, o ponto no qual a rigidez do segmento intestinal apresenta maior valor. A partir desse momento, a força passa a aumentar com menor gradiente principalmente devido ao início do rompimento das fibras de colágeno que dão sustentação à parede intestinal. Por último, o parâmetro  $A_1$ , corresponde ao valor da assíntota inferior do modelo. Na equação representativa do modelo Logístico (Equação 2), o parâmetro  $k$ , assim como  $d_x$  para o modelo de Boltzmann, representa o fator de espalhamento da curva. Por conseguinte, o parâmetro  $b$ , possibilita o deslocamento de translação do sigmóide sobre o eixo das abscissas, tendo neste trabalho, significado biológico desconhecido, já que as curvas Força  $\times$  Elongação originadas pelo teste biomecânico ETR iniciam-se na origem do sistema de coordenadas.

O coeficiente de determinação ( $R^2$ ) é comumente utilizado para avaliar a qualidade de ajustes de curva, sendo esse atributo relacionado ao grau de associação entre os pontos pertencentes à curva real e à curva ajustada. De acordo com os resultados, pôde ser observado que os grupos  $R_B^2$  e  $R_L^2$  apresentaram-se com os valores médios de 0,9981 e 0,9967, respectivamente. Após a aplicação do teste paramétrico t-pareado com nível de significância de 5%, notou-se que o valor mais elevado apresentado pelo grupo  $R_B^2$  em relação ao grupo  $R_L^2$  é estatisticamente significativo (p-valor  $< 0,0001$ ).

No entanto, deve ser observado que o modelo de Boltzmann possui quatro parâmetros ( $A_1$ ,  $A_2$ ,  $x_0$  e  $d_x$ ), diferentemente do modelo Logístico que apresenta-se com apenas três ( $A_2$ ,  $b$  e  $k$ ). Desse modo, com o objetivo de avaliar a qualidade dos ajustes de curva de uma maneira mais completa, tornou-se necessário o cálculo do atributo  $AIC$ , o qual leva em consideração como base para seus cálculos o número de parâmetros pertencentes a cada modelo matemático. De acordo com os resultados, pôde ser observado que os grupos  $AIC_B$  e  $AIC_L$  apresentaram-se com os valores médios de 660,31 e 787,71, respectivamente. Após a aplicação do teste paramétrico t-pareado com nível de significância de 5%, notou-se que a diferença existente entre os grupos  $AIC_L$  e  $AIC_B$  é estatisticamente significativa (p-valor  $< 0,0001$ ), indicando que os ajustes delineados pelo modelo sigmoidal de Boltzmann apresentam-se com maior qualidade.

Finalmente, além das características acima descritas, deve ser observado que as áreas das curvas previstas pelo modelo matemático devem reproduzir as áreas das curvas obtidas no ensaio ETR de modo preciso, pois essa grandeza física, a energia acumulada, é de fundamental importância na quantificação da resistência intrínseca das alças intestinais. Após análise estatística, constatou-se que os valores das áreas obtidas pelo modelo de Boltzmann ( $A_B$ ) não apresentaram diferença estatisticamente significativa quando comparados aos valores reais das áreas das curvas obtidas pelo teste ETR



( $A_C$ ) (p-valor = 0,1275). Por outro lado, os valores das áreas das curvas delineadas pelo modelo Logístico ( $A_L$ ), apresentaram diferença estatisticamente significativa quando comparados aos valores reais das áreas das curvas obtidas pelo mesmo teste biomecânico ( $A_C$ ) (p-valor < 0,0001).

Acredita-se que o fator  $A_1$  presente na equação de Boltzmann seja o responsável pela maior precisão dos ajustes, pois possibilita o deslocamento da assíntota inferior, tornando possível a consideração da rigidez do espécime no instante inicial do processo de deformação. Deve-se ressaltar que o modelo de Boltzmann vem sendo utilizado para o equacionamento de diversos fenômenos cujo comportamento é descrito por curvas com morfologia sigmoideal, como exemplo, a interferência de ervas daninhas em culturas florestais [Toledo 2002] e o comportamento térmico de produtos alimentícios [Frisina 2002]. Desse modo, mesmo apresentando estrutura complexa inerente aos materiais biológicos, as alças intestinais avaliadas também tiveram seu comportamento equacionado por esse modelo matemático, demonstrando sua capacidade e poder de equacionamento do comportamento mecânico das alças intestinais quando submetidas ao teste biomecânico Energia Total de Ruptura.

## 5. Conclusão e Trabalhos Futuros

De acordo com os critérios avaliados neste trabalho, pôde ser observado que o modelo sigmoideal de Boltzmann mostrou-se mais adequado para o equacionamento do padrão de deformação de segmentos íntegros do cólon descendente de ratos, quando comparado ao modelo sigmoideal Logístico. Com relação aos trabalhos futuros, os padrões de deformação de distintas regiões do trato intestinal de ratos serão avaliados em diversas situações, como utilização de novos materiais de linha de sutura, dietas diferenciadas, técnicas cirúrgicas empregadas e diferentes tratamentos pós-operatórios. Além desses aspectos, serão também estudados casos de predição de curvas por meio de modelos matemáticos, onde a reprodução do comportamento do espécime sob teste será realizada com finalidade de tornar o teste Energia Total de Ruptura, em um ensaio biomecânico com característica não destrutiva.

## 6. Agradecimentos

Ao Programa de Desenvolvimento Tecnológico Avançado do Parque Tecnológico Itaipu (PDTA/FPTI-BR) pelo apoio financeiro.

## Referências

- Burin, E. L. K., Niz, M. A. K., da Silva, M. C. C., Lee, H. D., Coy, C. S. R., Fagundes, J. J., Góes, J. R. N., e Chung, W. F. (2007). Avaliação do modelo sigmoideal de Boltzmann na predição do comportamento mecânico de material biológico com propriedade viscoelástica não linear. In *VII Workshop de Informática Médica*, Porto de Galinhas, PE.
- Burin, E. L. K., Niz, M. A. K., Lee, H. D., Nogueira, F. M. A., Fagundes, J. J., Góes, J. R. N., e Wu, F. C. (2006). Aplicação do modelo sigmoideal de Boltzmann para o ajuste das curvas Força x Elongação de cólon descendente de ratos obtidas por meio do aplicativo SABI 2.0. In *VI Workshop de Informática Médica*, Vila Velha, ES.

- Frisina, V. A. (2002). *Modelagem das radiações global, difusa e fotossinteticamente ativa em ambiente protegido e suas relações com o crescimento e produtividade da cultura de pimentão (Capsicum annuum L.)*. Tese de Doutorado, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Botucatu, SP.
- Fung, Y. C. (1993). *Biomechanics - Mechanical properties of living tissues*. Springer-Verlag Inc., New York, NY, 2 edition.
- Guimarães, P. S. (2001). *Ajuste de curvas experimentais*. Editora UFSM, Santa Maria, RS, 1 edição.
- Maciel, A., Boulic, R., and Thalmann, D. (2003). Deformable tissue parameterized by properties of real biological tissue. In *International Symposium on Surgery Simulation and Soft Tissue Modeling*, pages p. 74–87, Juan-Les-Pins, França. Springer-Verlag.
- Motulsky, H. J. and Cristopoulos, A. (2003). *Fitting models to biological data using linear and nonlinear regression. A practical guide to curve fitting*. GraphPad Software Inc., San Diego, CA, 1 edition.
- Niz, M. A. K., Burin, E. L. K., Wu, F. C., Lee, H. D., Nogueira, F. M. A., Fagundes, J. J., e Góes, J. R. N. (2006). Utilização dos modelos matemáticos de Boltzmann, de Chapman e Logístico para o estudo do comportamento mecânico de segmentos de cólon descendente de ratos. In *X Congresso Brasileiro de Informática em Saúde*, Florianópolis, SC.
- Silva, E., Lima, J., Rodrigues, L., and Azevedo, J. (2004). Comparação de modelos matemáticos para o traçado de curvas granulométricas. *Pesq. agropec. bras.* 39 (4): 363-70.
- Silva, G. (1969). Sobre o modelo catalítico reversível aplicado ao estudo da cinética epidemiológica da infecção chagásica. *Rev. Saúde públ.*, 3(1): 23-9.
- Toledo, R. E. B. (2002). *Faixas e períodos de controle de plantas daninhas e seus reflexos no crescimento do eucalipto*. Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo, Piracicaba, SP.
- Tyson, J., Dalrymple, G., and Marvin, H. (1967). Some Biomedical Applications of a Non-Linear Curve Fit Method. *J Nucl Med.* 8: 558-69.
- Voltolini, R. F., Metz, J., Machado, R. B., Lee, H. D., Fagundes, J. J., e Góes, J. R. N. (2003). SABI 2.0: Um sistema para a realização de teste biomecânico em material viscoelástico não linear. In *4th Congress of Logic Applied to Technology*, Marília, SP.
- Wu, F. C. (2003). *Estudo dos efeitos de diferentes concentrações de oxigênio e da hiper-oxigenação hiperbárica sobre anastomose cólica comprometida ou não pela isquemia: Trabalho experimental em ratos*. Tese de Doutorado, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP.
- Wu, F. C., Lee, H. D., Machado, R. B., Dalmás, S., Coy, C. S. R., Góes, J. R. N., e Fagundes, J. J. (2004). Apresentação do teste Energia Total de Ruptura para avaliação de material biológico com propriedade viscoelástico não-linear. *Acta Cir Bras [serial online] Nov - Dez; 19(6)*. Disponível em URL:<http://www.scielo.br/acb>.