



Universidade de Brasília – UnB
Campus Gama – FCTE
Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica

**Avaliando modelos farmacocinéticos de contraste
iodado usando Redes Neurais Informadas por Física**

Tailane de Souza Bezerra

Orientador: DR. RONNI GERALDO GOMES DE AMORIM



UNB – UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FCTE – FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS EM ENGENHARIA



**Avaliando modelos farmacocinéticos de contraste iodado usando
Redes Neurais Informadas por Física**

Tailane de Souza Bezerra

ORIENTADOR: DR. RONNI GERALDO GOMES DE AMORIM

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM
ENGENHARIA BIOMÉDICA**

PUBLICAÇÃO: 191A/2024

BRASÍLIA/DF, DEZEMBRO DE 2024

UnB – Universidade de Brasília
FCTE – Faculdade de Ciências e Tecnologias em engenharia
Programa de Pós-Graduação

Avaliando modelos farmacocinéticos de contraste iodado usando
Redes Neurais Informadas por Física

TAILANE DE SOUZA BEZERRA

DISSERTAÇÃO DE Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica da Universidade de Brasília, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Engenharia Biomédica

APROVADA POR:

Dr. Ronni Geraldo Gomes de Amorim
(Orientador) UnB

Dr. Rodrigo Andrés Miranda Cerda
(Examinador interno) UnB

Dr. Alexsandro Euripedes Ferreira
(Examinador externo) UNIFRAN

Brasília/DF, Dezembro de 2024

Ficha Catalográfica

BEZERRA, TAILANE DE SOUZA	
Avaliando modelos farmacocinéticos de contraste iodado usando Redes neurais Informadas por Física [Distrito Federal], 2024	
72 p., (FCTE/UnB Gama, Mestrado em Engenharia Biomédica, 2024).	
Dissertação de Mestrado em Engenharia Biomédica, Faculdade de Ciências e Tecnologias em engenharias, Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica.	
1. Redes Neurais informadas por física	2. Farmacocinética
3. Meio de contraste	4. Equações diferenciais
I. FCTE UnB/UnB.	II. Título (série)

Referência

BEZERRA, TAILANE DE SOUZA (2024). Avaliando modelos farmacocinéticos de contraste iodado usando Redes Neurais Informadas por Física. Dissertação de mestrado em engenharia biomédica, Publicação 191A/2024 , Programa de Pós-Graduação, Faculdade UnB Gama, Universidade de Brasília, Brasília, DF, 72p.

Cessão de Direitos

AUTOR: Tailane de Souza Bezerra

TÍTULO: Avaliando modelos farmacocinéticos de contraste iodado usando Redes Neurais Informadas por Física

GRAU: Mestre

ANO: 2024

É concedida à Universidade de Brasília permissão para reproduzir cópias desta dissertação de mestrado e para emprestar ou vender tais cópias somente para propósitos acadêmicos e científicos. O autor reserva outros direitos de publicação e nenhuma parte desta dissertação de mestrado pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor.

tailanetata44@gmail.com

Brasília, DF – Brasil

"Para pequenas criaturas como nós, a vastidão é suportável somente através do amor."

Carl Sagan

Para minha mãe, a quem devo um eterno 'obrigada' por tudo, por toda a minha vida.

Agradecimentos

Desejo exprimir os meus agradecimentos a todos aqueles que, de alguma forma, permitiram que esta dissertação se concretizasse.

Agradeço profundamente à minha mãe, por todo o apoio, amor e paciência que me ofereceu durante todos esses anos. À minha tia Francisca das Chagas, minha segunda mãe, sou grata pelo suporte incondicional na minha infância, adolescência e agora na fase adulta. Agradeço também ao meu primo Bruno, meu irmão de coração, por ser um exemplo no caminho dos estudos e por todo o carinho que sempre me proporcionou.

Gostaria de expressar minha sincera gratidão ao meu orientador, Ronni Amorim, por suas valiosas orientações e pelo suporte constante ao longo de toda a minha jornada.

Ao professor Vínícios Rispoli, pelas ajudas inestimáveis e pela sua constante disposição em compartilhar conhecimento e sabedoria. Sua presença fez toda a diferença ao longo do caminho.

À minha namorada, Livian, a quem eu não esperava, mas que agora considero um verdadeiro presente do destino para vida toda.

Ao meu padrasto, Ribamar, que junto à minha mãe, me deu suporte e me proporcionou ajuda inestimável na conclusão desta importante etapa da minha vida.

Aos meus amigos, especialmente ao meu amigo Mateus, pela torcida constante e pelas conversas duradouras que sempre me motivaram.

À minha analista, Patricia Lessa, que me auxiliou a navegar pela ansiedade nos momentos em que ela me cercava, ajudando-me a encontrar a serenidade interior.

Aos maiores professores que tive, que hoje se tornaram grandes amigos: Lêonidas, Hara Dessano e Veruska Machado. Vocês foram a maior fonte de incentivo em minha jornada e sou eternamente grata por todo o apoio e inspiração que me proporcionaram.

Ao Programa de Desenvolvimento da Pós-Graduação (PDPG) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro e pela oportunidade de desenvolvimento acadêmico. Este trabalho só foi possível graças ao incentivo e às condições proporcionadas por essa iniciativa, que desempenha um papel fundamental no fortalecimento da pesquisa e da formação de pesquisadores no Brasil.

Resumo

As Redes Neurais Artificiais, desenvolvidas na década de 1940, surgiram com o objetivo de simular a capacidade de processamento do cérebro humano. Após um ressurgimento na década de 1980, ganharam destaque por sua eficácia na resolução de problemas complexos e no tratamento de questões não lineares. Quando incorporam conhecimentos físicos pré-estabelecidos, essas redes tornam-se as chamadas Redes Neurais Informadas por Física (PINNs), que permitem aprimorar a compreensão de processos como o ciclo farmacocinético no corpo humano. Isso inclui a modelagem do comportamento dos meios de contraste iodado hidrossolúvel, aprimorando o custo-benefício, a qualidade dos exames e a acurácia diagnóstica. Este trabalho investiga a capacidade das Redes Neurais Informadas por Física de modelar a farmacocinética de meios de contraste iodados hidrossolúveis administrados por via intravenosa, com base em dados experimentais. Para isso, foram analisados três modelos diferenciais distintos, cujos parâmetros foram estimados com base em dados experimentais obtidos por meio de outros estudos publicados. Os resultados demonstram a viabilidade do uso de PINNs na modelagem da farmacocinética de meios de contraste no corpo humano, contribuindo para a otimização das doses de contraste em exames médicos, com melhorias na qualidade das imagens e na precisão diagnóstica. Conclui-se, então, que as PINNs são eficazes na previsão de padrões farmacocinéticos de agentes de contraste iodados hidrossolúveis, representando uma abordagem promissora para ajustar doses e individualização dos exames. Além disso, ressalta-se a importância de estudos futuros para gerar evidências ainda mais robustas e com potencial de aplicação na prática clínica.

Palavras-chave: Redes Neurais Informadas por Física, Meio de contraste Iodado, Equações Diferenciais.

Abstract

Artificial Neural Networks, developed in the 1940s, emerged with the aim of simulating the processing capacity of the human brain. After a resurgence in the 1980s, they gained prominence for their effectiveness in solving complex problems and treating nonlinear issues. When they incorporate pre-established physical knowledge, these networks become so-called Physics-Informed Neural Networks (PINNs), which allow for improved understanding of processes such as the pharmacokinetic cycle in the human body. This includes modeling the behavior of water-soluble iodinated contrast media, improving cost-effectiveness, exam quality, and diagnostic accuracy. This work investigates the ability of Physics-Informed Neural Networks to model the pharmacokinetics of water-soluble iodinated contrast media administered intravenously, based on experimental data. For this purpose, three different differential models were analyzed, whose parameters were estimated based on experimental data obtained through other published studies. The results demonstrate the feasibility of using PINNs to model the pharmacokinetics of contrast media in the human body, contributing to the optimization of contrast doses in medical examinations, with improvements in image quality and diagnostic accuracy. It is concluded that PINNs are effective in predicting pharmacokinetic patterns of water-soluble iodinated contrast agents, representing a promising approach for adjusting doses and individualizing examinations. In addition, the importance of future studies to generate even more robust evidence with potential for application in clinical practice is highlighted.

Keywords: Physics-Informed Neural Networks, Iodinated Contrast Media, Differential Equations.

Sumário

1	Introdução	1
1.1	Contribuições do Autor	1
1.2	Justificativa	2
1.3	Objetivos	2
1.3.1	Objetivo Geral	2
1.3.2	Objetivos Específicos	3
1.4	Estrutura da Dissertação	3
2	Farmacocinética	4
2.1	farmacologia: Definição e importância	4
2.2	Farmacocinética:	5
2.3	Conceitos farmacocinéticos Básicos	6
2.3.1	Fármacos	6
2.3.2	Concentração Plasmática	6
2.3.3	Absorção de Medicamentos	6
2.3.4	Distribuição de Medicamentos: Compartimentos Fisiológicos e Fatores Influenciadores	7
2.3.5	Metabolismo dos medicamentos:	7
2.3.6	Eliminação de Medicamentos: Via Renal, Hepática e Outras	8
2.3.7	Tipos de infusão	8
2.3.8	Fatores que Afetam a Farmacocinética	8
2.4	Exames contrastados: Utilização do meio de contraste iodado	9
2.4.1	História da descoberta dos meios de contraste e do meio de contraste iodado	10

2.4.2	Estrutura Químicas e propriedades farmacocinéticas	11
2.4.3	Ionicidade	12
2.4.4	Osmolalidade	12
2.4.5	Viscosidade	13
2.4.6	Hidrofilia:	13
2.5	Farmacocinética dos meios de contraste iodado	13
2.5.1	Absorção e Distribuição	13
2.5.2	Metabolismo e excreção	13
2.6	Interações e Efeitos Adversos do meio de contraste iodado	14
2.7	Modelagem matemática farmacocinética: Equações Diferenciais e Modelos Compartimentais	15
3	Redes Neurais Artificiais	18
3.1	Estrutura Elementar	19
3.1.1	Função de Custo	21
3.1.2	Método do gradiente	22
3.1.3	Função de Ativação	24
3.1.4	Algoritmo de Propagação e Retropropagação	26
3.1.5	Redes Neurais informadas por física	27
4	Metodologia	30
4.1	Aquisição do Banco de dados	30
4.2	Modelagem matemática farmacocinética	30
4.3	Redes neurais informadas pela física	32
4.4	Seção numérica experimental	33
5	Resultados e Discussões	34
6	Conclusões e Trabalhos Futuros	46
	Lista de Referências	46
	Anexo	1

Lista de Tabelas

5.1	Perda total obtida para cada um dos modelos considerados e para diferentes valores da taxa de infusão.	39
-----	--	----

Lista de Figuras

2.1	Composição química do MCI	12
2.2	Formulação da Modelagem	16
2.3	Sistema biológico multicompartimental	17
2.4	Modelos de um e dois compartimentos	17
3.1	Neurônio biológico	19
3.2	Redes Neurais de única e de multiplas camadas	20
3.3	Redes Neurais multiplas camadas	20
3.4	Função de Custo	22
3.5	Método do gradiente descendente para diferentes taxas de aprendizado	23
3.6	Método do gradiente descendente	24
3.7	Função linear e função de ativação	25
3.8	Função de ativação Sigmoid	26
3.9	Função de ativação Tangente hiperbólica	26
3.10	Função de ativação ReLU	26
4.1	Modelo compartimental	31
5.1	Comparação entre as curvas de solução obtidas para cada um dos modelos diferenciais considerados, para dados de taxa de infusão de 2 m/s.	35
5.2	Comparação entre as curvas de solução obtidas para cada um dos modelos diferenciais considerados, para dados de taxa de infusão de 3 m/s	36
5.3	Comparação entre as curvas de solução obtidas para cada um dos modelos diferenciais considerados, para dados de taxa de infusão de 4 m/s	37
5.4	Comparação entre as curvas de solução obtidas para cada um dos modelos diferenciais considerados, para dados de taxa de infusão de 5ml/s	38
5.5	Erro para o modelo A para a taxa de 2ml/s.	41

5.6	Erro para o modelo B para a taxa de 2ml/s.	41
5.7	Erro para o modelo C para a taxa de 2ml/s.	41
5.8	Erro para o modelo A para a taxa de 3ml/s.	42
5.9	Erro para o modelo B para a taxa de 3ml/s.	42
5.10	Erro para o modelo C para a taxa de 3ml/s.	42
5.11	Erro para o modelo A para a taxa de 4ml/s.	43
5.12	Erro para o modelo B para a taxa de 4ml/s.	43
5.13	Erro para o modelo C para a taxa de 4ml/s.	43
5.14	Erro para o modelo A para a taxa de 5ml/s.	44
5.15	Erro para o modelo B para a taxa de 5ml/s.	44
5.16	Erro para o modelo C para a taxa de 5ml/s.	44

Lista de Nomenclaturas e Abreviações

RNA Redes Neurais Artificiais, do inglês *Artificial Neural Networks*

PINNs Rede Neural informada por física, do inglês *Physics-informed Neural Network*

ML Aprendizado de máquina

MCI Meio de contraste iodado

IA Inteligência Artificial

TC Tomografia Computadorizada

EDP Equação Diferencial Parcial

1 Introdução

Redes Neurais Artificiais, do inglês *Artificial Neural Networks* (RNA) são uma sub-classe do aprendizado de máquina. Suas origens remontam à década de 1940, quando McCulloch e Pitts desenvolveram um modelo matemático do neurônio biológico. Criada para emular o cérebro humano, as RNAs utilizam uma série de neurônios conectados em diferentes camadas para processarem informações. As RNAs são capazes de resolver problemas de classificação, aproximar funções, atuar no reconhecimento de fala, fazer previsões e agrupamentos, além de solucionar problemas de classificação de padrões [1].

As RNAs também podem incorporar conhecimentos prévios de física, dando origem à Rede Neural informada por física, do inglês *Physics-informed Neural Network* (PINNs) [2]. Desenvolvidas para resolver problemas físicos complexos e mal formulados, de difícil solução analítica [3]. Tornando-se ferramentas valiosas para investigar como o organismo processa e reage à administração de substâncias farmacológicas [4]. Com isso, quando aplicadas às ciências farmacêuticas, essas redes podem interpretar dados analíticos, otimizar formas farmacêuticas, contribuir para o desenvolvimento de fármacos e aplicar seus conhecimentos desde a biofarmácia até a farmácia clínica [5].

Em estudos farmacocinéticos, investiga-se como o corpo processa os fármacos após sua administração, como é o caso do ciclo farmacocinético dos Meio de contraste iodado (MCI), as PINNs podem desempenhar um papel significativo ao oferecer uma abordagem inovadora na modelagem e previsão de cada etapa desse ciclo. Possibilitando a otimização da dose de contraste em exames médicos, assegurando o realce adequado das imagens e melhorando a acurácia e qualidade diagnóstica [6].

1.1 Contribuições do Autor

Este trabalho corroborou para as seguintes produções científicas:

- Artigo submetido em congresso:
 - T. Souza, L. Abreu, R. Abreu e G. Luz. *Analysis of Artificial Neural Networks and their application in Pharmacokinetics: a narrative review* Submetido ao

XXIX Congresso brasileiro de engenharia biomédica, Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2024.

- Artigo submetido em congresso:
 - T. Souza, R. Amorim e V. Rispoli. *Evaluating Pharmacokinetic Models of Iodized Contrast Using Physics-Informed Neural Networks*. Submetido ao XXIX Congresso brasileiro de engenharia biomédica, Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2024.

1.2 Justificativa

As Redes Neurais Informadas por Física são ferramentas valiosas para a modelagem farmacocinética, pois permitem analisar como um fármaco é absorvido, distribuído, metabolizado e excretado pelo corpo humano [7]. Por meio da análise do perfil de concentração do medicamento ao longo do tempo [8].

Possibilitando a previsão e o controle do comportamento das formulações farmacêuticas, análise das interações entre os componentes do fármaco e o corpo, a determinação da posologia ou seu ajuste quando necessário, a detecção e interpretação de possíveis efeitos ou sua ausência e a compreensão das ações, efeitos terapêuticos e tóxicos dos medicamentos [9]. Além da individualização ou personalização do tratamento, contribuindo para a eficácia terapêutica e a minimização de efeitos adversos [8].

Diante disso, a modelagem farmacocinética dos meios de contraste iodados, pode fornecer a otimização da dose administrada, pois viabilizam a previsão precisa da concentração do meio de contraste após um determinado intervalo de tempo desde sua injeção. Além disso, favorecem o aprimoramento do realce da imagem, resultando em uma melhor qualidade da imagem gerada. E a individualização dos exames de Tomografia Computadorizada (TC) com uso de contraste, aumentando a segurança do procedimento e reduzindo as chances de efeitos adversos. Dessa forma, percebe-se que o estudo farmacocinético dos meios de contraste é crucial para a prática clínica, o cuidado do paciente e a melhoria da qualidade da imagem [8].

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo Geral

O objetivo geral deste projeto é implementar PINNs na modelagem farmacocinética de meios de contraste iodado hidrossolúvel, a partir da sua capacidade de aprender curvas de dados experimentais e resolver modelos de equações diferenciais simultaneamente.

1.3.2 Objetivos Específicos

- Coletar e analisar os dados do perfil de concentração (farmacocinética) dos meios de contraste iodado, a partir de outros trabalhos publicados;
- Selecionar, implementar e treinar o modelo de redes neurais informadas por física para resolver as equações diferenciais que descrevem a farmacocinética, simultaneamente, ao aprendizado da curva de dados experimentais;
- Avaliar o desempenho do modelo;

1.4 Estrutura da Dissertação

O texto desta dissertação está organizado e dividido em cinco partes. Além desta introdução, a estrutura do presente trabalho é constituída dos seguintes capítulos:

- **2. Farmacocinética:** Nesta seção, são abordados as principais teorias e conceitos relacionados ao tópico de estudo, que são: Farmacologia, Conceitos farmacocinéticos básicos, exames contrastados, farmacocinética dos meios de contraste iodado, interações e efeitos adversos do MCI, modelagem matemática farmacocinética.
- **3. Redes Neurais Artificiais:** Redes neurais artificiais e as Redes neurais informadas por física, estabelecendo a base teórica necessária para a compreensão das questões abordadas nesta dissertação.
- **4. Metodologia:** É apresentado em detalhes como a pesquisa foi conduzida. Isso inclui informações sobre os dados utilizados, detalhes da implementação, ferramentas utilizadas, o processo de coleta de dados, bem como, treinamento, validação do modelo e das métricas de avaliação.
- **5. Resultados e Discussões:** São apresentados os resultados alcançados pelo modelo proposto, utilizando gráficos e tabelas. Em seguida, é realizada a análise e interpretação dos resultados à luz da fundamentação teórica.
- **6. Conclusão:** É apresentada uma síntese dos principais resultados obtidos ao longo da pesquisa. São destacadas as contribuições deste estudo para o avanço do conhecimento no campo. Além disso, são discutidas as implicações práticas e teóricas dos resultados e possíveis direções para pesquisas futuras.

2 Farmacocinética

Este capítulo abordará os fundamentos essenciais da farmacocinética, incluindo definições de drogas, tipos de infusão, bem como os processos de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação dos fármacos no organismo. Serão discutidos os mecanismos que influenciam a biodisponibilidade dos compostos terapêuticos e sua relação com parâmetros clínicos.

Além disso, serão explorados o ciclo farmacocinético completo, a evolução histórica e o desenvolvimento químico dos meios de contraste iodado, destacando suas propriedades físico-químicas e a importância de sua aplicação nos exames TC para diagnóstico por imagem. A relevância clínica desses agentes será discutida, considerando suas implicações para a segurança do paciente e eficácia diagnóstica.

Dentro desse contexto, a modelagem matemática emerge como uma ferramenta indispensável na farmacocinética, fornecendo um arcabouço teórico para descrever a dinâmica dos fármacos no organismo. Por meio de equações diferenciais, é possível modelar o comportamento temporal das concentrações de drogas, considerando os processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção.

A modelagem farmacocinética por meio de compartimentos oferece uma abordagem simplificada, onde o corpo é representado por regiões fisiológicas conectadas, permitindo a previsão do movimento dos fármacos entre essas regiões. Essa combinação de equações diferenciais e compartimentalização fornece uma base sólida para a análise e otimização de regimes terapêuticos, facilitando o entendimento da eficácia e segurança dos medicamentos em diversas condições clínicas.

2.1 farmacologia: Definição e importância

A farmacologia é o estudo das reações químicas dos medicamentos no corpo humano e suas interações com sistemas biológicos específicos, dividido em farmacocinética e farmacodinâmica. Enquanto o primeiro se preocupa com a absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos medicamentos, a farmacodinâmica se preocupa com os mecanismos de ação e os efeitos resultantes da administração de medicamentos [10].

A história da farmacologia remonta a quase 7.000 anos quando tratamentos baseados em plantas dissecadas e preservadas com propriedades terapêuticas, eram comuns em regiões como China e Estados Unidos da América [11]. Ao mesmo tempo, na Alemanha, a comercialização de vacinas e compostos sintéticos levava ao surgimento de empresas farmacêuticas, estabelecendo parcerias com farmacologistas acadêmicos [12].

Essa parceria entre a academia e a indústria farmacêutica levou ao reconhecimento formal da farmacologia como uma disciplina por volta do século XIX, e atualmente vem introduzindo e se relacionando com outras matérias como: biologia química, biologia de redes, quantitativa e sistêmica atreladas a farmacologia [11].

Além disso, a farmacologia está se unindo a outras áreas, como Inteligência Artificial (IA), biologia molecular, nanotecnologia e análise de Big data [13]. Resultando em um aumento significativo na quantidade de dados relacionados à pesquisa biomédica [11]. Com esse crescimento, é exigido uma maior implementação das IAs para analisar e validar essas informações[13].

Gerando uma promissora fusão entre farmacologia e IA, oferecendo novas perspectivas para a descoberta de medicamentos e tratamento medicamentosos. Além disso, permitindo a identificação de padrões, previsões e análises de triagem de compostos químicos, bem como identificação de moléculas específicas no corpo que respondem a determinados tratamentos, auxiliando e facilitando na personalização do tratamento e reduzindo os efeitos adversos [14].

Entretando, apesar dos benefícios relacionados ao volume de informações geradas e agregadas a farmacologia, tais pesquisas são irrelevantes sem uma análise, processamento e integração criteriosa desses dados. Neste contexto, é preciso que os dados gerados na pesquisa biomédica sejam interpretados corretamente para agregar valores e contribuições científicas eficazes [13].

2.2 Farmacocinética:

O termo 'Farmacocinética' refere-se ao estudo do movimento de um fármaco pelo organismo. Inicialmente proposto por F.H. Dost em 1953. Este campo busca examinar como o organismo recebe e responde à administração de uma determinada substância farmacológica, através da análise de quatro processos fundamentais: absorção, distribuição, metabolismo e excreção [15].

Os estudos sobre farmacocinética podem abordar uma variedade de aspectos, incluindo a observação da concentração da substância no plasma ao longo do tempo. Desta forma, para realizar um estudo desses deve-se considerar características químicas e físicas da droga, analisar as vias de administração, estudar a absorção e a biodisponibilidade,

examinar a meia-vida biológica, monitorar a concentração plasmática, investigar a distribuição do medicamento e avaliar a biotransformação [16].

2.3 Conceitos farmacocinéticos Básicos

2.3.1 Fármacos

Uma droga é uma substância química capaz de produzir um efeito biológico quando administrada a um organismo vivo. Essas substâncias podem ter origem natural, derivadas de plantas, serem produzidas artificialmente por meio de culturas de microorganismos, ou até mesmo geneticamente modificadas, podendo estar na forma sólida, líquida ou gasosa [8].

Por exemplo, a acetazolamida, disponível na forma sólida de comprimido, ou fármacos como amiodarona e atenolol, entre outros. Da mesma forma, a amoxicilina pode ser encontrada em pó para suspensão oral ou em comprimidos. Já a beclometasona e o dipropionato podem ser apresentados em diversas formas, como aerossol nasal, cápsulas ou pó para inalação oral [17].

2.3.2 Concentração Plasmática

Nos estudos de farmacocinética a variável fundamental é a concentração do fármaco em fluidos, como o sangue, ou tecidos específicos, influenciada pela via de administração, pela dose administrada e pelo processo de eliminação [16].

A abordagem clássica para determinar a concentração das drogas envolve a coleta de um número relativamente grande de amostras de sangue ou plasma. Posteriormente, essas amostras são analisadas em laboratório para determinar as concentrações das drogas no organismo. Outro método comum, é a administração de doses únicas ou múltiplas para monitorar a concentração das drogas ao longo do tempo [16].

2.3.3 Absorção de Medicamentos

A farmacocinética inicia seu estudo pela absorção, que envolve o deslocamento do fármaco do local de administração para a corrente sanguínea ou linfática. Esse processo requer a passagem das drogas pelas membranas biológicas, salvo quando administradas via endovenosa, onde a droga é introduzida diretamente na corrente sanguínea, eliminando a necessidade de atravessar membranas [15].

A taxa de absorção dos fármacos é influenciada por diversos fatores, como a condição

da circulação sanguínea, as propriedades químicas e físicas dos compostos farmacológicos, dose e velocidade de administração, bem como condições de saúde e comorbidades. No caso da administração oral, é crucial que as drogas sejam solúveis em água, facilitando sua dissolução e subsequente absorção [15].

Nesse contexto da absorção e do ciclo farmacocinético, o conceito de biodisponibilidade é fundamental. Pois, determina a fração do fármaco que é absorvida e alcança a corrente sanguínea após a administração por qualquer via [13].

$$\text{biodisponibilidade} = \frac{\text{Quantidade de fármaco que chega à circulação sistêmica}}{\text{Quantidade de Fármaco administrada}} \quad (2.1)$$

A equação (2.1) é utilizada para determinar a biodisponibilidade de medicamentos. Dois medicamentos são considerados bioequivalentes quando, administrados na mesma dose e sob condições experimentais idênticas, não apresentam diferenças na velocidade e na extensão de sua absorção [17].

2.3.4 Distribuição de Medicamentos: Compartimentos Fisiológicos e Fatores Influenciadores

Após a absorção, ocorre a etapa de distribuição do fármaco, na qual a substância é transportada pelo sangue e outros fluidos aos tecidos do corpo. Órgãos altamente perfundidos, como cérebro, rins e fígado, recebem a droga mais rapidamente, enquanto órgãos menos perfundidos a recebem mais lentamente. Assim, percebe-se que a distribuição do fármaco é influenciada pela perfusão sanguínea [15].

2.3.5 Metabolismo dos medicamentos:

O metabolismo é caracterizado pelos processos de anabolismo e catabolismo, ou seja, pela construção e quebra de substâncias. O fígado é o órgão principal na metabolização dos fármacos, mas todos os tecidos do corpo, como rins, pele, pulmões e trato gastrointestinal, podem contribuir em certa medida para a metabolização dos fármacos no sangue [8].

Dentro do metabolismo, ocorre a biotransformação, processo de transformação das moléculas do fármaco em moléculas solúveis em água. E com isso, diminuir a eficácia do fármaco e aumentar a sua solubilidade em água, propiciando a excreção pelos rins [8].

2.3.6 Eliminação de Medicamentos: Via Renal, Hepática e Outras

A excreção ocorre principalmente pelos rins, fígado e pulmões. A urina é o principal meio de eliminação, devido à predominância de propriedades hidrofílicas na maioria dos fármacos. A bile contribui minimamente para a eliminação, sendo reabsorvida pelo intestino logo após a excreção. Parte do fármaco também pode ser eliminada pelo fígado através das fezes, em um processo mais lento. E pelos pulmões somente para aqueles fármacos voláteis ou gasosos [8].

Esse processo de excreção pode ser influenciado por fatores como alterações na função renal e insuficiência renal, que comprometem a eliminação pelos rins, resultando em acúmulo de substâncias e potenciais efeitos tóxicos [18].

2.3.7 Tipos de infusão

Os fármacos alcançam seus órgãos-alvo através da corrente sanguínea, administrados por via intravenosa, subcutânea, intramuscular ou oral. No caso da administração intravenosa o fármaco é direcionado diretamente para a corrente sanguínea rapidamente. Quando o bolus é administrado, ele não é absorvido, sendo rapidamente distribuído e eliminado. Nesses casos, é importante a aplicação de doses corretas, uma vez que grandes doses em curto período de tempo podem causar diversos efeitos adversos [19].

2.3.8 Fatores que Afetam a Farmacocinética

A determinação de uma dose 'padrão' para um medicamento geralmente é baseada em experimentações com pacientes saudáveis ou com farmacocinética média. No entanto, essa dosagem pode não ser adequada para todos os pacientes, necessitando, portanto, de ajustes. Isso pode envolver a modificação de dois parâmetros básicos na farmacocinética, tais como, volume de distribuição e a taxa de eliminação [12].

Pacientes com certas condições de saúde ou comorbidades podem apresentar alterações na farmacocinética. Por exemplo, indivíduos com comprometimento da função renal enfrentam dificuldades na absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de fármacos. Como os rins são uma das principais vias de excreção de drogas, qualquer disfunção nesse órgão requer ajustes no regime posológico do paciente, além disso pacientes de diferentes idades precisam de ajustes de dose, como crianças, adolescentes e adultos [18].

Pacientes com comorbidades como gravidez, lactação e obesidade também podem enfrentar desafios significativos na farmacocinética. Por exemplo, os pacientes obesos frequentemente apresentam alterações na absorção e biodisponibilidade de medicamentos, resultando em aumento na absorção e diminuição na biodisponibilidade. A distribui-

ção dos medicamentos também pode ser afetada, resultando em aumento no volume de distribuição. O metabolismo e a excreção também podem ser alterados nesses indivíduos. Além disso, populações idosas, infantis e de determinadas raças podem apresentar alterações adicionais [11].

2.4 Exames contrastados: Utilização do meio de contraste iodado

Estima-se que sejam realizados cerca de 600 milhões de exames radiológicos por ano em todo o mundo. Esses exames são recursos importantíssimos para a investigação e confirmação de diagnósticos, utilizando técnicas como TC, ressonância magnética, ultrassonografia, raios X, entre outras [20]

A TC, por exemplo, contribui significativamente para a prática clínica ao descartar ou confirmar diagnósticos. Utilizando os raios X para atravessar as estruturas do corpo e capturar imagens em cortes. Em alguns casos, esse exame de TC demanda o uso de meios de contraste, que ao atenuar os raios X, melhoram a visualização das estruturas internas [20].

Os meios de contraste são classificados em dois tipos positivos e negativos. Sendo os positivos o sulfato de bário, o gadolínio e os a base de iodo, que servem para aumentar a densidade das estruturas e assim elevar o seu coeficiente de atenuação linear, ou seja, facilitar a visualização de estruturas e patologias. [20].

Os meios de contraste à base de iodo, como os contrastes iodados hidrossolúveis, são os mais comuns utilizados na prática [20]. Sabendo que o contraste iodado absorve e atenua os raios X durante o exame, relaciona-se a concentração de iodo e a absorção de raios X, de maneira que, quanto maior a concentração de iodo, maior a absorção dos raios X e, conseqüentemente, melhor o realce e o contraste na imagem [9].

Com isso, utiliza-se na TC a Unidade de Hounsfield (HU) uma medida utilizada para medir as diferentes densidades dos tecidos do corpo. Desta forma, no exame de TC, quando os raios-X são absorvidos, produzem uma imagem dentro de uma escala de cinza que varia de -1000 a 1000 HU [21].

De forma que, -1000 HU é equivalente ao ar, pois sabe-se que o ar é pouco denso, com isso absorve pouca radiação, diferentemente dos ossos que equivalem a 1000 HU por possuírem maior densidade. E além disso, existe o equivalente a água destilada no valor de 0 HU [21].

Com isso, nas imagens de TC os ossos aparecem em cor branca ou bem próxima ao branco, diferentemente do ar, por exemplo presente nos pulmões, que aparecem na cor

preta devido a baixa densidade[21].

No entanto, os valores de HU não depende somente da densidade de cada região do corpo, mas também da energia dos raios X, do algoritmo usado para reconstrução e do tipo de equipamento utilizado [21].

Além disso, é necessário também avaliar fatores relacionados ao paciente, como altura, peso e débito cardíaco, pois esses aspectos influenciam na dinâmica e distribuição do meio de contraste, afetando o realce da imagem[9].

2.4.1 História da descoberta dos meios de contraste e do meio de contraste iodado

A necessidade de utilizar meios de contraste para auxiliar na visualização de determinadas estruturas surgiu com a descoberta dos raios X em 1895 por Wilhelm Conrad Roentgen. Pois apesar da inovação proporcionada por essa descoberta na visualização de estruturas internas, ela possuía limitações para tecidos moles. Foi então que Roentgen, após diversas tentativas, descobriu que elementos pesados podiam produzir contraste através de sombras [22].

Com isso, essa lacuna fez com que, um mês após a descoberta de Roentgen, outros pesquisadores comesçassem a utilizar uma mistura de cinábrio, cal e petróleo para visualizar vasos sanguíneos. Cerca de dois meses depois, um pesquisador em Berlim tentou utilizar chumbo para visualizar órgãos ocos, obtendo resultados insatisfatórios devido à corrosividade e toxicidade desse material. Após eles, outros pesquisadores como Von Zeissl e Holzknecht, em 1902, preencheram a vesícula de pacientes falecidos com ar, utilizado como agente de contraste. Um ano depois, Wittek realizou a primeira cistografia em um paciente vivo, enchendo sua bexiga com ar para visualizar um cálculo [22].

Em 1904, Klose tentou avançar o uso de contrastes ao sugerir que a inserção de um cateter com uma suspensão de bismuto poderia preencher a pelve renal, permitindo a visualização dessas estruturas nos exames. No entanto, ele nunca colocou essa ideia em prática, pois temia os possíveis efeitos adversos dessa mistura. No mesmo ano, Wulff também alertou sobre as possíveis complicações do uso de ar como meio de contraste. Ele propôs, em substituição, uma mistura de 10% de subnitrito de bismuto em amido, com a qual realizou o primeiro exame com contraste radiopaco [23].

Um ano depois, dois novos pesquisadores, Fritz Voelcker e Alexander Von Lichtenberg, publicaram os primeiros estudos sobre o uso de uma suspensão coloidal de prata, conhecida como Colargol, para investigar o trato urinário. Essa inovação possibilitou a investigação do trato urinário superior e levou à criação de uma classe de exames para essa região, conhecida como pielografia [23].

O uso do Colargol continuou por muitos anos, porém seu uso estava associado a

complicações renais graves e até mesmo à morte. Para superar esses problemas, em 1917, o pesquisador Cameron introduziu o iodeto de sódio nas pielografias, marcando o primeiro uso de iodo como meio de contraste. Este composto foi posteriormente escolhido como o meio de contraste ideal para esses exames, devido à ausência de evidências de toxicidade renal [23].

Anos mais tarde, em outras pesquisas, um grupo de Frankfurt que inicialmente utilizava arsênico para produzir substâncias antimicrobianas, optou por mudar para o iodo. Concluindo que o iodo era melhor tolerado, apresentava maior concentração na urina e, nos exames de imagem, tornava-se radiopaco, resultando no chamado Selectan Neutral. No entanto, apesar de sua eficiência, esse agente de contraste ainda produzia imagens insatisfatórias, o que levou ao desenvolvimento do Uroselectan pela Switch. Este composto era mais solúvel, tinha menor toxicidade e maior teor de iodo [23].

Após o seu uso bem-sucedido, em 1923 os contrastes iodados começaram a ser administrados também por via endovenosa, graças aos estudos de Osborne e seus colegas, que também foram responsáveis pela realização da primeira urografia excretora. No entanto, apesar dos avanços, a aplicação intravenosa desse contraste à base de iodo causava muita dor e desconforto aos pacientes. Foi então que Torsten Almén sugeriu que isso poderia estar relacionado à alta osmolaridade do contraste, levando ao desenvolvimento, em 1968, do primeiro meio de contraste não iônico, conhecido como metrizamida. Nos anos seguintes, os contrastes não iônicos evoluíram para os que conhecemos hoje, como o iohexol e o iopamidol [24].

2.4.2 Estrutura Químicas e propriedades farmacocinéticas

Quimicamente, o meio de contraste iodado pode ser descrito como um anel de benzeno tri-iodado (três átomos de iodo) nas posições 2, 4 e 6, idealizado no ano de 1950. Podendo ser do tipo monômero, com apenas um anel benzênico, ou dímero, com dois anéis, conforme a Figura (2.1). Essa composição química é favorável porque os átomos de iodo, devido ao seu alto número atômico, são considerados grandes. Além disso, a ligação com o anel de benzeno reduz o risco de efeitos tóxicos do iodeto livre. Para compreensão da composição química do meio de contraste iodado, é crucial avaliar suas características, como ionicidade, osmolalidade, viscosidade e hidrofília [23].

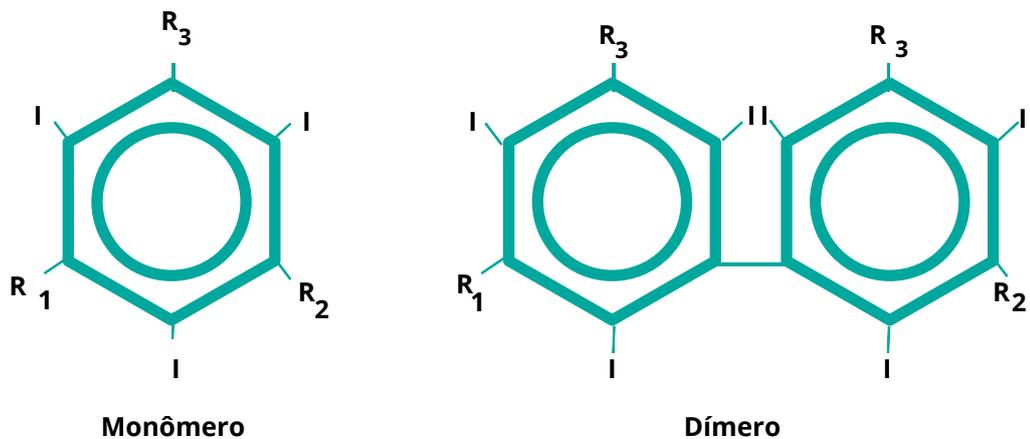


Figura 2.1. Composição química do MCI

2.4.3 Ionicidade

Quanto a ionicidade, os meios de contraste podem ser classificados em iônicos e não iônicos. Sendo o primeiro caracterizado pela sua dissociação no plasma, ou seja, pela sua separação quando dissolvido em dois íons livres, um cátion e um ânion. Diferentemente dos não iônicos que não dissociam-se, permanecendo intactos [23].

Devido à sua separação em cargas elétricas, os agentes iônicos sofrem alterações em sua solubilidade e hidrofília, além de possuírem maior osmolalidade. Em contrapartida, os agentes não iônicos apresentam menor osmolalidade e toxicidade, porém são mais viscosos. Os não iônicos, do tipo monômeros, são considerados mais seguros, demonstrando em estudos uma frequência 6 vezes menor de ocorrência de reações graves em comparação com os monômeros iônicos. Portanto, é crucial realizar comparações como essa entre os dois tipos para avançar nas pesquisas [23].

Atualmente, alguns dos contrastes iodados comercialmente disponíveis estão os monômeros iônicos, tais como iobitridol, iohexol, iomeprol, iopamidol, iopentol, iopromida, ioversol, ioxilan e um dímero iônico, conhecido como ioxaglato, entre outros [23].

2.4.4 Osmolalidade

A osmolalidade é uma medida da concentração de partículas em uma solução que afeta a pressão osmótica; quanto maior a quantidade de partículas, maior a osmolalidade. Portanto, percebe-se que o contraste iônico tem uma osmolalidade maior do que o não iônico. Além disso, a temperatura influencia diretamente a solubilidade e a dissociação

dessas substâncias [23].

2.4.5 Viscosidade

A viscosidade altera a velocidade de injeção intravascular do meio de contraste. Quanto maior a viscosidade, menor é a velocidade, e vice-versa, dependendo da concentração do agente de contraste, do formato da molécula e da interação das moléculas de água com o composto. Além disso, a viscosidade também é influenciada pela temperatura. Quando a temperatura diminui, a viscosidade aumenta, sendo comum em alguns casos o pré-aquecimento do meio de contraste para reduzir sua viscosidade e aumentar a velocidade de injeção, indicado principalmente em casos de velocidade de injeção maior que 5mL/s, injeção intra-arterial com cateter de pequeno calibre, entre outros [23, 25].

2.4.6 Hidrofilia:

A hidrofilia, ou seja, a afinidade dos meios de contraste com a água, está relacionada também com sua tolerabilidade. Quanto mais hidrofílico for o meio de contraste, menor é sua quimiotoxicidade, ou seja, maior é a tolerância ao surgimento de reações adversas, o que reduz a frequência de náuseas e vômitos [23].

2.5 Farmacocinética dos meios de contraste iodado

2.5.1 Absorção e Distribuição

O contraste iodado é injetado por via intravenosa, frequentemente nos braços, logo depois, percorrem um trajeto que inclui o átrio e ventrículo direito, pulmões, átrio e ventrículo esquerdo e, finalmente, alcança o sistema arterial central. Com isso, o sistema cardiovascular é principal responsável por difundir o contraste dos vasos sanguíneos para o espaço intertiscial dos órgão e para o plasma. Essa distribuição pode durar de 2 a 30 minutos. Depois de atingir o estado de equilíbrio entre o espaço intersticial e o plasma, o meio de contraste é eliminado, com uma duração média de 1 a 2 horas. [22].

2.5.2 Metabolismo e excreção

Os MCI administrados por via oral são absorvidos pelo intestino, não metabolizados e eliminados pelo sistema biliar. Por outro lado, os MCI injetados intravenosamente também não são metabolizados e são excretados principalmente pelos rins. A excreção ocorre rapidamente, com cerca de 12% excretados em 10 minutos, 50% em 1 hora e 100%

em 24 horas pela urina, além de cerca de 2 a 4% pelas fezes. Em pacientes com função renal comprometida, dependendo do grau de comprometimento, a excreção pode ocorrer principalmente pelas fezes [22].

2.6 Interações e Efeitos Adversos do meio de contraste iodado

Sabendo que o meio de contraste ideal, ou seja, aquele que não produz efeitos adversos, ainda não foi desenvolvido, estudos demonstram que a taxa de reações adversas após a administração de meios de contraste varia de 0,2% a 12,7%. Essas reações podem surgir após uma ou várias aplicações dos meios de contraste. As reações adversas podem ser classificadas de acordo com sua etiologia, grau de severidade e intervalo de tempo após a administração do contraste. Quanto ao mecanismo etiológico, as reações podem ser classificadas em anafilactóides ou idiossincráticas (Tipo B) e não-idiossincráticas (Tipo A). As reações anafilactóides não dependem da concentração, da dose ou da hiperosmolalidade, enquanto as reações não-idiossincráticas estão relacionadas às propriedades do contraste, como hiperosmolalidade, carga elétrica, quimiotoxicidade, velocidade de injeção, concentração de iodo e dose administrada [26].

As reações idiossincráticas podem desencadear sintomas como coriza nasal, vômito, tosse, prurido, urticária, náusea, angioedema, edema laríngeo, hipotensão com taquicardia, broncoespasmo, podendo chegar a apresentar até insuficiência respiratória severa e pode haver risco de mortalidade de acordo com o grau de severidade. E as reações não-idiossincráticas apresentam gosto metálico na boca, calor, sudorese, hipotensão com bradicardia, palidez, náusea, vômito, dor e desconforto no local da injeção, insuficiência renal, arritmias, hipervolemia e convulsões [26].

Além disso, as reações adversas podem ser classificadas de acordo com o grau de severidade: leve, moderada e grave. As reações leves não necessitam de intervenções medicamentosas e são autolimitadas; neste tipo de reação, podem surgir náuseas, tonturas, urticária leve, prurido e exantema. Em contraposição, as reações moderadas requerem intervenções medicamentosas e são caracterizadas por cefaleia, urticária difusa, vômitos, edema facial e laríngeo, dispneia ou broncoespasmo, bradicardia ou taquicardia, e hipertensão ou hipotensão transitória. Por fim, as reações graves necessitam de hospitalização do paciente e de tratamento medicamentoso de emergência, com sintomas que incluem convulsões, edema pulmonar, hipotensão, síncope, fibrilação atrial ou ventricular, broncoespasmo severo e parada cardiorrespiratória [26].

Ademais, também se classifica de acordo com o tempo decorrido após a administração do contraste em reações imediatas ou tardias. As reações imediatas ocorrem nos primeiros 20 minutos após a administração, sendo a maioria entre 10 e 20 minutos, e incluem reações

do tipo idiossincráticas, além de hipotensão intensa e urticária severa, e broncoespasmo. Já as reações tardias ocorrem entre 30 e 60 minutos após a administração, e apresentam sinais como náuseas, vômitos, fadiga, congestão, cefaleia, arritmias, trombose venosa, entre outros [26].

Os fatores de risco que devem ser observados para garantir a segurança do exame e minimizar os efeitos adversos incluem a presença de doença renal, diabetes, alergias ou asma, cardiopatia isquêmica, hipotensão pulmonar, doenças autoimunes, discrasias sanguíneas, ansiedade, hipertireoidismo, feocromocitoma, mieloma múltiplo, histórico prévio de reação ao meio de contraste (exceto em casos isolados de vômito e náusea), uso de drogas nefrotóxicas, idade inferior a 1 ano ou superior a 60 anos, desidratação, asma, uso de bomba injetora de alto fluxo, estado sensorial deprimido, veias frágeis com dificuldade de comunicação e risco de aspiração. Adicionalmente, reações também podem ocorrer em pacientes sem nenhum fator de risco identificável [26].

2.7 Modelagem matemática farmacocinética: Equações Diferenciais e Modelos Compartimentais

A modelagem matemática é uma subárea da matemática que transforma problemas reais e complexos em termos de equações diferenciais. Com essas modelagens, busca-se encontrar soluções que possam ser generalizadas e aplicadas a situações reais, abrangendo diferentes áreas como economia, sociologia, biologia e física [22].

Essa abordagem surge a partir de uma hipótese ou pergunta sobre um sistema específico, seguida de uma variedade de afirmações matemáticas para respondê-la. Como essas hipóteses frequentemente envolvem taxas de variação de uma ou mais variáveis, é necessário utilizar equações diferenciais para encontrar as soluções. Após a obtenção dessas soluções, o modelo só será considerado adequado se suas predições estiverem de acordo com os dados experimentais reais. Caso contrário, esses modelos devem ser revisados para fornecer maior precisão, conforme a figura (2.2) [27].

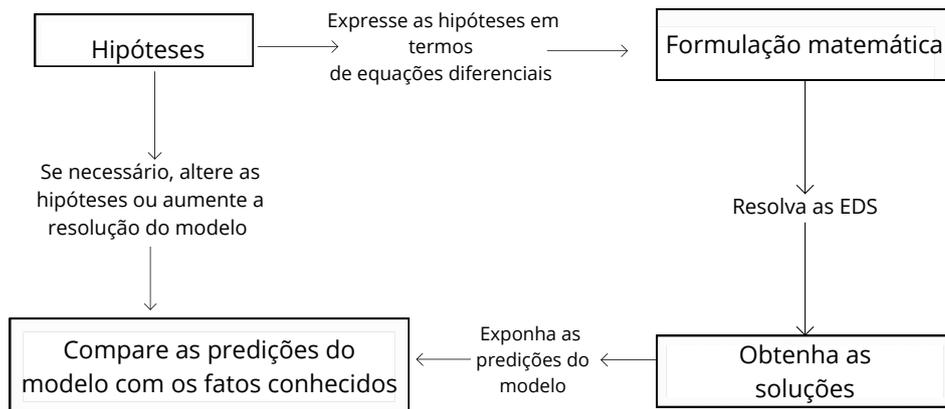


Figura 2.2. Formulação da Modelagem.

As equações diferenciais, que envolvem uma ou mais derivadas de funções, surgiram no século XVII juntamente com o cálculo diferencial e integral, desenvolvidos por Leibniz e Newton. Originalmente, foram criadas para auxiliar no estudo do movimento dos planetas e das oscilações dos pêndulos. Atualmente, essas ferramentas são essenciais para descrever uma variedade de fenômenos e ações [28].

Com isso, equações diferenciais são atualmente aplicadas para estudar a dinâmica de sistemas físicos e biológicos, como na previsão do tempo e no crescimento de tumores. Além disso, são amplamente utilizadas no estudo da farmacocinética. Nesse contexto, a modelagem por meio de equações diferenciais é essencial para analisar a variação da concentração do fármaco no sangue ao longo do tempo, o que permite estimar a concentração de substâncias em diferentes regiões do corpo [28].

Esses processos podem ser estudados através de modelos compartimentais, empíricos e analíticos [12]. Nestes modelos, o sistema biológico é considerado como um compartimento único ou como um conjunto de compartimentos interconectados, que podem representar partes específicas de órgãos (como o fígado), sistemas funcionais (como o sistema reticuloendotelial) ou espaços físicos (como o espaço aquoso extracelular) nos quais a droga se distribui homogeneamente, conforme a Figura (2.3)[29].

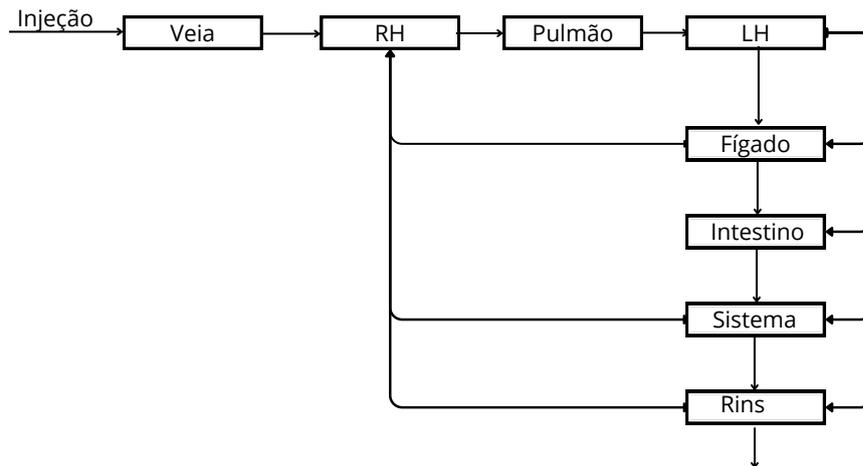


Figura 2.3. Sistema biológico multicompartmental.

Esses compartimentos são descritos matematicamente por um conjunto de equações diferenciais ordinárias acopladas que modelam como as quantidades das substâncias mudam ao longo do tempo em cada compartimento, produzindo uma curva de concentração ao longo do tempo. Os modelos compartimentais mais comuns na farmacocinética são o de um só compartimento e o de dois compartimentos [29].

No modelo de um só compartimento, a droga entra no compartimento central e é eliminada por ele. Já no modelo de dois compartimentos, o compartimento central representa o sangue e o compartimento periférico pode representar qualquer outro tecido, conforme ilustrado na Figura (2.4)[16].

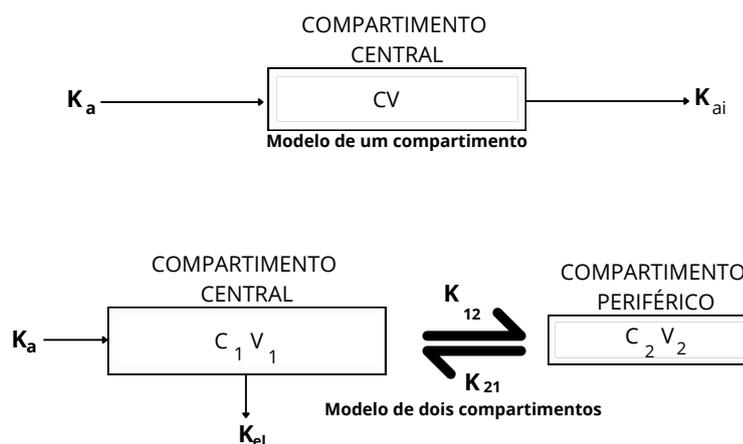


Figura 2.4. Modelos de um e dois compartimentos.

3 Redes Neurais Artificiais

As Redes Neurais Artificiais (RNAs) foram desenvolvidas com o objetivo de simular as habilidades de processamento do cérebro humano e são uma parte fundamental do campo do Aprendizado de máquina (ML). Essas redes têm a capacidade de aprender padrões e relações a partir de dados e observações, o que permite a criação de sistemas inteligentes com habilidades cognitivas comparáveis às humanas [7]. Com o avanço contínuo do aprendizado de máquina, as RNAs evoluíram significativamente, resultando em modelos cada vez mais sofisticados, capazes de capturar e modelar padrões complexos nos dados [30].

Esse progresso, no entanto, não ocorreu de forma isolada. Ele foi impulsionado por uma convergência de fatores essenciais, como o avanço das arquiteturas computacionais e de software, a explosão na disponibilidade de grandes volumes de dados, e a sinergia entre a ciência cognitiva e a pesquisa em inteligência artificial. Essa combinação de elementos permitiu que as RNAs e o aprendizado profundo se estabelecessem como ferramentas poderosas na resolução de desafios complexos [30].

Neste capítulo, serão explorados os fundamentos e o funcionamento das redes neurais, com ênfase em como elas aplicam os conceitos de aprendizado de máquina para modelar e reconhecer padrões complexos. Além disso, serão abordados os aspectos matemáticos que sustentam essas redes, revelando os mecanismos internos que permitem sua aplicação em diversas áreas [30].

Além disso, as PINNs serão introduzidas como uma extensão das redes neurais tradicionais, capaz de incorporar conhecimento físico subjacente ao problema que está sendo modelado. Diferentemente das abordagens tradicionais baseadas em dados, as PINNs integram diretamente as leis da física nas funções de perda, de forma que a rede neural, além de ajustar os parâmetros com base nos dados observados, também busca satisfazer a Equação Diferencial Parcial (EDP) que descreve o comportamento do sistema físico.

Este capítulo é fundamentado nas teorias apresentadas no livro-texto [30] e no trabalho [31]. Para uma compreensão mais aprofundada, recomenda-se que o leitor tenha familiaridade com operações básicas, teoria dos conjuntos, notação de funções, probabilidade elementar e álgebra matricial.

3.1 Estrutura Elementar

As Redes Neurais Artificiais foram inspiradas no cérebro humano e em suas complexas conexões neurais, o que lhes confere a capacidade de armazenar conhecimento adquirido através do processo de aprendizagem e disponibilizá-lo conforme necessário. A unidade básica das RNAs é o neurônio artificial, também conhecido como nó ou unidade de computação [32].

No modelo biológico, como mostra a Figura (3.1) o neurônio é composto por dendritos, corpo celular ou soma, axônio e telodendro, ou terminais do axônio. Os dendritos são finas ramificações que recebem e enviam estímulos provenientes de células sensoriais ou de outros neurônios. O corpo celular, que contém o núcleo, é responsável pela propagação dos impulsos nervosos e pela síntese proteica. O axônio, um prolongamento longo, propaga os impulsos nervosos a partir do corpo celular, sendo envolto por uma bainha de mielina, que isola a região e aumenta a velocidade desses impulsos. Finalmente, o telodendro estabelece a comunicação com outros dendritos, completando o circuito de interação neural [32].

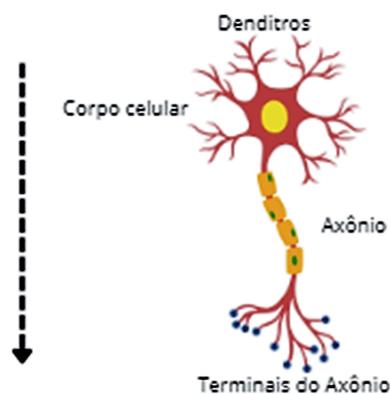


Figura 3.1. Neurônio biológico

Inspiradas diretamente nessa estrutura e funcionamento dos neurônios biológicos, as RNAs foram projetadas para simular essas interações. O modelo mais simples de rede neural artificial, proposto por McCulloch e Pitts, é o perceptron, que consiste em (n) camadas de entrada (x) , uma única camada oculta e uma camada de saída (y) [32]. Em contraste, as redes neurais modernas, conhecidas como redes multicamadas ou totalmente conectadas, ampliam essa estrutura básica, incorporando uma ou mais camadas ocultas entre as camadas de entrada e saída, permitindo a aprendizagem de representações mais

complexas, conforme a Figura (3.2).

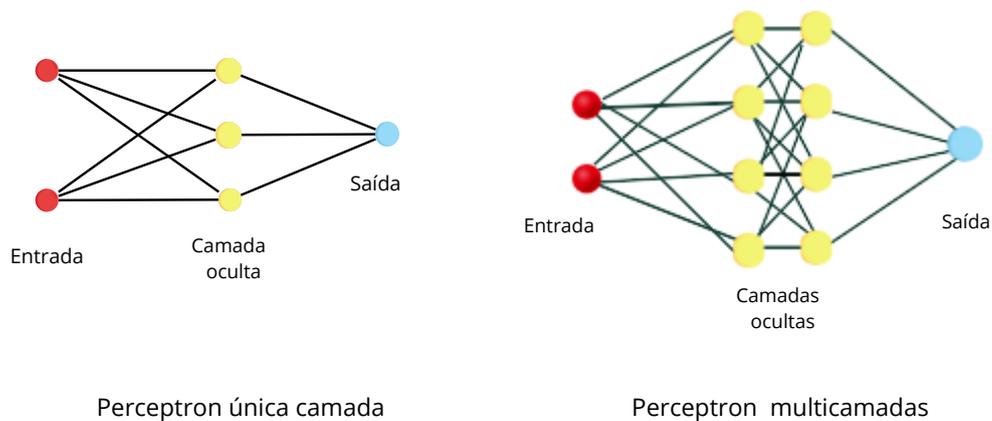


Figura 3.2. Redes Neurais de única e de multiplas camadas

Assim, um conjunto de neurônios organizados verticalmente forma as camadas. A camada de entrada é composta por um vetor de características (X), onde cada neurônio representa uma característica específica. Portanto, o número de neurônios nessa camada depende do conjunto de características. Por outro lado, as camadas oculta e de saída são determinadas exclusivamente pela finalidade da aplicação da rede, conforme a Figura (3.3).

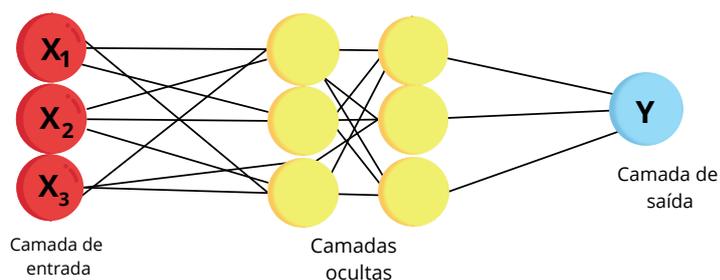


Figura 3.3. Redes Neurais de multiplas camadas

$$F_{\theta} = \left(\sum_{i=1}^n x_i w_i + b \right) \quad (3.1)$$

Diante disso, um neurônio artificial é uma unidade de processamento que recebe um conjunto de dados $X = (x_1, x_2, \dots, x_p)$ chamados de entrada, de tal forma que dada um função $f_{\theta}(x)$ produz uma saída pode ser dada através da equação abaixo. Em que são os pesos w_i e são os vieses b_i introduzindo linearidade no modelo, conforme a equação (3.1).

No entanto, a maioria dos problemas do mundo real apresenta características não lineares. À medida que a complexidade dos dados aumenta, torna-se essencial considerar modelos não lineares para capturar de forma mais eficaz a dinâmica subjacente dos fenômenos em análise. Para isso, utiliza-se uma função de ativação f que, ao ser aplicada à saída linear do neurônio, introduz a não linearidade no modelo, permitindo que ele opere em situações complexas de maneira mais eficiente. Esse conceito de função de ativação será trabalhado mais adiante, quando discutirmos os componentes fundamentais das redes neurais.

3.1.1 Função de Custo

As RNAs funcionam como aproximadoras de funções, recebendo pares de dados (x, y) para que, a partir das entradas x , possam encontrar uma função $f_{\theta}(x)$ que se aproxime da função verdadeira $f^*(x)$ e produza as saídas correspondentes y . Para isso, é necessário que, por meio do treinamento, os parâmetros dessa função sejam ajustados, a fim de produzir a melhor aproximação possível da função verdadeira.

$$y = f_{\theta}(x) \approx f^*(x) \quad (3.2)$$

$$f_{\theta}(x) = f_{\theta^{[L]}}^{[L]}(f_{\theta^{[L-1]}}^{[L-1]}(\dots(f_{\theta^{[1]}}^{[1]}(x))) \quad (3.3)$$

Sendo que a função $f_{\theta}(x)$ é composta por uma sequência de funções, cada uma correspondendo a uma camada (L) da rede. Cada parâmetro em cada camada ($\theta^{[L]}$) passa por transformações para que a saída da rede (y) se aproxime da função desejada $f^*(x)$, conforme as equações conforme representado na equação (3.2), (3.3). Para isso, introduz-se no modelo uma função de custo $C(\theta; D)$.

$$C(\theta; D) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (f^*(x)^{(i)} - f_{\theta}(x)^{(i)})^2 \quad (3.4)$$

Com isso, a função de custo, conforme a equação (3.4), é definida como uma função

quadrática que mede a diferença entre a saída prevista e a saída desejada do modelo em cada ponto, conforme a figura (3.4). Essa função é fundamental para minimizar o erro do modelo e, conseqüentemente, ajustar os melhores parâmetros da rede.

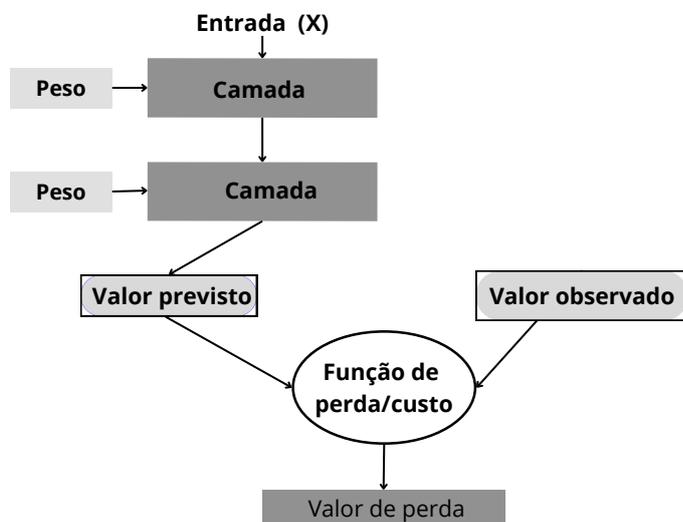


Figura 3.4. Função de Custo

Dessa forma, os parâmetros ideais b e w são aqueles que minimizam o erro e podem ser utilizadas para um novo conjunto de dados. Para que a função de custo alcance essa minimização, é fundamental empregar um processo conhecido como método do gradiente descendente, que visa reduzir o erro global do ajuste por meio de um processo iterativo. Sua importância nas redes neurais artificiais é especialmente pronunciada, uma vez que essas redes frequentemente envolvem um grande número de variáveis e funções de perda complexas.

3.1.2 Método do gradiente

O método do gradiente descendente é um algoritmo que ajusta os parâmetros do modelo de forma incremental, iteração por iteração, até localizar o ponto de erro mínimo ou a configuração mais baixa possível. O gradiente é um vetor que aponta na direção de maior crescimento da função de custo.

$$\nabla C(\theta) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \nabla C_i(\theta) \quad (3.5)$$

$$\nabla^2 C(\theta) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \nabla^2 C_i(\theta) \quad (3.6)$$

Com isso, o gradiente pode ser calculado através da equação (3.5). No entanto, para minimizar o erro, devemos seguir a direção oposta ao crescimento, ou seja, a descida do

gradiente (o negativo do gradiente) [1]. Além disso, para uma análise mais detalhada da função de custo, utiliza-se a matriz Hessiana, que é a matriz das segundas derivadas parciais da função de custo em relação aos parâmetros. A Hessiana ajuda a confirmar se o ponto encontrado é realmente o mínimo e pode ser definida como (3.6).

$$\Phi^\top \nabla^2 C(\theta) \Phi = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (\Phi^\top \nabla^2 C_i(\theta) \Phi). \quad (3.7)$$

Um ponto θ é considerado um mínimo local da função de custo $C(\theta)$ se o gradiente $\nabla C(\theta)$ for igual a zero (o que significa que a função não muda nesse ponto) e se a matriz Hessiana $\nabla^2 C(\theta)$ for semi-definida positiva (o que implica que a curvatura da função é não-negativa, confirmando que o ponto é um mínimo, e não um máximo ou um ponto de sela) (3.7).

Na descida do gradiente, os tamanhos dos passos são definidos pela taxa de aprendizado (η). Uma taxa de aprendizado muito alta pode fazer com que o algoritmo ultrapasse o ponto de mínimo, enquanto uma taxa muito baixa pode resultar em um processo de convergência extremamente lento ou até mesmo em falta de convergência, conforme a figura (3.5). Essa escolha da taxa de aprendizado é frequentemente considerada uma das principais dificuldades na aplicação do gradiente descendente.

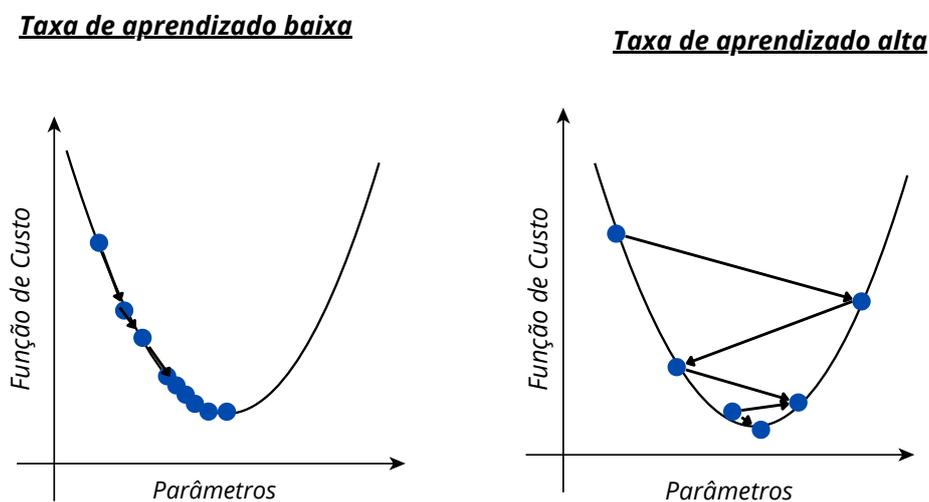


Figura 3.5. Método do gradiente descendente para diferentes taxas de aprendizado

Dessa forma, o algoritmo de gradiente atualiza os parâmetros iterativamente até que uma condição de parada seja estabelecida, como quando a função de custo se torna suficientemente pequena. Para ilustrar esse processo, podemos imaginar uma superfície montanhosa onde queremos encontrar o ponto mais baixo. O gradiente atua como um mapa que indica a direção da subida mais íngreme, e, portanto, seguimos o caminho oposto até alcançarmos o mínimo desejado, ajustando constantemente nossos passos com base na taxa de aprendizado (3.6).

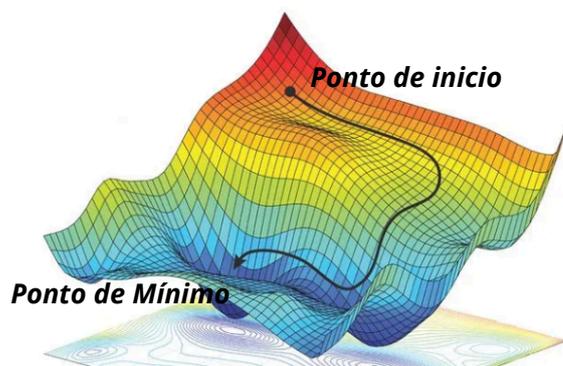


Figura 3.6. Método do gradiente descendente

3.1.3 Função de Ativação

As transformações dos parâmetros acontecem a partir de duas etapas, classificadas como função afim ou linear e função de ativação ou transformação não linear. Na primeira, ocorre a transformação afim, caracterizada pela multiplicação das entradas da matriz $x^{[l]}$ pelos peso $W^{[l]}$ e a soma de o vetor viés $b^{[l]}$ resultando em um vetor saída $z^{[l]}$.

$$z^{[l]} := W^{[l]}a^{[l-1]} + b^{[l]} \quad (3.8)$$

$$y = a^{[l]} := S^{[l]}(z^{[l]}) \quad (3.9)$$

Resultando então em uma transformação linear (3.8). E em seguida, aplica-se uma função de ativação $S^{[l]}$ no resultado $Z^{[l]}$, para introduzir não-linearidade no modelo, e a nova saída agora é representada pelo vetor $a^{[l]}$ (3.9). Diante disso, cada camada em uma

RNA realiza uma transformação linear (3.8) nas entradas, seguida de uma transformação não linear (3.9) que permite que a rede aprenda funções complexas, como ilustrado na Figura (3.7).

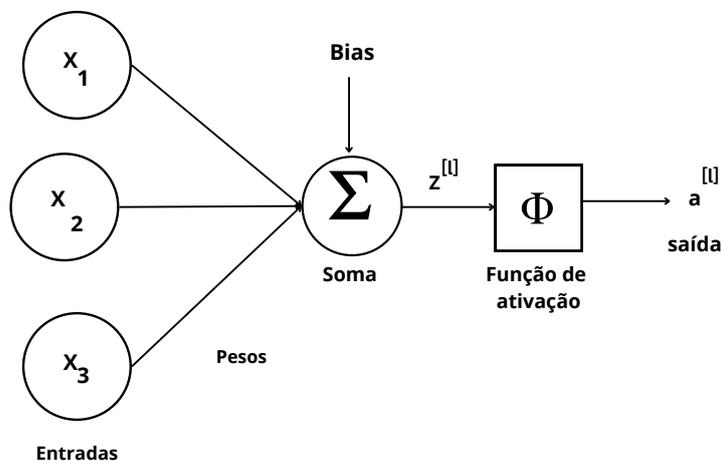


Figura 3.7. Função linear e função de ativação

$$\text{Sigmoid}(x) = \frac{1}{1 + e^{-x}} \quad (3.10)$$

$$\text{tanh}(x) = \frac{e^x - e^{-x}}{e^x + e^{-x}} \quad (3.11)$$

$$\text{ReLU}(x) = \max(0, x) \quad (3.12)$$

As funções de ativação empregadas nesses modelos podem variar, sendo as mais comuns a função de sigmoide, tangente hiperbólica e ReLU. Sendo que a primeira, mapeia valores entre o intervalo de 0 e 1, podendo ser expresso pela equação (3.10) e representado graficamente por (3.8). Já a tangente hiperbólica, tem se valores reais entre -1 e 1, conforme a fórmula (3.10) e a representação (3.9) e por fim, a ReLU, que retorna 0 se a entrada for negativa e retorna a própria entrada se for positiva, podendo ser expressa por (3.10) e representada conforme a figura (3.10).

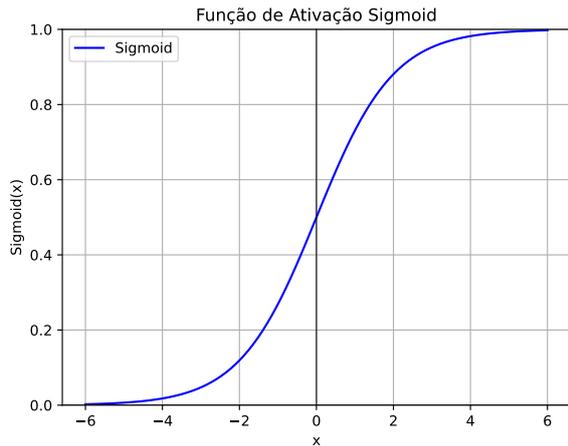


Figura 3.8. Função de ativação Sigmoid

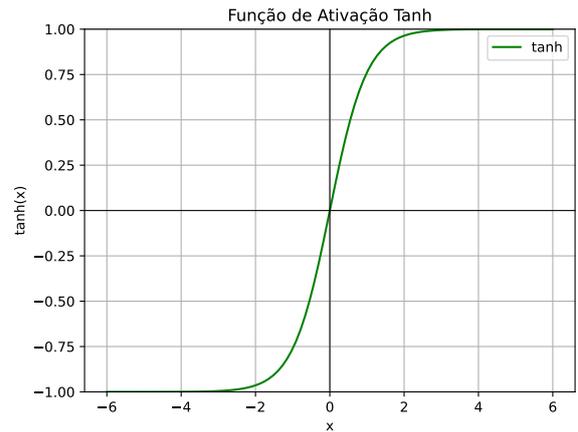


Figura 3.9. Função de ativação Tangente hiperbólica

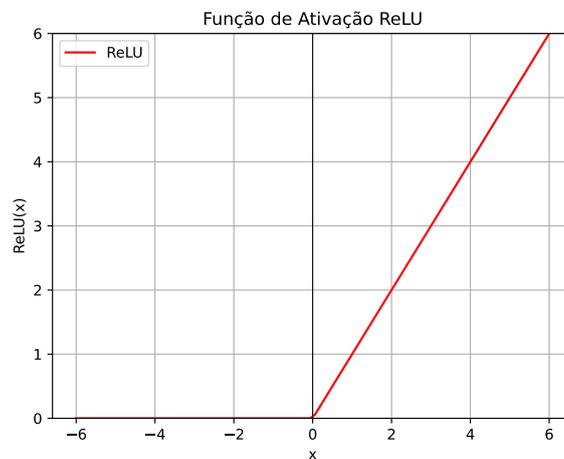


Figura 3.10. Função de ativação ReLU

3.1.4 Algoritmo de Propagação e Retropropagação

O fluxo de informações que se inicia na camada de entrada e se propaga até a camada de saída é conhecido como *forward pass* ou propagação direta. Durante essa fase, os dados percorrem as diferentes camadas da rede, sendo processados com base nos parâmetros previamente definidos, sem que haja ajustes nesses parâmetros..

$$a^{[l]} = f^{[l]}(a^{[l-1]}; \theta^{[l]}), \quad \text{para } l = 1, \dots, L. \quad (3.13)$$

Este processo é descrito então pela equação recursiva (3.13) onde $a^{[0]} = x$ representa a entrada da rede, e $a^{[L]} = \hat{y}$ é a saída prevista. O objetivo do *forward pass* é gerar a saída prevista pela rede, utilizando as operações lineares e não lineares aplicadas ao longo das camadas.

Contudo, ao final do *forward pass*, a rede pode apresentar uma discrepância entre a saída prevista \hat{y} e a saída desejada y , resultando em um erro. Para corrigir essa discrepância, utiliza-se o processo de *backpropagation* ou retropropagação, um método de ajuste iterativo dos parâmetros da rede.

Durante a retropropagação, o erro calculado na camada de saída é propagado de volta através das camadas da rede. Este erro é representado pela função de perda $C(a^{[L]}, y; \theta)$, onde $\theta = (\theta^{[1]}, \dots, \theta^{[L]})$ são os parâmetros da rede.

$$g_{\theta}^{[l]} = \frac{\partial C(a^{[L]}, y; \theta)}{\partial \theta^{[l]}}. \quad (3.14)$$

O objetivo é minimizar esta função de perda ajustando os parâmetros utilizando o método do gradiente descendente. O gradiente da perda em relação aos parâmetros $\theta^{[l]}$ é dado por (3.14).

Esse ajuste ocorre desde a camada de saída em direção à camada de entrada. O processo de retropropagação se repete até que o erro seja suficientemente reduzido, o que permite que a saída da rede $a^{[L]}$ esteja mais próxima da resposta desejada y . Durante esse processo, as derivadas envolvidas, como a derivada da perda em relação à saída $\dot{C}(u) = \frac{\partial C(u, y; \theta)}{\partial u}$ e as derivadas das funções de ativação e dos parâmetros $\dot{f}_a^{[l]}(u)$ e $\dot{f}_{\theta}^{[l]}(u)$, desempenham um papel importante na atualização dos parâmetros.

3.1.5 Redes Neurais informadas por física

As Redes Neurais Artificiais informadas por Física utilizam conceitos pré-existentes de física nos modelos. Atuando como um regularizador que restringe o espaço de soluções e evita ajustes excessivos aos dados (*overfitting*). Inserir esse conhecimento na rede permite que o algoritmo aprenda de forma mais eficiente, sem começar do zero, o que acelera o processo de convergência. Além disso, essas redes conseguem operar com eficiência mesmo com poucos dados, graças à incorporação do conhecimento físico, garantindo uma boa capacidade de generalização e convergência.

Dentro do campo das investigações científicas, as PINNs são utilizadas como aproximadores de funções complexas. Destacando-se pela capacidade de resolver problemas não lineares sem a necessidade de simplificações, como a linearização. Além disso, para o ajuste dos parâmetros, utilizam a diferenciação automática, uma técnica eficiente que permite calcular as derivadas de forma precisa. Dessa maneira, as PINNs são projetadas para respeitar todas as leis físicas subjacentes ao modelo, garantindo que princípios fundamentais, como simetrias e conservações, sejam preservados.

Para problemas relacionados a cinéticas, física matemática, processos de difusão,

sistemas de advecção-difusão-reação e das leis de conservação, considera-se comumente um modelo de equações diferenciais parciais EDP parametrizada e não linear.

$$p := u_t + N[u; \lambda] = 0, \quad t \in [T_1, T_2] \quad (3.15)$$

Nessa equação (3.15), u_t representa a derivada parcial da função $u(x, t)$ em relação ao tempo t . A função $u(x, t)$ depende tanto do tempo t quanto da posição no espaço x , descrevendo assim a evolução temporal e espacial de uma determinada variável. Além disso, há o operador diferencial não linear $N[\cdot; \lambda]$, que atua sobre a função $u(x, t)$ e depende de um conjunto de parâmetros λ . Por fim, o intervalo de tempo $t \in [T_1, T_2]$ define o período durante o qual as equações estão sendo analisadas.

$$f := u_t + N[u] \quad (3.16)$$

Considerando assim uma equação geral parametrizada não linear, conforme (3.15), busca-se encontrar uma solução para o termo u_t , ou seja, para a EDP. Para isso, é necessário descobrir uma função que se aproxime de $U(t, x)$ através de uma rede neural. Esse processo de solução é baseado em dados; a rede recebe um par de dados (x, y) e, a partir disso, encontra uma solução aproximada. Assim, a rede funciona como uma máquina, onde você insere os dados de entrada e a saída observada, permitindo a identificação da função $f(t, x)$ conforme a equação (3.16).

Essa função $f(t, x)$, que é a solução aproximada, agora integra o lado esquerdo da equação, de modo que a subtração entre os dois lados deve ser minimizada, buscando que essa diferença se aproxime de zero. Para que essa aproximação, no caso das PINNs, seja alcançada, é necessário considerar a função de perda como a soma do erro de aproximação, o erro relacionado às leis físicas subjacentes e às condições iniciais.

$$L(\theta; \lambda; T) = \frac{1}{M} \sum_{t \in T} \|p(t; \hat{u}; \lambda)\|_2^2 + \frac{1}{N} \sum_{\bar{t}_k \in \bar{T}} \|\hat{u}(\bar{t}_k; \lambda) - \bar{u}_k\|_2^2 + \|B(\hat{u}, T_1)\|_2^2 \quad (3.17)$$

Essa equação (3.17) descreve a função de perda usada para ajustar os parâmetros da rede neural θ e os parâmetros da equação diferencial λ . A primeira soma, ponderada por $\frac{1}{M}$, representa o erro em relação à solução aproximada da equação diferencial em cada ponto de tempo $t \in T$, avaliada através do termo $p(t; \hat{u}; \lambda)$. A segunda soma, ponderada por $\frac{1}{N}$, avalia o erro entre a solução aproximada $\hat{u}(t)$ e os dados observados \bar{u}_k em cada ponto de tempo $\bar{t}_k \in \bar{T}$. Por fim, o termo $\|B(\hat{u}, T_1)\|_2^2$ garante que as condições iniciais B são satisfeitas na solução aproximada $\hat{u}(t)$. Essa função de perda busca minimizar o

erro de aproximação ao longo de todos os pontos de tempo e garantir que as condições do problema sejam respeitadas.

4 Metodologia

Nesta seção, apresenta-se a metodologia adotada neste trabalho, estruturada em quatro etapas principais: aquisição do banco de imagens, desenvolvimento dos modelos matemáticos, implementação das redes neurais informadas por física e configuração experimental.

4.1 Aquisição do Banco de dados

O banco de dados utilizado neste artigo, composto pelos dados experimentais, foi obtido a partir do estudo de [15]. Essas imagens são provenientes de exames de tomografia computadorizada que empregam meio de contraste iodado hidrossolúvel, visando proporcionar um realce da aorta abdominal.

As imagens representam a aorta abdominal contrastada ao longo do tempo, considerando diferentes taxas de infusão, ou seja, diferentes velocidades de aplicação, que são 2 ml/s, 3 ml/s, 4 ml/s e 5 ml/s. As capturas foram realizadas em um intervalo de 60 segundos, abrangendo um total de 100 indivíduos.

Esse intervalo de 60 segundos foi selecionado por ser o período em que se observa o pico de aprimoramento na forma qualitativa da curva. No contexto deste banco de dados, os dados temporais foram extraídos de 25 indivíduos para cada taxa de infusão, o que possibilitou uma análise mais precisa e representativa das variações nas respostas ao contraste iodado. Essa escolha também levou em consideração as dificuldades inerentes ao processo de coleta desses dados, garantindo assim a qualidade e a relevância das informações obtidas.

4.2 Modelagem matemática farmacocinética

Modelar matematicamente um processo farmacocinético pode envolver um ou mais modelos compartimentais, permitindo a avaliação de diferentes estruturas corporais simultaneamente. Isso possibilita uma análise mais abrangente do comportamento do fármaco no organismo, considerando a dinâmica de distribuição e eliminação em múltiplos

compartimentos.

Para a execução deste trabalho, foi utilizado um modelo de dois compartimentos, sendo que um dos compartimentos representa o sangue e os tecidos bem perfundidos, enquanto o outro é composto por tecidos mal perfundidos [4.1]. No modelo, a concentração de contraste no primeiro compartimento é representada por y_1 que recebe um termo de infusão e está sujeito a uma taxa global de eliminação e o segundo compartimento é denotado por y_2 .

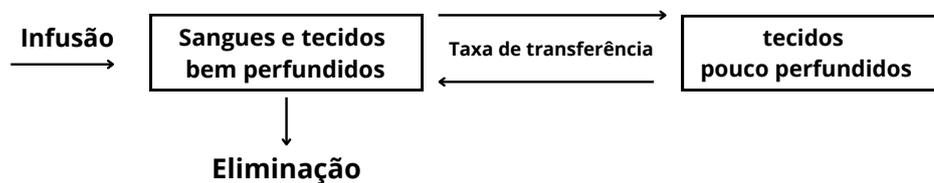


Figura 4.1. Modelo compartimental

$$\frac{dy_1}{dt} = -k_1 y_1 + k_2 y_2 + R(t) - E(t) \quad (4.1)$$

$$\frac{dy_2}{dt} = k_1 y_1 - k_2 y_2 \quad (4.2)$$

Este modelo compartimental baseia-se na hipótese de conservação da quantidade. Assim, a variação na concentração entre os compartimentos é determinada pela diferença entre a quantidade que entra e a que sai. Dessa forma, obtemos as seguintes equações diferenciais (4.1) e (4.2).

Sendo k_1 e k_2 constantes de transferência de massa, $R(t)$ o termo de infusão e $E(t)$ a taxa global de eliminação, o termo de infusão é modelado como a diferença entre funções degrau de Heaviside. E o termo de eliminação, poder ser expresso por meio de três diferentes modelos, o não linear, o modelo de Michelis-Menten e o modelo linear.

O primeiro está apresentado nas equações (4.4) e (4.5) que utilizam um termo de

eliminação (4.3) que proporciona uma iteração não linear para a transferência de massa entre compartimentos.

$$E(t) = E_0 y_1 y_2 \quad (4.3)$$

$$\frac{dy_1}{dt} = -k_1 y_1 + k_2 y_2 + R(t) - E_0 y_1 y_2 \quad (4.4)$$

$$\frac{dy_2}{dt} = k_1 y_1 - k_2 y_2 + E_0 y_1 y_2 \quad (4.5)$$

Já o segundo segue a cinética de Michaelis-Menten e é dado pela equação (4.6). Com a taxa metabólica máxima representada por E_0 e F_0 conhecidas como as constantes de Michaelis-Menten, geralmente expressa em termos de concentração por unidade de tempo mol/L/s ou mg/L/min).

$$E(t) = \frac{E_0 y_1}{F_0 + y_1} \quad (4.6)$$

E por fim, o modelo linear, representado na equação (4.7), Sendo E_0 constante.

$$E(t) = \frac{E_0}{y_1} \quad (4.7)$$

4.3 Redes neurais informadas pela física

As redes neurais informadas por física serão utilizadas para resolver equações diferenciais, simultaneamente, ao ajuste de curvas. Portanto, é crucial que essas redes respeitem tanto as leis físicas representadas pela equação diferencial quanto os dados experimentais disponíveis. Assim, a função de perda que guia o processo de treinamento da rede neural deve incorporar a minimização do erro em relação à equação diferencial e a adequação aos dados experimentais.

$$\mathcal{L}(\boldsymbol{\theta}; \boldsymbol{\lambda}; \mathcal{T}) = \frac{1}{M} \sum_{t \in \mathcal{T}} \|p(t; \hat{u}; \boldsymbol{\lambda})\|_2^2 + \frac{1}{N} \sum_{\bar{t}_k \in \bar{\mathcal{T}}} \|\hat{u}(\bar{t}_k; \boldsymbol{\lambda}) - \bar{u}_k\|_2^2 + \|\mathcal{B}(\hat{u}, T_1)\|_2^2$$

Para conveniência do leitor a equação da função de perda (4.8) anteriormente mencionada no capítulo 3 é rerepresentada neste contexto.

4.4 Seção numérica experimental

Para a realização dos experimentos descritos neste trabalho, utilizou-se a biblioteca DeepXDE em Python, com Pytorch como backend. O código utilizado para implementação está nos anexos desse trabalho. Essa abordagem permitiu a implementação compacta e bem estruturada de Redes Neurais Informadas por Física.

Os seguintes parâmetros foram definidos para a PINN: (1) seleção aleatória de 1.000 pontos de colocação no domínio; (2) semente definida como 1 para garantir a reprodutibilidade dos resultados; (3) uma rede neural feedforward composta por quatro camadas ocultas, cada uma contendo 100 neurônios artificiais; (4) função de ativação do tipo tanh; (5) o treinamento foi realizado em duas etapas, inicialmente utilizando o otimizador ADAM com uma taxa de aprendizado de 10^{-3} e 10^5 iterações, seguido pelo uso do otimizador L-BFGS para um refinamento adicional dos resultados.

Para extrair os dados do artigo original, foi utilizada a aplicação web WebPlotDigitizer, que permitiu a discretização dos pontos, resultando em quatro conjuntos de 24 pontos discretos para cada taxa de infusão. Todos os experimentos foram executados utilizando o Google Colab, a partir do Jupyter Notebook, com a GPU T4 ativada para otimizar o desempenho computacional.

Após a obtenção dos dados, o próximo passo é o treinamento, onde a PINN ajusta as curvas aos dados experimentais para diferentes taxas de infusão (2 ml/s, 3 ml/s, 4 ml/s e 5 ml/s). A PINN busca aprender padrões a partir desses dados ajustados. Em seguida, realiza-se a validação do modelo, verificando se as soluções obtidas pela PINN a partir dos dados experimentais são consistentes com as equações diferenciais. Esse processo resulta em curvas preditivas que respeitam tanto os dados experimentais quanto as leis físicas.

5 Resultados e Discussões

Com o treinamento e a validação concluídos, foram geradas quatro curvas preditivas, (5.1), (5.2), (5.3) e (5.4), que respeitam tanto os dados experimentais quanto as leis físicas incorporadas na rede neural. Essas curvas refletem a capacidade do modelo de integrar o conhecimento prévio da física com os resultados obtidos.

Agora o foco está na apresentação dos resultados obtidos. Diante disso, as curvas preditivas foram analisadas a partir de duas abordagens complementares: qualitativa, para avaliar visualmente a conformidade com os dados experimentais, e quantitativa, para medir a precisão e o desempenho do modelo a partir dos valores de erro. Essa análise detalhada permitiu uma comparação mais abrangente, evidenciando a consistência entre as previsões da rede neural e as leis físicas subjacentes.

Essas curvas são formadas por três modelos distintos, todos baseados em equações diferenciais, conforme descrito anteriormente na metodologia. O modelo (**a**) representa as equações (4.4) e (4.5) não lineares, o modelo (**b**) de Michelis Menten refere-se à equação (4.6), enquanto o modelo (**c**) linear corresponde à equação (4.7).

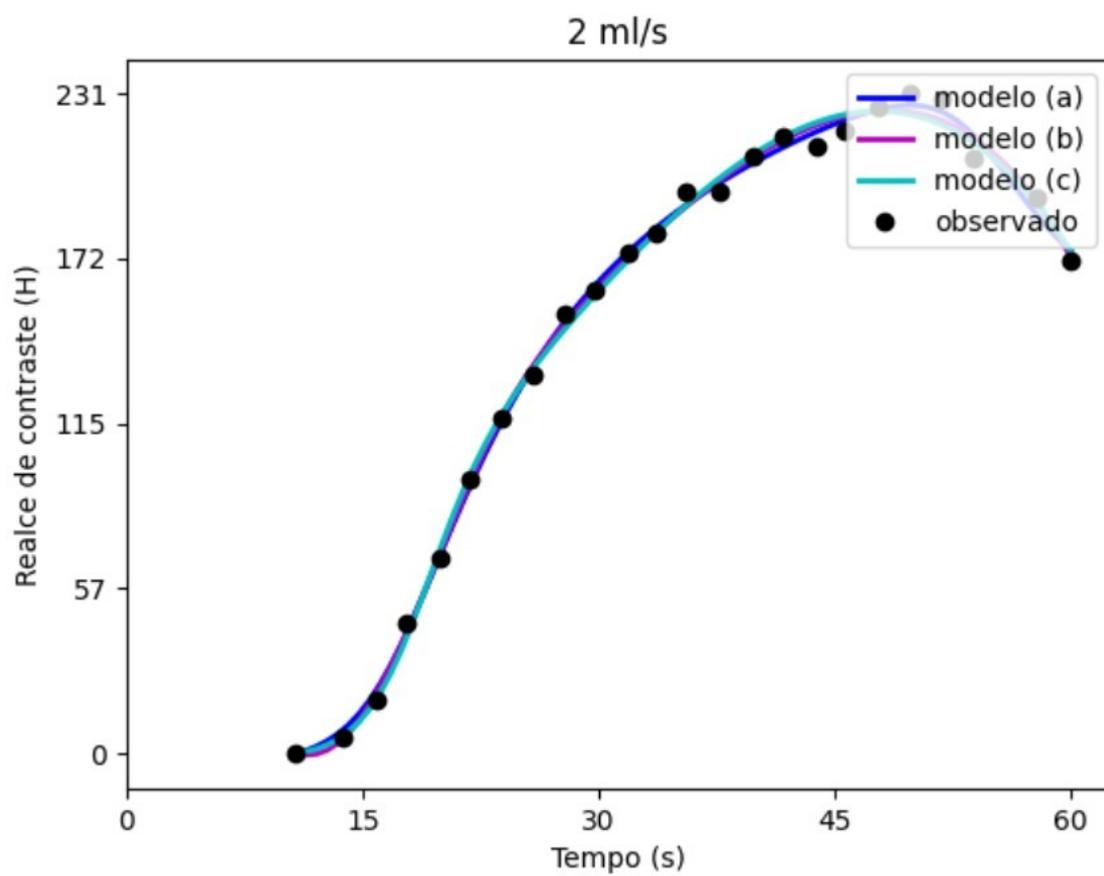


Figura 5.1. Comparação entre as curvas de solução obtidas para cada um dos modelos diferenciais considerados, para dados de taxa de infusão de 2 ml/s

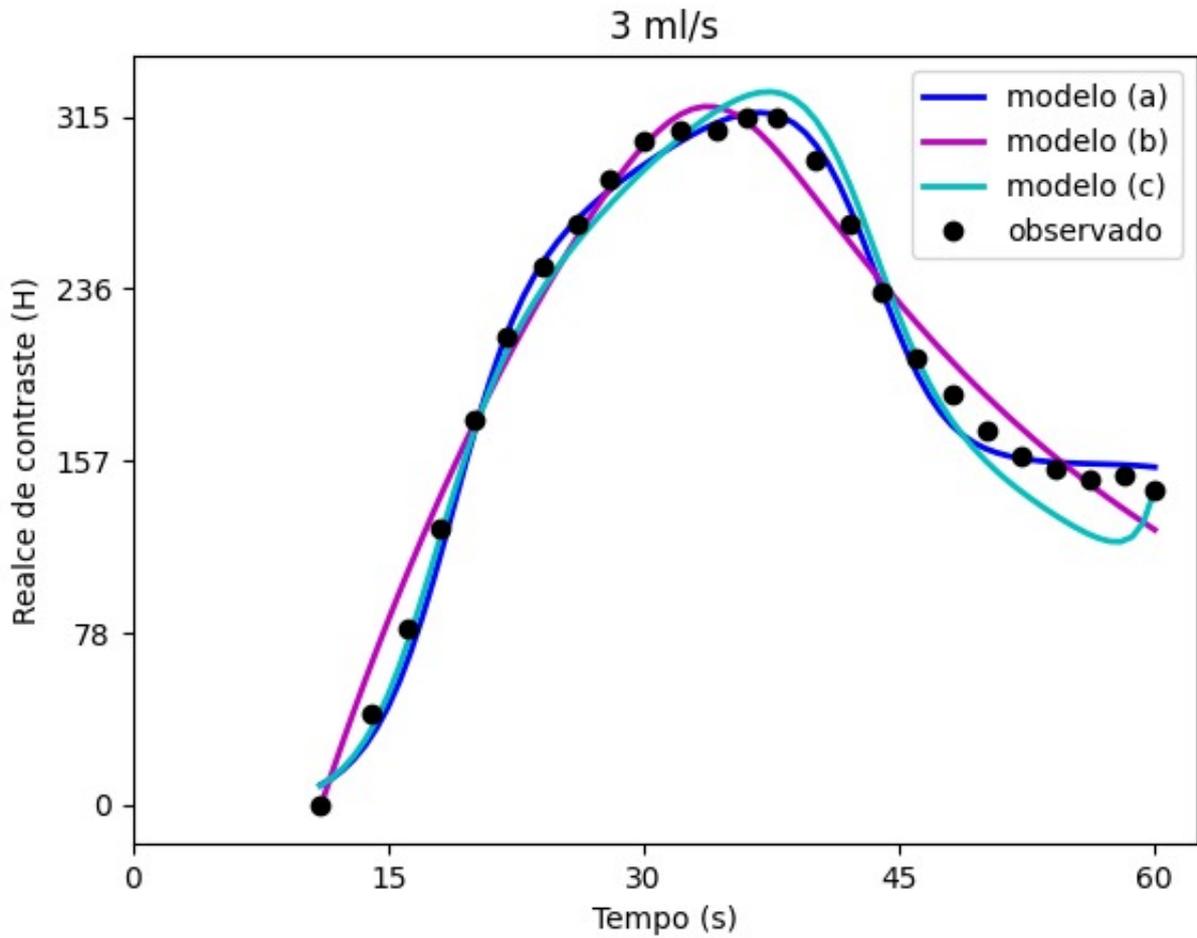


Figura 5.2. Comparação entre as curvas de solução obtidas para cada um dos modelos diferenciais considerados, para dados de taxa de infusão de 3 ml/s

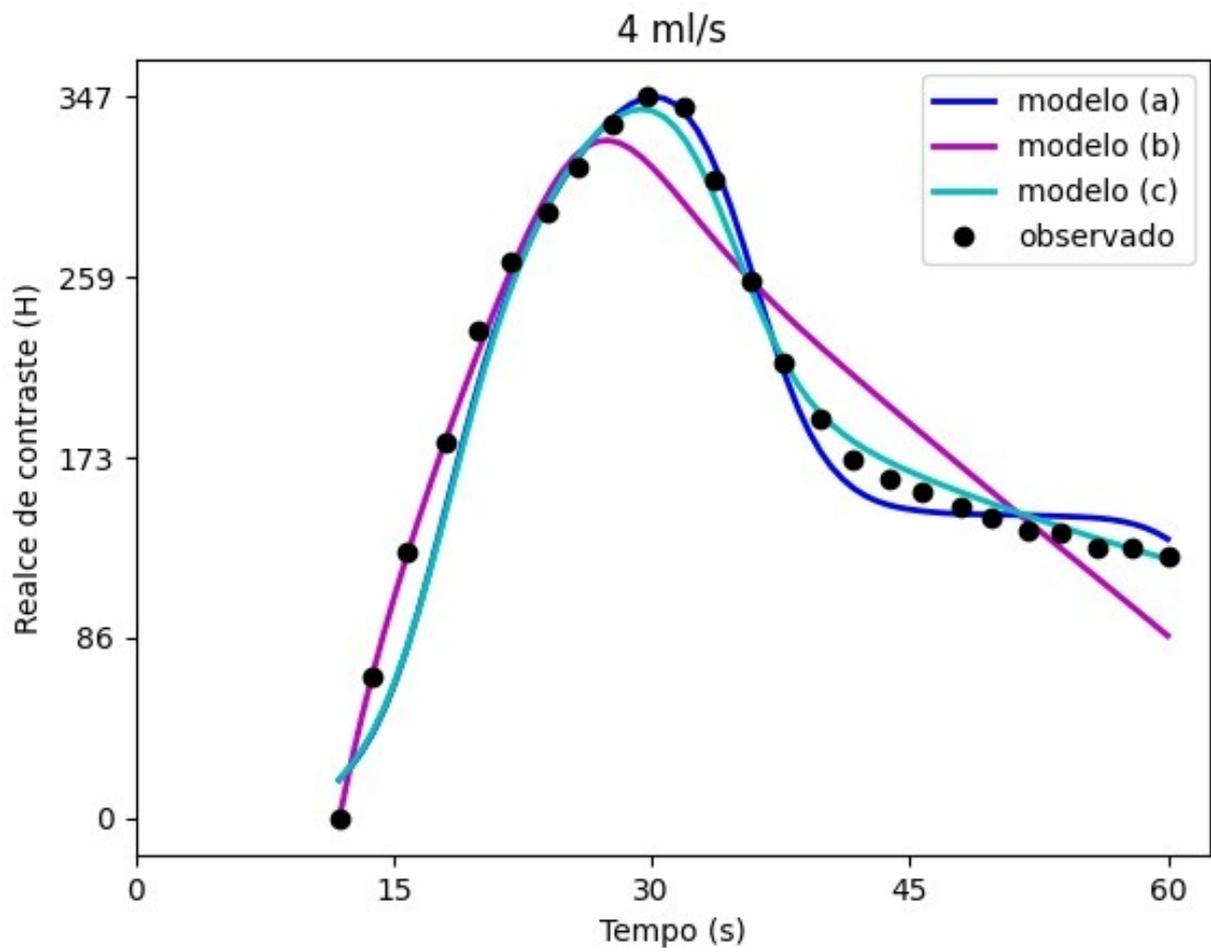


Figura 5.3. Comparação entre as curvas de solução obtidas para cada um dos modelos diferenciais considerados, para dados de taxa de infusão de 4 ml/s

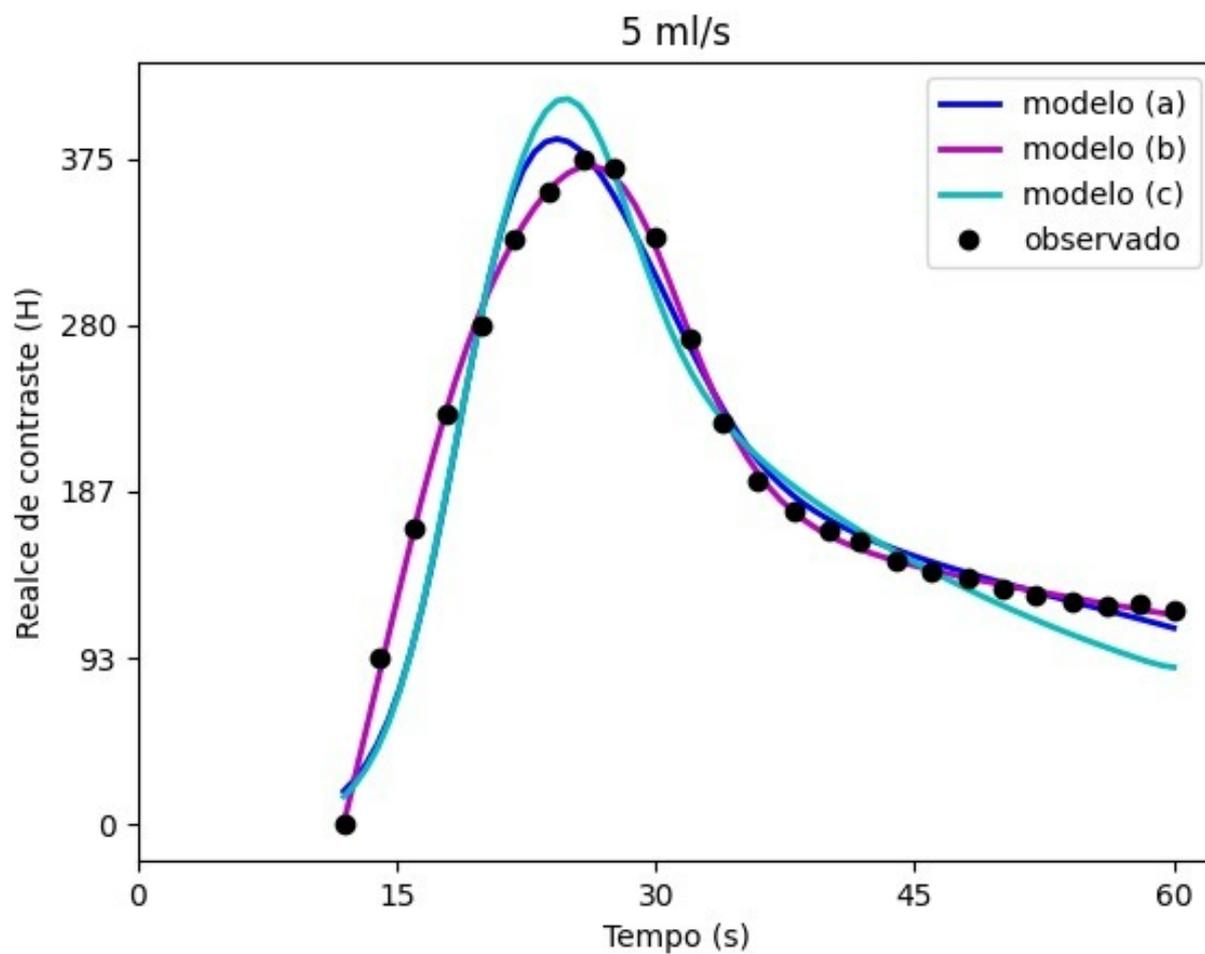


Figura 5.4. Comparação entre as curvas de solução obtidas para cada um dos modelos diferenciais considerados, para dados de taxa de infusão de 5 ml/s

Primeiramente, na análise qualitativa, foram observadas todas as curvas para os três modelos. Notou-se que, nas taxas de infusão de 3 ml/s, 4 ml/s e 5ml/s, os três modelos de equações apresentaram um ajuste preciso aos dados experimentais, com uma boa correspondência visual e aparentando um baixo erro entre os valores previstos e os observados.

No entanto, para a taxa de infusão de 2 ml/s, observou-se um superajuste nas curvas, sugerindo um possível overfitting. Isso implica que, para essa taxa, as PINNs podem não oferecer a melhor precisão para a farmacocinética deste meio de contraste.

Em seguida, realizou-se uma análise qualitativa utilizando os valores da função de perda total do modelo, que foram obtidos a partir da equação do erro quadrático médio da rede neural. Assim, considerando que a minimização do valor da perda é fundamental para garantir o melhor desempenho da rede, procedeu-se à análise dos valores de perda para os modelos, conforme apresentado na Tabela 5.1.

Tabela 5.1. Perda total obtida para cada um dos modelos considerados e para diferentes valores da taxa de infusão.

	2 ml/s	3 ml/s	4 ml/s	5 ml/s
modelo (a)	2.41×10^{-4}	1.46×10^{-3}	5.22×10^{-3}	5.70×10^{-3}
modelo (b)	2.66×10^{-4}	1.70×10^{-3}	4.36×10^{-3}	1.17×10^{-4}
modelo (c)	3.14×10^{-4}	2.67×10^{-3}	5.11×10^{-3}	7.01×10^{-3}

Assim, os modelos com valores baixos de perda indicam um bom desempenho da rede, pois conseguiram se aproximar das saídas desejadas. Com isso, analisando a (5.1) associado a taxa de infusão de 2ml/s, tem-se os valores de perda igual a: 2.41×10^{-4} para o modelo (a) 2.66×10^{-4} para o modelo (b) e 3.14×10^{-4} para o modelo (c). indicando que, para esta taxa de infusão, o modelo (a) possui o menor valor de erro, sugerindo que o modelo proposto neste trabalho oferece, por uma pequena margem, a melhor precisão para os dados relatados.

Para a taxa de infusão de 3 ml/s, os valores da função de perda para o modelo (a) são 1.46×10^{-3} para o modelo (b) são 1.70×10^{-3} e para o modelo (c) são 2.67×10^{-3} , com isso, também nessa taxa de infusão o modelo (a) foi o que produziu a maior precisão.

Para a taxa de infusão de 4 ml/s também, com os valores da função de perda para o modelo (a) de 5.22×10^{-3} , para o modelo (b) de 4.36×10^{-3} e para o modelo (c) de 5.11×10^{-3} . Sugerindo então que o modelo (b) teve o melhor desempenho.

E para a taxa de infusão de 5 ml/s, temos para o modelo (a) um valor de 5.70×10^{-3} , para modelo (b) de 1.17×10^{-4} e para o (c) 7.01×10^{-3} . Com isso, tem-se que o modelo (b) para esse tipo de infusão produziu o melhor desempenho.

A variação observada a partir da taxa de infusão de 2 ml/s pode ter sido causada por um superajuste, uma característica percebida qualitativamente. Isso sugere que o modelo aprendeu detalhes demais, incluindo até mesmo o ruído e as flutuações aleatórias do dataset. Com isso, o modelo pode perder sua capacidade de generalizar para dados ainda não vistos. Como consequência, para a taxa de 2 ml/s, as PINNs podem não oferecer a melhor precisão para a farmacocinética deste meio de contraste. Essa situação ressalta a necessidade contínua de avaliar os modelos com mais de uma métrica e de refiná-los para garantir sua robustez e confiabilidade.

Além disso, foram realizadas análises com base no desempenho de cada modelo durante o treinamento e teste, utilizando gráficos de perda para os conjuntos de treinamento e teste ao longo das épocas. Esses gráficos são fundamentais para avaliar o comportamento dos modelos ao longo do tempo, mostrando como a perda diminui à medida que o modelo aprende, aproximando-se da convergência, conforme as figuras abaixo.

A forma das curvas de perda fornece informações importantes sobre a eficiência do processo de aprendizado. Curvas decrescentes e suave indicam um aprendizado estável e progressivo, enquanto flutuações ou aumentos repentinos na perda podem sinalizar a necessidade de ajustes nos hiperparâmetros, como a taxa de aprendizado, ou até mesmo na arquitetura do modelo. Analisar essas curvas permite identificar o ponto em que o modelo atinge a melhor performance, evitando problemas como overfitting.

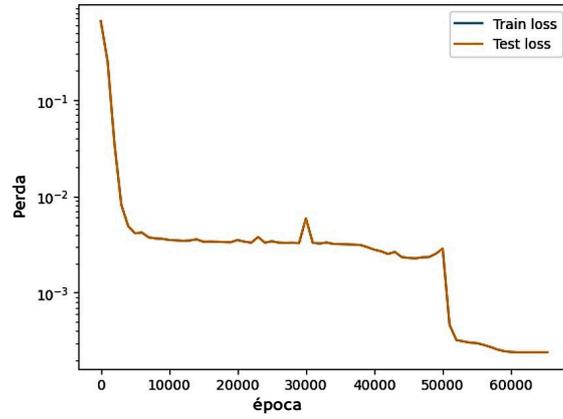


Figura 5.5. Erro para o modelo A para a taxa de 2ml/s.

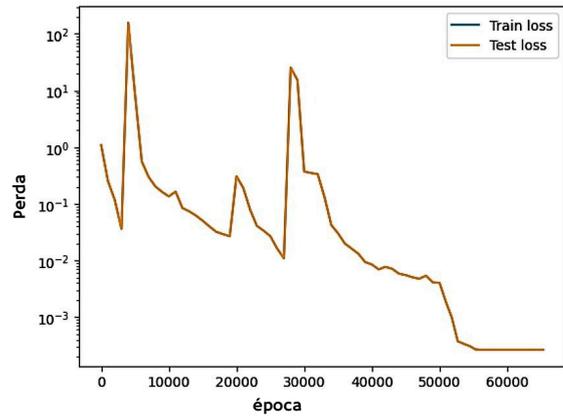


Figura 5.6. Erro para o modelo B para a taxa de 2ml/s.

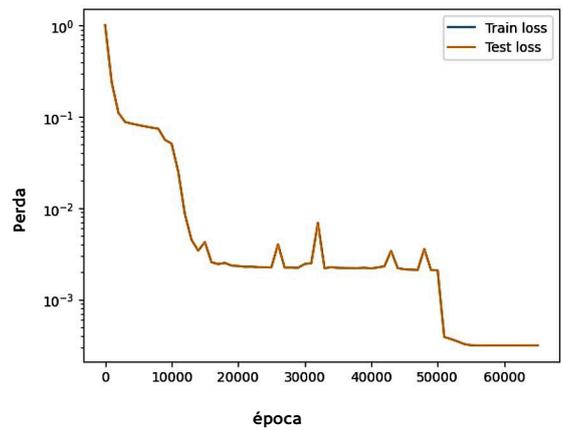


Figura 5.7. Erro para o modelo C para a taxa de 2ml/s.

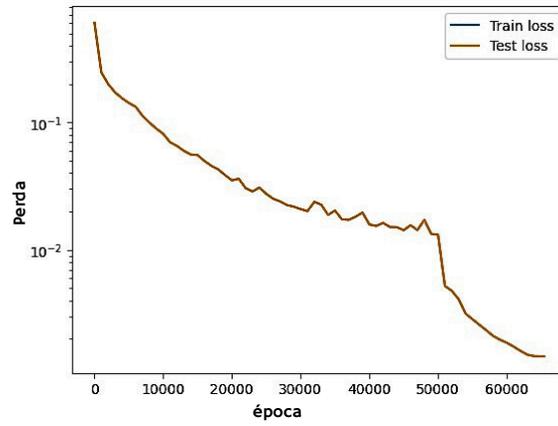


Figura 5.8. Erro para o modelo A para a taxa de 3ml/s.

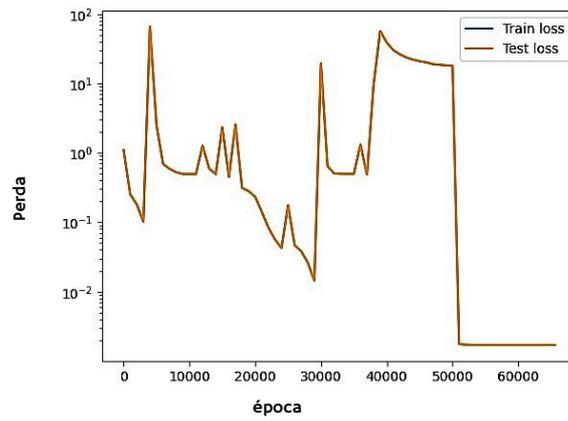


Figura 5.9. Erro para o modelo B para a taxa de 3ml/s.

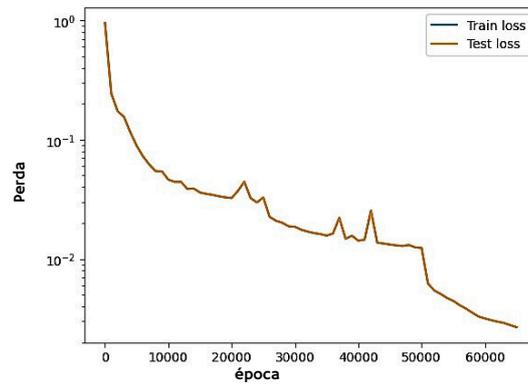


Figura 5.10. Erro para o modelo C para a taxa de 3ml/s.

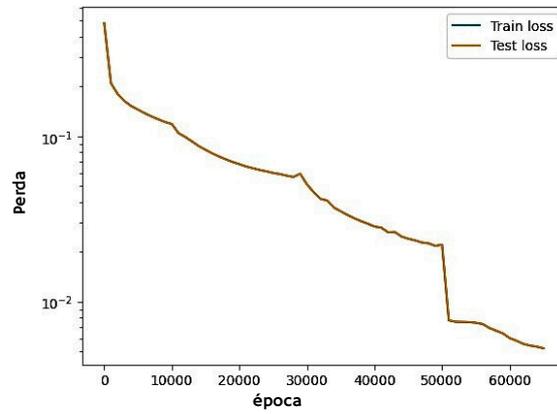


Figura 5.11. Erro para o modelo A para a taxa de 4ml/s.

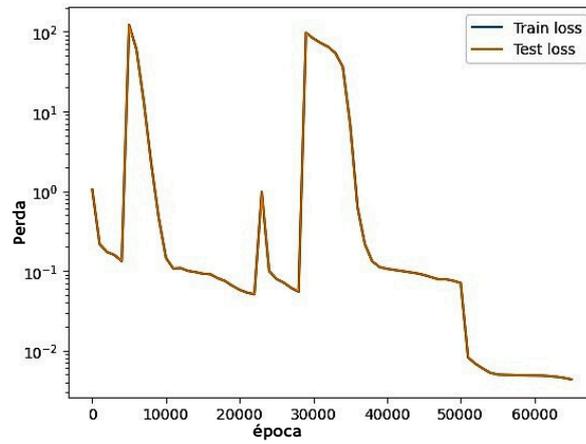


Figura 5.12. Erro para o modelo B para a taxa de 4ml/s.

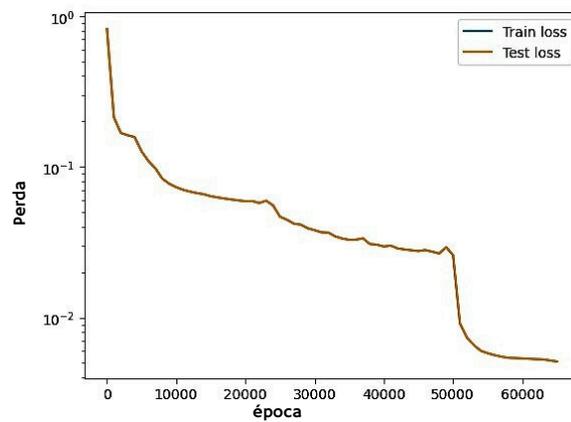


Figura 5.13. Erro para o modelo C para a taxa de 4ml/s.

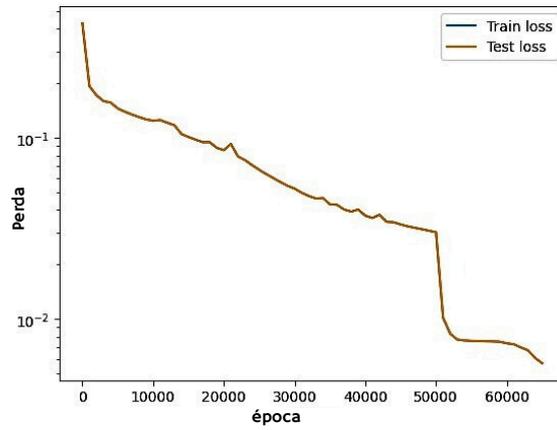


Figura 5.14. Erro para o modelo A para a taxa de 5ml/s.

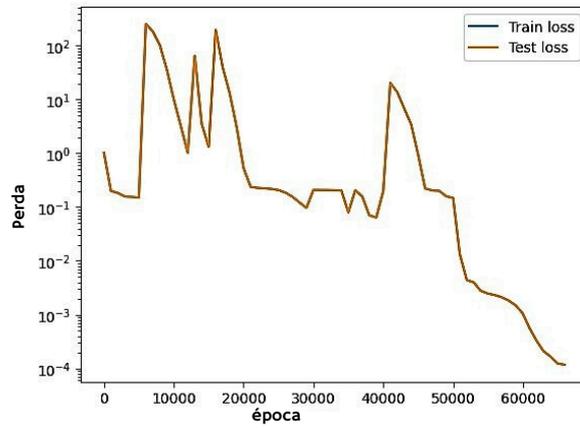


Figura 5.15. Erro para o modelo B para a taxa de 5ml/s.

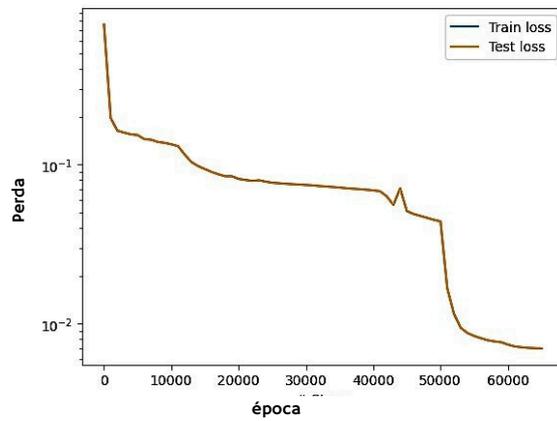


Figura 5.16. Erro para o modelo C para a taxa de 5ml/s.

Considerando os resultados obtidos tanto qualitativa quanto quantitativamente, observou-se uma notável consistência, evidenciada pela similaridade entre as análises realizadas por ambas as abordagens. Isso sublinha a confiabilidade das PINNs na previsão precisa da farmacocinética do agente de contraste iodado, estabelecendo uma base sólida para aplicações clínicas e investigações futuras.

No entanto, é crucial abordar o problema do overfitting, uma vez que as PINNs podem ser suscetíveis a dados ruidosos. Este estudo inicial utilizou um conjunto de dados limitado, o que impediu uma análise aprofundada desse fenômeno e das estratégias para mitigá-lo. Para trabalhos futuros, é imperativo utilizar um conjunto de dados maior ou gerar novas amostras a partir do conjunto existente, por exemplo, através da adição de ruído gaussiano como técnica de aumento de dados. Isso permitirá um estudo mais adequado de técnicas de redução de overfitting, como dropout ou suavização.

6 Conclusões e Trabalhos Futuros

Esta dissertação investigou a aplicação e otimização de redes neurais informadas por física em problemas de farmacocinética relacionados aos meios de contraste iodados, com o objetivo de avaliar sua capacidade, eficiência e precisão na resolução de três modelos de equações diferenciais e na identificação de parâmetros para diferentes taxas de infusão do contraste.

Os resultados revelaram um desempenho satisfatório das PINNs na análise de dados farmacocinéticos, especialmente em casos envolvendo contraste iodado, conforme evidenciado pelos baixos valores de erro nas funções de perda total para os três modelos. No entanto, os achados também apontam a necessidade de pesquisas adicionais e de estratégias para mitigar efeitos indesejáveis, como o overfitting, que prejudica a capacidade de generalização das PINNs para novos dados.

Conclui-se, portanto, que os resultados desta dissertação sugerem que as PINNs têm o potencial de transformar e tornar mais eficiente o processo de ajuste de dose nos exames de tomografia que utilizam contraste iodado. Isso permite a personalização das doses de acordo com as características individuais de cada paciente, garantindo um melhor realce nas imagens e, conseqüentemente, maior acurácia diagnóstica.

Dessa forma, este trabalho oferece uma contribuição significativa para o campo da farmacocinética dos meios de contraste, apontando um potencial clínico relevante na personalização de doses em exames que utilizam contraste iodado. No entanto, dado que se trata de um trabalho em progresso, é fundamental que as investigações sejam continuadas para confirmar e ampliar esses resultados.

Lista de Referências

- [1] FLECK, M. et al. Redes neurais artificiais: princípios básicos. *Revista Eletrônica Científica Inovação e Tecnologia*, v. 7, n. 15, p. 47–47, 2016. (Citado 2 vezes nas páginas: [1, 23])
- [2] CHEN, Y. et al. The application of an artificial neural network and pharmacokinetic simulations in the design of controlled-release dosage forms. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*, v. 59, n. 1, p. 33–41, 1999. (Citado na página: [1])
- [3] OTHMAN, N. A. et al. Optimization of identifying insulinaemic pharmacokinetic parameters using artificial neural network. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, v. 236, p. 107566–107566, 2023. (Citado na página: [1])
- [4] KARNIADAKIS, G. E. et al. Physics-informed machine learning. *Nature Reviews Physics*, v. 3, n. 6, p. 422–440, 2021. (Citado na página: [1])
- [5] ALENCAR, J. R. B.; JUNIOR, M. B. Redes neuronais artificiais: aplicações nas ciências farmacêuticas. *Rev. Bras. Farm.*, v. 88, n. 3, 2007. (Citado na página: [1])
- [6] JONES, H. et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling in drug discovery and development: A pharmaceutical industry perspective. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, v. 97, n. 3, p. 247–262, 2015. (Citado na página: [1])
- [7] KRIEGESKORTE, N.; GOLAN, T. Neural network models and deep learning. *Current Biology*, v. 29, n. 7, p. R231–R236, 2019. (Citado 2 vezes nas páginas: [2, 18])
- [8] VIOLON, D. Kinetics of intravenous radiographic contrast medium injections as used on ct: simulation with time delay differential equations in a basic human cardiovascular multicompartiment model. *The British Journal of Radiology*, v. 85, n. 1020, p. e1212–e1218, Dec 2012. (Citado 4 vezes nas páginas: [2, 6, 7 e 8])
- [9] VALDERRAMA, D. et al. Integrating machine learning with pharmacokinetic models: Benefits of scientific machine learning in adding neural networks components to existing pk models. *CPT: Pharmacometrics Systems Pharmacology*, Oct 2023. (Citado 3 vezes nas páginas: [2, 9 e 10])
- [10] TURNER, J. V.; MADDALENA, D. J.; CUTLER, D. J. Pharmacokinetic parameter prediction from drug structure using artificial neural networks. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 270, n. 1–2, p. 209–219, Feb 2004. (Citado na página: [4])
- [11] LULLMANN, H.; MOHR, K. *Farmacologia: Texto e Atlas*. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. (Citado 2 vezes nas páginas: [5, 9])

- [12] URSO, R.; BLARDI, P.; GIORGI, G. A short introduction to pharmacokinetics. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, v. 6, n. 2–3, p. 33–44, Mar 2002. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12708608/>>. (Citado 3 vezes nas páginas: [5, 8 e 16])
- [13] WINQUIST, R. J.; MULLANE, K.; WILLIAMS, M. The fall and rise of pharmacology – (Re-)defining the discipline? *Biochemical Pharmacology*, v. 87, n. 1, p. 4–24, Jan. 2014. (Citado 2 vezes nas páginas: [5, 7])
- [14] AL., S. et. Elaboração e validação de tecnologia educativa de introdução a farmacologia, farmacocinética e farmacodinâmica. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 6, n. 1, p. 2085–2093, Jan. 2023. (Citado na página: [5])
- [15] KIM, T. et al. Effects of injection rates of contrast material on arterial phase hepatic ct. *American Journal of Roentgenology*, v. 171, n. 2, p. 429–432, Aug 1998. (Citado 4 vezes nas páginas: [5, 6, 7 e 30])
- [16] SILVA, P. *Farmacologia*. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019. (Citado 2 vezes nas páginas: [6, 17])
- [17] GROSSO, S. de Estado da Saúde do Estado de M. *Manual sobre medicamentos: acesso e uso*. Cuiabá-MT: Secretaria de Estado da Saúde do Estado de Mato Grosso, 2014. (Citado 2 vezes nas páginas: [6, 7])
- [18] KEARNS, G. L. et al. Developmental pharmacology—drug disposition, action, and therapy in infants and children. *The New England Journal of Medicine*, v. 349, n. 12, p. 1157–1167, Sep 2003. (Citado na página: [8])
- [19] NONATO, C. et al. Pharmacology of the future: technological advances transforming the treatment of chronic diseases. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 10, n. 1, p. 1643–1652, Feb. 2024. (Citado na página: [8])
- [20] FRANCO, A. S. *Manual de farmacologia*. Barueri, SP: Manole, 2016. (Citado na página: [9])
- [21] DENOTTER, T. D.; SCHUBERT, J. Hounsfield unit. *StatPearls [Internet]*, Jan-, 2024. Acesso em: 14 nov. 2024. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547721/?report=printable>>. (Citado 2 vezes nas páginas: [9, 10])
- [22] JUCHEM, B. C.; ALMEIDA, M. de A. Risco de reação adversa ao meio de contraste iodado: um estudo de validação. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, v. 38, n. 2, 2017. (Citado 4 vezes nas páginas: [10, 13, 14 e 15])
- [23] CURRIE, G. M. Pharmacology, part 1: Introduction to pharmacology and pharmacodynamics. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, v. 46, n. 2, p. 81–86, Mar 2018. (Citado 4 vezes nas páginas: [10, 11, 12 e 13])
- [24] MARCELINO, J. J. et al. Reações adversas a meios de contraste iodados. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*, v. 27, n. 1, Mar 2019. (Citado na página: [11])

- [25] DUTRA, B. G.; JR., T. B. *Meio de contraste: conceitos e diretrizes*. [S.l.]: Sociedade Paulista de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, 2020. Copyright © 2020 Sociedade Paulista de Radiologia e Diagnóstico por Imagem. Todos os direitos reservados. Proibida a reprodução, mesmo que parcial, por qualquer meio e processo, sem a prévia autorização escrita. ISBN 978-85-7808-505-6. (Citado na página: [13])
- [26] STORPIRTIS, S. et al. *Farmacocinética Básica e Aplicada*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. (Citado 2 vezes nas páginas: [14, 15])
- [27] SPECK, U. *X-Ray Contrast Media: Overview, Use and Pharmaceutical Aspects*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2018. (Citado na página: [15])
- [28] DEAN, P. B.; KIVISAARI, L.; KORMANO, M. The diagnostic potential of contrast enhancement pharmacokinetics. *Investigative Radiology*, v. 13, n. 6, p. 533–540, Nov 1978. (Citado na página: [16])
- [29] RITTER, J. et al. *Rang & Dale: Farmacologia*. 9. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2020. (Citado 2 vezes nas páginas: [16, 17])
- [30] LIQUET, B.; MOKA, S.; NAZARATHY, Y. *Mathematical Engineering of Deep Learning*. [S.l.]: CRC Press, 2024. (Citado na página: [18])
- [31] RAISSI, M.; PERDIKARIS, P.; KARNIADAKIS, G. E. Physics-informed neural networks: A deep learning framework for solving forward and inverse problems involving nonlinear partial differential equations. *Journal of Computational Physics*, Elsevier, v. 378, p. 686–707, 2019. (Citado na página: [18])
- [32] JANIESCH, C.; ZSCHECH, P.; HEINRICH, K. Machine learning and deep learning. *Electronic Markets*, v. 31, n. 31, p. 685–695, Apr 2021. (Citado na página: [19])

Anexo

```
1
2
3
4 # carrega o deepxde
5 pip install deepxde -q gwpv
6
7 # Troca o backend para o pytorch. Caso queira usar o PaddlePaddle \
8 #basta trocar pytorch por paddle (depois de instalá-lo).
9
10 import os
11 os.environ['DDE_BACKEND'] = 'pytorch'
12
13 import deepxde as dde
14
15 # Troca o tipo de ponto flutuante para 64 bit, originalmente é 32 bit.
16 dde.config.set_default_float('float64')
17
18 import numpy as np
19
20 import torch
21 # Exemplo: caso precise usar um seno, deve-se usar: torch.sin(...)
22
23 # arranjo 2 m/s
24 #ob_t0 = [10.88, 13.85, 15.98, 17.94, 19.99, 21.86,
25 #         23.99, 25.95, 28.00, 29.88, 31.93, 33.72,
26 #         35.69, 37.83, 39.96, 41.84, 43.98, 45.69,
27 #         47.83, 49.88, 51.94, 53.91, 57.95, 60.10]
28 #ob_y0 = [0.28, 5.68, 18.66, 45.44, 68.15, 95.74,
29 #         116.84, 132.25, 153.35, 161.46, 174.44, 181.74,
30 #         196.35, 196.35, 208.52, 215.01, 211.76, 217.44,
31 #         225.56, 230.43, 227.99, 207.71, 193.91, 172.01]
32
33 # arranjo 3 m/s
34 #ob_t0 = [10.88, 13.92, 16.04, 17.91, 19.94, 21.81,
35 #         23.94, 25.90, 27.86, 29.90, 31.96, 34.10,
36 #         35.89, 37.69, 39.92, 41.91, 43.89, 45.87,
37 #         47.93, 49.99, 52.05, 54.03, 56.00, 58.05, 59.85]
38 #ob_y0 = [0.28, 41.38, 80.32, 126.57, 176.06, 214.20,
39 #         245.84, 266.13, 286.41, 303.45, 308.32, 308.32,
40 #         314.00, 314.81, 295.33, 265.31, 234.48, 204.46,
41 #         188.24, 171.20, 159.84, 153.35, 149.29, 150.91, 144.42]
42
43 # arranjo 4 m/s
44 #ob_t0 = [11.97, 13.82, 15.85, 18.14, 20.00, 21.87,
45 #         24.09, 25.88, 27.84, 29.80, 31.94, 33.76,
46 #         35.92, 37.73, 39.88, 41.86, 43.92, 45.89,
47 #         48.04, 49.92, 52.06, 53.95, 56.09, 58.06, 60.12]
48
49 #ob_y0 = [0.81, 68.15, 128.19, 180.93, 233.67, 266.94,
50 #         291.28, 312.37, 332.66, 346.45, 340.77, 305.88,
51 #         258.01, 218.26, 191.48, 172.82, 163.08, 156.59,
52 #         149.29, 144.42, 137.93, 137.12, 130.63, 130.63, 125.76]
53
```

```

82     y1, y2 = y[:, 0:1], y[:, 1:2]
83     dy1_x = dde.grad.jacobian(y, x, i=0)
84     dy2_x = dde.grad.jacobian(y, x, i=1)
85     return [
86         dy1_x + A1*y1 - B1*y2 - C1*(1/(1+tf.exp(-30*(x-E1)))
87         -1/(1+tf.exp(-30*(x-F1)))) + D1*y1*y2,
88         dy2_x - A1*y1 + B1*y2 - D1*y1*y2,
89     ]
90
91     A2 = dde.Variable(1.0)
92     B2 = dde.Variable(1.0)
93     C2 = dde.Variable(1.0)
94     D2 = dde.Variable(1.0)
95     E2 = dde.Variable(0.0)
96     F2 = dde.Variable(0.5)
97     G2 = dde.Variable(1.0)
98
99     def ode_n12(x, y):
100         y1, y2 = y[:, 0:1], y[:, 1:2]
101         dy1_x = dde.grad.jacobian(y, x, i=0)
102         dy2_x = dde.grad.jacobian(y, x, i=1)
103         return [
104             dy1_x + A2*y1 - B2*y2 - C2*(1/(1+tf.exp(-30*(x-E2)))
105             -1/(1+tf.exp(-30*(x-F2)))) + D2*y1/(G2+y1),
106             dy2_x - A2*y1 + B2*y2,
107         ]
108
109     A3 = dde.Variable(1.0)
110     B3 = dde.Variable(1.0)
111     C3 = dde.Variable(1.0)
112     D3 = dde.Variable(1.0)
113     E3 = dde.Variable(0.0)
114     F3 = dde.Variable(0.5)
115
116     def ode_lin(x, y):
117         y1, y2 = y[:, 0:1], y[:, 1:2]
118         dy1_x = dde.grad.jacobian(y, x, i=0)
119         dy2_x = dde.grad.jacobian(y, x, i=1)
120         return [
121             dy1_x + A3*y1 - B3*y2 - C3*(1/(1+tf.exp(-30*(x-E3)))
122             -1/(1+tf.exp(-30*(x-F3)))) + D3*y1,
123             dy2_x - A3*y1 + B3*y2,
124         ]
125
126     def boundary(_, on_initial):
127         return on_initial
128

```

```

129 geom = dde.geometry.TimeDomain(ob_t[0][0], 1)
130
131 # CONDIÇÕES INICIAIS
132 ic1 = dde.icbc.IC(geom, lambda x: 0, boundary, component=0)
133 ic2 = dde.icbc.IC(geom, lambda x: 0, boundary, component=1)
134
135 # INSERE O CONJUNTO DE DADOS CONHECIDOS NA FUNÇÃO DE PERDA
136 observe_y0 = dde.icbc.PointSetBC(ob_t, ob_y, component=0)
137
138 dde.config.set_random_seed(1)
139
140 # eq 1
141 data1 = dde.data.PDE(
142     geom,
143     ode_n11,
144     [ic1, ic2, observe_y0],
145     num_domain=1000,
146     num_boundary=2,
147     anchors=ob_t,
148 )
149
150 net1 = dde.nn.FNN([1] + [100] * 4 + [2], "tanh", "Glorot uniform")
151 model1 = dde.Model(data1, net1)
152
153 external_trainable_variables1 = [A1, B1, C1, D1, E1, F1]
154 variable1 = dde.callbacks.VariableValue(
155     external_trainable_variables1, period=500, filename="variables_n11.dat"
156 )
157
158 # train adam
159 model1.compile(
160     "adam",
161     lr=0.001, external_trainable_variables=external_trainable_variables1,
162     loss_weights = [1,1,1,1,1]
163 )
164 losshistory1, train_state1 = model1.train(iterations=100000,
165     callbacks=[variable1])
166
167 # train lbfgs
168 model1.compile(
169     "L-BFGS",
170     external_trainable_variables=external_trainable_variables,
171     loss_weights=[1, 1, 1, 1, 1]
172 )
173
174 losshistory1, train_state1 = model1.train(
175     callbacks=[variable1]

```

```

176 )
177
178
179 dde.saveplot(losshistory1, train_state1, issave=True, isplot=True)
180
181 # -----
182 # eq 2
183 dde.config.set_random_seed(2)
184 data2 = dde.data.PDE(
185     geom,
186     ode_nl2,
187     [ic1, ic2, observe_y0],
188     num_domain=1000,
189     num_boundary=2,
190     anchors=ob_t,
191 )
192
193 net2 = dde.nn.FNN([1] + [100] * 4 + [2], "tanh", "Glorot uniform")
194 model2 = dde.Model(data2, net2)
195
196 external_trainable_variables2 = [A2, B2, C2, D2, E2, F2, G2]
197 variable2 = dde.callbacks.VariableValue(
198     external_trainable_variables2, period=500, filename="variables_nl2.dat"
199 )
200
201 # train adam
202 model2.compile(
203     "adam",
204     lr=0.001,
205     external_trainable_variables=external_trainable_variables2,
206     loss_weights=[1, 1, 1, 1, 1]
207 )
208
209
210 # train lbfgs
211 model2.compile(
212     "L-BFGS",
213     external_trainable_variables=external_trainable_variables2,
214     loss_weights=[1, 1, 1, 1, 1]
215 )
216 losshistory2, train_state2 = model2.train(
217     callbacks=[variable2]
218 )
219
220 dde.saveplot(losshistory2, train_state2, issave=True, isplot=True)
221
222 # -----

```

```

223 # eq 3
224 data3 = dde.data.PDE(
225     geom,
226     ode_lin,
227     [ic1, ic2, observe_y0],
228     num_domain=1000,
229     num_boundary=2,
230     anchors=ob_t,
231 )
232
233 net3 = dde.nn.FNN([1] + [100] * 4 + [2], "tanh", "Glorot uniform")
234 model3 = dde.Model(data3, net3)
235
236 external_trainable_variables3 = [A3, B3, C3, D3, E3, F3]
237 variable3 = dde.callbacks.VariableValue(
238     external_trainable_variables3, period=500, filename="variables_lin.dat"
239 )
240
241 # train adam
242 model3.compile(
243     "adam",
244     lr=0.001, external_trainable_variables=external_trainable_variables3,
245     loss_weights = [1,1,1,1,1]
246 )
247 losshistory3, train_state3 = model3.train(
248     iterations=100000,
249     callbacks=[variable3]
250 )
251
252 # train lbfgs
253 model3.compile(
254     "L-BFGS",
255     external_trainable_variables=external_trainable_variables3,
256     loss_weights=[1, 1, 1, 1, 1]
257 )
258
259 losshistory3, train_state3 = model3.train(
260     callbacks=[variable3]
261 )
262
263 dde.saveplot(losshistory3, train_state3, issave=True, isplot=True)
264
265 import matplotlib.pyplot as plt
266 import math
267
268 t = np.linspace(ob_t[0][0], 1, 75)
269

```

```

270 t = t.reshape(75, 1)
271
272 yhat1 = model1.predict(t)
273 yhat2 = model2.predict(t)
274 yhat3 = model3.predict(t)
275
276 plt.title("5 m/s")
277 plt.plot(t, yhat1[:,0:1], "b-", label="model (a)",linewidth=2.0)
278 plt.plot(t, yhat2[:,0:1], "m-", label="model (b)",linewidth=2.0)
279 plt.plot(t, yhat3[:,0:1], "c-", label="model (c)",linewidth=2.0)
280 plt.plot(ob_t, ob_y, "ko", label="observed")
281 plt.legend(loc="upper right")
282 plt.xlabel("Time (s)")
283 plt.ylabel("Enhancement Value (H)")
284 plt.xticks([0.00,0.25,0.50,0.75,1.00], [0, 15, 30, 45, 60])
285 plt.yticks(
286     [0.00, 0.25, 0.50, 0.75, 1.00],
287     [
288         0,
289         math.floor(max(ob_y0) / 4),
290         math.floor(max(ob_y0) / 2),
291         math.floor(3 * max(ob_y0) / 4),
292         math.ceil(max(ob_y0))
293     ]
294 )
295
296 plt.show()

```