Dinâmica de relaxação térmica para monotoramento não invasivo de inflamações durante recuperação ossea

SANTOS, Guilherme Teixeira[1]; SOMER, Aloisi[1]; LIPINSKI, Leandro Cavalcante[2]; FARAGO, Paulo Vitor[3]; GAUGLITZ, Marcos Vinícius[1]; VIANA, Giovanny Luttierri[1]; NOVATSKI, Andressa[1,4]
Universidade Estadual de Ponta Grossa - Programa de Pós-Graduação em Física[1]
Universidade Estadual de Ponta Grossa - Programa de Pós-Graduação em Zootecnia [2]
Universidade Estadual de Ponta Grossa - Departamento de Ciências Farmacêuticas[3]
Universidade Federal de Alagoas - Instituto de Física[4]
g.teixeira3399@gmail.com[1]

Palavras-Chave: DRT; Redes Neurais; Tratamento ósseo

Resumo

A dinâmica de relaxação térmica aplicada a medições *in vivo* descreve o resfriamento após o aquecimento como o efeito da difusão de calor dentro do tecido e da remoção de calor pela perfusão sanguínea. Em um modelo simplificado a região próxima à superfície é assumida como isotérmica após o aquecimento, levando a um decaimento exponencial da temperatura governado pelas propriedades térmicas e pela perfusão. Em uma descrição mais completa, as variações espaciais de temperatura são explicitamente consideradas em um meio semi-infinito com uma condição de contorno de superfície adiabática. Esse trabalho procura analisar o método semi-infinito com auxilio de Redes Neurais

I. Introdução

Técnicas fototérmicas exploram a conversão de energia luminosa em calor para investigar as propriedades térmicas, ópticas e estruturais de materiais. Em geral, uma excitação deposita energia em uma região do material; a resposta térmica resultante governa tanto a dinâmica do transporte de calor quanto os sinais experimentais detectados. O objetivo de determinar $T(\mathbf{r}, t)$ é duplo: (i) descrever quantitativamente a difusão de calor a partir da região excitada e (ii) relacionar essa dinâmica ao observável experimental medido pela técnica (EINHORN, 2005; CLAES; RECKNAGEL; IGNATIUS, 2012).Neste trabalho, são analisadas a difusividade térmica e as respostas inflamatórias *in vivo* em ratos Wistar. A análise será feita em duas etapas: dinâmica de relaxação térmica (DRT) e análise termocráfica estática, além do treinamento de uma rede neural MLP para predição dos dados obtidos. Na DRT, o tecido é submetido a um estímulo térmico controlado e, em seguida, registra-se a curva de resfriamento, cuja forma reflete os mecanismos de

dissipação de calor e pode ser ajustada para extrair parâmetros térmicos característicos. Essa abordagem é particularmente relevante *in vivo* por permitir inferir propriedades do tecido (por exemplo, difusividade térmica efetiva) a partir de medições minimamente invasivas, como demonstrado em experimentos com nanothermômetros luminescentes no infravermelho (XIMENDES et al., 2016).

II. Fundamentação Teórica/Materiais e Métodos

Nanocápsulas poliméricas contendo estrogênio

As nanopartículas de estrogênio e o dispositivo de alginato serão obtidos no laboratório de tecnologia farmacêutica da UEPG.

As suspensões de nanocápsulas serão obtidas utilizando PCL (100 mg) dissolvido em acetona (30 mL) na presença de Span® 80 (0,077 g), E2 (50 mg) e triglicerídeos de cadeia média (0,33 g). A solução será agitada por 10 minutos. A fase aquosa será preparada utilizando Tween 80® (0,077 g) e água destilada (53 mL). A fase orgânica será então lentamente adicionada à fase aquosa sob agitação magnética constante a 40 °C. A nanoemulsão resultante será agitada por 10 minutos. Em seguida, o solvente orgânico será removido por evaporação sob pressão reduzida a 40 °C, resultando em uma amostra concentrada (10 mL). Serão obtidas nanopartículas com o fármaco (EN) e sem o fármaco (PCLN)(BEIL et al., 2010; HOFBAUER et al., 2000).

Preparação do Dispositivo e Reticulação

O desenvolvimento do implante será realizado utilizando uma solução composta por 4,5 g de alginato mais 12 g de glicerina dissolvidos em 300 mL de água destilada sob agitação constante, resultando em 12 placas com 25 mL de solução por placa. Seis tipos diferentes de curativos serão criados: o primeiro (controle) com alginato sem reticulação; o segundo contendo alginato reticulado com cloreto de cálcio; o terceiro composto por alginato reticulado mais nanopartículas de PCL (nanocápsula vazia); e o quarto, quinto e sexto contendo alginato reticulado com estrogênio nanoparticulado nas concentrações de 0,03%, 0,06% e 0,09%, respectivamente (GERSTENFELD et al., 2003; DANZENG et al., 2026).

Experimento In-Vivo

O protocolo experimental será submetido à aprovação prévia do Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG). Noventa ratas Wistar, pesando aproximadamente 250 g, serão mantidas em gaiolas plásticas com ração comercial e água *ad libitum*, em temperatura automaticamente controlada (22 ±

2 °C) e ciclo claro/escuro de 12 horas. O enriquecimento ambiental também será realizado utilizando tubos plásticos. Os animais serão divididos nos seguintes grupos:

- Controle: filme de alginato sem reticulação.
- Alginato reticulado: filme de alginato reticulado com cloreto de cálcio sem nanopartículas.
- PCL: filme de alginato reticulado com PCL contendo nanopartículas vazias de PCL.
- Estrogênio I: filme de alginato reticulado contendo 0,03% de nanopartículas carregadas com estradiol.
- Estrogênio II: filme de alginato reticulado contendo 0,06% de nanopartículas carregadas com estradiol.
- Estrogênio III: filme de alginato reticulado contendo 0,09% de nanopartículas carregadas com estradiol.

Produção da Fratura

As ratas serão anestesiadas com cloridrato de cetamina (75 mg/kg) e cloridrato de xilazina (10 mg/kg) por via intraperitoneal e serão submetidas à fratura do fêmur direito. Será realizada tricotomia e antissepsia com povidona-iodo tópica (PVP-I). Para analgesia pós-operatória imediata, os animais receberão tramadol (5 mg/kg, 3 vezes ao dia, durante 5 dias), iniciando 20 minutos antes do término do procedimento cirúrgico.

Análise por Termografia (DRT)

A termografia infravermelha será utilizada para avaliar o comportamento térmico e as respostas inflamatórias nos animais tratados. O procedimento envolverá duas abordagens complementares: dinâmica de relaxação térmica (DRT) e análise termográfica estática.

Para as medidas de DRT, a região de interesse será aquecida por contato direto elevando a temperatura local para aproximadamente 40 °C. Uma vez que essa temperatura seja alcançada o processo de resfriamento será registrado utilizando uma câmera infravermelha HIKMICRO M30. As imagens térmicas sequenciais obtidas durante o resfriamento serão processadas para extrair curvas de temperatura em função do tempo.

Estas curvas serão ajustadas a um modelo clássico de decaimento semi-infinito dado pela fórmula:

$$T(0,t) = \frac{T_b + (T_m - T_b)}{T_m} \exp\left(\frac{\alpha t}{\ell^2} - \beta t\right) \left[1 - \operatorname{erf}\left(\frac{\sqrt{\alpha t}}{\ell}\right)\right] \tag{1}$$

Onde $\frac{\alpha t}{\ell^2}$ equivale à p Espera-se que alterações em p e β reflitam modificações na

perfusão e na condutividade térmica associadas à inflamação.

Todas as avaliações termográficas serão realizadas em tempos previamente definidos: 1, 7, 14, 21 e 30 dias após a implantação do filme bioabsorvível. Esse cronograma permitirá a observação da evolução da inflamação em resposta ao tratamento sem depender de procedimentos invasivos.

Redes Neurais Artificiais

Para realizar o treinamento e a predição, foi utilizado o software Wolfram Mathematica. Para tanto foi gerada uma base de dados para treinamento e validação das redes neurais. Cada curva utilizada para o treinamento é composta pelo par de dados (t, T) no mesmo intervalo dos resultados experimentais de interesse e intensidade normalizada pelo máximo. Para verificar a eficiência das redes neurais, as predições foram comparadas com a os valores obtidos pelo ajuste dos resultados experimentais pelo método de Levenberg-Marquardt.

III. Resultados

Pela quantidade volumosa de dados obtidos e processados escolhemos um grupo de 6 dados entre os mais de 1200 estudados, os escolhidos estão presentes na tabela I. A Tabela I indica boa concordância entre os parâmetros estimados e os valores de referência para os dois parâmetros ajustados. Para β, os erros relativos variam de 0% a 14% (média de 8,3%), com melhor desempenho no conjunto R00147 (erro nulo) e maiores discrepâncias nos conjuntos R00121 e R00235. Para p, os erros variam de 3% a 15% (média de 9,3%); os maiores desvios ocorrem em R00104 e R00238, enquanto R00121 e R00147 apresentam os menores erros. Em conjunto, os resultados sugerem que o procedimento de predição captura adequadamente a ordem de grandeza e a tendência dos parâmetros, mas ainda é sensível a variações entre amostras e/ou ao ruído experimental, o que motiva ampliar o conjunto de validação e avaliar estratégias de regularização e ponderação de erros no ajuste.

IV. Conclusões

Percebemos que a rede neural apresentou desempenho satisfatório na predição dos espectros teóricos, com baixos erros de validação, demonstrando boa capacidade de ajuste aos dados simulados. A normalização dos dados foi essencial para garantir o bom desempenho das redes neurais, um treinamento mais estável e a obtenção de resultados consistentes entre os conjuntos de treinamento e validação. Dessa forma, a aplicação de redes neurais se mostra uma ferramenta promissora para o tratamento de

Tabela I. Comparação entre os valores reais e experimentais dos parâmetros B e p.

R00210				R00209			
	Valor Real	Valor Experimental	Erro		Valor Real	Valor Experimental	Erro
β	0,00388	0,00398	2%	β	0,00354	0,00400	13%
p	0,00698	0,00653	6%	p	0,00723	0,00631	13%
R00104				R00225			
	Valor Real	Valor Experimental	Erro		Valor Real	Valor Experimental	Erro
β	0,00436	0,00398	9%	β	0,00449	0,00421	6%
p	0,00566	0,00650	15%	p	0,00372	0,00410	10%
R00121				R00235			
	Valor Real	Valor Experimental	Erro		Valor Real	Valor Experimental	Erro
β	0,00453	0,00391	14%	β	0,00471	0,00405	14%
p	0,00945	0,00920	3%	p	0,00626	0,00572	9%
R00147				R00238			
	Valor Real	Valor Experimental	Erro		Valor Real	Valor Experimental	Erro
β	0,00405	0,00405	0%	β	0,00372	0,00400	8%
p	0,01407	0,01362	3%	p	0,01431	0,01212	15%

dados, contribuindo significativamente para o avanço das análises de DRT em materiais orgânicos.

Agradecimentos

Agradecemos ao Grupo de Propriedades Eletrônicas e Vibracionais em Materiais (GPEViM) da UEPG pela estrutura. Este trabalho foi parcialmente financiado por FINEP, CAPES, CNPq e Fundação Araucária. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Referências

BEIL, F. T. et al. Effects of estrogen on fracture healing in mice. **Journal of Trauma and Acute Care Surgery**, LWW, v. 69, n. 5, p. 1259–1265, 2010.

CLAES, L.; RECKNAGEL, S.; IGNATIUS, A. Fracture healing under healthy and inflammatory conditions. **Nature reviews rheumatology**, Nature Publishing Group UK London, v. 8, n. 3, p. 133–143, 2012.

DANZENG, Q. et al. Macrophage polarization regulates bone homeostasis: a potential etiology and therapy for postmenopausal osteoporosis. **Frontiers in Immunology**, Frontiers Media SA, v. 17, p. 1826988, 2026.

EINHORN, T. A. The science of fracture healing. **Journal of orthopaedic trauma**, LWW, v. 19, n. 10, p. S4–S6, 2005.

GERSTENFELD, L. C. et al. Impaired fracture healing in the absence of tnf-α signaling: The role of tnf-α in endochondral cartilage resorption. **Journal of Bone and Mineral Research**, John Wiley and Sons and The American Society for Bone and Mineral Research ..., v. 18, n. 9, p. 1584–1592, 2003.

HOFBAUER, L. C. et al. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. **Journal of bone and mineral research**, John Wiley and Sons and The American Society for Bone and Mineral Research ..., v. 15, n. 1, p. 2–12, 2000.

XIMENDES, E. C. et al. Unveiling in vivo subcutaneous thermal dynamics by infrared luminescent nanothermometers. **Nano Letters**, v. 16, n. 3, p. 1695–1703, 2016. PMID: 26845418. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.5b04611>.