



CARACTERIZAÇÃO DAS PROPRIEDADES TERMOACÚSTICAS DO HIDROGEL  
DE CARBOPOL VISANDO A CONFECÇÃO DE PHANTOMS PARA HIFU  
MIMETIZANDO TECIDOS BIOLÓGICOS

Nathalia Cristina de Alcantara Nogueira dos Santos

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica, COPPE, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Engenharia Biomédica.

Orientador: Wagner Coelho de Albuquerque Pereira  
Flavia Fernandes Ferreira da Silva

Rio de Janeiro  
Setembro de 2019

CARACTERIZAÇÃO DAS PROPRIEDADES TERMOACÚSTICAS DO HIDROGEL  
DE CARBOPOL VISANDO A CONFECÇÃO DE PHANTOMS PARA HIFU  
MIMETIZANDO TECIDOS BIOLÓGICOS

Nathalia Cristina de Alcantara Nogueira dos Santos

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO INSTITUTO ALBERTO  
LUIZ COIMBRA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA DE ENGENHARIA (COPPE)  
DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS  
REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM  
CIÊNCIAS EM ENGENHARIA BIOMÉDICA.

Examinada por:

---

Prof. Wagner Coelho de Albuquerque Pereira, DSc.

---

Dra. Flavia Fernandes Ferreira da Silva, DSc.

---

Prof. Thaís Nogueira Barradas, DSc.

---

Prof. André Victor Alvarenga, DSc.

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL

SETEMBRO DE 2019

Santos, Nathalia Cristina de Alcantara Nogueira dos

Caracterização das propriedades termoacústicas do hidrogel de carbopol visando a confecção de *phantoms* para *HIFU* mimetizando tecidos biológicos. / Nathalia Cristina de Alcantara Nogueira dos Santos. – Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2019.

XVI, 85 p.: il.; 29,7 cm.

Orientadores: Wagner Coelho de Albuquerque Pereira  
Flavia Fernandes Ferreira da Silva

Dissertação (mestrado) – UFRJ/ COPPE/ Programa de Engenharia Biomédica, 2019.

Referências Bibliográficas: p. 61-78.

1. *Phantom*. 2. Ultrassom. 3. Carbopol. 4. Nanoemulsão. I. Pereira, Wagner Coelho de Albuquerque *et al.* II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa de Engenharia Biomédica. III. Título.

# Dedicatória

Dedico esta dissertação a pessoa mais importante da minha vida, minha super mãe, Sandra, pelo apoio incondicional em todos os momentos, principalmente nos de incerteza, muito comuns para quem tenta trilhar novos caminhos. Sem a senhora nenhuma conquista valeria a pena, pois dignamente me apresentou à importância da família e ao caminho da persistência. E também dedico as minhas princesas Kayla e Sophia e meu esposo Flavio, que tiveram que suportar minha ausência em diversos momentos para que este trabalho pudesse ser realizado. É dedicado também a todos que estiveram ao meu lado do início ao fim, encorajando-me a enfrentar os desafios e fazendo-me crer que toda luta seria válida!

# Agradecimentos

Agradeço, primeiramente, a Deus por tornar este sonho possível e me conceder essa experiência enriquecedora, por estar aqui e me mostrar a cada dia que eu posso ir sempre mais longe do que imagino. Por todos os momentos que tive vontade de desistir, quando parecia que eu estava só e o Senhor nunca me faltou, me dando forças para continuar.

A minha mãe, por todo o apoio e suporte tão presente quando necessário, e por sempre acreditar em meu potencial. Minhas filhas Kayla e Sophia por compreenderem minha ausência e me darem carinho nos momentos que eu mais precisava. Ao meu marido e companheiro Flavio que além de compreender minha ausência me aturou nos ataques de nervosismo e ansiedade, que foram muitos. Ao meu padrasto Paulo por me apoiar sempre que precisei com uma palavra de apoio e incentivo. Vocês são as pessoas mais importantes da minha vida. Eu amo vocês.

Agradeço aos meus orientadores Wagner Coelho de Albuquerque Pereira e Flavia Fernandes Ferreira da Silva, além é claro do professor Marco Antônio von Krüger que pode não ser meu orientador neste documento mas é meu orientador de coração, agradeço a eles por todo conhecimento transferido, pela paciência e suporte dado durante toda essa trajetória, a todos do LUS por me acolherem desde o início do projeto e aos professores do PEB, agradeço por todo conhecimento transmitido.

Agradeço ao apoio dos Laboratórios IMA (em especial a Professora Thaís), LTTC e FFA (UFRJ) para realizar a análise de minhas amostras e assim concluir meu trabalho.

Agradeço aos colegas de trabalho do INCA por compreenderem a fase difícil em que eu me encontrava e sempre terem muita paciência comigo. Em especial a minha chefe Cristiana que considero uma amiga por me estimular a nunca desistir e me ajudar sempre que podia em relação a minha escala de plantões e com palavras de apoio e incentivo e Priscila, querida amiga e fiel companheira, que tinha que me aturar nas várias crises de ansiedade (muitas). Fui presenteada por Deus com essas amizades, e foram muito importantes para mim durante esse percurso em que desidratei de tanto suar e chorar. Muito obrigado família INCA por estarem sempre ao meu lado por me socorrerem sempre que preciso, pelas conversas que tivemos, tanto as sérias como as descontraídas. Sei que conheci pessoas de enorme valor, e faço questão de levar essas amizades comigo pra vida.

Agradeço a todos que sempre me apoiaram, sobre tudo nos meus piores momentos e pela constante torcida pelo meu sucesso.

Resumo da Dissertação apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Ciências (M.Sc.)

CARACTERIZAÇÃO DAS PROPRIEDADES TERMOACÚSTICAS DO HIDROGEL  
DE CARBOPOL VISANDO A CONFECÇÃO DE PHANTOMS PARA HIFU  
MIMETIZANDO TECIDOS BIOLÓGICOS

Nathalia Cristina de Alcantara Nogueira dos Santos

Setembro/2019

Orientadores: Wagner Coelho de Albuquerque Pereira

Flavia Fernandes Ferreira da Silva

Programa: Engenharia Biomédica

Este trabalho apresenta o desenvolvimento de hidrogéis à base de Carbopol, contendo celulose e óleo de rícino, visando sua utilização como materiais mimetizadores de tecidos biológicos. As propriedades acústicas foram caracterizadas entre 1 MHz e 7,5 MHz e as propriedades térmicas entre 25 °C e 85 °C. A incorporação de celulose e emulsão no hidrogel, causaram modificação da atenuação do gel puro com coeficiente 0,06 dB cm<sup>-1</sup> (1 MHz), para 0,11 e 0,30 dB cm<sup>-1</sup> (1 MHz) para os géis com adição de celulose a 3% e gel nanoemulsionado, respectivamente. Quanto a velocidade de propagação ultrassônica, foi possível concluir que para o gel puro e o gel com adição de celulose a 3% o valor permaneceu em torno de 1511 m s<sup>-1</sup>, enquanto o gel nanoemulsionado apresentou velocidade de propagação ligeiramente mais rápida, alterando para 1525 m s<sup>-1</sup>. O valor obtido do calor específico para os hidrogéis foi de 3,6 a 3,9 J g<sup>-1</sup> K<sup>-1</sup>. Para a condutividade térmica, o valor dos hidrogéis foi de aproximadamente 0,6 W m<sup>-1</sup> K<sup>-1</sup> e para a difusividade térmica, os valores encontrados neste estudo foram de 0,143 a 0,148 mm<sup>2</sup> s<sup>-1</sup>. Os hidrogéis propostos, mostram que o polímero de Carbopol é um material promissor na confecção de *phantoms* ultrassônicos, sendo útil para analisar o comportamento dos corpos de prova à irradiação do ultrassom focalizado de alta intensidade.

Abstract of Dissertation presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science (M.Sc.)

CHARACTERIZATION OF ACOUSTIC PROPERTIES OF THE CARBOPOL  
HYDROGEL AIMING THE CONFECTION THE HIFU PHANTOMS MIMETIZING  
BIOLOGICAL TISSUES

Nathalia Cristina de Alcantara Nogueira dos Santos

September/2019

Advisors: Wagner Coelho de Albuquerque Pereira

Flavia Fernandes Ferreira da Silva

Department: Biomedical Engineering

This work presents the development of Carbopol-based hydrogels, containing cellulose and castor oil for use as biological tissue mimic materials. The acoustic properties were characterized between 1 MHz and 7.5 MHz and thermal properties between 25 °C and 85 °C. The incorporation of cellulose and emulsion in the hydrogel, caused a change in the attenuation a pure gel from a coefficient of 0.06 dB cm<sup>-1</sup> (1 MHz) to 0.11 and 0.30 dB cm<sup>-1</sup> (1 MHz) for the gels with 3% cellulose addition and nanoemulsified gel, respectively. Regarding the ultrasonic propagation speed, it was concluded that a pure gel and the gel from 3% cellulose addition the value remained around 1511 m s<sup>-1</sup>, while the nanoemulsified gel presented slightly faster propagation speed, changing to 1525 m s<sup>-1</sup>. The specific heat value obtained for hydrogels was 3.6 to 3.9 J g<sup>-1</sup> K<sup>-1</sup>. For thermal conductivity, the value was approximately 0.6 W m<sup>-1</sup> K<sup>-1</sup> and for thermal diffusivity, the values found in this study were from 0.143 to 0.148 mm<sup>2</sup> s<sup>-1</sup>. The proposed hydrogels, show that Carbopol polymer is a promising material for the manufacture of ultrasonic phantoms and is useful for analyzing the behavior of high intensity focused ultrasound irradiation specimens.

# Sumário

<b>1</b>	<b>Introdução .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Objetivos .....</b>	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Gerais .....</b>	<b>3</b>
<b>2.2</b>	<b>Específicos.....</b>	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>Fundamentos Teóricos .....</b>	<b>4</b>
<b>3.1</b>	<b>Ultrassom .....</b>	<b>4</b>
<b>3.1.1</b>	<b>Velocidade de propagação .....</b>	<b>4</b>
<b>3.1.2</b>	<b>Impedância Acústica .....</b>	<b>5</b>
<b>3.1.3</b>	<b>Atenuação .....</b>	<b>5</b>
<b>3.1.4</b>	<b>Ultrassom focalizado de alta intensidade (<i>HIFU</i>) .....</b>	<b>7</b>
<b>3.2</b>	<b>Calorimetria .....</b>	<b>8</b>
<b>3.3</b>	<b><i>Phantoms</i> ultrassônicos.....</b>	<b>10</b>
<b>3.4</b>	<b>Hidrogéis .....</b>	<b>11</b>
<b>3.5</b>	<b>Emulsões .....</b>	<b>13</b>
<b>4</b>	<b>Revisão Bibliográfica.....</b>	<b>15</b>
<b>5</b>	<b>Materiais e Métodos .....</b>	<b>23</b>
<b>5.1</b>	<b>Materiais .....</b>	<b>23</b>
<b>5.2</b>	<b>Equipamentos .....</b>	<b>23</b>
<b>5.3</b>	<b>Preparo dos hidrogéis de Carbopol.....</b>	<b>24</b>
<b>5.4</b>	<b>Preparo do hidrogel de Carbopol com adição de celulose .....</b>	<b>25</b>
<b>5.5</b>	<b>Preparo das emulsões do tipo óleo em água (O/A).....</b>	<b>25</b>
<b>5.5.1</b>	<b>Determinação do valor de Equilíbrio Hidrofílico-Lipofílico (EHL) requerido pelo óleo de Rícino .....</b>	<b>25</b>
<b>5.5.2</b>	<b>Preparo das Macroemulsões.....</b>	<b>27</b>
<b>5.5.3</b>	<b>Preparo das Nanoemulsões .....</b>	<b>27</b>
<b>5.6</b>	<b>Preparo dos hidrogéis emulsionados.....</b>	<b>28</b>
<b>5.7</b>	<b>Análises de Tamanho de Partículas.....</b>	<b>29</b>
<b>5.8</b>	<b>Caracterização acústica dos hidrogéis de Carbopol .....</b>	<b>29</b>
<b>5.8.1</b>	<b>Preparo da amostra .....</b>	<b>29</b>
<b>5.8.2</b>	<b>Sistema de aquisição de sinais .....</b>	<b>30</b>
<b>5.8.3</b>	<b>Processamento de sinais .....</b>	<b>31</b>



5.9 Caracterização térmica .....	32
5.10 Análise Estatística .....	33
<b>6 Resultados .....</b>	<b>34</b>
6.1 Escolha do gel à base de Carbopol .....	34
6.2 Modulação das propriedades acústicas por adição de celulose microcristalina .....	39
6.3 Modulação das propriedades ultrassônicas por adição de emulsificação com óleo de rícino .....	45
<b>7 Discussões .....</b>	<b>52</b>
<b>8 Conclusão.....</b>	<b>59</b>
<b>9 Etapas Futuras .....</b>	<b>60</b>
<b>Referências Bibliográficas .....</b>	<b>601</b>
<b>Apêndice .....</b>	<b>79</b>

# Lista de Figuras

- Figura 1.** Representação das cadeias do hidrogel polimérico (FARIA, 2012).....**Capítulo 3 (3.4)**
- Figura 2.** Estrutura molecular do poli(ácido acrílico) (GUTOWSKI, 2010).....**Capítulo 3 (3.4)**
- Figura 3.** Variação da transparência de uma mesma composição em função do tamanho da fase dispersa. (SONNEVILLE-AUBRUN *et al.*, 2004).....**Capítulo 3 (3.5)**
- Figura 4.** Velocidade do ultrassom (A) e coeficiente de atenuação (B) de géis à base de copolímero SEBS, óleo mineral e glicerol (CABRELLI *et al.* (2017).....**Capítulo 4**
- Figura 5.** A) Fotografia dos phantoms sonicator durante 60, 120 e 180s; B) Contorno de temperatura dos phantoms sonicados durante 120s e C) Perfil de mudança de cor para os phantoms sonicados durante 120s (ERANKI *et al.*, 2019).....**Capítulo 4**
- Figura 6.** Propriedades acústicas de 3% e 6% de modelos de gelatina em função da concentração de óleo de 0% a 40% em peso: (a) velocidade do som, (b) coeficiente de atenuação (NGUYEN *et al.*, 2014).....**Capítulo 4**
- Figura 7.** Diferentes agentes gelificantes: (A) gel de alginato de sódio, (B) gel PAC-300, (C) gel xantana, (D) gel de xantana com crescimento de fungos após 2 semanas, (E) gel Carbopol-980, (F) gel Carbopol-980 preparado com água morna (a 37 °C, mostra menos formação de bolhas e melhor homogeneidade); (G) gel Carbopol-974P preparado com água morna (a 37 °C, sem bolhas visíveis); (H) gel PNC-400 preparado com água morna (a 37 °C, formação de bolhas ainda é visível) (HELLERBACH *et al.*, 2013)....**Capítulo 4**
- Figura 8.** Diagrama esquemático do processador ultrassônico (adaptado de LEONG *et al.*, 2009).....**Capítulo 5 (5.5.3)**
- Figura 9.** Fotografia do porta amostra.....**Capítulo 5 (5.8.1)**
- Figura 10.** Diagrama da montagem experimental para o método transmissão-recepção empregado neste trabalho.....**Capítulo 5 (5.8.2)**
- Figura 11.** Fotografia das soluções aquosas de Carbopol com as concentrações 0,5%, 1,0% e 2,0% m/v.....**Capítulo 6 (6.1)**
- Figura 12.** Fotografia das soluções aquosas de Carbopol: a) 0,5% m/v; b) 1,0% m/v; c) 2,0% m/v.....**Capítulo 6 (6.1)**

- Figura 13.** Fotografia (a) da solução aquosa de Carbopol 0,5% m/v e (b) do respectivo gel de Carbopol após ajuste do pH para 6,0/6,5. ....**Capítulo 6 (6.1)**
- Figura 14.** Fotografia do gel 2,0% m/v de Carbopol com presença de bolhas.....**Capítulo 6 (6.1)**
- Figura 15.** Gráfico da variação dos valores da velocidade de propagação do ultrassom em uma solução aquosa 0,5% m/v de Carbopol e do gel formado após elevação do pH para 6,0/6,5 em função da frequência do transdutor.....**Capítulo 6 (6.1)**
- Figura 16.** Gráfico da variação dos valores da atenuação do ultrassom em uma solução aquosa 0,5% m/v de Carbopol e do gel formado após elevação do pH para 6,0/6,5 em função da frequência do transdutor.....**Capítulo 6 (6.1)**
- Figura 17.** Gráfico da distribuição de diâmetro médio da celulose microcristalina.....**Capítulo 6 (6.2)**
- Figura 18.** Gráfico da velocidade de propagação da onda ultrassônica comparando dois métodos de adição de 1% m/v de celulose microcristalina ao hidrogel 0,5% m/v de Carbopol.....**Capítulo 6 (6.2)**
- Figura 19.** Gráfico da atenuação da onda ultrassônica comparando dois métodos de adição de 1% m/v de celulose microcristalina ao hidrogel 0,5% m/v de Carbopol.....**Capítulo 6 (6.2)**
- Figura 20.** Gráfico da variação dos valores da velocidade de propagação da onda ultrassônica em um gel 0,5% m/v de Carbopol com adição de solução de NaOH 18% m/v após adição de celulose com concentrações 0,25%, 0,5%, 1% e 3% m/v em função da frequência do transdutor.....**Capítulo 6 (6.2)**
- Figura 21.** Gráfico da variação dos valores do coeficiente de atenuação em um gel 0,5% m/v de Carbopol após adição de celulose com concentrações 0,25%, 0,5%, 1% e 3% m/v em função da frequência do transdutor.....**Capítulo 6 (6.2)**
- Figura 22.** Corridas do calor específico em  $J g^{-1} K^{-1}$  do hidrogel 0,5% m/v de Carbopol e após a adição de 3% m/v de celulose.... **Capítulo 6 (6.2)**
- Figura 23.** Gráfico da variação da difusividade térmica dos hidrogéis 0,5% m/v de Carbopol e após a adição de 3% m/v de celulose em função da frequência do transdutor.....**Capítulo 6 (6.2)**
- Figura 24.** Gráfico da variação da condutividade térmica dos hidrogéis 0,5% m/v de Carbopol e após a adição de 3% m/v de celulose em função da frequência do transdutor.....**Capítulo 6 (6.2)**

- Figura 25.** Distribuição de tamanho das gotas da macroemulsão contendo 10% m/v de óleo de rícino.....**Capítulo 6 (6.3)**
- Figura 26.** Fotografia da nanoemulsão com 10% m/v de óleo de rícino....**Capítulo 6 (6.3)**
- Figura 27.** Gráfico da distribuição de tamanho das gotas da nanoemulsão contendo 10% Óleo de rícino.....**Capítulo 6 (6.3)**
- Figura 28.** Gráfico da variação da velocidade de propagação do hidrogel 0,5% m/v de Carbopol e dos hidrogéis macro e nanoemulsionados com 5% m/v de óleo de rícino em função da frequência do transdutor.....**Capítulo 6 (6.3)**
- Figura 29.** Gráfico da variação da atenuação do hidrogel 0,5% m/v de Carbopol e dos hidrogéis macro e nanoemulsionados com 5% m/v de óleo de rícino em função da frequência do transdutor. ....**Capítulo 6 (6.3)**
- Figura 30.** Corridas de DSC para o hidrogel 0,5% m/v Carbopol e dos hidrogéis macro e nanoemulsionados com 5% m/v de óleo de rícino.....**Capítulo 6 (6.3)**
- Figura 31.** Gráfico da variação da difusividade térmica dos hidrogéis 0,5% m/v de Carbopol e de hidrogéis macro e nanoemulsionados com 5% m/v de óleo de rícino em função da frequência do transdutor.....**Capítulo 6 (6.3)**
- Figura 32.** Gráfico da variação da condutividade térmica dos hidrogéis 0,5% m/v de Carbopol e dos hidrogéis macro e nanoemulsionados com 5% m/v de óleo de rícino em função da frequência do transdutor.....**Capítulo 6 (6.3)**

# Lista de Tabelas

- Tabela 1.** Valores das propriedades acústicas dos tecidos biológicos.....**Capítulo 3 (3.3)**
- Tabela 2.** Valores das propriedades térmicas dos tecidos biológicos.....**Capítulo 3 (3.3)**
- Tabela 3.** Propriedades encontradas do *phantom* de policarilamida com dióxido de silício, albumina e pigmento termocrômico de ERANKI *et al.*, 2019.....**Capítulo 4**
- Tabela 4.** Massas pesadas para determinação do EHL do óleo de rícino.....**Capítulo 5 (5.5.1)**
- Tabela 5.** Valores obtidos para velocidade de propagação e coeficiente de atenuação da água pura e de soluções aquosas 0,5%, 1,0% e 2,0% m/v de Carbopol para frequência de 1 MHz.....**Capítulo 6 (6.1)**
- Tabela 6.** Valores obtidos para velocidade de propagação e coeficiente de atenuação da água pura e de hidrogéis 0,5% e 1,0% m/v de Carbopol para frequência de 1 MHz.....**Capítulo 6 (6.1)**
- Tabela 7.** Resultados dos ensaios de determinação de EHL do óleo de rícino com faixa de EHL de misturas de tensoativos entre 9,65 e 13,93.....**Capítulo 6 (6.3)**
- Tabela 8.** Valores obtidos para velocidade de propagação e coeficiente de atenuação das macroemulsões 2,5%, 5% e 10% de óleo de rícino em função da frequência de 1 MHz.....**Capítulo 6 (6.3)**
- Tabela A1.1.** Valores das propriedades acústicas da solução aquosa de 0,5% m/v Carbopol em função da frequência do transdutor.....**Apêndice (A.1)**
- Tabela A1.2.** Valores das propriedades acústicas do hidrogel 0,5% m/v de Carbopol em função da frequência do transdutor.....**Apêndice (A.1)**
- Tabela A2.1.** Valores das propriedades acústicas do hidrogel formado pela adição de 1 % m/v de celulose ao gel 0,5 % m/v de Carbopol pronto.....**Apêndice (A.2)**
- Tabela A2.2.** Valores das propriedades acústicas do hidrogel formado pela dispersão de 1 % m/v de celulose na solução de NaOH a ser usada na gelificação da solução 0,5 % m/v de carbopol.....**Apêndice (A.2)**
- Tabela A3.1.** Valores das propriedades acústicas do hidrogel de Carbopol 0,5% m/v e adição de 0,25% m/v de celulose em função da frequência do transdutor.....**Apêndice (A.3)**

**Tabela A3.2.** Valores das propriedades acústicas do hidrogel de Carbopol 0,5% m/v e adição de 0,5% m/v de celulose em função da frequência do transdutor.....**Apêndice (A.3)**

**Tabela A3.3.** Valores das propriedades acústicas do hidrogel de Carbopol 0,5% m/v e adição de 1% m/v de celulose em função da frequência do transdutor.....**Apêndice (A.3)**

**Tabela 3.4.** Valores das propriedades acústicas do hidrogel de Carbopol 0,5% m/v e 3% m/v de celulose em função da frequência do transdutor.....**Apêndice (A.3)**

**Tabela A4.1.** Resultados para difusividade térmica do hidrogel de 0,5% m/v Carbopol hidrogel de Carbopol com adição de celulose 3% m/v..... **Apêndice (A.4)**

**Tabela A4.2.** Resultados para condutividade térmica do hidrogel de 0,5% m/v Carbopol e hidrogel de Carbopol com 3% m/v de celulose.....**Apêndice (A.4)**

**Tabela A5.1.** Valores das propriedades acústicas do hidrogel 0,5% m/v de Carbopol macroemulsionado com 5% m/v óleo de rícino em função da frequência do transdutor.....**Apêndice (A.5)**

**Tabela A5.2.** Valores das propriedades acústicas do hidrogel nanoemulsionado 0,5% m/v de Carbopol e óleo de rícino 5% m/v em função da frequência do transdutor..... **Apêndice (A.5)**

**Tabela A6.1.** Resultados para difusividade térmica do hidrogel de 0,5% m/v Carbopol e dos hidrogéis macro e nanoemulsionados..... **Apêndice (A.6)**

**Tabela A6.2.** Resultados para condutividade térmica hidrogel de 0,5% m/v Carbopol e dos hidrogéis macro e nanoemulsionado com 5% de óleo de rícino..... **Apêndice (A.6)**

## Lista de Símbolos e Siglas

$A_{(Amostra)}$  - Amplitude pico a pico do sinal da amostra  
 $A_{ref}$  - Amplitude pico a pico do sinal de referência (da água)  
AA - Ácido Acrílico  
BSA - Albumina sérica bovina  
 $c$  - Velocidade de propagação do ultrassom  
 $c_1$  - Velocidade de propagação no meio 1  
 $c_2$  - Velocidade de propagação no meio 2  
 $c_{ref}$  - Velocidade de referência (água)  
 $c_p$  - Calor específico  
EHL - Equilíbrio Hidrofílico-Lipofílico  
*HIFU* - High Intensity Focused Ultrasound  
 $I_{(x)}$  - Intensidade no ponto  $x$   
 $I_0$  - Intensidade inicial  
 $m$  - Massa  
NaOH - Hidróxido de Sódio  
pH - Potencial de hidrogênio  
PAA - Poli(ácido acrílico)  
PAAm - Poliacrilamida  
PEO - Poli(óxido de etileno)  
PVA - Poli(álcool vinílico)  
PVC - Poli(cloreto de vinila)  
PVCP - Poli(cloreto de vinila) plastificado (plastisol)  
PVME - Poli(vinil-metil-éter)  
PVP - Poli(pirrolidona vinílica)  
 $Q$  - Quantidade de energia absorvida / taxa de energia transferida  
 $T$  - Temperatura  
 $V$  - Volume  
 $x$  - Percurso acústico  
 $Z$  - Impedância acústica  
 $Z_n$  - Região focal do feixe ou Foco Natural  
 $\Delta t$  - Diferença temporal  
 $\alpha$  - Coeficiente de atenuação  
 $\alpha_{(Np)}$  - Coeficiente de atenuação obtido em  $Np\ cm^{-1}$

$\alpha_a$  - Coeficiente de atenuação por absorção  
 $\alpha_s$  - Coeficiente de atenuação por espalhamento  
 $f$  - Frequência  
 $K$  - Compressibilidade  
 $\mu$  - Densidade  
 $\lambda$  - Comprimento de onda  
 $\Delta T$  - variação de temperaturas  
o/a – emulsão óleo / água  
 $\kappa$  - condutividade térmica  
 $S$  - área em  $m^2$   
 $L$  - espessura em m  
 $\chi$  - difusividade térmica



# 1 Introdução

O câncer é um problema de saúde pública de relevância mundial. É a segunda causa de mortalidade no mundo e estima-se que causou 9,6 milhões de óbitos em 2018. A escolha do tratamento depende de fatores como idade, expectativa de vida, estágio da doença, comorbidade e preferência do paciente e, normalmente, envolve mais de uma modalidade terapêutica, tais como a cirurgia, radioterapia e terapia sistêmica (BRASIL, 2019, OMS, 2019).

A principal forma de tratamento é a remoção cirúrgica, que retira os tumores sólidos, e pode ter finalidade curativa ou paliativa. Apesar de ser uma opção amplamente utilizada, a remoção cirúrgica requer anestesia geral e pode levar a complicações e ao desenvolvimento de cicatrizes e suas implicações estéticas. Logo, formas menos invasivas vêm sendo desenvolvidas com o objetivo de tratar o câncer em estágios iniciais (HAHN *et al.*, 2018, INCA, 2019).

O ultrassom focalizado de alta intensidade (*HIFU*) é uma opção não invasiva para ablação térmica de tumores. A aplicação de ondas ultrassônicas focalizadas na região por cerca de 15 a 25 segundos resulta em aquecimento local do tecido e consequente morte celular. No entanto, a técnica ainda não está totalmente estabelecida e há dificuldades e riscos, principalmente, na focalização precisa do ultrassom em pequenas áreas sem lesionar tecidos saudáveis adjacentes (YARMOHAMMADI, 2018), o que evidencia a necessidade de pesquisa sobre o tema e treinamento de profissionais.

*Phantoms* são materiais sintéticos desenvolvidos para mimetizar propriedades de tecidos biológicos. São comumente utilizados na pesquisa básica para desenvolvimento e pesquisa de novas técnicas, para avaliação e calibração de equipamentos e validação de protocolos clínicos (TAN *et al.*, 2018). *Phantoms* ultrassônicos são corpos de prova que simulam propriedades acústicas dos tecidos, como velocidade, impedância acústica e coeficiente de atenuação (MANEAS *et al.*, 2018). Para a termoablação de tumores, é necessário que o *phantom* ultrassônico mimetize também as propriedades térmicas do organismo humano, como difusividade e condutividade térmica (ERANKI *et al.*, 2019).

Diferentes materiais vêm sendo pesquisados para a produção de *phantoms*. Assim como o organismo humano, hidrogéis contêm elevadas quantidades de água em suas

composições. O Carbopol é um polímero aniônico sintético derivado do ácido acrílico e de alto peso molecular. Por ser hidrossolúvel, é capaz de formar géis transparentes e ricos em água, após reticulação (FERREIRA, 2006; DRAGONOIL *et al.*, 2009). Para que o *phantom* apresente as propriedades desejadas, é necessária a incorporação de outros componentes à formulação do hidrogel. E para isso podem ser utilizados materiais que absorvam ou espalhem a onda ultrassônica, assim como o óleo de rícino e celulose microcristalina (Nguyen *et al.*, 2014, LI *et al.*, 2016).

Sendo assim, nesta Dissertação foram preparados hidrogéis à base de Carbopol visando a aplicação como *phantoms* para *HIFU*. Suas propriedades termoacústicas foram caracterizadas e modificadas através da adição de óleo de rícino ou celulose à composição.

# 2 Objetivos

## 2.1 Gerais

O presente trabalho se propôs a desenvolver hidrogéis à base de Carbopol, contendo óleo de rícino e celulose e caracterizar suas propriedades acústicas e térmicas, visando a confecção de *phantoms* para *HIFU* que mimetizem os tecidos moles.

## 2.2 Específicos

Os objetivos específicos deste trabalho foram:

- a) Preparar soluções aquosas de Carbopol e caracterizar suas propriedades acústicas;
- b) Preparar hidrogéis de Carbopol e caracterizar suas propriedades acústicas;
- c) Preparar hidrogéis macro e nanoemulsionados utilizando tensoativos não-iônicos e óleo de rícino e caracterizar as propriedades acústicas e térmicas;
- d) Preparar hidrogéis contendo celulose microcristalina e caracterizar as propriedades acústicas e térmicas;

# 3 Fundamentos Teóricos

Neste capítulo serão conceituados alguns fundamentos do ultrassom e da interação deste com seu meio de propagação. E devido ao caráter multidisciplinar deste trabalho, também serão apresentados alguns conceitos básicos sobre polímeros, fabricação de géis e emulsões.

## 3.1 Ultrassom

O ultrassom é uma onda mecânica não audível, com frequência acima de 20 kHz, que se propaga por perturbação de partículas. A vibração, que passa de um ponto para outro, leva a alterações periódicas na pressão do meio (FISH, 1990, HEDRICK *et al.*, 1995). É capaz de transportar e depositar energia ao longo de seu caminho de propagação, produzindo assim efeitos térmicos e mecânicos sobre os tecidos biológicos (AZHARI, 2010).

O ultrassom é gerado por um elemento piezoelétrico, que sofre deformação em suas dimensões físicas, quando submetido a um campo elétrico, convertendo, assim, energia elétrica em mecânica e vice-versa (FISH, 1990, HEDRICK *et al.*, 1995). O modo de vibração do transdutor gera a amplitude, comprimento de onda e frequência característicos da onda mecânica.

A amplitude é uma medida escalar da magnitude da vibração da onda; é dada pelo deslocamento de partícula ou pela diferença entre os valores de pressão no meio ao longo do tempo (HEDRICK *et al.*, 1995). O comprimento de onda é a distância entre dois pontos precedentes ou consecutivos de um ciclo de onda completo. A frequência é definida como o número de ciclos de uma onda que ocorre por segundo, expressa em Hertz (Hz). Algumas propriedades do ultrassom dependem da interação da onda com o meio pelo qual se propaga, assim como a velocidade, a impedância e os fenômenos envolvidos na atenuação (FISH, 1990; HEDRICK *et al.*, 1995).

### 3.1.1 Velocidade de propagação

A velocidade com a qual o ultrassom se propaga depende da densidade e da elasticidade do meio, assim como mostra a Equação 1:

$$c = 1/\sqrt{K\mu}, \quad (1)$$

na qual  $c$  é a velocidade de propagação ( $\text{m s}^{-1}$ ),  $K$  é a compressibilidade ( $\text{m kg}^{-1}\text{s}^2$ ) e  $\mu$  é densidade ( $\text{kg m}^{-3}$ ) (AZHARI, 2010; FISH, 1990; WELLS *et al.*, 1977; ZELL *et al.*, 2007).

A compressibilidade volumétrica avalia a facilidade em diminuir o volume de um meio quando pressionado. Quanto mais difícil for a redução do volume, menor será sua compressibilidade. A densidade pode ser descrita como a propriedade inerente a matéria e está relacionada com a proximidade entre as moléculas de um meio. E quanto mais próximas as moléculas, mais difícil é a compressão do meio. A densidade e a compressibilidade variam em função da temperatura e pressão (KINSLER & FREY, 1999, HEDRICK *et al.*, 1995).

### 3.1.2 Impedância Acústica

A impedância acústica pode ser entendida como a resistência imposta pelo meio para a propagação do feixe ultrassônico. É específica para cada material e pode ser usada para caracterizá-los. Para onda planares, pode ser expressa pelo produto da densidade pela velocidade de propagação do respectivo meio, assim como mostra a Equação 2:

$$Z = \mu c, \quad (2)$$

na qual  $Z$  é a impedância acústica em  $\text{kg m}^{-3} \text{ s}^{-1}$  (FISH, 1990; RAJAGOPAL *et al.*, 2015; WELLS, 1977; ZELL *et al.*, 2007).

### 3.1.3 Atenuação

A atenuação acústica é a perda de energia de uma onda ultrassônica planar enquanto se propaga por um meio e pode ser caracterizada pela diminuição de sua amplitude. Considerando um sistema linear, a queda da intensidade tem relação exponencial com o coeficiente de atenuação e a distância percorrida, como mostra a Equação 3:

$$I_{(x)} = I_0 e^{-\alpha x}, \quad (3)$$

na qual,  $I_0$  e  $I(x)$  (ambas em  $\text{Wcm}^{-2}$ ) são, respectivamente, as intensidades inicial e após propagar pelo meio até a distância  $x$  (em cm). Essa perda de intensidade ocorre devido, basicamente, aos fenômenos de absorção e espalhamento da onda. O coeficiente de atenuação ( $\alpha_{\text{Np}}$ ) obtido em  $\text{Np cm}^{-1}$  (Neper) resulta da soma dos coeficientes específicos de cada um desses fenômenos, conforme mostra a Equação 4:

$$\alpha = \alpha_a + \alpha_s, \quad (4)$$

na qual,  $\alpha_a$  e  $\alpha_s$ , são os coeficientes por absorção e espalhamento, respectivamente. O coeficiente de atenuação também pode ser expresso em decibéis ( $\log_{10}$ ), como mostra a Equação 5:

$$\alpha_{dB} = 10 \frac{\log_{10}\left(\frac{I_0}{I(x)}\right)}{x}, \quad (5)$$

na qual,  $\alpha_{dB}$  é o coeficiente de atenuação em  $\text{dB cm}^{-1}$  (AZHARI, 2010; FISH, 1990, HEDRICK *et al.*, 1995; TER HAAR, 1987; ZELL, 2007). As duas unidades do coeficiente de atenuação podem ser interconvertidas utilizando a Equação 6:

$$\alpha_{dB} = 4,3 \alpha, \quad (6)$$

Características do meio de propagação, como a homogeneidade, densidade e o tempo de relaxação, governam o espalhamento e a absorção da onda mecânica.

### 3.1.3.1 Espalhamento

O espalhamento, também denominado de reflexão não-especular, resulta do encontro do feixe ultrassônico com partículas presentes em um meio heterogêneo. Em 1871, Lorde Rayleigh descreveu matematicamente o espalhamento da luz por pequenos obstáculos. O mesmo princípio se aplica a ondas ultrassônicas. Ou seja, quando as partículas são menores que 1/10 do comprimento da onda, a onda é espalhada em todas as direções e carrega a mesma energia da onda incidente (RAYLEIGH, 1871, FLEGG *et al.*, 2010). Esta interação aumenta

com a frequência e é útil na caracterização de tecidos sadios e doentes (FISH, 1990; HEDRICK *et al.*, 1995; MCDICKEN, 2013).

### **3.1.3.2 Absorção**

Absorção do ultrassom consiste no processo pelo qual a energia acústica é convertida em outras formas de energia, primariamente energia térmica. A absorção do feixe ultrassônico está diretamente relacionada à sua frequência, à viscosidade e ao tempo de relaxação do meio. Durante a compressão do meio, uma parte da energia potencial é convertida em outros estados e reconvertida ao estado inicial durante a descompressão. À medida que a frequência do ultrassom aumenta, não há o tempo suficiente para que a energia mude de estado completamente, ocasionando a perda de energia na forma de calor (FISH, 1990; HEDRICK *et al.*, 1995; MCDICKEN, 2013; WELLS, 1977).

### **3.1.4 Ultrassom focalizado de alta intensidade (*HIFU*)**

Todos esses fenômenos descritos podem ocorrer enquanto o feixe do ultrassom atravessa o meio. A propagação do ultrassom no meio gera um campo acústico e pode ser dividido em duas regiões: campo próximo (Zona de Fresnel), a região mais próxima da face do transdutor e campo distante (Zona de Fraunhofer), a região mais afastada. A porção do feixe com maior concentração de energia acústica é conhecida como região focal ou foco natural (Zn) e fica entre o campo próximo e o distante (FISH, 1990). No entanto, a energia do ponto focal pode ser ainda maior se o transdutor for fabricado especialmente com essa finalidade.

A focalização pode ser alcançada de diferentes maneiras. A mais simples utiliza transdutores com um único elemento e com zona focal fixa: um disco planar acoplado à uma lente ou material piezoelétrico curvado, como os primeiros a serem fabricados por Lynn *et al.* (1942) e Lynn; Putnam (1943) que utilizaram cristais de quartzo ainda na primeira metade do século XX. Atualmente existem transdutores multi-elementos, cuja eletrônica permite ativar individualmente cada um deles, gerando zona focal de volume, forma e posição flexíveis (GÉLAT, TER HAAR, SAFFARI, 2011, TER HAAR, 2016). O transdutor focalizado unido ao comprimento de onda em escala milimétrica do ultrassom permite a focalização do feixe acústico em pequenas áreas do meio de propagação (IZADIFAR,

BABYN, CHAPMAN, 2017), concentrando ali seus efeitos. E embora ainda não estejam totalmente elucidados, os principais efeitos do ultrassom focalizado de alta frequência são as forças de radiação, os efeitos mecânicos e térmicos (VILLAMIEL, DE JONG, 2000).

As forças de radiação surgem da interação do campo acústico com partículas suspensas em um meio. Tais partículas absorvem, espalham ou refletem a onda incidente causando variações na densidade, de energia e de momento e, conseqüente, força unidirecional, capaz de deslocar partículas, e microfluxo contínuo no meio fluido (SARVAZYAN, 2010, SARVAZYAN, RUDENKO, NYBORG, 2010, KUZNETSOVA, COAKLEY, 2007).

A cavitação ocorre quando a pressão local em um líquido cai abaixo de sua pressão de vapor. Durante a fase de rarefação do ultrassom, as bolhas se formam a partir de gases dissolvidos no meio e crescem até que a fase da compressão se inicie e a pressão comece a aumentar (VYAS *et al.*, 2019, YOUNG, 1999). À baixas amplitudes, as bolhas oscilam repetidamente, mas colapsam quando submetidas a energias mais elevadas, liberando ondas de choque de alta amplitude e causando micro-jatos de alta velocidade (PAWLAK, GALESKI, ROZANSKI, 2014, ZUPANC *et al.*, 2019).

Conforme dito no Item 3.1.3.2, por causa do comportamento viscoelástico de alguns materiais, a energia acústica pode ser dissipada e convertida em calor durante a propagação do ultrassom, levando ao aumento de temperatura na região focal do feixe. Esta atenuação depende tanto da energia que é absorvida pelo meio, quanto da energia que é dispersa a partir de interfaces ou heterogeneidades. E assim, a elevação da temperatura pode ser utilizada em terapia na ablação de tumores (BOISSENOT *et al.*, 2016). A absorção pode ser controlada pela intensidade e frequência da onda ultrassônica e a variação da temperatura dependerá também das propriedades térmicas os materiais (MUNDY, 2010).

## **3.2 Calorimetria**

A Calorimetria é o método comumente utilizado para medir a energia absorvida por um corpo. Normalmente, mede-se a variação de temperatura em uma quantidade conhecida de material e assume-se que a temperatura é uniforme. A quantidade de energia absorvida,  $Q$  em Joules (J), como mostra a Equação 7:



$$Q = c_p \Delta T, \quad (7)$$

na qual,  $c_p$  é o calor específico do meio à pressão constante em  $\text{J kg}^{-1} \text{K}$  e  $\Delta T$  é a variação de temperatura em K. O calor específico de um determinado material é definido como a quantidade de calor necessária para elevar uma massa unitária deste material em 1 grau, isto é, uma grandeza física que descreve a variação de temperatura de um determinado material ao receber uma quantidade específica de calor. É uma constante característica para cada material em cada estado físico (SHAW, 2008; CANEVAROLO, 2004; HALLIDAY; RESNICK, 1991).

A condutividade térmica é caracterizada como a quantidade de calor  $Q$  transmitida através da espessura do material  $L$ , numa direção normal à superfície de área ( $S$ ), devido a uma determinada variação de temperatura ( $\Delta T$ ), podendo ser calculada pela Equação 8:

$$\kappa = \frac{Q L}{S \Delta T}, \quad (8)$$

na qual,  $\kappa$  é a condutividade térmica em  $\text{W m}^{-1} \text{K}^{-1}$ ,  $Q$  é a taxa de energia transferida em W,  $S$  é a área em  $\text{m}^2$ ,  $\Delta T$  é a diferença de temperaturas e  $L$  a espessura em m (CANEVAROLO, 2004; HALLIDAY; RESNICK, 1991).

A difusividade térmica ( $\chi$ ) é uma medida que indica a rapidez com que o calor se propaga através de um material. Esta é de grande interesse em aplicações onde materiais são expostos a altas temperaturas por um intervalo de tempo tão curto que o equilíbrio térmico não consegue ser atingido. A difusividade térmica é geralmente expressa em  $\text{mm s}^{-1}$  (CANEVAROLO, 2004; HALLIDAY; RESNICK, 1991). Está relacionada à condutividade térmica ( $\kappa$ ) e ao calor específico ( $c$ ) volumétrico, conforme a seguinte Equação (9):

$$\chi = \frac{\kappa}{\mu c_p}, \quad (9)$$

na qual,  $\chi$  é a difusividade térmica,  $\kappa$  é a condutividade térmica,  $\mu$  é a densidade e  $c_p$  é o calor específico do material.

Sendo assim, para viabilizar o estudo da interação com o *HIFU* com tecidos vivos, é extremamente útil o desenvolvimento de materiais que mimetizem as propriedades acústicas e térmicas destes.

### 3.3 *Phantoms* ultrassônicos

*Phantoms* são simuladores de tecidos biológicos utilizados para substituir os tecidos *in-vivo* ou *ex-vivo* por serem mais acessíveis, apresentarem características físicas e morfológicas próximas do tecido humano, mais duradouros e fáceis de reproduzir, além de facilitar em relação às questões éticas ao utilizar cobaias vivas. *Phantoms* ultrassônicos podem ser utilizados para calibração de equipamentos de imagem por ultrassom, para treinamento do profissional da área da saúde, para calibração de aparelhos ultrassônicos e avaliação da distribuição do campo térmico (SUN *et al.*, 2015).

Um corpo de prova ultrassônico que mimetize genericamente os tecidos moles deverá apresentar velocidade longitudinal entre 1540 e 1590 m s<sup>-1</sup>, atenuação de 0,5 a 0,7 dB cm<sup>-1</sup>, impedância acústica em torno de 1,62.10<sup>6</sup> kg m<sup>-2</sup> s<sup>-1</sup> e densidade próxima a 1060 kg m<sup>-3</sup> (FISH, 1990; BROWNE *et al.*, 2003; VIEIRA, 2005). Entretanto, se a intenção é mimetizar um tecido específico, suas propriedades acústicas e térmicas devem ser moduladas. As Tabela 1 e 2 resumem valores médios descritos na literatura das propriedades acústicas e térmicas, respectivamente, para tecidos moles e para ossos (AZHARI, 2010; BJØRN, 2000; BROWNE *et al.*, 2003; CARVALHO *et al.*, 2014; EIBNER *et al.*, 2012; FISH, 1990; HEDRICK *et al.*, 1995; MAST, 2000; MADSEN *et al.*, 1978; VIEIRA, 2005; ZELL *et al.*, 2007).

**Tabela 1.** Valores das propriedades acústicas dos tecidos biológicos.

Tecidos Biológicos	Velocidade (m s <sup>-1</sup> )	Coefficiente de Atenuação 1MHz (dB cm <sup>-1</sup> )	Densidade (kg m <sup>-3</sup> )	Impedância (10 <sup>6</sup> kg m <sup>-2</sup> s <sup>-1</sup> )	Compressibilidade (10 <sup>-12</sup> m kg <sup>-1</sup> s <sup>2</sup> )
Pele	1631	0,22	1100	1,79	335-349
Músculo	1580	0,74-1,50	1050-1080	1,65-1,74	398
Gordura	1459-1465	0,29-0,60	950-952	1,37	482
Ossos	2700-4300	4,60-12,50	1380-1912	3,75-7,38	---
Água	1480	0,0022	1000	1,48	---

**Tabela 2.** Valores das propriedades térmicas dos tecidos biológicos.

Tecidos Biológicos	Condutividade térmica ( $\text{m}^{-1} \text{ } ^\circ\text{C}^{-1}$ )	Calor específico ( $\text{J kg}^{-1} \text{ K}^{-1}$ )
Músculo	0,55	3593
Gordura	0,19	3684
Ossos	2,3	1785

Uma vez que o organismo humano é rico em água, materiais que também apresentam essa característica, assim como os hidrogéis, são excelentes escolhas para produção de phantoms.

### 3.4 Hidrogéis

Hidrogel pode ser definido como uma rede polimérica tridimensional e as cadeias podem ser reticuladas por ligações covalentes e/ou outras forças coesivas capaz de reter grande quantidade de água, manter seu formato após o preparo e resistir a cisalhamento (ULLAH *et al.*, 2015). As cadeias podem ser reticuladas por meio de ligações químicas, nas quais as cadeias poliméricas são covalentemente ligadas, ou por interações físicas, como ligações de hidrogênio, interações intermoleculares ou complexação de íons (ULLAH *et al.*, 2015, ATHAWALE & LELE, 2000; BLANCO-FUENTE *et al.*, 1998; PEPPAS *et al.*, 1998; TANAKA *et al.*, 2005). A Figura 1 mostra a representação das cadeias de um hidrogel polimérico.

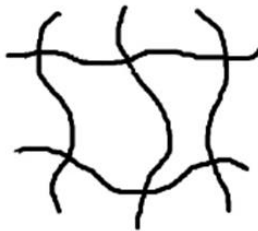


Figura 1. Representação das cadeias do hidrogel polimérico (FARIA, 2012).

Os hidrogéis muitas vezes são formados por polímeros superabsorventes. A presença de grupos hidrofílicos, cadeias poliméricas flexíveis e a disponibilidade de grande volume

livre entre as cadeias poliméricas favorecem sua capacidade de absorção de água (ATHAWALE & LELE, 2000).

Exemplos típicos de materiais que atuam como hidrogéis são o poli(álcool vinílico) (PVA), poli(pirrolidona vinílica) (PVP), poli(óxido de etileno) (PEO), poliacrilamida (PAAm), poli(ácido acrílico) (PAA) e poli(vinil-metil-éter) (PVME). (ROSIK *et al.*, 1999). Foi verificado que hidrogéis formados pela combinação dos comonômeros acrilamida, ácido acrílico e acrilato de sódio fornecem um maior grau de absorção (WU *et al.*, 2003). Entretanto, devido à sua elevada toxicidade, existe um grande interesse na substituição da acrilamida por outro componente que forneça ao produto propriedades semelhantes. (BLANCO-FUENTE *et al.*, 1998).

O poli(ácido acrílico) (PAA) é um polieletrólito sintético, aniônico, hidrofílico, produzido pela polimerização do ácido acrílico (Yan *et al.*, 2018, Ha *et al.*, 2018). Sua fórmula estrutural é mostrada na Figura 2.

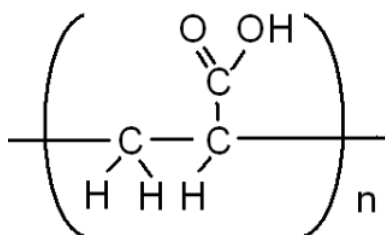


Figura 2. Estrutura molecular do poli(ácido acrílico) (GUTOWSKI, 2010).

O Carbopol é um polímero derivado de poli(ácido acrílico) de alto peso molecular fabricado originalmente por BF Goodrich em forma de granulado semitransparente. Quando o Carbopol acompanha o sufixo “P”, indica a alta pureza do produto (THOMPSON, 2016; LIEBERMAN *et al.*, 1996). Devido à sua hidrofiliabilidade e não reatividade com outros componentes em uma fórmula, tem sido utilizado pela indústria farmacêutica em formulações líquidas e semi-sólidas, como agente espessante, emulsionante, viscosificante, suspensor ou gelificante (BLANCO-FUENTE *et al.*, 1998).

Na sua forma granulada, a molécula do carbopol é extremamente enovelada. Quando hidratada, a molécula forma uma dispersão aquosa cujo pH varia entre 2,8 e 3,2. Os grupos carboxílicos (COOH) da cadeia principal se dissociam em um COO<sup>-</sup>, fixo na cadeia principal

e um  $H^+$  livre no meio. A atração eletrostática mantém os íons livres aprisionados entre as cadeias do polímero e aumenta a pressão osmótica do sistema. Para obter o espessamento é necessária a neutralização com bases, como o hidróxido de sódio (CORRÊA *et al.*, 2005; FERREIRA, 2006). Com a elevação do pH, os grupos carboxílicos se ionizam, e a mútua repulsão eletrostática expande as cadeias, favorecendo o inchamento. Ele é solúvel em água, álcool e glicerina e possui ponto de fusão de aproximadamente 260°C. O Carbopol possui a capacidade de absorver muitas vezes o seu peso em água e, assim, de produzir géis claros e transparentes que seriam excelentes candidatos a phantoms que mimetizem os tecidos humanos (BHAT *et al.*, 2016; HAMZAVI *et al.*, 2017; JIANQI & LIXIA, 2002; KUMETA *et al.*, 2003; MEKA *et al.*, 2017).

Por ser capaz de absorver elevada quantidade de água, apresenta coeficiente de absorção e velocidade próximos ao da água pura e dos tecidos moles, o que facilita a modelagem para se adequar ao tecido de interesse do estudo (WELLS *et al.*, 1977).

### 3.5 Emulsões

A absorção de ultrassom pelo *phantom* pode ser modulada pela adição à formulação de materiais capazes de absorver a energia da onda durante a interação, como por exemplo, o óleo de rícino (NGUYEN *et al.*, 2014).

A adição de óleos a formulações aquosas pode ser realizada por emulsificação. Uma emulsão é uma mistura estável de dois, ou mais, líquidos imiscíveis na qual um é denominado fase dispersante (ou contínua) e o outro, fase dispersa (ou descontínua). A estabilidade desses sistemas é mantida por tensoativos, moléculas que se auto-organizam quando em solução por causa de sua natureza anfifílica. Suas moléculas são formadas por uma parte com características hidrofóbicas, que se solubiliza na fase oleosa e outra com características hidrofílicas, que se solubiliza na fase aquosa. Por causa disso, os tensoativos são capazes de diminuir a energia na interface entre a fase dispersa e dispersante e, assim, estabilizar uma emulsão (WU *et al.*, 2018; FAZULLIN & MAVRIN, 2017; BNYAN *et al.*, 2018). Tensoativos não-iônicos são menos suscetíveis à força iônica do meio, ou seja, não desestabilizam com a variação de pH (LOU *et al.*, 2018; WANG *et al.*, 2017).

Emulsões são caracterizadas pelo tamanho das gotas da fase dispersa e podem ser divididos em: macroemulsões, microemulsões e nanoemulsões (Figura 3). Na literatura são

encontrados diferentes intervalos de tamanho de partícula para cada tipo de emulsão. Alguns autores (WULFF-PÉREZ *et al.*, 2008; SUN *et al.*, 2007; USÓN; GARCIA; SOLANS, 2005; PORRAS, 2005; TADROS, 2004) consideram que as microemulsões e as nanoemulsões apresentam tamanho de gotas entre 20 nm e 500 nm. Porém, de um modo geral, as microemulsões e as nanoemulsões contêm gotículas de diâmetros compreendidos entre 1 nm e 200 nm, sendo a diferença entre esses sistemas encontrada principalmente no método de preparo.



Figura 3. Variação da transparência de uma mesma composição em função do tamanho da fase dispersa. (SONNEVILLE-AUBRUN *et al.*, 2004).

A fase externa da emulsão pode ser gelificada com a adição de polímeros como polissacarídeos naturais como a goma xantana, derivados da celulose e polímeros sintéticos como os poliacrilatos (Carbopol) e os copolímeros de poli(óxido de etileno) – poli(óxido de propileno) (Poloxamer) (ESCOBAR-CHÁVEZ *et al.*, 2006; KAMATH; PARK, 1993; SHAPIRO, 2011; VEYRIES *et al.*, 1999).

Nestes sistemas, as gotículas esféricas das emulsões encontram-se aprisionadas na rede tridimensional do hidrogel, constituída pelo polímero e o solvente da fase externa. O aumento da viscosidade das emulsões diminui o movimento browniano das micelas, logo, diminui a formação de agregados micelares, o que eleva à estabilidade do sistema e à resistência a fenômenos como coalescência, floculação etc. (CHEN *et al.*, 2006; ZHU *et al.*, 2009).

## 4 Revisão Bibliográfica

Não há um consenso na literatura quanto à data precisa do início do ultrassom com finalidades terapêuticas. Estima-se que tenha sido em 1930, o que coincide com a publicação de estudos relatando os efeitos fisiológicos do ultrassom sobre os tecidos biológicos (HILL, 1973). Entre as aplicações do ultrassom na área biomédica estão a litotripsia, diatermia, hipertermia, diagnóstico por imagens (ultrassonografia) e a terapia aplicada em fisioterapia e terapia com ultrassom de alta intensidade (PRENTICE, 2004). Por ser um método não invasivo, que não utiliza radiação ionizante e de baixo custo, o estudo do ultrassom biomédico cresce a cada dia. Uma das estratégias utilizadas por muitos pesquisadores é o desenvolvimento de *phantoms*, corpos de provas que simulam características de tecidos vivos. Com isto, pode-se melhorar o treinamento de operadores de ultrassom, a calibração de aparelhos ultrassônicos e o desenvolvimento de técnicas de diagnóstico ou terapia (MADSEN *et al.*, 1982, CULJAT, *et al.*, 2010).

Na tentativa de mimetizar as propriedades acústicas dos tecidos moles, Cabrelli *et al.* (2017) propuseram um gel de copolímero de estireno/etileno/butileno (SEBS) solubilizado contendo óleos mineirais e glicerol. A concentração dos componentes e o tipo de óleo mineral foram variados e as propriedades acústicas foram medidas pelo método de transmissão-recepção. A velocidade de propagação do ultrassom foi medida à 2,5 MHz, porém, durante a medição da atenuação, a frequência foi variada entre 1 MHz e 10 MHz. Foi observado que o aumento da viscosidade de 19,7 mPa.s para 48,8 mPa.s do óleo mineral num gel contendo 10% m/m de SEBS aumenta a velocidade de propagação do ultrassom no meio. Embora inferior aos valores médios adotados para tecidos moles ( $1540 \text{ m s}^{-1}$ ), o intervalo de valores obtido está de acordo com uma variedade de tecidos moles tais como tecido adiposo e mamário (SZABO, 2004). Por exemplo, o valor médio para o tecido mamário pode variar com a idade  $1490 \text{ m s}^{-1}$  a  $1450 \text{ m s}^{-1}$  para mulheres de 25 a 30 anos e 65, respectivamente (KATZ-HANANI *et al.*, 2014). Já o aumento da concentração de glicerol, entre 0 e 30% m/m de óleo, aumentou tanto a velocidade quanto a atenuação do ultrassom no meio, assim como mostra a Figura 4A e 4B. A literatura relata valores de atenuação para tecidos moles variando

de  $0,15 \text{ dB cm}^{-1} \text{ MHz}$  para sangue a  $0,75 \text{ dB cm}^{-1} \text{ MHz}$  para tecido mamário, que está na faixa de valores obtidos naquele estudo.

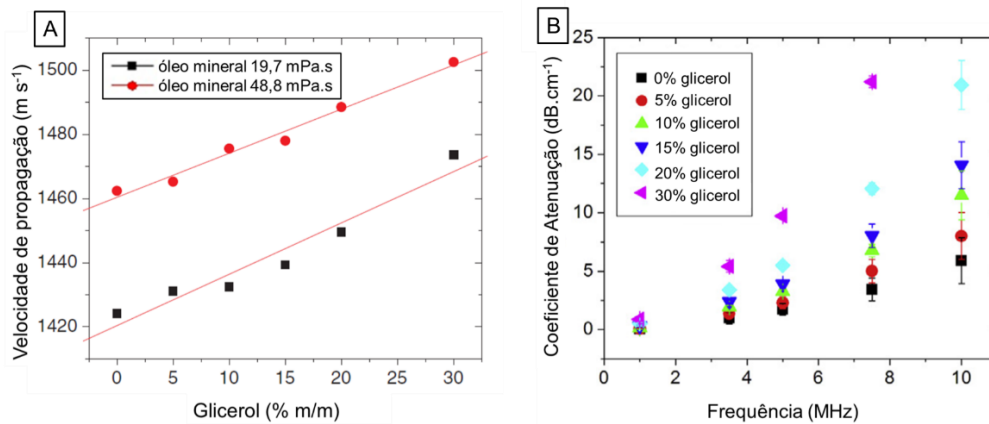


Figura 4. Velocidade do ultrassom (A) e coeficiente de atenuação (B) de géis à base de copolímero SEBS, óleo mineral e glicerol (CABRELLI *et al.* (2017)).

Nas últimas duas décadas, o *HIFU* ressurgiu como uma modalidade terapêutica minimamente invasiva e não ionizante nos órgãos ou regiões para ablação de tumores sólidos (tanto malignos como benignos), incluindo fígado (KENNEDY *et al.*, 2004), próstata (CHAPELON *et al.*, 1999), mama (HYNYNEN *et al.*, 2001) e sarcoma de partes moles (WU *et al.*, 2004). Outras técnicas também são exploradas, como hemostasia (MARTIN *et al.*, 1999) e terapia genética (LIU *et al.*, 2005). Estudos pioneiros demonstraram que *HIFU* com intensidades médias temporais entre  $500 \text{ W cm}^{-2}$  e  $104 \text{ W cm}^{-2}$  na zona focal podem produzir lesões necróticas em tecidos profundos através de coagulação térmica e da cavitação com dano mínimo aos tecidos circundantes (TER HAAR *et al.*, 2007; BAILEY *et al.*, 2003). No entanto, a lesão térmica também depende das propriedades acústicas e térmicas do meio de propagação. Logo, *phantoms* para *HIFU* devem mimetizar tanto as propriedades acústicas quanto as térmicas dos tecidos vivos (AZHARI, 2010; ILLING, 2005; JENNE *et al.*, 2012; LI *et al.*, 2010; ROVE *et al.*, 2010; YU & LUO, 2011).

Eranki *et al.*, 2019, prepararam um gel de 40% m/v de policarilamida com 1,1% m/v de dióxido de silício, 3% m/v albumina (BSA – *Bovine Serum albumin*) e 5% v/v e pigmento termocrômico. As medições de velocidade acústica e atenuação foram realizadas usando o sistema de atraso de tempo de propagação, com sinal de onda senoidal de frequência até 10 MHz, utilizando água como referência à  $26,3 \text{ }^\circ\text{C}$ . A condutividade e a difusividade térmicas foram medidas usando um analisador de propriedades térmicas. Os valores encontrados estão



reunidos na Tabela 3. Verificou-se que as propriedades do *phantom* eram semelhantes às dos tecidos moles humanos, como fígado, rim, cérebro e músculo. Esse *phantom* foi depois sonicado com equipamento experimental de *HIFU*. Quatro regiões circulares de 12 mm de diâmetro foram sonicadas, utilizando frequência de 1,2 MHz, e potência de 160 W. O tempo de sonicação foi variado e a intensidade da mudança de cor foi analisada com auxílio do MATLAB®.

**Tabela 3.** Propriedades encontradas do *phantom* de poliacrilamida com dióxido de silício, albumina e pigmento termocrômico de ERANKI *et al.*, 2019.

Propriedade	Valores
Condutividade térmica	$0,58 \pm 0,01 \text{ W m}^{-1} \text{ K}^{-1}$
Difusividade térmica	$0,143 \pm 0,002 \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$
Densidade	$1033 \pm 1 \text{ kg m}^{-3}$
Velocidade do som	$1525 \pm 5 \text{ m s}^{-1}$
Impedância Acústica	$1,575 \pm 0,005 \cdot 10^6 \text{ kg m}^{-2} \text{ s}^{-1}$
Atenuação Acústica	$0,23 \pm 0,02 \text{ dB cm}^{-1} \text{ MHz}$

Foi observado que a sonicação durante 60 s produziu pequenas regiões com baixa intensidade de mudança de cor, enquanto 180 s de sonicação formaram grandes áreas com mudanças mais fortes de cor. A sonicação durante 120 s foi a que melhor mostrou nuances de cor ao longo do alvo, assim como mostra a Figura 5. No entanto, o monômero acrilamida é neurotóxico (KOMOIKE, MATSUOKA, 2019), logo, o preparo do gel de poliacrilamida apresenta elevado risco, tem valores mais baixos de atenuação de ultrassom e, por conter albumina, não é reutilizável por causa da desnaturação da proteína.

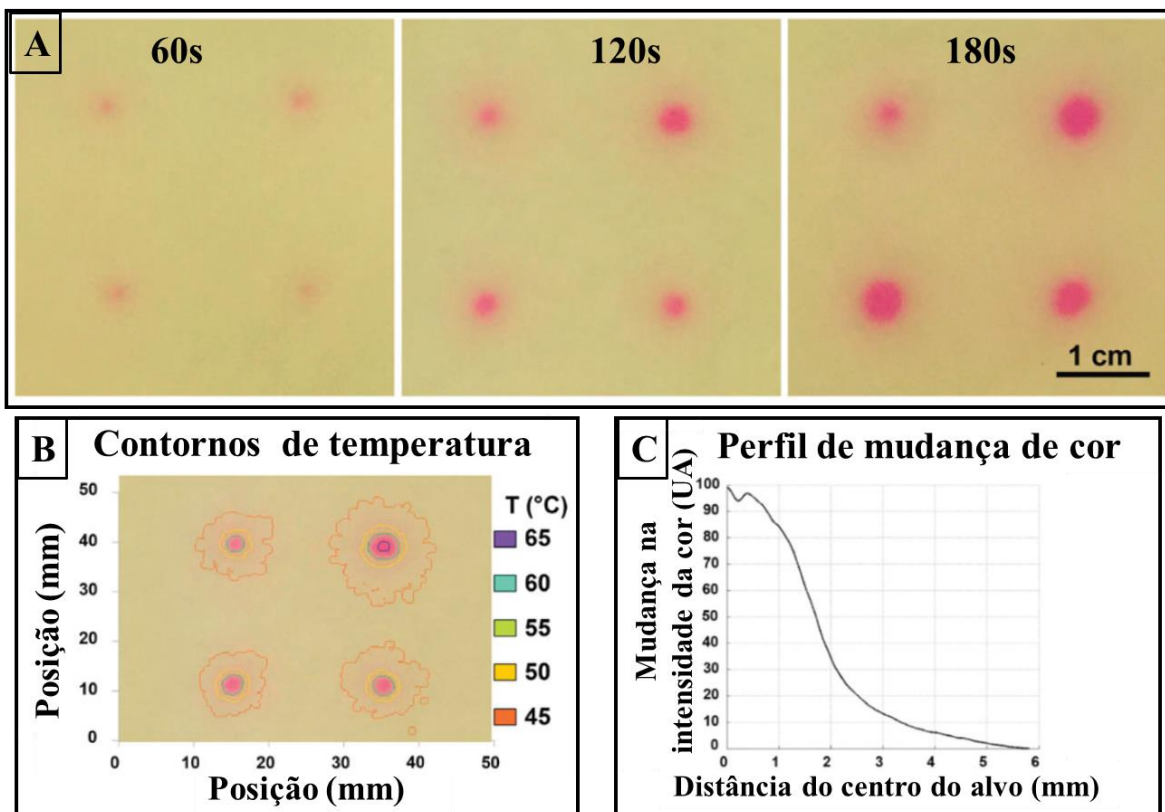


Figura 5. (A) Fotografia dos phantoms sonicados durante 60, 120 e 180s; (B) Contorno de temperatura dos phantoms sonicados durante 120s e (C) Perfil de mudança de cor para os phantoms sonicados durante 120s (ERANKI *et al.*, 2019).

A elevação da atenuação de um material pode ser realizada pela adição de óleo de rícino (BAÊSSO *et al.*, 2019, TIAGO *et al.*, 2019). O processo de emulsificação é necessário para que uma mistura de um óleo em um meio aquoso seja estável.

Nguyen *et al.* (2014) relataram um estudo com *phantoms* contendo diferentes concentrações de gelatina n-propanol e óleo de rícino. Avaliaram velocidade ultrassônica e atenuação. Para a fabricação dos *phantoms*, primeiro, prepararam as soluções de gelatina e propanol e depois adicionaram grafite para aumentar a atenuação ultrassônica e o óleo de rícino foi então adicionado a mistura para obter a concentração em peso desejada de óleo a emulsão. A Figura 6 mostra as médias e desvios padrão de velocidades acústica e coeficientes de atenuação em *phantoms* para duas concentrações diferentes de gelatina (3% e 6%) e quatro concentrações de óleo (0, 10%, 20% e 40%). Observaram que quando o óleo aumentou a concentração de 20% para 40%, a velocidade diminuiu para os *phantoms* de gelatina (3% e 6%). Esta diminuição da velocidade pode ser causada pela diferença nas velocidades para o

óleo e a mistura de gelatina/água/álcool. A atenuação também diminuiu para os *phantoms* de gelatina 6% e 3%, respectivamente. Estes resultados ilustram o efeito mais significativo da concentração de óleo na atenuação dos *phantoms* com maiores concentrações de gelatina do que sobre as propriedades de *phantoms* com menor concentração de gelatina. No entanto, esses resultados indicam que os *phantoms* fabricados tem velocidade de som e coeficiente de atenuação comparáveis aos dos tecidos moles.

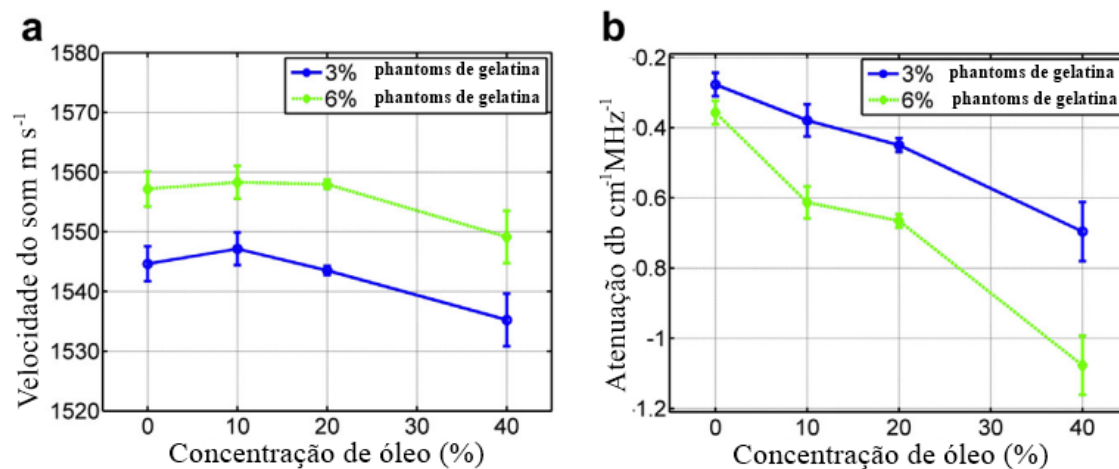


Figura 6. Propriedades acústicas de 3% e 6% de modelos de gelatina em função da concentração de óleo de 0% a 40% em peso: (a) velocidade do som, (b) coeficiente de atenuação (NGUYEN *et al.*, 2014)

A atenuação da onda ultrassônica também pode ser realizada por espalhamento. Partículas sólidas podem ser adicionadas ao meio de propagação com este propósito. A celulose microcristalina é um biopolímero natural renovável mais abundante, disponível em todo o mundo e está presente em uma ampla variedade de espécies vivas, incluindo plantas, animais e algumas bactérias (por exemplo, *Acetobacter xylinum*) (KHALIL *et al.*, 2014; NAVARRA *et al.*, 2015; LI & LIU, 2016). Devido à sua não toxicidade e baixo custo, os derivados de celulose encontram ampla aplicação nas indústrias alimentícia, farmacêutica e de cosméticos (ALVAREZ-LORENZO *et al.*, 2013; JAIN *et al.*, 2013; SANNINO *et al.*, 2009).

A presença de celulose em hidrogéis fornece cargas eletrostáticas ao meio, favorecendo a capacidade de inchamento. No entanto, a celulose é muito difícil de ser dispersada em solventes comuns devido à sua alta estrutura estendida de hidrogênio ligado. O uso de líquidos iônicos para a dissolução da celulose promete ser um método alternativo

para o pré-tratamento termoquímico de biomassa que pode ser mais eficiente e ambientalmente aceitável que as técnicas convencionais em solução aquosa (CIOLACU & POPA, 2010; KLEMM *et al.*, 1998; CHANG & ZHANG, 2011; MOSTOFIAN, 2014; SHEN *et al.*, 2016).

Egal, Budtova & Navard (2007) investigaram a mistura de soluções de celulose microcristalina em NaOH / água para determinar o limite de solubilidade da celulose. Soluções aquosas de hidróxido de sódio de 7-10% m/m apresentaram-se solventes de celulose promissores devido à facilidade no preparo solução e baixa poluição. No entanto, a dissolução não foi completa. Outras publicações relatam diferentes procedimentos de dissolução, mas todos eles mostram que a celulose pode ser dissolvida em concentrações elevadas de NaOH como o estudo de Li *et al.* (2016).

Li *et al.* (2016) confeccionaram *phantoms* à base de criogel Poli(álcool vinílico) (PVA) mimetizando tecidos. A solução de PVA continha 87% de água destilada (em peso), 10% de PVA em pó e 3% celulose (20  $\mu\text{m}$ ) atuando como partículas de espalhamento de ultrassom, a mistura foi aquecida a cerca de 85 °C e mantida em agitação até o pó ter sido totalmente dissolvido. Um método de imagem de alta taxa de quadros e alta densidade foi desenvolvido neste estudo para estimar e mapear a variação de velocidade de onda de pulso (*PWV*) local ao longo da artéria utilizando a técnica Imagem de Onda de Pulso (*PWI*) e foi validado preliminarmente nos *phantoms* de vasos à base de criogel Poli(álcool vinílico) (PVA) contendo celulose para comparar a *PWV* regional do método proposto no estudo com os obtidos no método comumente usado de imagem esparsa e método de imagens de ondas planas. Eles concluíram que a celulose atuou como partícula espalhadora da onda ultrassônica como esperado.

Hellerbach *et al.* (2013) produziram *phantoms* para ressonância magnética utilizando diferentes agentes gelificantes, mostrados na Figura 7 e os avaliaram quanto à homogeneidade, estabilidade e reprodutibilidade do gel gerado. Todas as amostras foram preparadas usando o procedimento a seguir: 1) pré-medição de todos os componentes (por exemplo, 2,5 g de Carbopol-980 em pó, 500 ml de água destilada e 0,017 g de pó de nitrato de manganês quando necessário para modificar o tempo de relaxação); 2) adição do agente de contraste na água e mistura da solução com o pó de polímero até se dissolver

completamente; 3) adição do neutralizador hidróxido de sódio para criar um gel sólido; e 4) selar a amostra com Parafilme.

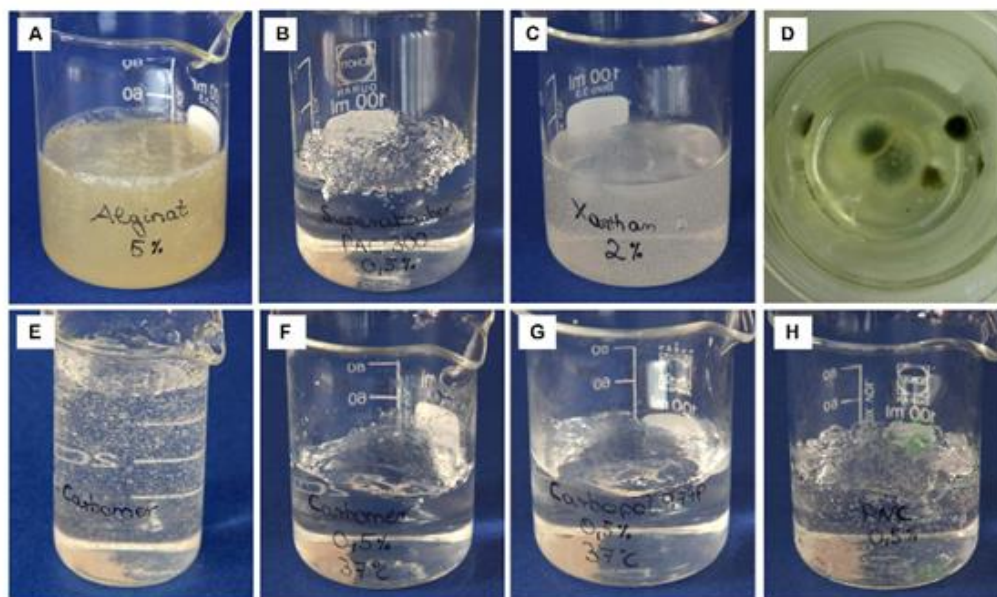


Figura 7. Diferentes agentes gelificantes: (A) gel de alginato de sódio, (B) gel PAC-300, (C) gel xantana, (D) gel de xantana com crescimento de fungos após 2 semanas, (E) gel Carbopol-980, (F) gel Carbopol-980 preparado com água morna (a 37 °C, mostra menos formação de bolhas e melhor homogeneidade); (G) gel Carbopol-974P preparado com água morna (a 37 °C, sem bolhas visíveis); (H) gel PNC-400 preparado com água morna (a 37 °C, formação de bolhas ainda é visível) (HELLERBACH *et al.*, 2013).

Neste estudo, os tempos de relaxação foram descritos para estes diversos géis. O gel de Carbopol-980 foi determinado como material promissor para a confecção de *phantoms* para aplicações de ressonância magnética. Foi observada elevação da viscosidade quando o pH variou de 5,0 a 8,0. Viram também que a gelificação pode ser facilmente revertida acidificando novamente o pH. Demonstraram ainda, que é possível incorporar outras substâncias e recuperá-los após o teste. Eles concluíram que os géis resultantes de Carbopol eram estáveis por um período prolongado de tempo.

Silva (2014) realizou uma abordagem experimental em modelos do tipo *phantom* óptico, utilizando gel de carbopol para avaliar a possibilidade de se gerar um perfil de distribuição de luz por meio da melhoria do acoplamento de luz-tecido. No seu estudo utilizou como emulsionante o polímero de Carbopol 940, o EDTA (ácido etilenodiamico tetra-acético) e água deionizada, agitando a mistura até a dispersão total do Carbopol. Na sequência foi adicionado fenoxietanol para conservação do gel, seguido da adição do

neutralizante (gotejado até o ajuste do pH, estando a faixa de pH para a máxima viscosidade entre 6 e 11), por fim foi adicionada a glicerina com a função de emoliente. Para avaliar se o gel poderia ter melhor desempenho no acoplamento da luz, uma emulsão lipídica foi incorporada ao gel de Carbopol. Diferentes concentrações de emulsão/gel foram avaliadas para determinar a existência de uma concentração ótima. Este estudo comparou 3 amostras, sendo o gel puro de Carbopol, o gel de Carbopol associado a Lipofundin e gel de ágar. O uso do Carbopol gel associado a Lipofundin forneceu uma melhoria efetiva na uniformidade da iluminação, reduzindo efeitos da rugosidade superficial do tecido.

Existem poucos estudos aplicados ao desenvolvimento de hidrogéis baseados em nanoemulsões. A grande maioria dos trabalhos encontrados na literatura está voltada para a obtenção e estudo de hidrogéis baseados em microemulsões (CHEN *et al.*, 2006, 2007; FENG, TARABANB, YU, 2012; GULSEN; CHAUHAN, 2005; SABALE; VORA, 2012; XU *et al.*, 2008; ZHAO *et al.*, 2007). Tais pesquisas revelaram que a adição de agentes gelificantes na fase externa das emulsões proporciona a obtenção de sistemas extremamente estáveis à temperatura ambiente e sob condições ambientais extremas. Além disso, em todos os estudos foi constatado que a adição do polímero formador de hidrogel não causou qualquer modificação no diâmetro e nem na morfologia das micelas dos sistemas.

Alam *et al.* (2012) produziram hidrogéis utilizando tensoativos compatíveis com o polímero de Carbopol 934, um poliacrilato contendo microemulsões o/a com dipropionato de betametasona e ácido salicílico para o tratamento tópico da psoríase. A composição da fase oleosa foi ácido oléico: sefsol (1:5:1), o tensoativo utilizado foi o Tween 20 e o álcool isopropílico foi empregado como co-tensoativo e água destilada, o componente da fase aquosa.

Até a conclusão deste trabalho, não foram encontradas referências contendo a medição das propriedades ultrassônicas do gel de Carbopol e não foram encontrados estudos aplicados ao desenvolvimento de *phantoms* e caracterização ultrassônica de hidrogéis baseados em nanoemulsões.

# 5 Materiais e Métodos

Nesta seção serão apresentados os materiais e métodos para a confecção do hidrogel e medição das suas propriedades acústicas.

## 5.1 Materiais

Os materiais utilizados na elaboração deste trabalho estão relacionados a seguir:

- Água destilada e deionizada;
- Cápsula para medidas de líquidos no Nanoflash (Projetada pela NETSZCH) <sup>(c)</sup>;
- Carbopol 934P NF (Poli(ácido acrílico) reticulado), High Performance Polymers, BFGoodrich;
- Celulose (Sigmacell Cellulose, 20 µm de diâmetro, Sigma-Aldrich);
- Fita Papel Indicador Ph 0 A 14 (Merck);
- Hidróxido de Sódio, PA, PROQUIMIOS;
- Metilparabeno (Éster metílico do ácido 4-hidroxibenzóico, Sigma-Aldrich);
- Óleo de Rícino (Castor oil), Sigma-Aldrich;
- Óleo de rícino hidrogenado e etoxilado (Cremophor RH40), MAPRIC COMÉRCIO E INDÚSTRIA;
- Película de PVC (espessura de 10,5 µm) para vedar o cilindro contendo o gel;
- Porta amostra cilíndrico de poliacetato;
- Propilparabeno (Éster propílico do ácido 4-hidroxibenzóico, Sigma-Aldrich);
- Span 80 (Monoelato de sorbitano), Sigma-Aldrich;
- Tween 80 (Polissorbato 80), Sigma-Aldrich;
- Trilho de aço <sup>(a)</sup>.

## 5.2 Equipamentos

Além das vidrarias e acessórios típicos de laboratório, foram utilizados:

- Agitador Magnético (modelo IKA C-MAG HS 7) <sup>(a)</sup>;
- Analisador de tamanho de partícula Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments Limited, UK) <sup>(b)</sup>;

- Analisador de tamanho de partícula Mastersizer (modelo 2000, Malvern Instruments Ltd) <sup>(d)</sup>
- Analisador de propriedades termofísicas Nanoflash (LFA 447/1, NETZSCH) <sup>(c)</sup>;
- Calorímetro de varredura diferencial (modelo 204 F1Phoenix, NETZSCH) <sup>(c)</sup>;
- Balança digital (modelo ARA520, Ohaus Adventurer), resolução de 0,01g <sup>(a)</sup>;
- Bomba de vácuo Ind. Mec. Primer Ltda. (Modelo 166, 104N 1016) <sup>(a)</sup>;
- Gerador de sinais Tektronix (AFG 3021B) para excitar o transdutor ultrassônico <sup>(a)</sup>;
- Osciloscópio Tektronix (TDS2024B) para visualização e análise dos sinais <sup>(a)</sup>;
- Paquímetro (SOMET) <sup>(a)</sup>;
- Processador Ultrassônico (US) Cole Parmer <sup>(b)</sup>;
- Tanque acústico retangular de vidro com água destilada <sup>(a)</sup>;
- Termômetro Digital com termopares (Fluke, Modelo 52) <sup>(a)</sup>;
- Transdutores (Harisonic 13-0108-S) <sup>(a)</sup>.

(a) Equipamentos localizados no Laboratório de Ultrassom (LUS/COPPE/UFRJ)

(b) Equipamento localizado no Laboratório de Macromoléculas e Colóides na Indústria do Petróleo (LMCP/IMA/UFRJ)

(c) Equipamentos localizados no Laboratório de Transmissão e Tecnologia do Calor (LTTC/UFRJ)

(d) Equipamentos localizados no Laboratório de Controle de Qualidade de Fármacos e Medicamentos (LabCQ/FFA/UFRJ)

### 5.3 Preparo dos hidrogéis de Carbopol

O preparo das soluções é a primeira etapa da fabricação dos hidrogéis de Carbopol. A massa necessária de Carbopol foi pesada, adicionada à água deionizada e deixada sob agitação magnética até a solubilização completa. As concentrações preparadas foram: 0,5%, 1,0% e 2,0% m/v. Com auxílio de papel indicador, foi confirmado se o pH das soluções (aproximadamente pH= 3,0) estava compatível com a literatura que menciona entre 2,8 a 3,2 (CORRÊA *et al.*, 2005; FERREIRA, 2006; DRAGANOIU, 2009). Após a solubilização do polímero, o pH das soluções foi elevado até 6,0/6,5. Solução aquosa de hidróxido de sódio (NaOH) a 18% m/v foi pipetada sobre as soluções até o alcançar o pH desejado. A agitação



durante esse processo foi branda a fim de minimizar a incorporação de ar e formação de bolhas no gel.

## **5.4 Preparo do hidrogel de Carbopol com adição de celulose**

Foram testados dois métodos de preparo do hidrogel com celulose: (a) No primeiro foi adicionado ao hidrogel, 1% em peso de celulose ao gel de Carbopol já pronto; (b) No segundo, a celulose foi pesada e dispersa na solução aquosa de NaOH a 18% m/v, variando em peso, as concentrações preparadas foram 0,25%, 0,5%, 1% e 3% m/v em relação ao volume final do gel. Foram deixadas sob agitação magnética e temperatura de 80 °C por 10 minutos. Para a formação dos hidrogéis, aproximadamente 1 ml da solução de NaOH contendo celulose foi pipetada sobre as soluções até elevar o pH para 6,0/6,5 e a agitação durante esse processo foi branda.

## **5.5 Preparo das emulsões do tipo óleo em água (O/A)**

As emulsões preparadas nessa Dissertação foram do tipo óleo disperso em água utilizando um tensoativo não-iônico para cada fase. A fase oleosa foi composta por óleo de rícino e Tween 80 e a fase aquosa por água e Span 80. As concentrações dos componentes e os métodos de preparo foram variados ao longo da Dissertação. Inicialmente a concentração utilizada foi de 5% da mistura de tensoativos, 10% de óleo e 85% de água, em seguida a concentração de tensoativos foi variada para 10%, 15% e 20% assim como os outros componentes. Assim a formulação final foi de 20% da mistura de tensoativos, 10% de óleo e 70% de água.

O primeiro passo para a fabricação de emulsões é determinar o valor de Equilíbrio Hidrofílico-Lipofílico (EHL) do óleo de rícino.

### **5.5.1 Determinação do valor de Equilíbrio Hidrofílico-Lipofílico (EHL) requerido pelo óleo de Rícino**

O Equilíbrio Hidrofílico-Lipofílico (EHL) expressa a atração simultânea e relativa de um tensoativo (ou de uma mistura de tensoativos) pelas duas fases de um sistema

emulsionado e ajuda a na escolha de tensoativos adequados durante o processo de emulsificação (OJINNAKA *et al.*, 2016, ROYER *et al.*, 2018). Para a determinação do valor EHL requerido pelo o óleo de rícino durante o processo de emulsificação foi utilizado o par de tensoativos Tween 80 (polissorbato 80) com valor de EHL=15,0 e Span 80 (monooleato de sorbitano) com valor de EHL=4,3. Os tensoativos foram misturados em diferentes proporções a fim de se obter o valor de EHL conforme Equações 10 e 11 (PEREIRA, 2008).

$$EHL_{requerido} = \frac{(EHL_A A\% + EHL_B B\%)}{100}, \quad (10)$$

$$A\% + B\% = 100\%, \quad (11)$$

nas quais,  $EHL_A$  e  $EHL_B$ , e  $A\%$  e  $B\%$  são os valores de EHL e a concentração dos tensoativos lipofílico e hidrofílico, respectivamente.

Para a determinação do EHL do óleo de rícino foi realizado um ensaio onde emulsões foram preparadas com a seguinte composição: 85% m/m de água, 10% m/m de óleo e 5% m/m de mistura de tensoativos. O EHL da mistura de tensoativos foi variado, conforme a Tabela 4. As emulsões foram preparadas pelo método geral de emulsificação, onde a fase aquosa foi vertida sobre a fase oleosa, ambas acrescidas dos tensoativos e deixadas sob agitação magnética por 10 minutos, após o preparo foram deixadas em repouso por cerca de 24 horas, à temperatura ambiente. Para determinar o valor de EHL do óleo em ensaio, toma-se como ponto de referência a emulsão que apresentar maior estabilidade, ou seja, não apresente aspecto grumoso nem registre separação de fases (ZANIN *et al*, 2002). Logo, após o repouso, as dispersões formadas foram avaliadas visualmente para identificar quais delas apresentaram maior estabilidade e menor separação de fases. O valor EHL requerido para o óleo de rícino encontrado experimentalmente foi comparado com o relatado na literatura para uma emulsão O/A é 14 (AULTON, 2016).

**Tabela 4.** Massas pesadas para determinação do EHL do óleo de rícino.

Formulações	Óleo de rícino (g)	Água (g)	Tween 80 (g)	Span 80 (g)	EHL
1	1	8,5	0,450	0,050	13,96
2	1	8,5	0,400	0,100	12,86
3	1	8,5	0,350	0,150	11,79
4	1	8,5	0,300	0,200	10,72
5	1	8,5	0,250	0,250	9,65

### 5.5.2 Preparo das Macroemulsões

As emulsões foram preparadas com a seguinte composição: 70% de água, 10% de óleo e 20% de tensoativos. As fases oleosa e aquosa foram pesadas. As emulsões foram obtidas pelo método geral de emulsificação, e o preparo foi variado com o aumento da temperatura ou não no momento da mistura dos tensoativos a cada fase durante a agitação e por fim foi definido como melhor método essa agitação ocorrer com temperatura de 60 °C. Então a fase aquosa e a fase oleosa acrescidas de tensoativos foram agitadas a 60° C, separadamente em placa de aquecimento e agitação. A fase aquosa foi então vertida sobre a fase oleosa sob agitação magnética constante, até o sistema atingir a temperatura ambiente ( $27 \pm 5^\circ\text{C}$ ) (FERREIRA, 2006). Após o preparo, as emulsões foram deixadas em repouso por cerca de 24 horas, à temperatura ambiente e analisadas quanto aos aspectos macroscópicos de separação de fase e turbidez a olho nu, de acordo com o aspecto visual e limpidez.

### 5.5.3 Preparo das Nanoemulsões

A preparação das nanoemulsões óleo de rícino/água foi realizada em processador ultrassônico, equipamento que promove o cisalhamento por cavitação acústica. Há formação, crescimento e colapso subsequente de microbolhas, causados pela flutuação de pressão das ondas acústicas. O colapso provoca níveis extremos de turbulência altamente elevada; uma implosão em escala microscópica. É o acúmulo de milhares dessas microimplosões que forma as bases da homogeneização ultrassônica (LEONG *et al*, 2009). Em um transdutor ultrassônico, a região de alta intensidade de cisalhamento se localiza numa pequena zona ao

redor do transdutor. A pequena variação espacial do cisalhamento pode significar que a potência usada é relativamente ineficiente, limitando esse tipo de homogeneização a amostras pequenas (SOLANS, 2005; STANG; KARBSTEIN; SCHUBERT, 1995). A Figura 8 apresenta um diagrama esquemático de um processador ultrassônico que usa uma ponteira como sonotrodo, assim como o equipamento usado deste estudo.

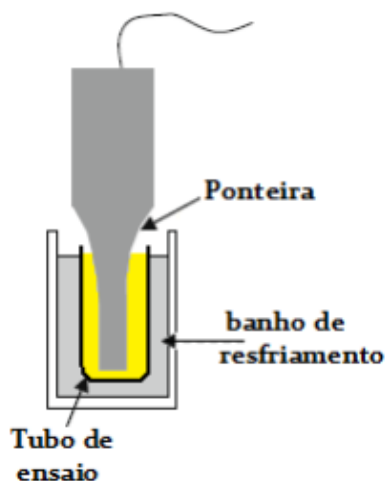


Figura 8. Diagrama esquemático do processador ultrassônico (adaptado de LEONG *et al.*, 2009).

Todas as amostras produzidas neste equipamento foram vertidas nos tubos de ensaio de vidro de paredes grossas, específicos para processamento ultrassônico. A fase aquosa foi adicionada na fase oleosa apenas no momento do preparo. Esse processo se realiza em baixas temperaturas, pois o forte cisalhamento gera aquecimento da amostra, o que pode levar à degradação dos componentes. Portanto, as amostras eram deixadas em banho de gelo. O preparo no processador ultrassônico utilizou a programação de 30% de potência durante 20 minutos de sonicação.

## 5.6 Preparo dos hidrogéis emulsionados

Muitos estudos produzem os hidrogéis baseados em macro ou nanoemulsões, dissolvendo os polímeros formadores de hidrogel na fase externa das emulsões (CHEN *et al.*, 2006; FENG, TARABANB, YU, 2012; MOU *et al.*, 2008). Outros pesquisadores produzem hidrogéis e as nanoemulsões separadamente. Em seguida, a nanoemulsão é adicionada lentamente sobre o hidrogel sob agitação magnética constante até a obtenção de um sistema nanoestruturado homogêneo (OLIVEIRA *et al.*, 2011; SABALE; VORA, 2012; ZHU *et al.*,

2009). Neste trabalho, inicialmente foi testado o método de confecção dos hidrogéis dissolvendo o polímero de Carbopol diretamente na emulsão. No entanto esse processo desestabilizou o sistema levando à separação de fases. Os hidrogéis emulsionados então preparados misturando volumes iguais de emulsões e solução 1% m/v de Carbopol com auxílio de bastão de vidro, a fim de obter hidrogéis 0,5% m/v e concentração de óleo de rícino igual à metade da concentração na emulsão. Depois o pH foi ajustado para 6/6,5 para gelificar o sistema.

## **5.7 Análises de Tamanho de Partículas**

As nanoemulsões foram caracterizadas utilizando um analisador de tamanho de partículas do tipo Zetasizer Nano ZS, que utiliza laser de comprimento de onda de 633 nm, detector em ângulo de 173° em relação ao feixe incidente e baseia-se no princípio do espalhamento Rayleigh\*. Já as macroemulsões foram analisadas em um Mastersizer 2000, que também utiliza luz de 633 nm com detectores, mas apresenta sistema de detecção em vários ângulos e usa o princípio de espalhamento Mie\*\*. Para essas análises, é necessário determinar previamente alguns dados dos componentes da amostra: índice de refração a 633 nm e coeficiente de absorção da fase dispersa (óleo de rícino = 1,47 e 0,04 cm<sup>-1</sup>, respectivamente (SOUZA et al., 2006)) e índice de refração a 633nm e viscosidade da fase dispersante (água = 1,33 e 0,890 cP), respectivamente). Todas as análises foram feitas em triplicatas.

## **5.8 Caracterização acústica dos hidrogéis de Carbopol**

### **5.8.1 Preparo da amostra**

Para a caracterização acústica das soluções, emulsões e dos hidrogéis de Carbopol foi utilizado um porta-amostra cilíndrico de poliacetal cuja câmara interna apresenta 27,53 mm de percurso acústico, 19,70 mm de diâmetro e duas janelas acústicas, como mostra a Figura 9. Inicialmente, apenas uma das janelas é vedada com filme de poli(cloreto de vinila).

---

\* Manual do Zetasizer ZS

\*\* Manual do Mastersizer 2000

A amostra é colocada na câmara interna e submetida a vácuo durante dez minutos, para a remoção de bolhas. A outra janela é, então, vedada e a amostra permanece em repouso por 24 horas.

A densidade da amostra foi obtida pela diferença entre as massas do porta-amostra cheio e vazio, dividida pelo volume da câmara interna. Foi utilizada a balança de precisão Adventurer modelo ARA520 com resolução de 0,01g.

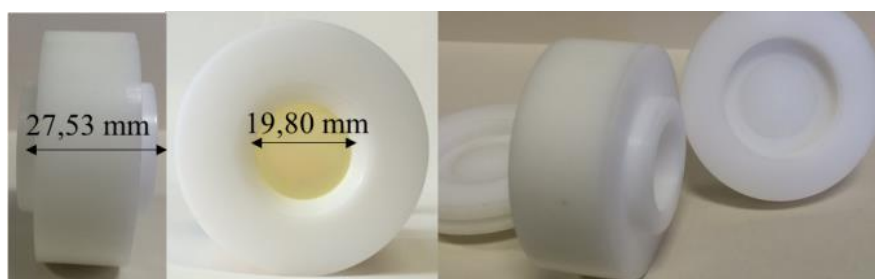


Figura 9. Fotografia do porta-amostra.

## 5.8.2 Sistema de aquisição de sinais

A técnica transmissão-recepção de sinais ultrassônicos foi utilizada para caracterizar as propriedades ultrassônicas dos materiais. A Figura 10 mostra a montagem experimental. Um trilho metálico, que alinha dois transdutores piezoelétricos e o porta-amostra, é mergulhado em um tanque acústico preenchido com água, cuja temperatura é monitorada por um termômetro.

No método transmissão-recepção do sinal, um gerador de sinais (Tektronix INC., AFG 3021B, Beaverton, OR, EUA) é usado para excitar um transdutor que emite uma salva senoidal de 5 ciclos, 1 V de amplitude pico a pico, período de repetição de 1ms e frequência inicial de 1 MHz. Esse sinal ultrassônico é coletado pelo transdutor receptor após atravessar o porta-amostra, exibido e capturado no osciloscópio (Tektronix INC., TDS2024B, OR, EUA). Após a coleta dos sinais, as propriedades ultrassônicas foram encontradas empregando uma rotina criada no *software* MATLAB® (Mathworks; Natick, MA, EUA) a fim de agilizar os cálculos utilizando as equações mencionadas neste estudo. Os transdutores usados nos experimentos (Harisonic, Waltham, MA, EUA) possuem diâmetro de 1,40 cm, cerâmicas planas e frequências nominais de 1 MHz, 2,25 MHz, 5 MHz ou 7 MHz. Foram coletados 10 sinais de referência (com o porta-amostra contendo apenas água destilada) e 10

sinais para cada amostra (solução e gel). As medições foram realizadas no mesmo dia para cada amostra e respectiva referência, sob a mesma variação de temperatura.

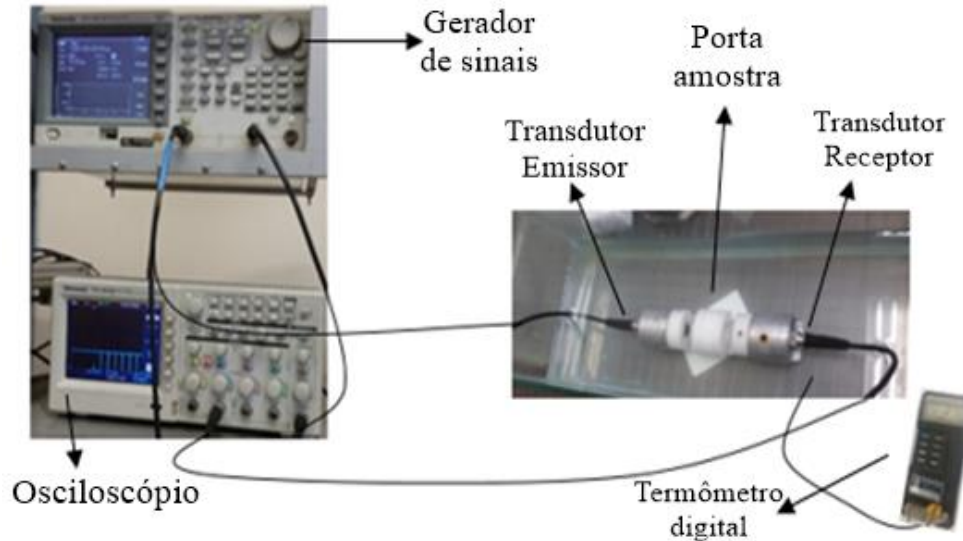


Figura 10: Diagrama da montagem experimental para o método transmissão-recepção empregado nesta Dissertação.

### 5.8.3 Processamento de sinais

A velocidade de propagação no ultrassom na amostra é calculada com o auxílio da velocidade de referência,  $c_{ref}$ , que é dada em função da temperatura ( $T$ ), como na Equação 12 (LUBBERS & GRAAFF, 1998; COSTA, 2015).

$$c_{ref} = 1402,38 + 5,03T - 0,05T^2 + 3,34 \cdot 10^{-4}T^3 - 1,47 \cdot 10^{-6}T^4 + 3,14 \cdot 10^{-9}T^5, \quad (12)$$

A velocidade da onda acústica na amostra ( $c$ ) é expressa em  $m s^{-1}$  na Equação 13, na qual  $x$  representa o percurso acústico do porta-amostra em metros e  $\Delta t$  representa a diferença entre os tempos de voo do pulso com água ou amostra (COSTA, 2015; ZELL *et al.*, 2007).

$$c_{Amostra} = \frac{x c_{Ref}}{x - \Delta t c_{Ref}}, \quad (13)$$

O coeficiente de atenuação ( $\alpha$ ) em dB cm<sup>-1</sup> é obtido pela redução da amplitude da onda de ultrassom, após interação com a amostra. Na Equação 14,  $A_{Ref}$  e  $A_{Amostra}$  representam as amplitudes pico-a-pico do sinal de referência e da amostra, respectivamente, e  $x$  é o percurso ultrasônico em cm (COSTA, 2015; FISH, 1990; ZELL *et al.*, 2007).

$$\alpha = 20 \frac{\log_{10}\left(\frac{A_{Ref}}{A_{Amostra}}\right)}{x}, \quad (14)$$

A impedância acústica ( $Z$ ) em kg m<sup>-2</sup> s<sup>-1</sup> e é calculada em função da densidade ( $\mu$ ) em kg m<sup>-3</sup> e da velocidade de propagação do ultrassom ( $c$ ) em m s<sup>-1</sup> pela Equação 15 (WELLS, 1977; ZELL *et al.*, 2007).

$$Z = \mu c, \quad (15)$$

A compressibilidade volumétrica ( $K$ ), em m kg<sup>-1</sup> s<sup>2</sup>, também é calculada em função da densidade ( $\mu$ ) em kg m<sup>-3</sup> e da velocidade de propagação do ultrassom ( $c$ ) em m s<sup>-1</sup>, como mostra a Equação 16 (CARVALHO, 2014; RAJAGOPAL *et al.*, 2014; ZELL *et al.*, 2007).

$$K = \frac{1}{\mu c^2}, \quad (16)$$

## 5.9 Caracterização térmica

Todas as análises térmicas dos materiais desenvolvidos nesta Dissertação foram realizadas pelo Laboratório de Transmissão e Tecnologia do Calor (LTTC/COPPE/UFRJ).

### 5.9.1 Calor Específico

Análises de calorimetria de varredura diferencial (DSC - *Differential Scanning Calorimetry*) foram realizadas para conhecer o calor específico de cada hidrogel. Por ser uma análise muito sensível, deve-se primeiro medir a cápsula de alumínio vazia, depois a mesma cápsula contendo o padrão (normalmente a safira - óxido de alumínio) e por fim a cápsula contendo a amostra. Sob atmosfera de nitrogênio, todas as medições são realizadas seguindo



o mesmo programa linear de aquecimento a partir da temperatura ambiente até 85 °C com variação de temperatura de 10 °C/min. A variação de temperatura é monitorada por termopares. Sabendo a massa da amostra, da referência e das cápsulas e a quantidade de energia fornecida, é possível calcular a variação de entalpia da amostra, a velocidade com que o calor flui dentro dela e seu calor específico (LUCAS, SOARES, MONTEIRO, 2001). O equipamento utilizado neste experimento foi o DSC 204 F1Phoenix-Netzsch e fornece os resultados das curvas do calor específico em  $\text{J g}^{-1} \text{K}^{-1}$ .

### **5.9.2 Difusividade Térmica e Condutividade Térmica**

A difusividade térmica e condutividade térmica foram obtidas com o uso do equipamento NanoFlash LFA447/1, cujo princípio é o método Flash: uma lâmpada de xenônio emite um pulso de alta energia e curta duração que é absorvido em uma face da amostra e o aumento de temperatura na face oposta da amostra é medido por um detector infravermelho. Conhecendo a espessura da amostra e sua massa específica, é possível obter a difusividade e a condutividade térmica do material (DA SILVA, 2012). As análises foram realizadas emitindo 5 pulsos de energia à 25 °C, 35 °C, 45 °C, 65 °C, 75 °C e 85 °C.

### **5.10 Análise Estatística**

Os dados foram analisados por medidas de posição e dispersão (média e desvio padrão). Para verificar a significância foi utilizado o teste t de *student* independente, considerando 95% de significância.

# 6 Resultados

## 6.1 Escolha do gel à base de Carbopol

As soluções aquosas de Carbopol foram preparadas nas concentrações 0,5%, 1,0% e 2,0% m/v. As soluções foram deixadas em repouso, após ser verificado que o pH estava em torno de 2-3. A Figura 11 mostra que a opacidade das soluções aumenta com a concentração de Carbopol.

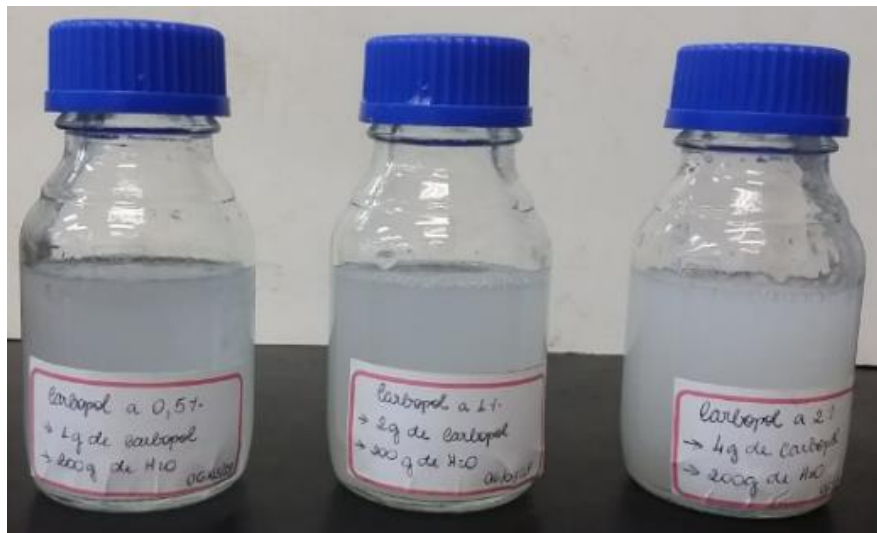


Figura 11. Fotografia das soluções aquosas de Carbopol com as concentrações 0,5%, 1,0% e 2,0% m/v, observar que a opacidade das soluções aumenta com a concentração de Carbopol.

Como mostra a Figura 12, as viscosidades das soluções também variaram com o aumento da concentração de Carbopol. Na solução de 2,0% m/v foi observada maior viscosidade e com isso maior dificuldade na dispersão do polímero, mesmo após agitação magnética vigorosa. A solução com 2,0% m/v de Carbopol necessitou ficar em repouso por 24 horas a fim de assegurar que o polímero fosse totalmente hidratado.

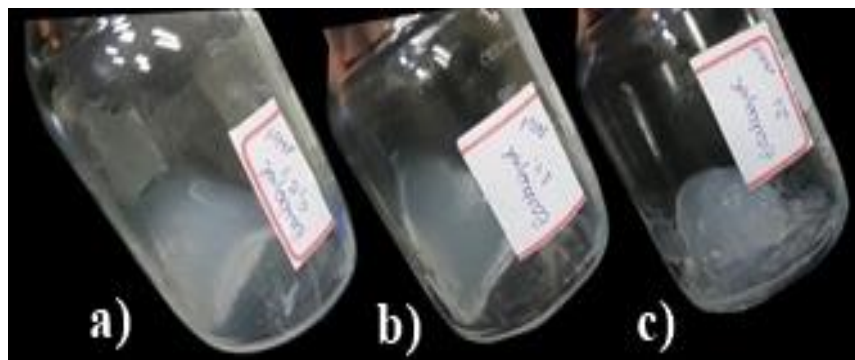


Figura 12. Fotografia das soluções aquosas de Carbopol: a) 0,5% m/v; b) 1,0% m/v; c) 2,0% m/v, notar que a viscosidade das soluções também varia com o aumento da concentração de Carbopol.

As soluções de Carbopol foram inicialmente caracterizadas quanto às propriedades ultrassônicas para avaliar a diferença encontrada em relação à concentração de polímero, utilizando o método de transmissão-recepção. Como mostra a Tabela 5, o valor médio obtido para a velocidade de propagação da onda ultrassônica a 1 MHz na água e nas soluções aquosas 0,5%, 1,0% e 2% m/v de Carbopol foram similares entre si e em torno de  $1507 \text{ m s}^{-1}$ . O coeficiente de atenuação foi diferente apenas na solução 2% m/v de Carbopol em relação à água.

**Tabela 5.** Valores obtidos para velocidade de propagação e coeficiente de atenuação da água pura e de soluções aquosas 0,5%, 1,0% e 2,0% m/v de Carbopol para frequência de 1 MHz, (24° a 27 °C).

Concentração de Carbopol (m/v)	Velocidade ( $\text{m s}^{-1}$ )	Coeficiente de Atenuação ( $\text{dB cm}^{-1}$ )
Água pura	1507,58	0,00
0,5%	1507,58	0,00
1,0%	1507,58	0,00
2,0%	1508,22	0,12

Após a caracterização acústica, os pHs das soluções de Carbopol foram ajustados para 6,0/6,5 e, como ilustra a Figura 13, houve formação do gel.

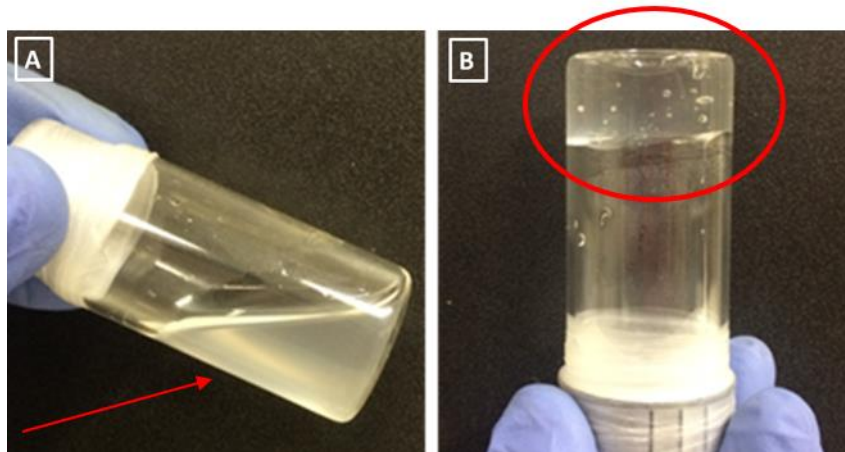


Figura 13. Fotografia (A) da solução aquosa de Carbopol 0,5% m/v e (B) do respectivo gel de Carbopol após ajuste do pH para 6,0/6,5.

Foi observado que a mistura da solução de carbopol com a solução de NaOH, com auxílio de bastão de vidro, incorpora bolhas de ar nos hidrogéis. E, por isso, foi necessária a aplicação de vácuo sob os géis antes da caracterização acústica. No entanto, os géis apresentavam bolhas, mesmo após o uso da câmara de vácuo, o que impossibilitou a coleta dos sinais ultrassônicos imediatamente após o preparo. A partir daí, todas as amostras foram deixadas em repouso por aproximadamente 24h, dentro do porta-amostra, antes da caracterização acústica. Após o repouso, os hidrogéis de Carbopol a 0,5% e 1,0% m/v não apresentaram mais bolhas e, assim, as propriedades acústicas foram calculadas. No entanto, o hidrogel a 2,0% m/v de Carbopol ainda apresentou muitas bolhas, como mostrado na a Figura 14.



Figura 14. Fotografia do gel 2,0% m/v de Carbopol com presença de bolhas.

Observou-se que, quanto maior a concentração do polímero, mais rígido e viscoso se torna o gel. Assim, o preparo do gel torna-se mais difícil porque o pó não se dissolve completamente, necessitando de agitação mais vigorosa, levando à maior incorporação de ar e formação de bolhas. Como bolhas de ar espalham as ondas ultrassônicas, a concentração de 2,0% m/v foi descartada do trabalho. A Tabela 6 reúne os valores das propriedades acústicas dos hidrogéis de concentração 0,5% e 1% m/v. Houve ligeiro aumento dos valores de propagação da onda em relação às respectivas soluções. Já os coeficientes de atenuação se mostraram diferentes, ficando em torno de 0,063 dB cm<sup>-1</sup>.

**Tabela 6.** Valores obtidos para velocidade de propagação e coeficiente de atenuação da água pura e de hidrogéis 0,5% e 1,0% m/v de Carbopol para frequência de 1 MHz (24° a 27 °C).

Concentração de Carbopol (m/v)	Velocidade (m s <sup>-1</sup> )	Coeficiente de Atenuação a 1MHz (dB cm <sup>-1</sup> )
Água pura	1507,58	0,00
0,5%	1510,39	0,062
1,0%	1510,49	0,065

Como pôde ser observado, as propriedades acústicas obtidas para os géis 0,5% e 1,0% m/v foram muito parecidas, a concentração de Carbopol escolhida para continuar o trabalho foi de 0,5% m/v. Como citado no Item 5.8.1, a densidade das soluções e dos géis foram obtidas pela diferença do peso do porta-amostra (de volume conhecido) vazio e contendo amostra. Foi obtido o valor de 1067±2 kg m<sup>-3</sup> para a solução e 1081,5±0,8 kg m<sup>-3</sup> para o hidrogel formado após elevação do pH. Ambos os valores de densidade se encontram próximos aos valores médios atribuídos aos tecidos biológicos (1060 kg m<sup>-3</sup>; FISH, 1990).

Uma vez escolhida a melhor concentração para o trabalho, o efeito da gelificação nas propriedades acústicas foi melhor avaliado. Foi realizada uma varredura para solução 0,5% m/v de Carbopol e do respectivo gel, utilizando a mesma montagem experimental (a 1 MHz), porém também com os transdutores de 2,25 MHz, 5,0 MHz e 7,5 MHz. As Figuras 15 e 16 ilustram os valores da média e desvio padrão da velocidade da onda e do coeficiente de atenuação da onda longitudinal, respectivamente, em função da frequência do transdutor.

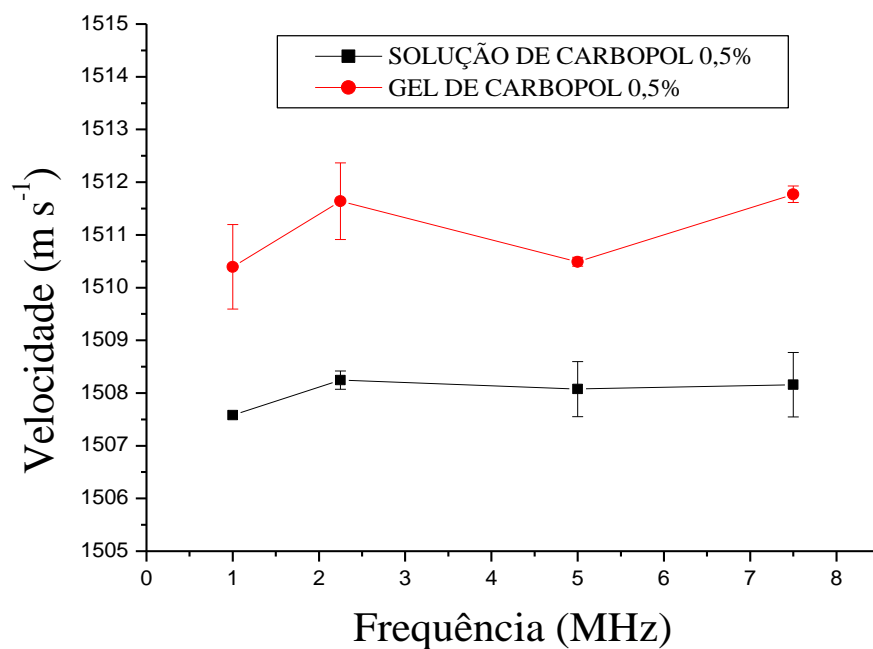


Figura 15. Gráfico da variação dos valores da velocidade de propagação do ultrassom em uma solução aquosa 0,5% m/v de Carbopol e do gel formado após elevação do pH para 6,0/6,5 em função da frequência do transdutor.

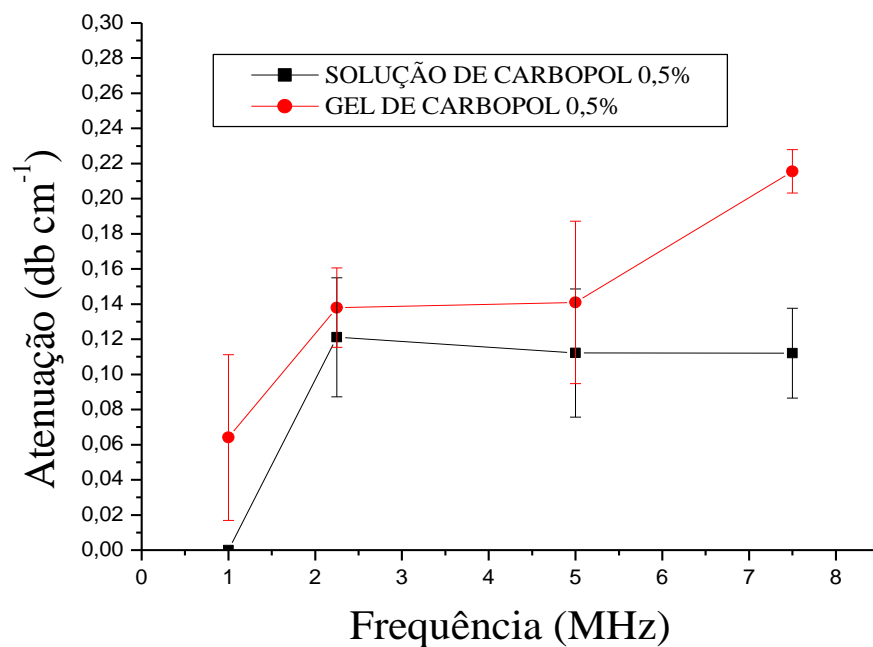


Figura 16. Gráfico da variação dos valores da atenuação do ultrassom em uma solução aquosa 0,5% m/v de Carbopol e do gel formado após elevação do pH para 6,0/6,5 em função da frequência do transdutor.

É possível observar diferença significativa ( $p < 0,05$ ) ao se comparar os valores encontrados para a média da velocidade da solução aquosa de Carbopol 0,5% m/v com a média da velocidade do gel em todas as frequências utilizadas. Para a atenuação, verificou-se diferença significativa ( $p < 0,05$ ) para as frequências 1,0 MHz e 7,5 MHz, comparando-se a solução com o gel. No entanto, para as frequências 2,25 MHz e 5,0 MHz não houve diferença significativa ( $p > 0,05$ ).

## 6.2 Modulação das propriedades acústicas por adição de celulose microcristalina

Uma vez que o hidrogel 0,5% m/v de Carbopol foi escolhido como gel base e sua caracterização acústica foi realizada, novos componentes foram adicionados à formulação visando modulação das propriedades. A fim de elevar o espalhamento, partículas de celulose microcristalina foram incluídas no hidrogel. O tamanho médio de 20  $\mu\text{m}$  declarado pelo fabricante foi confirmado por difração a laser utilizando o Mastersizer 2000 e 1,55 como índice de refração da celulose microcristalina. A Figura 15 mostra a dispersão dos diâmetros médios obtidos.

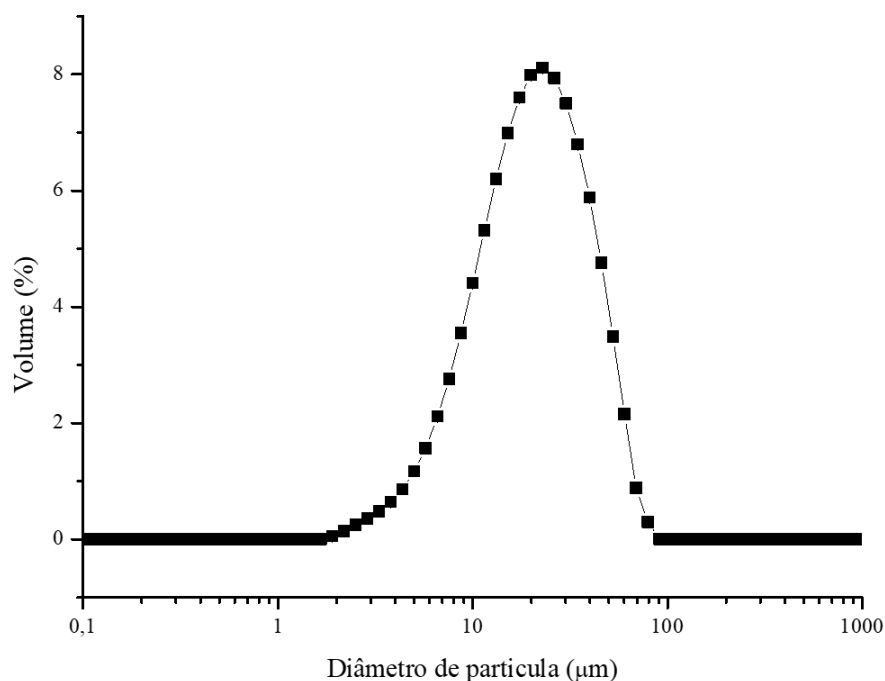


Figura 17. Gráfico da distribuição de diâmetro médio da celulose microcristalina.

O primeiro passo foi avaliar o método de incorporação destas partículas à formulação. Um teste inicial foi realizado comparando-se a incorporação de 1% m/v de celulose direto no hidrogel base já pronto, com a dispersão de 1% m/v de celulose na solução de NaOH a ser usada na gelificação da solução 0,5% m/v de carbopol. As Figuras 18 e 19 mostram a velocidade de propagação da onda ultrassônica e a atenuação comparando os dois métodos.

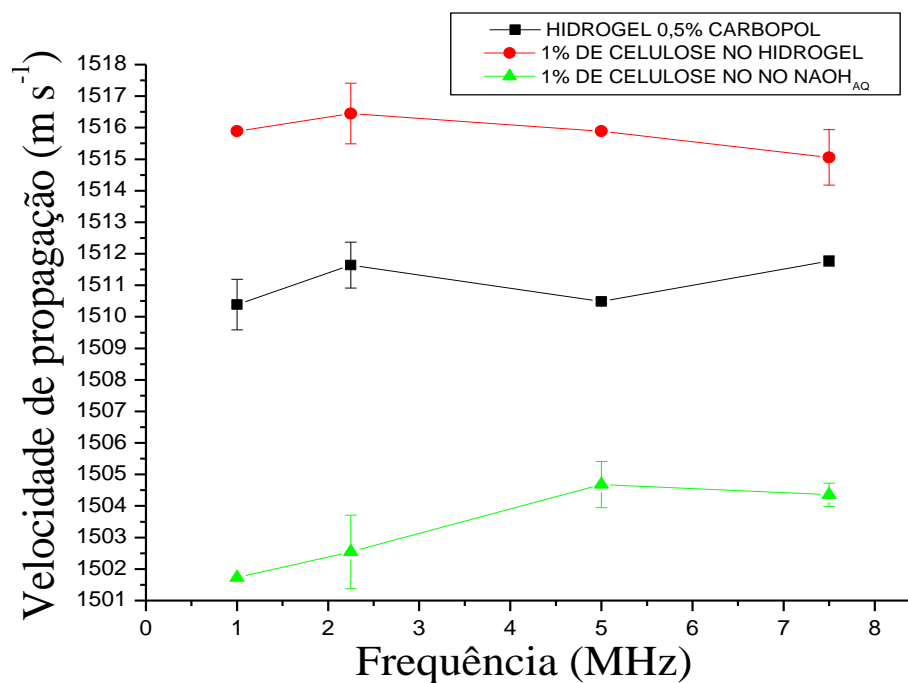


Figura 18. Gráfico da velocidade de propagação da onda ultrassônica comparando dois métodos de adição de 1% m/v de celulose microcristalina ao hidrogel 0,5% m/v de Carbopol.



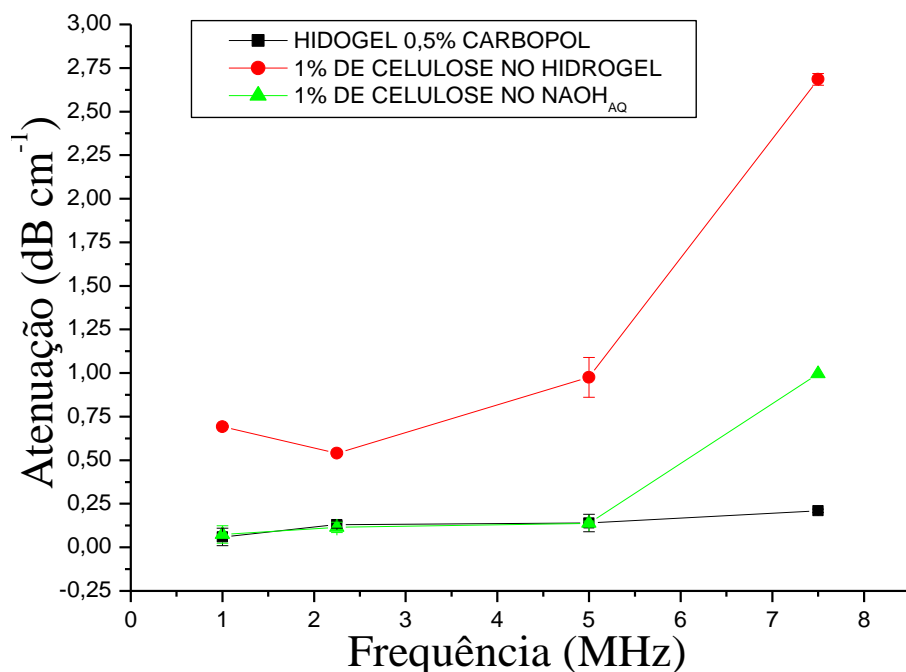


Figura 19. Gráfico da atenuação da onda ultrassônica comparando dois métodos de adição de 1% m/v de celulose microcristalina ao hidrogel 0,5% m/v de Carbopol.

Apesar de os valores de velocidade de propagação estarem próximos, o gel cuja celulose foi adicionada após a gelificação apresenta velocidade de propagação do ultrassom ligeiramente maior. No entanto, seus valores de coeficiente de atenuação são bem mais elevados. Para melhor controle das propriedades, o método de adição de celulose antes da gelificação foi escolhido para a continuidade do trabalho.

Foram então preparados hidrogéis contendo diferentes concentrações de celulose: 0,25%, 0,5% e 1% e 3% m/v (Figuras 20 e 21).

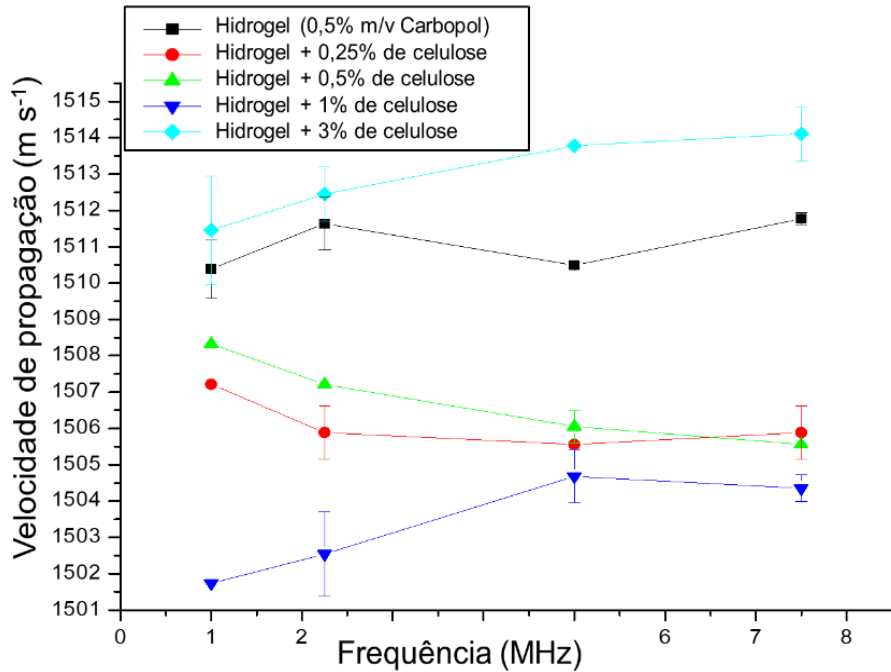


Figura 20. Gráfico da variação dos valores da velocidade de propagação da onda ultrassônica em um gel 0,5% m/v de Carbopol com adição de solução de NaOH 18% m/v após adição de celulose com concentrações 0,25%, 0,5%, 1% e 3% m/v em função da frequência do transdutor.

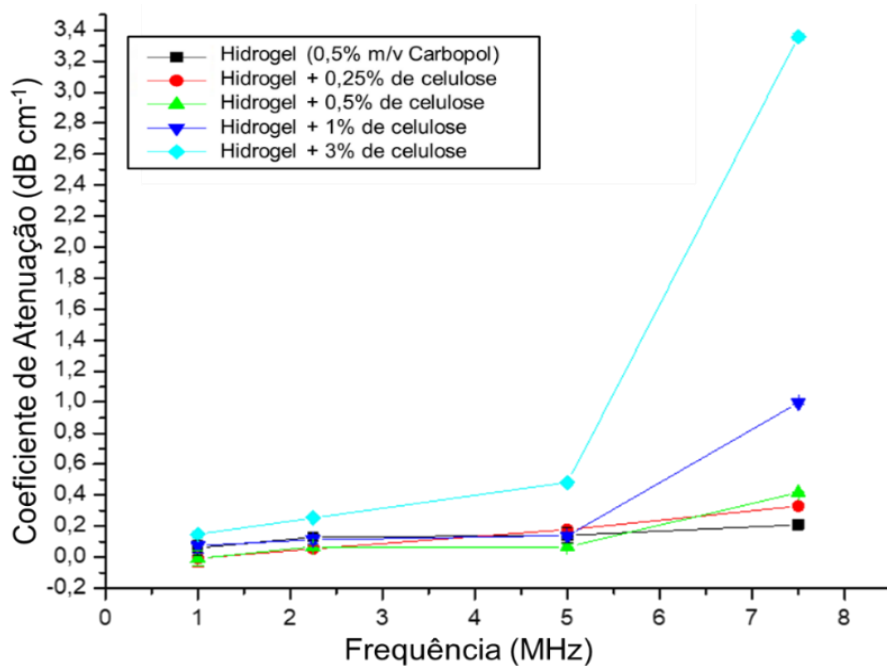


Figura 21: Gráfico da variação dos valores do coeficiente de atenuação em um gel 0,5% m/v de Carbopol após adição de celulose com concentrações 0,25%, 0,5%, 1% e 3% m/v em função da frequência do transdutor.

A concentração de celulose 3% m/v foi escolhida para a continuidade do trabalho, por provocar atenuação mais elevada. As propriedades térmicas deste hidrogel foram então avaliadas. A Figura 22 mostra as corridas de calorimetria diferencial de varredura para os hidrogéis base e com 3% m/v de celulose. É possível observar que a presença da celulose diminuiu o calor específico do hidrogel base.

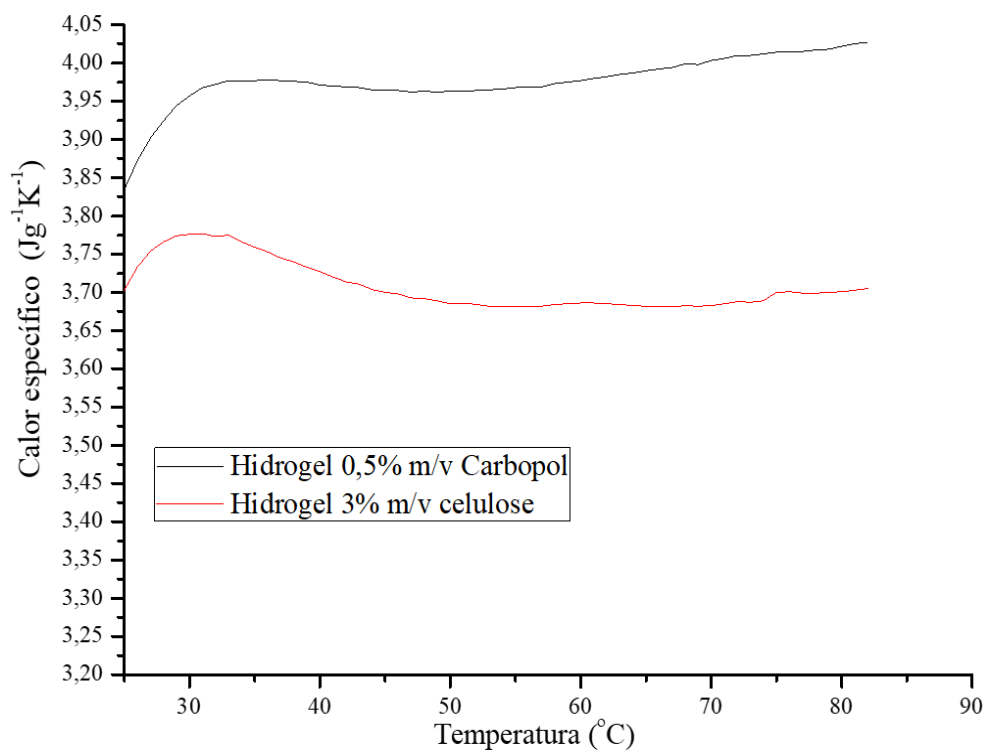


Figura 22. Curvas do calor específico em  $\text{J g}^{-1} \text{K}^{-1}$  do hidrogel 0,5% m/v de Carbopol e após a adição de 3% m/v de celulose.

A difusividade e a condutividade foram obtidas pelo método NanoFlash e considerando  $1081,5 \text{ kg m}^{-3}$  e  $1121,43 \text{ kg m}^{-3}$  como as densidades dos hidrogéis 0,5% m/v de Carbopol e 3% m/v de celulose, respectivamente. A Figura 23 compara a difusividade térmica, enquanto a Figura 24 compara a condutividade térmica destes materiais.

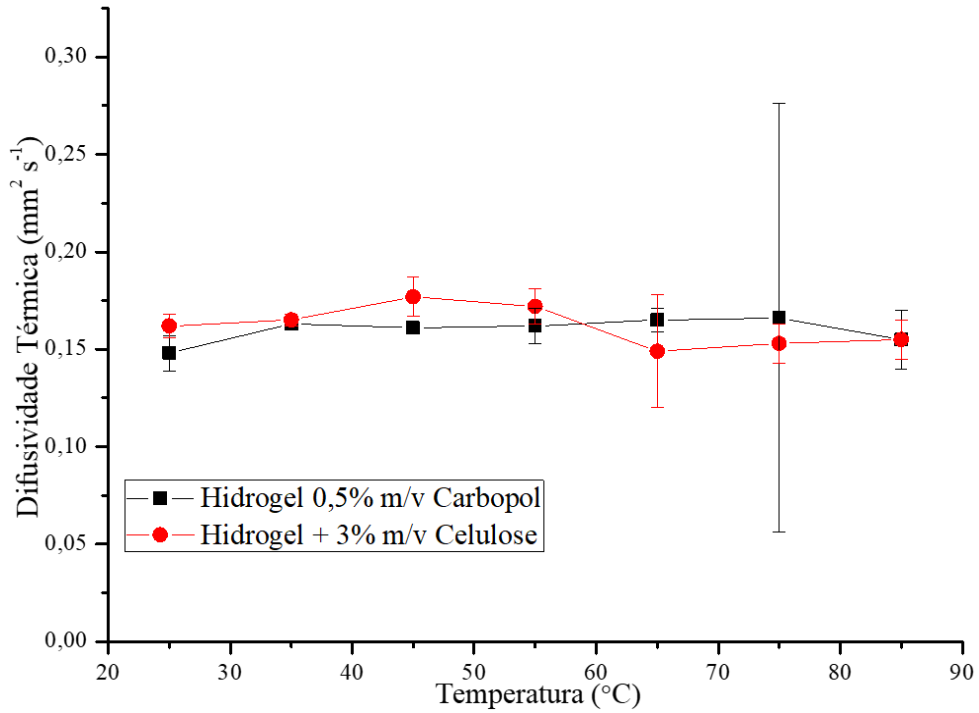


Figura 23. Gráfico da variação da difusividade térmica dos hidrogéis 0,5% m/v de Carbopol e após a adição de 3% m/v de celulose em função da frequência do transdutor.

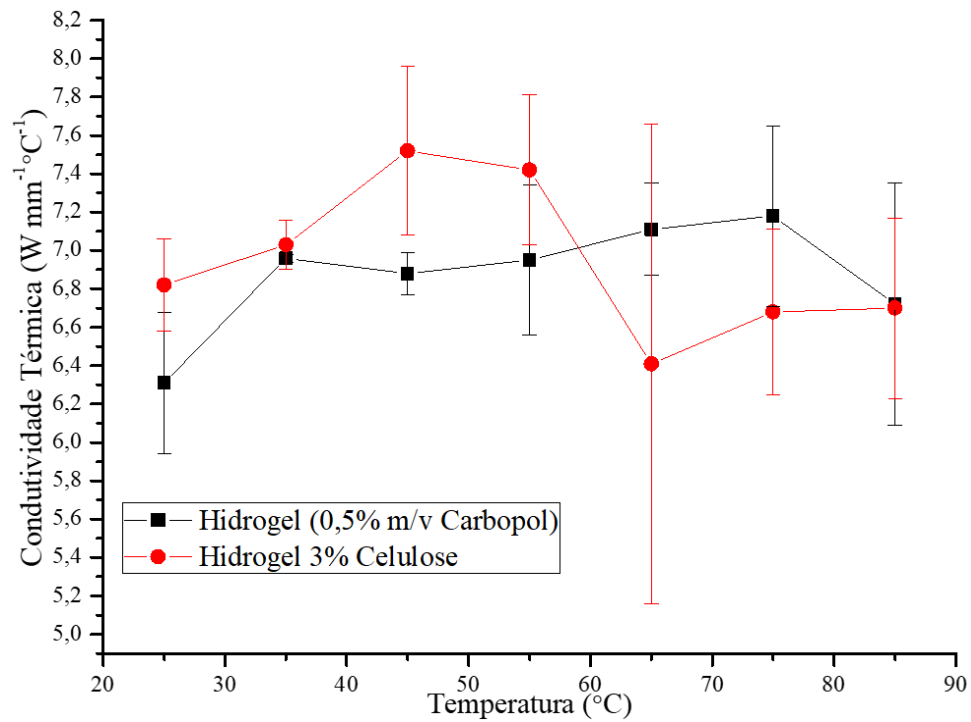


Figura 24. Gráfico da variação da condutividade térmica dos hidrogéis 0,5% m/v de Carbopol e após a adição de 3% m/v de celulose em função da frequência do transdutor.

### 6.3 Modulação das propriedades ultrassônicas por adição de emulsificação com óleo de rícino

Antes do preparo das emulsões, o óleo de rícino foi caracterizado. A velocidade e coeficiente de atenuação do óleo de rícino foram medidos a 1MHz e foram encontrados valores de  $1502,38 \text{ m s}^{-1}$  e  $0,57 \text{ dB cm}^{-1}$ . Com o coeficiente de atenuação mais elevado que o da água, o óleo de rícino foi considerado uma boa escolha para o preparo das macro e nanoemulsões.

O valor de EHL do óleo de rícino foi confirmado pelo método visual a partir da formação e avaliação da estabilidade de emulsões o/a obtidas em presença das misturas de tensoativos Tween 80 (solúvel em óleo) e Span 80 (solúvel em água). A Tabela 7 mostra os resultados obtidos para cada emulsão o/a avaliada.

**Tabela 7.** Resultados dos ensaios de determinação de EHL do óleo de rícino com faixa de EHL de misturas de tensoativos entre 9,65 e 13,93.

Formulações	EHL da mistura	Aspecto da emulsão o/a
1	13,96	Maior homogeneidade
2	12,86	Separação de fases
3	11,79	Separação de fases
4	10,72	Separação de fases
5	9,65	Separação de fases

Foi observado que as emulsões preparadas com misturas de EHL próximo a 14 eram as mais homogêneas. Portanto, durante o preparo de todas as emulsões, a massa pesada de cada tensoativo foi tal que a proporção entre eles tivesse esse valor de EHL e 20% m/v do volume total de emulsão.

Macroemulsões do tipo óleo em água com concentrações de óleo de rícino 2,5%, 5% e 10% m/v foram então preparadas utilizando os tensoativos já mencionados (Tween 80 e Span 80). As fases oleosa e aquosa foram pesadas separadamente e aquecidas até 60 °C. Sob agitação magnética, a fase aquosa foi então vertida sobre a fase oleosa e deixada esfriar até que atingisse a temperatura ambiente. A velocidade de propagação e atenuação do ultrassom

foram então medidas a 1 MHz. Conforme mostra a Tabela 8, quanto maior a concentração do óleo, maior a velocidade de propagação da onda.

**Tabela 8.** Valores obtidos para velocidade de propagação e coeficiente de atenuação das macroemulsões 2,5%, 5% e 10% de óleo de rícino em função da frequência de 1 MHz (24° a 27 °C).

Emulsões	Velocidade (m s <sup>-1</sup> )	Coeficiente de Atenuação (dB cm <sup>-1</sup> )
2,5% de óleo de rícino	1508,32±0,00	0,01±0,01
5% de óleo de rícino	1521,67±0,00	0,01±0,02
10% de óleo de rícino	1549,62±1,56	0,15±0,02

Os coeficientes de atenuação mostraram alteração significativa para a concentração de 10% m/v de óleo, ficando em torno de 0,15 dB cm<sup>-1</sup>.

A macroemulsão 10% m/v de óleo de rícino foi então escolhida para a continuidade desta Dissertação, já que este percentual apresentou um coeficiente de atenuação mais próximo do desejado. E o seu diâmetro médio de gotículas da fase dispersa foi medido por difração a laser. A Figura 25 mostra que a distribuição de tamanho dessa emulsão tem pico em torno de 100 µm e que 90% das gotículas estão abaixo de 210 µm.

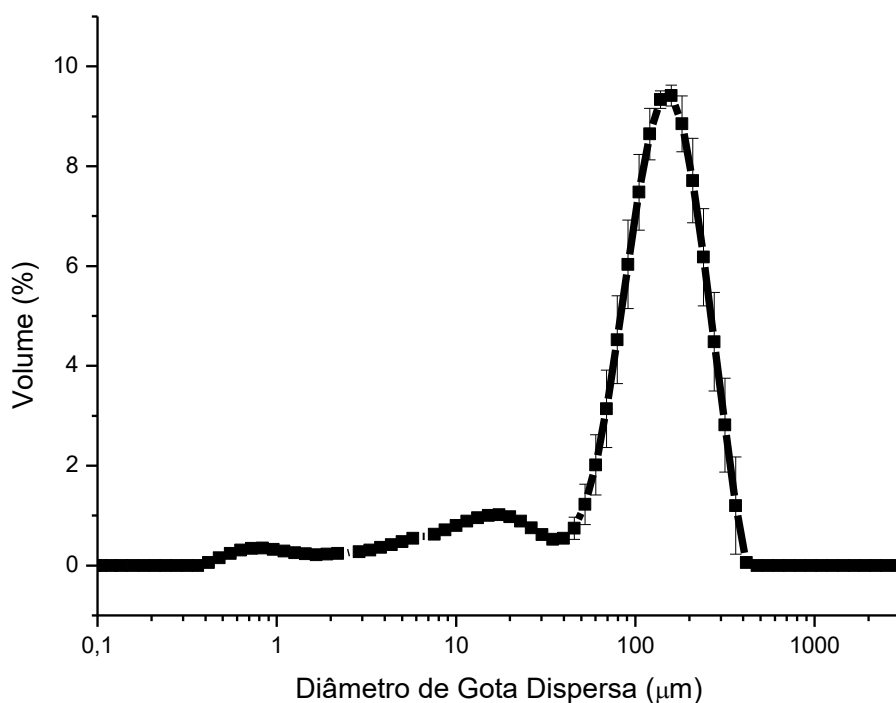


Figura 25. Distribuição de tamanho das gotas da macroemulsão contendo 10% m/v de óleo de rícino.

Essa macroemulsão foi então, utilizada no preparo de hidrogéis macroemulsionados. Volumes iguais de macroemulsão 10% m/v de óleo de rícino e solução 1% m/v de Carbopol foram misturados. O pH dessa mistura foi elevado para 6/6,5 para a gelificação do sistema, resultando em um hidrogel 0,5% m/v de Carbopol macroemulsionado com 5% m/v de óleo de rícino.

Foram também preparadas nanoemulsões utilizando sonicador com ponteira de titânio. Foi pesada uma composição similar a das macroemulsões: 20% m/v de mistura de tensoativo, 10% m/v de óleo de rícino e água destilada. A amostra foi sonicada durante 20 minutos e, conforme mostra a Figura 26, apresentou aspecto translúcido típico das nanoemulsões.

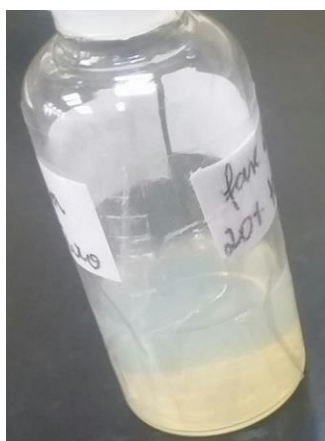


Figura 26. Fotografia da nanoemulsão com 10% m/v de óleo de rícino.

A medida dos diâmetros médios das gotas dispersas foi realizada por espalhamento de luz dinâmico. A Figura 27 mostra que, após o processamento, as formulações resultaram em gotas com tamanhos médios de aproximadamente 30 nm.

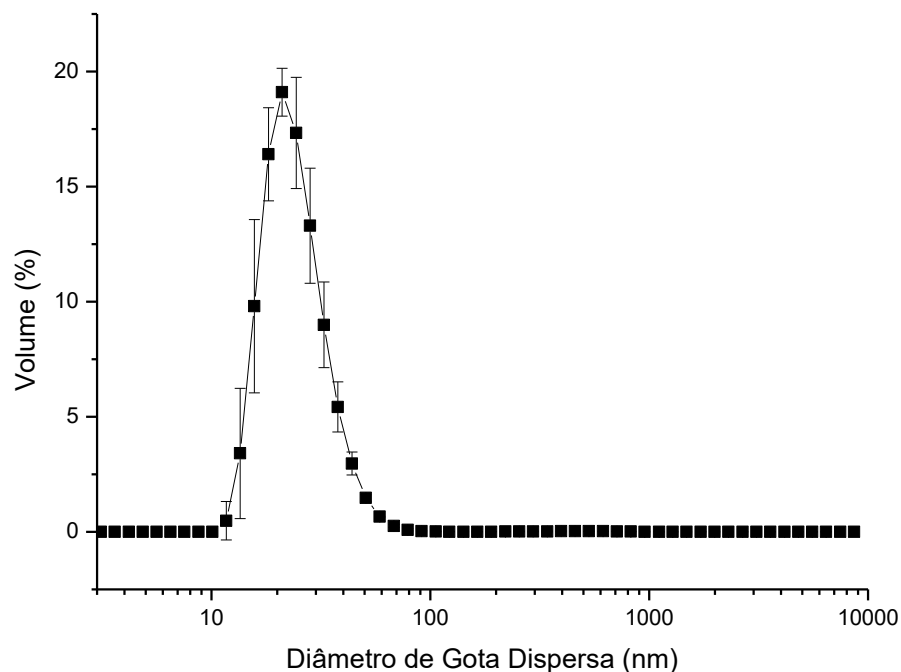


Figura 27. Gráfico da distribuição de tamanho das gotas da nanoemulsão contendo 10% Óleo de rícino.

Às nanoemulsões de tamanho reduzido de gotas dispersas e estáveis com 10% m/v óleo de rícino foram adicionadas soluções de 1% m/v Carbopol a fim de se preparar hidrogéis nanoemulsionados com a concentração final de 5% m/v de óleo e 0,5% m/v de Carbopol.

As propriedades acústicas dos hidrogéis macroemulsionados e nanoemulsionados foram medidas. A velocidade de propagação do ultrassom para o hidrogel macroemulsionado se manteve próxima e acima da velocidade de propagação na água, enquanto a velocidade dos hidrogéis nanoemulsionados apresentou tendência à diminuição (Figura 28). Já os coeficientes de atenuação aumentaram com a frequência e foram menores que o do óleo puro a 1 MHz (Figura 29).



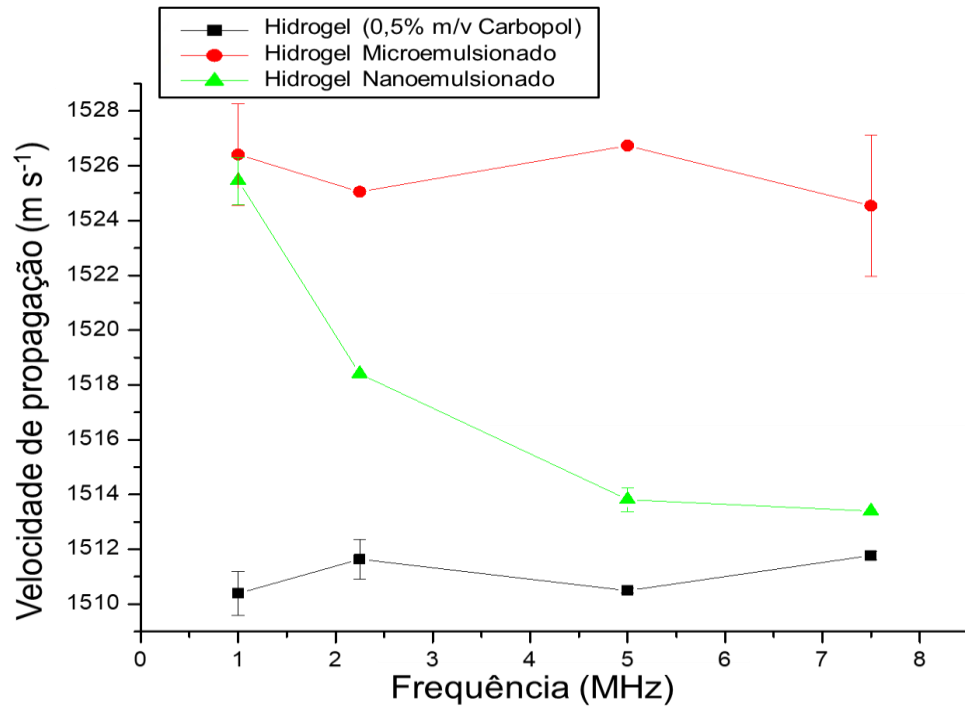


Figura 28. Gráfico da variação da velocidade de propagação do hidrogel 0,5% m/v de Carbopol e dos hidrogéis macro e nanoemulsionados com 5% m/v de óleo de rícino em função da frequência do transdutor.

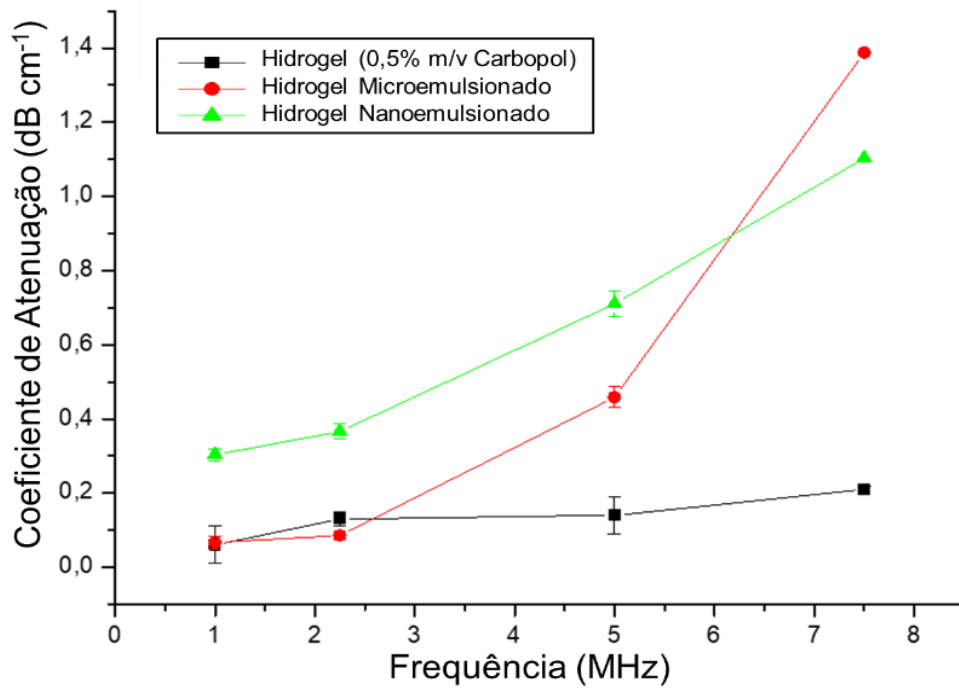


Figura 29. Gráfico da variação da atenuação do hidrogel 0,5% m/v de Carbopol e dos hidrogéis macro e nanoemulsionados com 5% m/v de óleo de rícino em função da frequência do transdutor.

A influência da emulsificação nas propriedades térmicas dos hidrogéis de Carbopol foi avaliada. A Figura 30 mostra as curvas de DSC para determinação do calor específico destes materiais.

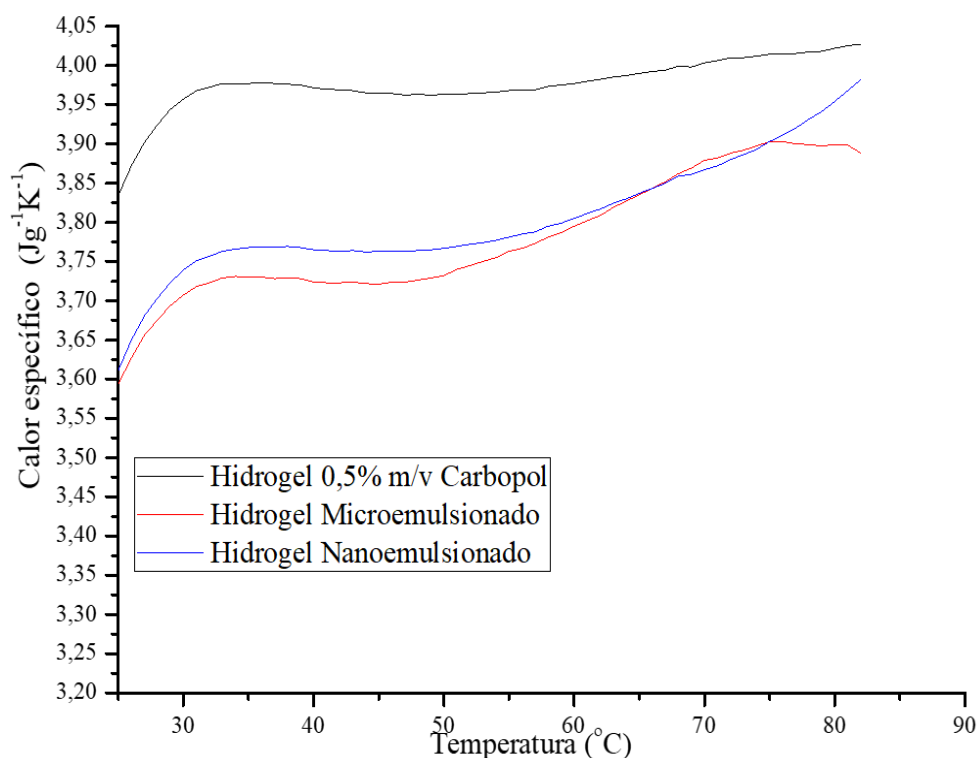


Figura 30. Curvas de DSC para o hidrogel 0,5% m/v Carbopol e dos hidrogéis macro e nanoemulsionados com 5% m/v de óleo de rícino.

A presença de óleo diminuiu o calor específico dos hidrogéis 0,5% de Carbopol. O gel nanoemulsionado apresenta calor específico maior que o macroemulsionado. O método NanoFlash foi aplicado para determinação da difusividade e condutividade térmica, considerando 1081,5, 1011,67 e 1085,64  $\text{kg m}^{-3}$  como densidade para os hidrogéis 0,5% de Carbopol, o hidrogel macroemulsionado e o hidrogel nanoemulsionados, respectivamente.

Conforme mostram as Figura 31 e 32, os hidrogéis macro e nanoemulsificados apresentaram efeitos opostos em relação ao hidrogel 0,5% m/v Carbopol para a difusividade e condutividade térmica.

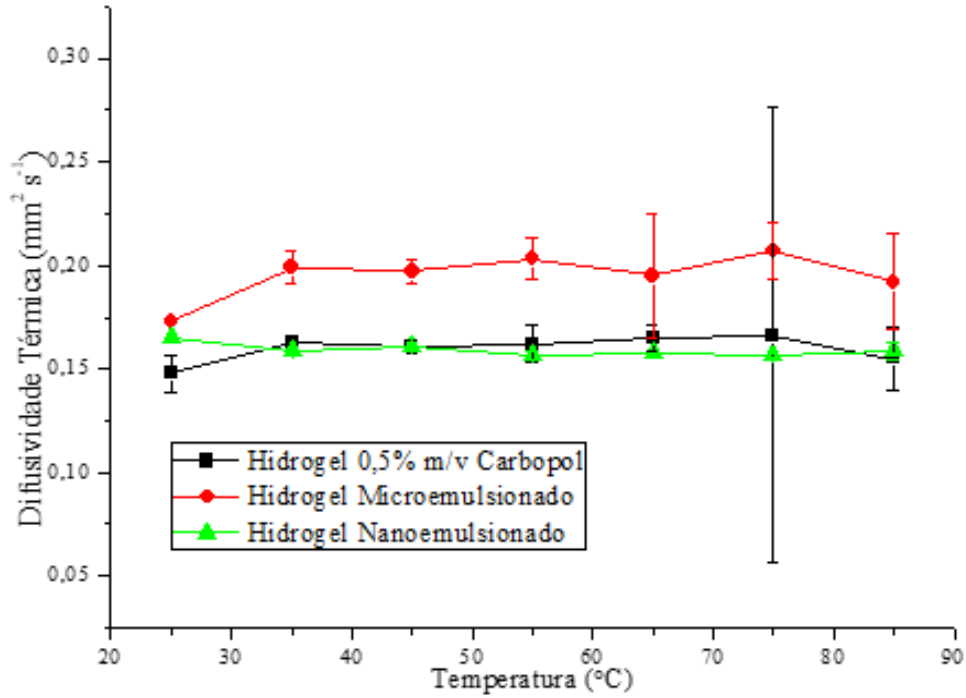


Figura 31. Gráfico da variação da difusividade térmica dos hidrogéis 0,5% m/v de Carbopol e dos hidrogéis macro e nanoemulsionados com 5% m/v de óleo de rícino em função da frequência do transdutor.

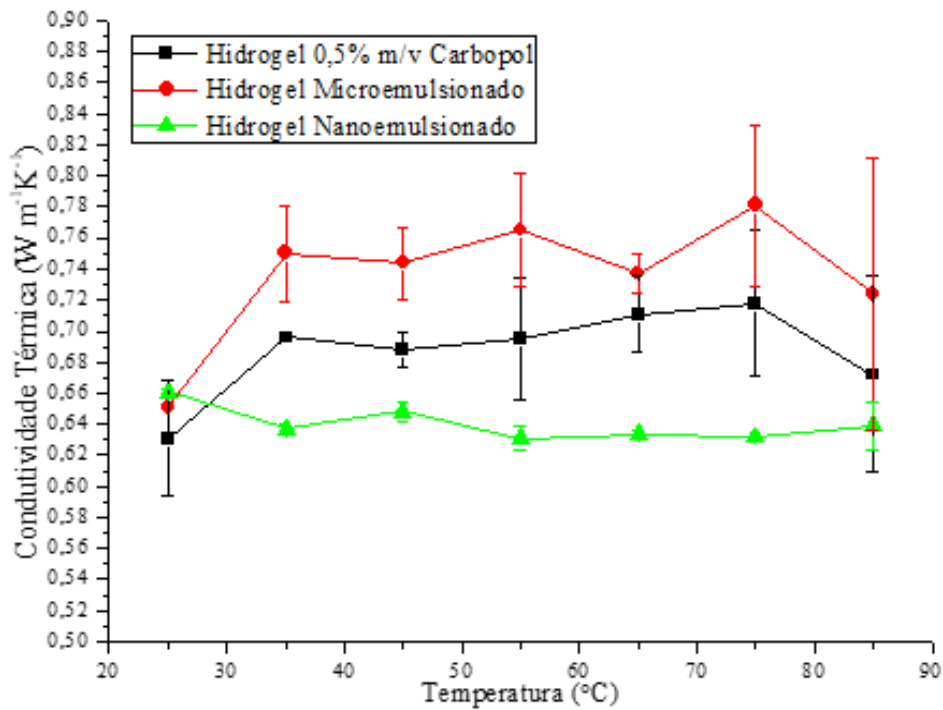


Figura 32. Gráfico da variação da condutividade térmica dos hidrogéis 0,5% m/v de Carbopol e dos hidrogéis macro e nanoemulsionados com 5% m/v de óleo de rícino em função da frequência do transdutor.

## 7 Discussões

O ultrassom focalizado de alta frequência é uma modalidade que pode ser aplicada na área biomédica para termoablação de tumores/lesões. A convergência das ondas para a zona focal potencializa seus efeitos e pode resultar em cavitação e elevação da temperatura nessa região do meio. Esses efeitos podem tratar lesões nos tecidos vivos, evitando os riscos de cirurgias mais invasivas. A técnica, no entanto, ainda não está totalmente estabelecida e pode danificar tecidos adjacentes, o que evidencia a necessidade de estudos nessa área.

*Phantoms* são materiais sintéticos que mimetizam as propriedades dos tecidos biológicos. Quando desenvolvidos visando aplicação em *HIFU*, os *phantoms* devem simular as propriedades acústicas e térmicas dos tecidos vivos. Como muitos tecidos biológicos são ricos em água, hidrogéis são fortes candidatos para a produção de *phantoms* ultrassônicos.

O Carbopol é um polímero derivado de poli(ácido acrílico) que forma géis transparentes, estáveis, de baixo custo e elevado ponto de fusão. Este polímero foi utilizado nesta Dissertação no desenvolvimento de hidrogéis com aplicação para *HIFU* que cujas propriedades acústicas e térmicas simulem às dos tecidos vivos.

Foi observado que as soluções aquosas preparadas nas concentrações de soluções 0,5%, 1% e 2,0% m/v de Carbopol não causam grande variação nos valores da velocidade de propagação nem da atenuação do ultrassom em relação à água pura. O pH dessas soluções, originalmente entre 2-3, foi elevado até 6-6,5 com auxílio de solução aquosa de hidróxido de sódio para a gelificação. Inicialmente, esperava-se preparar hidrogéis com diferentes concentrações deste polímero. No entanto, devido à incorporação de bolhas durante a homogeneização do gel, optou-se pela concentração de 0,5% m/v de Carbopol.

A solução e o respectivo gel foram caracterizados quanto às propriedades acústicas e térmicas. Conforme as Figuras 15 e 16 (Tabelas A1.1 e A1.2 em anexo), com relação à velocidade de propagação do pulso ultrassônico, foi possível concluir que, em uma solução aquosa de Carbopol a 0,5% m/v, o valor permaneceu em torno de  $1507 \text{ m s}^{-1}$  e para o hidrogel de Carbopol em pH 6,0/6,5 o valor permaneceu em torno de  $1511 \text{ m s}^{-1}$ . A gelificação induzida pelo pH provocou essa pequena variação na velocidade acústica.

É possível observar diferença significativa ( $p < 0,05$ ) ao comparar os valores encontrados para a média da velocidade da solução aquosa de Carbopol 0,5% m/v com a

média da velocidade do gel em todas as frequências ultrassônicas utilizadas. Para a atenuação, verificou-se diferença significativa ( $p < 0,05$ ) para as frequências 1,0 MHz e 7,5 MHz comparando a solução com o gel. No entanto, para as frequências 2,25 MHz e 5,0 MHz não houve diferença significativa ( $p > 0,05$ ).

Este hidrogel 0,5% m/v de Carbopol foi utilizado como ponto de partida para a adição de outros componentes e consequente modificação de suas propriedades. Primeiro foi testado o método de incorporação de partículas espalhadoras de celulose microcristalina à formulação e foram encontradas diferentes propriedades para uma mesma concentração de 1% m/v.

Conforme dito anteriormente, já foi observado que a celulose apresenta difícil dispersão em água devido à sua estrutura rica em hidrogênio, o que gera muitas interações do tipo ligação hidrogênio, resultando em elevada força de coesão intermolecular (CIOLACU & POPA, 2010; CHANG & ZHANG, 2011; SHEN *et al.*, 2016). É também sabido que a celulose microcristalina se dispersa com mais facilidade em meios básicos, pois os íons OH<sup>-</sup> livres ocupam os hidrogênios da celulose, enfraquecendo a sua coesão intermolecular e aumentando a interação com o solvente, o que facilita a dispersão (TRACHE *et al.*, 2016). As moléculas pequenas de água e NaOH que antes tinham mais liberdade de difusão, ficam agora mais presas, o que altera a viscoelasticidade do hidrogel (FENG, TARABANB, YU, 2012, ELLIOTT, *et al.*, 2004). Isso explicaria a maior velocidade de propagação da onda ultrassônica, no hidrogel em que a celulose foi previamente dispersa na solução aquosa de NaOH que foi usada para gelificar a solução de Carbopol. A dispersão mais fácil das partículas espalhadoras também explica a atenuação mais baixa deste hidrogel, pois previne a formação de aglomerados capazes de espalhar com mais intensidade a onda incidente, como foi visto nas Figuras 18 e 19 (Tabelas A2.1 e A2.2 em anexo). Para que houvesse melhor controle das propriedades do hidrogel, o método de dispersão prévia da celulose microcristalina em solução aquosa de hidróxido de sódio foi escolhido para a continuidade desta Dissertação.

Apesar de os valores de velocidade de propagação estarem próximos, o gel cuja celulose foi adicionada após a gelificação apresenta velocidade de propagação do ultrassom ligeiramente mais rápida. É possível observar diferença significativa ( $p < 0,05$ ) ao comparar todos os valores encontrados para a média da velocidade do hidrogel de Carbopol 0,5% m/v

(puro) com a média da velocidade do hidrogel formado pela adição de 1 % m/v de celulose ao gel de Carbopol já gelificado e também com o hidrogel formado pela dispersão de 1 % m/v de celulose na solução de NaOH a ser usada na gelificação, para todas as frequências dos transdutores utilizados. No entanto, os valores do coeficiente de atenuação são bem mais elevados para o gel cuja celulose foi adicionada após a gelificação. Para melhor controle das propriedades, o método de adição de celulose antes da gelificação foi escolhido para a continuidade do trabalho. Observamos que a atenuação dos hidrogéis foi estatisticamente diferente, exceto, entre o hidrogel cuja celulose foi dispersa antes da gelificação nas frequências de 1 MHz, 2,25 MHz e 5MHz e houve diferença significativa ( $p < 0,05$ ) para a frequência de 7,5 MHz.

Foram então preparados hidrogéis contendo diferentes concentrações de celulose: 0,25%, 0,5% e 1% e 3% m/v.

Padrão semelhante de comportamento se repetiu para os hidrogéis com outras concentrações de celulose. Como foi visto nas Figuras 20 e 21 (Tabelas A3.1, A3.2, A3.3 e A3.4 em anexo), concentrações de celulose mais baixas que 1% m/v diminuíram menos a velocidade em relação ao hidrogel 0,5% m/v de Carbopol. No entanto, a concentração de 3% apresentou comportamento contrário já que velocidade de propagação foi mais elevada que a do gel base e que de todas as outras amostras. Suspeita-se que o pH dessa solução de NaOH não seja forte o suficiente para dispersar essa concentração de celulose, favorecendo a formação de agregados. A atenuação do hidrogel com 3% m/v de celulose atenuou mais a onda incidente do que hidrogéis com concentrações mais baixas.

Ao analisarmos os valores encontrados para a média da velocidade do hidrogel de Carbopol 0,5% m/v (puro) com a média da velocidade do hidrogel formado pela dispersão de 3 % m/v de celulose na solução de NaOH, houve diferença estatística apenas para as frequências 5 MHz e 7,5 MHz. Já comparando a atenuação dos hidrogéis de Carbopol 0,5% m/v (puro) com a média da atenuação do hidrogel formado pela dispersão de 3 % m/v de celulose na solução de NaOH a ser usada na gelificação para as frequências de 2,25 MHz, 5MHz e 7,5 MHz houve diferença significativa ( $p < 0,05$ ).

As propriedades térmicas foram medidas apenas para o hidrogel contendo 3% m/v de celulose. Foi visto que a presença de celulose diminuiu o calor específico do hidrogel, ou seja, a celulose diminui a quantidade de calor requerido para a variação de temperatura do

material. No entanto, a variação da condutividade e a difusividade térmicas não foi linear ao longo da variação de temperatura. À temperaturas abaixo de 55 °C, a presença de 3% m/v de celulose aumentou as duas propriedades em relação ao hidrogel 0,5% m/v de Carbopol, como foi visto nas Figuras 23 e 24 (Tabelas A4.1 e A4.2 em anexo), para a difusividade e condutividade térmicas, respectivamente. Foi suposto que entre 55 e 65 °C, a agitação molecular seja suficiente para desfazer possíveis agregados de celulose e que a melhor difusão dessas partículas no meio diminua a taxa de condução de calor pelo hidrogel. Vale ressaltar que, apesar de não ter sido medida nesta Dissertação, as densidades desses géis à base de água provavelmente variam com o aumento da temperatura.

As propriedades dos hidrogéis também foram moduladas pela emulsificação com óleo de rícino. Após a avaliação do EHL requerido para o óleo e a determinação da proporção de tensoativos de fase aquosa e oleosa, as concentrações de cada componente da formulação foram determinadas. Foram, então, preparadas emulsões de mesma composição por dois diferentes métodos: emulsificação para obtenção de macroemulsões e sonicação para obtenção de nanoemulsões. Os tamanhos de gotas de óleo dispersas em cada emulsão foram analisados por técnicas de espalhamento de luz e foram confirmados em torno de 100 µm e 40 nm para as macro e nanoemulsões, respectivamente. Essas emulsões foram, então, caracterizadas quanto às propriedades acústicas. A Figura 28 (Tabelas A5.1 e A5.2 em anexo) mostrou a variação da velocidade de propagação com o aumento da frequência para os hidrogéis emulsionados.

Quando se analisam os hidrogéis emulsionados, observa-se que houve diferença significativa ( $p < 0,05$ ) ao se comparar todos os valores encontrados para a média da velocidade do hidrogel de Carbopol 0,5% m/v (puro) com a média da velocidade dos hidrogéis macroemulsionados e nanoemulsionados, em todas as frequências dos transdutores utilizados. No entanto, ao se comparar os hidrogéis macroemulsionados com os hidrogéis nanoemulsionados, verificou-se que não houve diferença significativa ( $p > 0,05$ ) apenas para a frequência de 1 MHz e houve diferença significativa ( $p < 0,05$ ) para as demais frequências avaliadas.

Observou-se que a impedância acústica não sofreu alterações com aumento da frequência, porém houve um decréscimo do valor, em torno de  $1,54 (10^6) \text{ kg m}^{-2} \text{ s}^{-1}$ , quando comparado ao gel puro que apresentou valores em torno de  $1,63 (10^6) \text{ kg m}^{-2} \text{ s}^{-1}$ . Ambos os

valores se encontram dentro da faixa de interesse para o estudo. No que se refere à compressibilidade volumétrica, notou-se uma discreta alteração nos valores com a frequência, ficando em torno de  $424,64 (10^{-12}) \text{ m kg}^{-1} \text{ s}^2$ .

Foi verificado que a densidade do hidrogel 0,5% m/v de Carbopol ( $1081,5 \text{ kg m}^{-3}$ ) mudou para  $1011,67 \text{ kg m}^{-3}$  e  $1085,64 \text{ kg m}^{-3}$ , quando macro e nanoemulsionados respectivamente. Se o processo de emulsificação aumenta a densidade dos sistemas e a velocidade de propagação também aumenta, concluiu-se que a compressibilidade do sistema diminuiu. Foi suposto que o óleo de rícino seja menos compressível que a água e os hidrogéis e tenha contribuído para o aumento da velocidade. Foi também suposto que o cisalhamento causado pela propagação do ultrassom possa ter desestabilizado as gotas dispersas da nanoemulsão, uma vez que a velocidade caiu até valores muito próximos aos do hidrogel puro. Podemos considerar também que a maior superfície do hidrogel nanoemulsionado combinada com o aumento da frequência ultrassônica, ocasiona uma maior interação do óleo na nanoemulsão e, essa contribuição passa a ser mais significativa, lembrando que a velocidade do óleo ( $1502,38 \text{ m s}^{-1}$ ) é menor que a do gel nanoemulsionado ( $1525,45 \text{ m s}^{-1}$ ), a velocidade de propagação ultrassônica do sistema cai conforme a frequência do ultrassom aumenta. Enquanto isso, o gel macroemulsionado apresentou valores mais estáveis.

A atenuação dos hidrogéis emulsionados, exibida Figura 29 (Tabelas A5.1 e A5.2 em anexo), variou de maneira uniforme ao longo do aumento da frequência. A presença do óleo de rícino ( $\alpha = 0,57 \text{ dB cm}^{-1}$ ) elevou a atenuação dos hidrogéis emulsionados. Porém, apesar de próximos, o hidrogel nanoemulsionado atenuou mais a onda incidente que o macroemulsionado. Foi suposto que a maior área interfacial do sistema nanoparticulado contribuiu para a atenuação do ultrassom. É possível que essa diferença entre os géis nano e macroemulsionados seja devido a influência da maior superfície interfacial (filme interfacial formado por óleo-água) do hidrogel nanoemulsionado, na propagação da onda do ultrassom com comprimento micrométrico, não havendo assim interação com as nanoestruturas deste hidrogel. O hidrogel nanoemulsionado apresentou valores em torno de  $0,3 \text{ dB cm}^{-1}$  a 1 MHz, apresentando-se próximo aos dos tecidos moles ( $\alpha=0,5-0,7 \text{ dB cm}^{-1}$ ) (FISH, 1990).

Já para a atenuação, não houve diferença significativa ( $p>0,05$ ) para a frequência de 1 MHz, comparando os valores da média da atenuação do hidrogel de Carbopol 0,5% m/v (puro) com a média da atenuação dos hidrogéis macroemulsionados e houve diferença



significativa ( $p < 0,05$ ) para as demais frequências. Comparando-se a média do hidrogel de Carbopol 0,5% m/v (puro) com a média da atenuação dos hidrogéis nanoemulsionados, houve diferença significativa ( $p < 0,05$ ) em todas as frequências dos transdutores utilizados.

Foram encontrados alguns valores negativos para o coeficiente de atenuação. Isso pode ser devido a maneira de estimar a atenuação (Equação 14), sendo realizada através do método transmissão-recepção com o uso do porta-amostra que foi utilizado neste estudo, além de certas amostras serem compostas por grande quantidade de água. Estas podem apresentar valores similares para os descritos na literatura para a água (0,0022; HEDRICK *et al.*, 1994), dificultando a detecção da diminuição da amplitude do sinal.

Quanto às propriedades térmicas, os hidrogéis emulsionados apresentaram valores de calor específico próximos entre si, porém ambos menores que o hidrogel 0,5% m/v de Carbopol, o que é esperado pois, em geral, a água tem calor específico mais elevado que o de óleos. A difusividade e condutividade térmicas desses hidrogéis também foram medidas. E conforme mostraram as Figuras 31 e 32 (Tabelas A6.1 e A6.2 em anexo), os hidrogéis macro e nanoemulsificados apresentaram efeitos opostos em relação ao hidrogel 0,5% m/v Carbopol. O hidrogel macroemulsionado favoreceu a transmissão do calor, pois tanto sua difusividade quanto a condutividade térmica foram as mais elevadas deste grupo de amostras. Enquanto o hidrogel nanoemulsionado parece ter dificultado a condução de calor, pois apresentou valores mais baixos que o hidrogel puro. É possível que, uma vez que o calor é transmitido por condução, a mais elevada superfície interfacial tenha dificultado a transmissão do calor entre as fases do sistema.

Quanto à análise estatística das curvas de DSC para determinação do calor específico, houve diferença significativa ( $p < 0,05$ ) ao se comparar todos os valores encontrados para os hidrogéis de Carbopol 0,5% m/v (puro), macroemulsionados, nanoemulsionados e hidrogel formado pela dispersão de 3% m/v de celulose na solução de NaOH a ser usada na gelificação.

Os valores encontrados nesta Dissertação estão próximos de outros publicados na literatura para materiais à base de água, como gel de ágar a 2% m/v e de PVA a 20% m/v, que exibiram velocidade acústica em torno de  $1500 \text{ m s}^{-1}$  (KHARINE *et al.*, 2003; ZELL *et al.*, 2007), gel de poliacrilamida 40% m/v em torno de  $1525 \text{ m s}^{-1}$  (ERANKI *et al.*, 2019). Estes valores também são observados na maioria dos tecidos biológicos (WELLS *et al.*,

1977). Os valores de velocidade de propagação e o coeficiente de atenuação desta Dissertação encontram-se próximos aos dos tecidos moles ( $c=1540-1590 \text{ m s}^{-1}$  e  $\alpha=0,5-0,7 \text{ dB cm}^{-1}$ ).

Uma vez que a impedância acústica depende da velocidade, nenhuma variação significativa foi observada dentro do intervalo estudado. Os valores de impedância acústica são similares aos encontrados na literatura ( $Z=1,63 \cdot 10^6 \text{ kg m}^{-2} \text{ s}^{-1}$ ).

A literatura relata géis de poliacrilamida a 10% m/v que apresentam coeficientes de atenuação dentro da mesma faixa encontrada neste estudo, cerca de 0,05 a 0,75  $\text{dB cm}^{-1}$  (ZELL *et al.*, 2007) e a 20% m/v de poliacrilamida apresentam cerca de 0,08 a 0,14  $\text{dB cm}^{-1}$  (PROKOP *et al.*, 2003), o gel de poliacrilamida 40% m/v que apresentou valores em torno de 0,23  $\text{dB cm}^{-1}$  (ERANKI *et al.*, 2019).

Os hidrogéis propostos neste estudo apresentaram propriedades termoacústicas semelhantes ao tecido biológico, quando comparadas aos estudos de Browne *et al.* (2013) e Vieira (2005). O valor obtido para todos os hidrogéis avaliados nas curvas de DSC para determinação do calor específico foi de  $c_p = 3,6$  a  $3,9 \text{ J g}^{-1} \text{ K}^{-1}$  (resultado fornecido pelo equipamento em  $\text{J g}^{-1} \text{ K}^{-1}$ ) valor próximo ao valor citado para a gordura neste estudo no item 3.3, na Tabela 2, sendo este  $3684 \text{ J Kg}^{-1} \text{ K}^{-1}$  ( $0,879 \text{ cal g}^{-1} \text{ C}^{-1}$ ) e, para a condutividade térmica, o valor dos hidrogéis avaliados no NanoFlash foi aproximadamente  $0,6 \text{ W m}^{-1} \text{ K}^{-1}$  e apresentou-se similar ao valor citado para o músculo de  $0,55 \text{ W m}^{-1} \text{ K}^{-1}$  ( $5,5 \text{ W mm}^{-1} \text{ C}^{-1}$ ), também citado no item 3.3, na Tabela 2 e por Eranki *et al.* (2019). Já para a difusividade térmicas os valores encontrados neste estudo foram de 0,143 a 0,148  $\text{mm}^2 \text{ s}^{-1}$  e apresentaram-se similar ao valor citado por Eranki *et al.* (2019).

Assim, os hidrogéis de Carbopol são materiais promissores como alternativas potenciais para a confecção de phantoms acústicos, uma vez que possuem propriedades acústicas similares aos tecidos vivos e são mais resistentes à degradação biológica que outros géis.

## 8 Conclusão

A originalidade desta Dissertação consiste no uso do Carbopol na confecção de phantoms para *HIFU*. Não foram encontrados na literatura trabalhos envolvendo a utilização do gel de Carbopol para esta finalidade.

Foram desenvolvidos corpos de prova de à base hidrogel do polímero Carbopol e suas propriedades acústica e térmicas foram modificadas pela adição de celulose microcristalina e pela emulsificação com óleo de rícino. Durante o trabalho, foi concluído que:

→ A variação de Carbopol entre 0,5% e 2,0% m/v em soluções aquosas não causam grande mudança na velocidade e atenuação do ultrassom em relação à água pura;

→ É possível produzir hidrogéis livres de bolhas ar em concentração de 0,5% m/v de Carbopol;

→ A gelificação da solução 0,5% m/v de Carbopol causa modificação da velocidade de propagação do ultrassom de  $1507 \text{ m s}^{-1}$  para  $1511 \text{ m s}^{-1}$ .

→ O método de incorporação de celulose e de emulsificação do hidrogel são importantes para as propriedades acústicas e térmicas, pois torna possível mimetizar diferentes tecidos biológicos;

→ É possível produzir *phantoms* acústicos à base de hidrogéis de Carbopol cujas propriedades acústicas e térmicas se encontram próximas às dos tecidos moles.

## 9 Etapas Futuras

Sugere-se para as próximas etapas do estudo:

→ explorar mais concentrações de óleo de rícino e celulose para obter valores de propriedades acústicas e térmicas para ampliar a mimetização de diferentes tecidos;

→ realizar ensaios mecânicos a fim de avaliar a compressibilidade dos hidrogéis e a variação dessa grandeza com a modificação nas formulações e, assim, melhor elucidar os resultados encontrados;

→ avaliar a estabilidade dos hidrogéis produzidos, quanto às propriedades termoacústicas analisadas em relação ao tempo;

→ incluir marcadores de temperatura na composição dos hidrogéis e

→ submeter os hidrogéis obtidos ao *HIFU*.

# Referências Bibliográficas

ALAM, S.; ALI, S.; ALAM, N.; ALAM, I.; ANWER, T.; IMAM, F.; SIDDIQUI, M. R. “Design and Characterization of Nanostructure Topical Gel of Betamethasone Dipropionate for Psoriasis.” **Journal of Pharmaceutical Applied Sciences**, v. 2, n. 10, pp. 148–158, 2012.

ALVAREZ-LORENZO, Carmen; CONCHEIRO, Angel. “Effects of surfactants on gel behavior.” **American Journal of Drug Delivery**, v. 1, n. 2, pp. 77-101, 2003.

ATHAWALE V.D., LELE V. “Factors influencing absorbent properties of saponified starch-g-(acrylic acid-co-acrylamide).” **Journal of Applied Polymer Science**, n.41, pp.407-416, 2000.

ATHAWALE V.D., LELE V. “Syntheses and characterisation of graft copolymers of maize starch and methacrylonitrile.” **Carbohydrate Polymers**, n.41, pp.407-416, 2000.

AULTON, Michael E. **Aulton Delineamento de Formas Farmacêuticas**. Elsevier Brasil, 2016.

AZHARI, H. **Basics of biomedical ultrasound for engineers**. Hoboken, N.J.: Wiley: IEEE, 2010.

BAÊSSO, R. M.; OLIVEIRA, P. A.; MORAES, G. C.; ALVARENGA, A. V.; COSTA-FELIX, R. P. B. “Ultrasound as a metrological tool for monitoring transesterification kinetics.” **In: FARRUKH, M. A. (Ed.). Advanced chemical kinetics**. Rijeka: InTech, 2019.

BAILEY, M. R. *et al.* “Physical mechanisms of the therapeutic effect of ultrasound (a review).” **Acoustical Physics**, v. 49, n. 4, pp. 369-388, 2003.

BHAT, P. A., *et al.* “An unprecedented dual responsive gelation of Carbopol induced by Pluronic P123 triblock copolymer.” **Polymer**, n. 102, pp. 153-166, 2016.

BJØRN, A. J. ANGELSEN, 2000, “Ultrasound Imaging – Waves, Signals and Signal Processing”. Disponível em: <www.ultrasound book.com>. Acesso em: junho 2018.

BLANCO-FUENTE, H. *et al.* “In-vitro bioadhesion of carbopol hydrogels.” **International journal of pharmaceutics**, v. 142, n. 2, pp. 169-174, 1996.

BNYAN, R., KHAN, I., EHTEZAZI, T., SALEEM, I., GORDON, S., O'NEILL, F., & ROBERTS, M. “Surfactant Effects on Lipid-Based Vesicles Properties.” **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 107, n. 5, pp. 1237-1246, 2018.

BOISSENOT, Tanguy *et al.* “Ultrasound-triggered drug delivery for cancer treatment using drug delivery systems: from theoretical considerations to practical applications.” **Journal of Controlled Release**, v. 241, pp. 144-163, 2016.

BRASIL, 2019 – Ministério da Saúde – “Câncer: o que é, causas, tipos, sintomas, tratamentos, diagnóstico e prevenção”. Disponível em:< <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/cancer>>. Acesso em: maio de 2019.

BROWNE, J. E., RAMNARINE, K. V., WATSON, A. J. *et al.* “Assessment of the Acoustic Properties of Common Tissue Mimicking Test Phantoms.” **Ultrasound in Medicine and Biology**, v. 29, n. 7, pp. 1053–1060, 2003.

CABRELLI, Luciana C. *et al.* Acoustic and elastic properties of glycerol in oil-based gel phantoms. **Ultrasound in medicine & biology**, v. 43, n. 9, pp. 2086-2094, 2017.

CARNEVAROLO JR, S. V. **Ciência dos Polímeros**. São Paulo, Artliber Editora, 2004.

CARVALHO, I. M., VON KRÜGER, M. A. AND PEREIRA, W. C. A. “Caracterização de amostras à base de PVCP e cera de carnaúba para aplicação como phantoms simuladores de tecidos biológicos.” **XXIV Brazilian Congress of Biomedical Engineering**, pp. 1924-1928, 2014.

CHANG, Chunyu; ZHANG, Lina. “Cellulose-based hydrogels: present status and application prospects.” **Carbohydrate polymers**, v. 84, n. 1, pp. 40-53, 2011.

CHAPELON, J. Y. *et al.* Treatment of localised prostate cancer with transrectal high intensity focused ultrasound. **European Journal of Ultrasound**, v. 9, n. 1, pp. 31-38, 1999.

CHEN, H.; CHANG, X.; DU, D.; LI, J.; XU, H.; YANG, X. “Microemulsion-based hydrogel formulation of ibuprofen for topical delivery.” **International Journal of Pharmaceutics**, v. 315, n. 1-2, pp. 52–8, 2006.

CHEN, H.; DU, D.; MAO, C.; WAN, J.; XU, H.; YANG, X. “Hydrogel-thickened microemulsion for topical administration of drug molecule at an extremely low concentration.” **International journal of pharmaceutics**, v. 341, n. 1-2, pp. 78–84, 2007.

CIOLACU, D.; VI, Popa. “Cellulose allomorphs—overview and perspectives.” **Cellulose: structure and properties, derivatives and industrial uses**. Nova Science Publishers, Inc., United States, pp. 1-38, 2010.

CORRÊA, N. M., JÚNIOR, F. B. C., IGNÁCIO, R. F., & LEONARDI, G. “Avaliação do comportamento reológico de diferentes géis hidrofílicos.” **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 1, pp. 73-78, 2005.

COSTA, R. M. **Protocolo de Medição para Análise Qualitativa de Equipamentos de Ultrassom Fisioterapêuticos Utilizando um Corpo de Prova Termocromático**. Rio de Janeiro, RJ. Tese de Doutorado, Federal do Rio de Janeiro, UFRJ, 2015.

CULJAT, M. O., GOLDENBERG, D., TEWARI, P., SINGH, R. S. “A review of tissue substitutes for ultrasound imaging”. **Ultrasound in medicine & biology**, v. 36, n. 6, pp. 861-73, 2010.

DA SILVA, Nilton Pereira. **Estimativa do fluxo de calor em ferramentas de Brunimento: Método de Monte Carlo com Cadeia de Markov.** 2012. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

DRAGANOIU, E.; RAJABI-SIAHBOOMI, A.; TIWARI, S. “Carbomer. u: Rowe R., Sheskey P., Quinn M.” **Handbook of pharmaceutical excipients**, 2009.

EGAL, Magali; BUDTOVA, Tatiana; NAVARD, Patrick. “Structure of aqueous solutions of microcrystalline cellulose/sodium hydroxide below 0 C and the limit of cellulose dissolution.” **Biomacromolecules**, v. 8, n. 7, pp. 2282-2287, 2007.

ELLIOTT, Jeannine E. *et al.* “Structure and swelling of poly (acrylic acid) hydrogels: effect of pH, ionic strength, and dilution on the crosslinked polymer structure.” **Polymer**, v. 45, n. 5, pp. 1503-1510, 2004.

ERANKI, Avinash *et al.* “Tissue-mimicking thermochromic phantom for characterization of HIFU devices and applications.” **International Journal of Hyperthermia**, v. 36, n. 1, pp. 518-529, 2019.

ESCOBAR-CHÁVEZ, J. J.; LÓPEZ-CERVANTES, M.; NAĪK, A.; KALIA, Y. N.; QUINTANAR-GUERRERO, D.; GANEM-QUINTANAR, A. “Applications of thermo-reversible pluronic F-127 gels in pharmaceutical formulations.” **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, v. 9, n. 3, pp. 339–58, 2006.

FARIA, R. N. **Estudo de uma teoria não-linear para permeação de fluidos elásticos visando aplicações em géis poliméricos.** Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ, Rio de Janeiro, 2012.

FAZULLIN, D. D.; MAVRIN, G. V. “Effect of the pH of emulsion on ultrafiltration of oil products and nonionic surfactants.” **Petroleum Chemistry**, v. 57, n. 11, pp. 969-973, 2017.



FENG, Yue; TARABAN, Marc; YU, Y. Bruce. “The effect of ionic strength on the mechanical, structural and transport properties of peptide hydrogels.” **Soft Matter**, v. 8, n. 46, pp. 11723-11731, 2012.

FERREIRA, A. O. “Guia prático de farmácia magistral: boas práticas de manipulação. Juiz de Fora, 2000.” **Formas farmacêuticas semi-sólidas. São Paulo: ANFARMAG**, pp. 2-3, 2006.

FISH, P. J. **Physics and instrumentation of diagnostic medical ultrasound**. Chichester; New York; New York, NY, USA: Wiley; Distributed in the U.S.A., Canada, and Japan by A.R. Liss, 1990.

FLEGG, M. B. *et al.* “Rayleigh theory of ultrasound scattering applied to liquid-filled contrast nanoparticles.” **Physics in Medicine & Biology**, v. 55, n. 11, pp. 3061, 2010.

GULSEN, D.; CHAUHAN, A. “Dispersion of microemulsion drops in HEMA hydrogel: a potential ophthalmic drug delivery vehicle.” **International Journal of Pharmaceutics**, v. 292, n. 1-2, pp. 95–117, 2005.

GUTOWSKI, I. A. **The effects of pH and concentration on the rheology of Carbopol gels**. Tese de Doutorado. Science: Department of Physics, 2010.

HA, J., KIM, M., LEE, W., LEE, H., HAN, C., KOH, W. G., RYU, D. Y. Direct measurement of crosslinked surface layer in superabsorbent poly(acrylic acid), **Materials Letters**, V. 228, pp. 33-36, 2018.

HALLIDAY, D.; RESINICK, R. **Calor e a Primeira Lei da Termodinâmica**. In: **HALLIDAY, D.; RESINICK, R. Fundamentos de Física 2: Gravitação, Ondas e Termodinâmica**. Livros Técnicos e Científicos, Rio de Janeiro, 3a. ed, v. 2, 1991.

HAMZAVI, N., et al. “Nonmonotonic swelling of agarose-carbopol hybrid hydrogel: Experimental and theoretical analysis.” **Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics** 55.5, pp. 444-454, 2017.

HAHN, M. et al. “High intensity focused ultrasound (HIFU) for the treatment of symptomatic breast fibroadenoma.” **International Journal of Hyperthermia**, v. 35, n. 1, pp. 463-470, 2018.

HEDRICK, W. R., HYKES, D. L., STARCHMAN, D. E. **Ultrasound physics and instrumentation**. CV Mosby, 1995.

HELLERBACH, A., SCHUSTER, V., JANSEN, A., & SOMMER, J. “MRI phantoms—are there alternatives to agar?.” **PloS one**, v. 8, n. 8, pp. e70343, 2013.

HILL, C. R.. “Medical ultrasonics: an historical review”. **British Journal of Radiology, Institute of Cancer Research**, n. 46, pp. 899-905, 1973.

HYNYNEN, Kullervo et al. MR imaging-guided focused ultrasound surgery of fibroadenomas in the breast: a feasibility study. **Radiology**, v. 219, n. 1, pp. 176-185, 2001.

ILLING, R. O., KENNEDY, J. E., WU, F., TER HAAR, G. R., PROTHEROE, A. S., FRIEND, P. J. & MIDDLETON, M. R. “The safety and feasibility of extracorporeal high-intensity focused ultrasound (*HIFU*) for the treatment of liver and kidney tumours in a Western population.” **British Journal of Cancer**, v. 93, n. 8, pp. 890–895, 2005.

INCA, 2019 - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, MINISTÉRIO DA SAÚDE – Tratamento do câncer - Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tratamento/cirurgia>> Acesso em: maio de 2019.

IZADIFAR, Zahra; BABYN, Paul; CHAPMAN, Dean. “Mechanical and biological effects of ultrasound: A review of present knowledge.” **Ultrasound in medicine & biology**, v. 43, n. 6, pp. 1085-1104, 2017.

JAIN, Nikhil *et al.* “Graphene interconnects fully encapsulated in layered insulator hexagonal boron nitride.” **Nanotechnology**, v. 24, n. 35, pp. 355202, 2013.

JENNE, J. W.; PREUSSER, T.; GÜNTHER, M. “High-intensity focused ultrasound: Principles, therapy guidance, simulations and applications.” **Zeitschrift für Medizinische Physik**, v. 22, n. 4, pp. 311–322, 2012.

JIANQI, FEI; LIXIA, GU. “PVA/PAA thermo-crosslinking hydrogel fiber: preparation and pH-sensitive properties in electrolyte solution.” **European Polymer Journal**, v. 38, n. 8, pp. 1653-1658, 2002.

GÉLAT, Pierre; TER HAAR, Gail; SAFFARI, Nader. “Modelling of the acoustic field of a multi-element HIFU array scattered by human ribs.” **Physics in Medicine & Biology**, v. 56, n. 17, pp. 5553, 2011.

KAMATH, K. R.; PARK, K. “Biodegradable hydrogels in drug delivery.” **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 11, n. 1-2, pp. 59–84, 1993.

KATZ-HANANI, Ilana *et al.* “Age-related ultrasonic properties of breast tissue in vivo.” **Ultrasound in medicine & biology**, v. 40, n. 9, pp. 2265-2271, 2014.

KENNEDY, James E. *et al.* “Contrast-enhanced ultrasound assessment of tissue response to high-intensity focused ultrasound.” **Ultrasound in medicine & biology**, v. 30, n. 6, pp. 851-854, 2004.

KHALIL, HPS Abdul *et al.* “Production and modification of nanofibrillated cellulose using various mechanical processes: a review.” **Carbohydrate polymers**, v. 99, pp. 649-665, 2014.

KHARINE, A., MANOHAR, S., SEETON, R., KOLKMAN, R. G., BOLT, R. A., STEENBERGEN, W., & DE MUL, F. “Poly (vinyl alcohol) gels for use as tissue phantoms in photoacoustic mammography.” **Physics in Medicine & Biology**, v. 48, n. 3, pp. 357, 2003.

KINSLER, L. E., FREY, A. R. **Fundamentals of Acoustics, 4th Edition, by Lawrence E. Kinsler, Austin R. Frey, Alan B. Coppens, James V. Sander, pp. 560. ISBN 0-471-84789-5. Wiley-VCH, December 1999**, pp. 560, 1999.

KLEMM, Paula; REPERT, Karla; VISICH, Lori. “A nontraditional cancer support group. The Internet.” **Computers in nursing**, v. 16, n. 1, pp. 31-36, 1998.

KOMOIKE, Yuta; MATSUOKA, Masato. “In vitro and in vivo studies of oxidative stress responses against acrylamide toxicity in zebrafish.” **Journal of hazardous materials**, v. 365, pp. 430-439, 2019.

KUMETA, K., NAGASHIMA, I., MATSUI, S., & MIZOGUCHI, K. “Crosslinking reaction of poly (vinyl alcohol) with poly (acrylic acid)(PAA) by heat treatment: effect of neutralization of PAA.” **Journal of applied polymer science**, v. 90, n. 9, pp. 2420-2427, 2003.

KUZNETSOVA, Larisa A.; COAKLEY, W. Terence. “Applications of ultrasound streaming and radiation force in biosensors.” **Biosensors and Bioelectronics**, v. 22, n. 8, pp. 1567-1577, 2007.

LEONG, T. S. H., WOOSTER, T. J., KENTISH, S. E., ASHOKKUMAR, M. “Minimising oil droplet size using ultrasonic emulsification.” **Ultrasonics Sonochemistry**, Villeurbanne, v. 16, n. 6, pp. 721-727, 2009.

LI, F., Chen, J., Zeng, D., Wang, Q., & Zeng, T. “Measuring Temperature Rise in Phantom to Determine High Power High-Intensity Focused Ultrasound Sound Field.” **In Bioinformatics and Biomedical Engineering (iCBBE), 4th International Conference.** IEEE, pp. 1-4, 2010.

LI, Fubing *et al.* High frame rate and high line density ultrasound imaging for local pulse wave velocity estimation using motion matching: A feasibility study on vessel phantoms. **Ultrasonics**, v. 67, pp. 41-54, 2016.

LIEBERMAN, Herbert A.; RIEGER, Martin M.; BANKER, Gilbert S. “Pharmaceutical dosage forms: disperse system.” **Marcel Dekker Inc.**, New York, v. 57, pp. 157-158, 1996.

LIU, Yunbo *et al.* “High intensity focused ultrasound-induced gene activation in sublethally injured tumor cells in vitro.” **The Journal of the Acoustical Society of America**, v. 118, n. 5, pp. 3328-3336, 2005.

LOU, H., ZENG, M., HU, Q., CAI, C., LIN, X., QIU, X., & PANG, Y. “Nonionic surfactants enhanced enzymatic hydrolysis of cellulose by reducing cellulase deactivation caused by shear force and air-liquid interface.” **Bioresource technology**, v. 249, pp. 1-8, 2018.

LUBBERS J., GRAAFF, R. A simple and accurate formula for the sound velocity in water. **Ultrasound in Medicine and Biology**, v. 24, n. 7, pp. 1065–1068, 1998.

LUCAS, Elizabete F.; SOARES, Bluma G.; MONTEIRO, Elisabeth EC. **Caracterização de polímeros: determinação de peso molecular e análise térmica.** Editora E-papers, pp 366, 2001.

MADSEN, E. L., ZAGZEBSKI, J. A., BANJAVIE, R. A., “Tissue Mimicking Materials for Ultrasound Phantoms.” **Medical Physics**, v. 5, n. 5, pp. 391-394, 1978.

MADSEN, E. L, ZAGZEBSKI, J. A., BANJAVIE, R. A. “Ultrasonically tissue-mimicking liver including the frequency dependence of backscatter.” **Medical Physics**, v.9, n. 5, pp. 703-10, 1982.

MANEAS, Efthymios *et al.* “Gel wax-based tissue-mimicking phantoms for multispectral photoacoustic imaging”. **Biomedical optics express**, v. 9, n. 3, pp. 1151-1163, 2018.

MARTIN, Roy W. *et al.* Hemostasis of punctured vessels using Doppler-guided high-intensity ultrasound. **Ultrasound in medicine & biology**, v. 25, n. 6, pp. 985-990, 1999.

MAST, Douglas T. “Empirical relationships between acoustic parameters in human soft tissues”. **Acoustics Society of America. Acoustics Research Letters Online**, v.1, n. 2, pp. 3742, 2000.

McDICKEN, W.N., “Diagnostic Ultrasonics – Principles and use of instruments, 2 ed., New York: John Wiley & Sons, P.381, 1981.MERCKEL, L. G. *et al.* MR-Guided High Intensity Focused Ultrasound Ablation of Breast Cancer with a Dedicated Breast Platform.” **CardioVascular and Interventional Radiology**, v. 36, n. 2, pp. 292–301, 2013.

MEKA, V. S., *et al.* **A comprehensive review on polyelectrolyte complexes.** Drug discovery today, 2017.

MOSTOFIAN, Barmak. **The Dissolution of Cellulose in Ionic Liquids-A Molecular Dynamics Study.** 2014.

MUNDY, Anthony R. *et al.* (Ed.). **The scientific basis of urology.** CRC Press, 2010.

NAVARRA, Michele *et al.* “Citrus bergamia essential oil: from basic research to clinical application.” **Frontiers in pharmacology**, v. 6, pp. 36, 2015.

NGUYEN, M. M., ZHOU, S., ROBERT, J. L., SHAMDASANI, V., XIE, H. “Development of Oil-in-Gelatin Phantoms for Viscoelasticity Measurement in Ultrasound Shear Wave Elastography.” **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 40, n. 1, pp. 168-176, 2014.

OJINAKA, C. M. *et al.* “Formulation of best-fit hydrophile/lipophile balance-dielectric permittivity demulsifiers for treatment of crude oil emulsions.” **Egyptian Journal of Petroleum**, v. 25, n. 4, pp. 565-574, 2016.

OLIVEIRA, J. S.; AGUIAR, T. A.; MEZADRI, H.; HENRIQUE, O. D. “Attainment of hydrogel-thickened nanoemulsions with tea tree oil (*Melaleuca alternifolia*) and retinyl palmitate.” **Journal of Biotechnology**, v. 10, n. 60, pp. 13014– 13018, 2011.

Organização Mundial da Saúde – “Cancer” – Disponível em: <<https://www.who.int/cancer/treatment/en/>>. Acesso em: maio de 2019.

PAWLAK, Andrzej; GALESKI, Andrzej; ROZANSKI, Artur. “Cavitation during deformation of semicrystalline polymers.” **Progress in polymer science**, v. 39, n. 5, pp. 921-958, 2014.

PEPPAS, NIKOLAOS A.; KEYS, KELLEY BRITTON; ANDREOPOULOS, FOTIOS M. “Poly (ethylene glycol) star polymer hydrogels.” **Macromolecules**, v. 31, n. 23, pp. 8149-8156, 1998.

PEREIRA, G. G. **Obtenção de nanoemulsões O/A à base de óleo de semente de uva e oliva aditivadas de metoxicinamato de octila e estudo do potencial antioxidante e fotoprotetor das emulsões.** Dissertação de Mestrado. Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, 2008.

PORRAS, M., SOLANS, C., GONZALEZ, C., MARTÍNEZ, A., GUINART, A., GUTIERREZ, J. M. “Studies of formation of w/o nano-emulsions.” **Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects**, Barcelona, v. 249, pp. 115–118, 2005.

PRENTICE, WILLIAN E. **Modalidades terapêuticas para Fisioterapeutas**. 2. ed. São Paulo: Artmed, cap. 10, pp. 245-279, 2004.

PROKOP, A. F., VAEZY, S., NOBLE, M. L., KACZOWSKI, P. J. “Polyacrilamida Gel as an Acoustic Coupling Medium for Focused Ultrasound Therapy.” **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 29, n. 9, pp. 1351-1358, 2003.

RAYLEIGH, Lord. XLII. “On the scattering of light by a cloud of similar small particles of any shape and oriented at random.” **The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science**, v. 35, n. 209, pp. 373-381, 1871.

RAJAGOPAL, S.; SADHOO, N.; ZEQRIRI, B. “Reference characterisation of sound speed and attenuation of the IEC agar-based tissue-mimicking material up to a frequency of 60 MHz.” **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 41, n. 1, pp. 317-333, 2015.

ROSIK, Janusz M.; YOSHII, Fumio. “Hydrogels and their medical applications.” **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms**, v. 151, n. 1-4, pp. 56-64, 1999.

ROVE, K. O.; SULLIVAN, K. F.; CRAWFORD, E. D. “High-intensity Focused Ultrasound: Ready for Primetime.” **Urologic Clinics of North America**, v. 37, n. 1, pp. 27–35, 2010.

ROYER, S. J.; FERRÓN, S.; WILSON, S. T.; KARL, D. M. “Production of methane and ethylene from plastic in the environment.” **PLoS ONE**, v. 13, n. 8, 2018.

SABALE, V.; VORA, S. “Formulation and evaluation of microemulsion-based hydrogel for topical delivery.” **International Journal of Pharmaceutical Investigation**, v. 2, n. 3, pp. 140–9, 2012.

SANNINO, Alessandro; DEMITRI, Christian; MADAGHIELE, Marta. “Biodegradable cellulose-based hydrogels: design and applications.” **Materials**, v. 2, n. 2, pp. 353-373, 2009.



SHAPIRO, Y. E. “Structure and dynamics of hydrogels and organogels: An NMR spectroscopy approach.” **Progress in Polymer Science**, v. 36, n. 9, pp. 1184–1253, 2011.

SARVAZYAN, Armen. “Diversity of biomedical applications of acoustic radiation force.” **Ultrasonics**, v. 50, n. 2, pp. 230-234, 2010.

SARVAZYAN, Armen P.; RUDENKO, Oleg V.; NYBORG, Wesley L. “Biomedical applications of radiation force of ultrasound: historical roots and physical basis.” **Ultrasound in medicine & biology**, v. 36, n. 9, pp. 1379-1394, 2010.

SHAW, Adam. “A buoyancy method for the measurement of total ultrasound power generated by HIFU transducers.” **Ultrasound in medicine & biology**, v. 34, n. 8, pp. 1327-1342, 2008.

SHEN, Xiaoping *et al.* “Hydrogels based on cellulose and chitin: fabrication, properties, and applications.” **Green Chemistry**, v. 18, n. 1, pp. 53-75, 2016.

SILVA, Dilleys Ferreira da. **Alternativas para otimização da ação fotodinâmica no tratamento de câncer superficial**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

SONNEVILLE-AUBRUN, O.; SIMONNET, J. T.; L'ALLORET, F. “Nanoemulsions a new vehicle for skincare products.” **Advances in Colloid and Interface Science**, Oxford, v. 108-109, pp. 145-149, 2004.

SOLANS, C., IZQUIERDO, P., NOLLA, J., AZEMAR, N., GARCIA-CELMA, M. J. “Nano-emulsions.” **Current Opinion in Colloid & Interface Science**, Barcelona, v. 10, pp. 102 – 110, 2005.

STANG, M., KARBSTEIN, H., SCHUBER, H. “Adsorption kinetics of emulsifiers at oil—water interfaces and their effect on mechanical emulsification.” **Chemical Engineering and Processing: Process Intensification**, Karlsruhe, v. 33, n. 5, pp. 307- 311, 1995.

SUN, M. K., SHIEH, J., LO, C. W., CHEN, C. S., CHEN, B. T., HUANG, C. W., CHEN, W. S. “Reusable tissue-mimicking hydrogel *phantoms* for focused ultrasound ablation.” **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 23, pp. 399-405, 2015.

SZABO, Thomas L. **Diagnostic ultrasound imaging: inside out**. Academic Press, 2004.

TADROS, T., IZQUIERDO, P., ESQUENA, J., SOLANS, C. “Formation and stability of nano-emulsions.” **Advances in Colloid and Interface Science**, Barcelona, v. 108 – 109, pp. 303–318, 2004.

TAN, Zhengchu *et al.* “Composite hydrogel: A high fidelity soft tissue mimic for surgery.” **Materials & Design**, v. 160, pp. 886-894, 2018.

TANAKA, YOSHIMI; GONG, JAIN PING; OSADA, YOSHIHITO. “Novel hydrogels with excellent mechanical performance.” **Progress in Polymer Science**, v. 30, n. 1, pp. 1-9, 2005.

TER HAAR, G. “Basic physics of therapeutic ultrasound.”, **Physiotherapy**, v. 73, n. 3, pp. 110-113, 1987.

TER HAAR, Gail; COUSSIOS, Constantin. High intensity focused ultrasound: physical principles and devices. **International journal of hyperthermia**, v. 23, n. 2, pp. 89-104, 2007.

TER HAAR, Gail. “HIFU tissue ablation: concept and devices.” In: **Therapeutic Ultrasound**. Springer, Cham, pp. 3-20, 2016.

THOMPSON, Judith E.; DAVIDOW, Lawrence W. **A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos**. Artmed Editora, 2016.

TIAGO, Marcelo Moreira. **Desenvolvimento de uma célula para medição de propriedades de líquidos por ultrassom com manipulação de amostras através de cubetas**. Tese de Doutorado. Universidade Estadual Paulista, São Paulo, 2019.

TRACHE, Djalal *et al.* Microcrystalline cellulose: Isolation, characterization and bio-composites application—A review. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 93, pp. 789-804, 2016.

ULLAH, F., OTHMAN, M. B. H., JAVED, F., AHMAD, Z., AKIL, H. “Classification, processing and application of hydrogels: A review.” **Materials Science and Engineering: C**, v. 57, pp. 414-433, 2015.

USÓN, M., GARCIA, M.J., SOLANS, C. “Formation of water-in-oil (W/O) nanoemulsions in a water/mixed non-ionic surfactant/oil systems prepared by a lowenergy emulsification method.” **Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects**, Barcelona, v. 250, pp. 415–421, 2004.

VEYRIES, M. L.; COUARRAZE, G.; GEIGER, S.; AGNELY, F.; MASSIAS, L.; KUNZLI, B.; FAURISSON, F.; ROUVEIX, B. “Controlled release of vancomycin from poloxamer 407 gels.” **International Journal of Pharmaceutics**, v. 192, n. 2, pp. 183–93, 1999.

VIEIRA, Silvio Leão. **Desenvolvimento de um phantom para treinamento de biópsia de mama guiada por ultrassom**. Dissertação de Mestrado, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, 2005.

VILLAMIEL, Mar; DE JONG, Peter. “Influence of high-intensity ultrasound and heat treatment in continuous flow on fat, proteins, and native enzymes of milk.” **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 48, n. 2, pp. 472-478, 2000.

VYAS, Nina *et al.* “Which Parameters Affect Biofilm Removal with Acoustic Cavitation? A Review.” **Ultrasound in medicine & biology**, 2019.

WANG, ZIJIE; LEHTINEN, MORGAN; LIU, GUOJUN. “Universal Janus Filters for the Rapid Separation of Oil from Emulsions Stabilized by Ionic or Nonionic Surfactants.” **Angewandte Chemie**, v. 129, n. 42, pp. 13072-13077, 2017.

WELLS, P. N. T. “Ultrasonics in medicine and biology.” **Physics in Medicine and Biology**, v. 22, n. 4, pp. 629-669, 1977.

WU J., WEI Y., LIN J., LIN S. “Study on starch-graft-acrylamide/mineral powder superabsorbent composite.” **Polymer**, v.44, n. 21, pp.6513-6520, 2003.

WU, Feng *et al.* “Extracorporeal focused ultrasound surgery for treatment of human solid carcinomas: early Chinese clinical experience.” **Ultrasound in medicine & biology**, v. 30, n. 2, pp. 245-260, 2004.

WU, D., BINKS, B. P., & HONCIUC, A. “Modeling the Interfacial Energy of Surfactant-Free Amphiphilic Janus Nanoparticles from Phase Inversion in Pickering Emulsions.” **Langmuir**, v. 34, n. 3, pp. 1225-1233, 2018.

WULFF-PÉREZ, M., TORCELLO-GÓMEZ, A., GÁLVEZ-RUÍZ, M. J., MARTÍNRODRÍGUEZ, A. “Stability of emulsions for parenteral feeding: Preparation and characterization of o/w nanoemulsions with natural oils and Pluronic f68 as surfactant.” **Food Hydrocolloids**, Granada, v. 23, pp. 1096–1102, 2008.

XU, L.; PAN, J.; CHEN, Q.; YU, Q.; CHEN, H.; XU, H.; QIU, Y.; YANG, X. “In vivo evaluation of the safety of triptolide-loaded hydrogel-thickened microemulsion.” **Food and Chemical Toxicology**, v. 46, n. 12, pp. 3792–9, 2008.

YAN, D., LOU, Y., HAN, Y., WICKRAMARATNE, M. N., DAI, H., WANG, X. “Controllable synthesis of poly(acrylic acid)-stabilized nano-hydroxyapatite suspension by an ultrasound-assisted precipitation method.” **Materials Letters**, v. 227, pp. 9-12, 2018.

YARMOHAMMADI, Hooman. “Ablative Techniques for Painful Metastasis (Radiofrequency ablation, Microwave ablation, Cryoablation, Chemical ablation, and HIFU).” In: **Essentials of Interventional Cancer Pain Management**. Springer, Cham, 2019. pp. 307-317.

YOUNG, F. Ronald. **Cavitation**. World Scientific, 1999.

YU, T.; LUO, J. “Adverse Events of Extracorporeal Ultrasound-Guided High Intensity Focused Ultrasound Therapy.” **Plos one**, v. 6, n. 12, pp. e26110, 2011.

ZANIN, S. M. W, MIGUEL, M. D, C. IMELLI, M. C, OLIVEIRA, A. B. “Hydrophilelipophile balance (HLB) determination of vegetable oil family”. **Visão acadêmica**, Curitiba, v. 3, pp. 3-8, 2002.

ZHAO, X.; XU, J.; ZHENG, L.; LI. “Preparation of temperature-sensitive microemulsion-based gels formed from a triblock copolymer.” **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 307, n. 13, pp. 100–107, 2007.

ZHU, W.; GUO, C.; YU, A.; GAO, Y.; CAO, F.; ZHAI, G. “Microemulsion-based hydrogel formulation of penciclovir for topical delivery.” **International Journal of Pharmaceutics**, v. 378, n. 1-2, pp. 152–8, 2009.

ZELL, K., SPERL, J. I., VOGEL, M. W. e HAISCH, C. “Acoustical properties of selected tissue phantom materials for ultrasound imaging.” **Physics in Medicine and Biology**, v. 52, pp. N475-N484, 2007.

ZUPANC, Mojca *et al.* “Effects of cavitation on different microorganisms: The current understanding of the mechanisms taking place behind the phenomenon. A review and proposals for further research.” **Ultrasonics Sonochemistry**, 2019.

# Apêndice

## A1. Propriedades acústicas da solução aquosa e do hidrogel 0,5% m/v de Carbopol.

Além dos valores de velocidade de propagação e coeficiente de atenuação, foram obtidos os valores de impedância e compressibilidade, em função da frequência do transdutor, e as Tabela A1.1 e A1.2 mostram os valores das propriedades acústicas medidas para a solução aquosa de 0,5% m/v Carbopol e para os hidrogéis 0,5% m/v de Carbopol.

**Tabela A1.1.** Valores das propriedades acústicas da solução aquosa de 0,5% m/v Carbopol em função da frequência do transdutor (24° a 27 °C).

Frequência (MHz)	Velocidade (m s <sup>-1</sup> )	Coefficiente de Atenuação (dB cm <sup>-1</sup> )	Impedância 10 <sup>6</sup> (kg m <sup>-2</sup> s <sup>-1</sup> )	Compressibilidade 10 <sup>-12</sup> (m kg <sup>-1</sup> s <sup>2</sup> )
1,0	1507,58±0,00	0,00±0,00	1,610±0,004	412,26±1,02
2,25	1508,24±0,17	0,12±0,03	1,609±0,003	411,89±0,92
5,0	1508,07±0,52	0,11±0,04	1,609±0,003	411,98±0,97
7,5	1508,16±0,61	0,11±0,02	1,609±0,003	411,93±0,98

\* Densidade solução aquosa 0,5% m/v de Carbopol = 1067 kg m<sup>-3</sup>

**Tabela A1.2.** Valores das propriedades acústicas do hidrogel 0,5% m/v de Carbopol em função da frequência do transdutor (24° a 27 °C).

Frequência (MHz)	Velocidade (m s <sup>-1</sup> )	Coefficiente de Atenuação (dB cm <sup>-1</sup> )	Impedância 10 <sup>6</sup> (kg m <sup>-2</sup> s <sup>-1</sup> )	Compressibilidade 10 <sup>-12</sup> (m kg <sup>-1</sup> s <sup>2</sup> )
1,0	1510,39±0,80	0,06±0,05	1,633±0,001	405,31±0,62
2,25	1511,64±0,73	0,13±0,02	1,634±0,001	404,65±0,57
5,0	1510,49±0,08	0,14±0,05	1,633±0,001	405,26±0,71
7,5	1511,77±0,16	0,21±0,01	1,634±0,002	404,62±0,15

\* Densidade do hidrogel 0,5% m/v de Carbopol = 1081,5 kg m<sup>-3</sup>

Comparando os valores das propriedades acústicas da solução e do hidrogel 0,5% m/v de Carbopol, observou-se que a impedância acústica não sofreu alterações com aumento da frequência e os valores encontram-se dentro da faixa de interesse para o estudo. No que se refere aos valores de compressibilidade volumétrica, notou-se uma discreta alteração nos valores da amostra de gel, conforme o aumento da frequência, porém estes valores são compatíveis com os descritos na literatura para os tecidos biológicos.

## **A2. Propriedades acústicas do hidrogel 0,5% m/v de Carbopol comparando dois métodos de adição de celulose 1% m/v.**

A comparação da incorporação de 1% m/v de celulose direto no hidrogel base já pronto, com a dispersão de 1% m/v de celulose na solução de NaOH a ser usada na gelificação da solução 0,5% m/v de carbopol é vista nas Tabelas A2.1 e Tabela A2.2.

**Tabela A2.1.** Valores das propriedades acústicas do hidrogel formado pela adição de 1% m/v de celulose ao gel 0,5 % m/v de Carbopol já gelificado (24° a 27 °C).

Frequência (MHz)	Velocidade (m s <sup>-1</sup> )	Coefficiente de Atenuação (dB cm <sup>-1</sup> )
1,0	1515,89±0,05	0,69±0,02
2,25	1516,45±0,75	0,54±0,02
5,0	1515,89±0,05	0,98±0,03
7,5	1515,05±0,50	2,68±0,05

**Tabela A2.2.** Valores das propriedades acústicas do hidrogel formado pela dispersão de 1 % m/v de celulose na solução de NaOH usada na gelificação da solução 0,5% m/v de carbopol (24° a 27 °C).

Frequência (MHz)	Velocidade (m s <sup>-1</sup> )	Coefficiente de Atenuação (dB cm <sup>-1</sup> )
1,0	1501,73±0,00	0,07±0,02
2,25	1502,54±1,16	0,11±0,02
5,0	1504,08±0,73	0,13±0,01
7,5	1504,35±0,36	0,99±0,01



### A3. Propriedades acústicas do hidrogel 0,5% m/v de Carbopol variando a adição de celulose 0,25%, 0,5%, 1% m/v e 3% m/v adicionada a solução de NaOH.

A comparação entre as Tabelas A3.1, A3.2 e A3.3, reúnem os valores das propriedades acústicas dos hidrogéis 0,25%, 0,5% e 1% m/v de celulose, respectivamente. No entanto, a Tabela A3.4, traz as propriedades do hidrogel contendo 3% m/v de celulose.

**Tabela A3.1.** Valores das propriedades acústicas do hidrogel de Carbopol 0,5% m/v e adição de 0,25% m/v de celulose em função da frequência do transdutor (24° a 27 °C).

Frequência (MHz)	Velocidade (m s <sup>-1</sup> )	Coefficiente de Atenuação (dB cm <sup>-1</sup> )	Impedância 10 <sup>6</sup> (kg m <sup>-2</sup> s <sup>-1</sup> )	Compressibilidade 10 <sup>-12</sup> (m kg <sup>-1</sup> s <sup>2</sup> )
1,0	1507,21±0,00	-0,01±0,02	1,582±0,000	419,30±0,00
2,25	1505,89±0,73	0,05±0,02	1,581±0,000	420,03±0,41
5,0	1505,56±0,52	0,18±0,00	1,581±0,000	420,22±0,00
7,5	1505,89±0,61	0,33±0,02	1,581±0,000	420,03±0,41

\* Densidade gel de Carbopol com adição de 0,25% de celulose = 1049,85 kg m<sup>-3</sup>

**Tabela A3.2.** Valores das propriedades acústicas do hidrogel de Carbopol 0,5% m/v e adição de 0,5% m/v de celulose em função da frequência do transdutor (24° a 27 °C).

Frequência (MHz)	Velocidade (m s <sup>-1</sup> )	Coefficiente de Atenuação (dB cm <sup>-1</sup> )	Impedância 10 <sup>6</sup> (kg m <sup>-2</sup> s <sup>-1</sup> )	Compressibilidade 10 <sup>-12</sup> (m kg <sup>-1</sup> s <sup>2</sup> )
1,0	1509,88±1,82	-0,01±0,02	1,615±0,002	415,90±4,49
2,25	1508,55±0,91	0,06±0,02	1,614±0,001	410,62±0,41
5,0	1509,71±0,37	0,06±0,02	1,615±0,001	409,99±0,201
7,5	1508,55±0,909	0,42±0,01	1,613±0,001	410,62±0,493

\* Densidade gel de Carbopol com adição de 0,5% de celulose = 1070,13 kg m<sup>-3</sup>

**Tabela A3.3.** Valores das propriedades acústicas do hidrogel de Carbopol 0,5% m/v e adição de 1% m/v de celulose em função da frequência do transdutor (24° a 27 °C).

Frequência (MHz)	Velocidade (m s <sup>-1</sup> )	Coefficiente de Atenuação (dB cm <sup>-1</sup> )	Impedância 10 <sup>6</sup> (kg m <sup>-2</sup> s <sup>-1</sup> )	Compressibilidade 10 <sup>-12</sup> (m kg <sup>-1</sup> s <sup>2</sup> )
1,0	1501,73±0,00	0,07±0,02	1,648±0,000	404,00±0,00
2,25	1502,54±1,16	0,11±0,02	1,649±0,002	403,65±0,79
5,0	1504,08±0,73	0,13±0,01	1,651±0,000	402,42±0,00
7,5	1504,35±0,36	0,99±0,01	1,651±0,000	402,59±0,19

\* Densidade gel de Carbopol com adição de 1% de celulose = 1097,57 kg m<sup>-3</sup>

**Tabela A3.4.** Valores das propriedades acústicas do hidrogel de Carbopol 0,5% m/v e adição de 3% m/v de celulose em função da frequência do transdutor (24° a 27 °C).

Frequência (MHz)	Velocidade (m s <sup>-1</sup> )	Coefficiente de Atenuação (dB cm <sup>-1</sup> )	Impedância 10 <sup>6</sup> (kg m <sup>-2</sup> s <sup>-1</sup> )	Compressibilidade 10 <sup>-12</sup> (m kg <sup>-1</sup> s <sup>2</sup> )
1,0	1511,46±1,48	0,11±0,02	1,695±0,000	390,33±0,77
2,25	1512,45±0,74	0,25±0,01	1,693±0,001	391,19±1,15
5,0	1513,78±0,01	0,48±0,01	1,697±0,000	389,13±0,00
7,5	1514,11±0,61	3,35±0,02	1,697±0,000	388,96±0,38

\* Densidade gel de Carbopol com adição de 3% de celulose = 1121,43 kg m<sup>-3</sup>

#### **A4. Propriedades térmicas do hidrogel 0,5% m/v de Carbopol puro e hidrogel com adição de celulose 3% m/v.**

A Tabela A4.1 compara a difusividade térmica destes materiais, enquanto a Tabela A4.2 compara a condutividade e pode ser observado que todos os valores estão bastante próximos.

**Tabela A4.1.** Resultados para difusividade térmica do hidrogel de 0,5% m/v Carbopol hidrogel de Carbopol com adição de celulose 3% m/v.

Temperatura (°C)	Difusividade Térmica ( $\text{mm}^2 \text{s}^{-1}$ )	
	Hidrogel de 0,5% m/v Carbopol	Hidrogel 3% m/v de celulose
25	0,148±0,009	0,162±0,006
35	0,163±0,000	0,165±0,003
45	0,161±0,003	0,177±0,010
55	0,162±0,009	0,172±0,009
65	0,165±0,006	0,149±0,029
75	0,166±0,011	0,153±0,010
85	0,155±0,015	0,155±0,010

**Tabela 4.2.** Resultados para condutividade térmica do hidrogel de 0,5% m/v Carbopol e hidrogel de Carbopol com 3% m/v de celulose.

Temperatura (°C)	Condutividade Térmica ( $\text{W m}^{-1} \text{K}^{-1}$ )	
	Hidrogel 0,5% m/v Carbopol	Hidrogel 3% m/v Celulose
25	0,631±0,037	0,682±0,024
35	0,696±0,002	0,703±0,013
45	0,688±0,011	0,752±0,044
55	0,695±0,039	0,742±0,039
65	0,711±0,024	0,641±0,125
75	0,718±0,047	0,668±0,043
85	0,672±0,063	0,670±0,047

## **A5. Propriedades acústicas dos hidrogéis macro e nanoemulsionado.**

As propriedades acústicas do hidrogel macroemulsionado foram analisadas e se encontram na Tabela A5.1.

**Tabela A5.1.** Valores das propriedades acústicas do hidrogel 0,5% m/v de Carbopol macroemulsionado com 5% m/v óleo de rícino em função da frequência (24° a 27 °C).

Frequência (MHz)	Velocidade (m s <sup>-1</sup> )	Coefficiente de Atenuação (dB cm <sup>-1</sup> )	Impedância 10 <sup>6</sup> (kg m <sup>-2</sup> s <sup>-1</sup> )	Compressibilidade 10 <sup>-12</sup> (m kg <sup>-1</sup> s <sup>2</sup> )
1,0	1526,41±1,85	0,07±0,02	1,542±0,003	424,25±1,03
2,25	1525,05±0,01	0,08±0,01	1,540±0,001	425,00±0,01
5,0	1526,74±0,01	0,46±0,03	1,544±0,001	424,06±0,01
7,5	1524,54±2,57	1,38±0,02	1,541±0,004	425,28±1,44

\* Densidade gel de Carbopol Macroemulsionado = 1011,67 kg m<sup>-3</sup>

As propriedades acústicas do hidrogel nanoemulsionado foram medidas e são mostradas na Tabela A5.2.

**Tabela A5.2.** Valores das propriedades acústicas do hidrogel nanoemulsionado 0,5% m/v de Carbopol e óleo de rícino 5% m/v em função da frequência do transdutor (24° a 27 °C).

Frequência (MHz)	Velocidade (m s <sup>-1</sup> )	Coefficiente de Atenuação (dB cm <sup>-1</sup> )	Impedância 10 <sup>6</sup> (kg m <sup>-2</sup> s <sup>-1</sup> )	Compressibilidade 10 <sup>-12</sup> (m kg <sup>-1</sup> s <sup>2</sup> )
1,0	1525,45±0,86	0,30±0,02	1,659±0,000	395,83±0,44
2,25	1518,41±0,01	0,37±0,02	1,648±0,000	399,52±0,01
5,0	1513,81±0,44	0,71±0,03	1,643±0,000	401,95±0,232
7,5	1513,39±0,01	1,10±0,03	1,643±0,000	402,17±0,00

\* Densidade gel de Carbopol Nanoemulsionado = 1085,64 kg m<sup>-3</sup>

## A6. Propriedades térmicas dos hidrogéis macro e nanoemulsionado.

A Tabela A6.1 reúne os valores encontrados para a difusividade e a Tabela A6.2 mostra os valores de condutividade térmica dos hidrogéis macro e nano emulsionados.

**Tabela A6.1.** Valores obtidos para difusividade térmica do hidrogel de 0,5% m/v Carbopol e dos hidrogéis macro e nanoemulsionados com 5% m/v de óleo de rícino.

Temperatura (°C)	Difusividade Térmica (mm <sup>2</sup> s <sup>-1</sup> )		
	Hidrogel 0,5% m/v Carbopol	Hidrogel macroemulsionado	Hidrogel nanoemulsionado
25	0,148±0,009	0,173±0,000	0,165±0,000
35	0,163±0,000	0,199±0,008	0,159±0,001
45	0,161±0,003	0,197±0,006	0,161±0,001
55	0,162±0,009	0,203±0,001	0,157±0,002
65	0,165±0,006	0,195±0,003	0,158±0,000
75	0,166±0,011	0,207±0,014	0,157±0,001
85	0,155±0,015	0,192±0,023	0,159±0,004

**Tabela A6.2.** Resultados para condutividade térmica hidrogel de 0,5% m/v Carbopol e dos hidrogéis macro e nanoemulsionados com 5% m/v de óleo de rícino.

Temperatura (°C)	Condutividade Térmica (W m <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> )		
	Hidrogel 0,5% m/v Carbopol	Hidrogel macroemulsionado	Hidrogel nanoemulsionado
25	0,631±0,037	0,651±0,000	0,661±0,002
35	0,696±0,002	0,750±0,031	0,637±0,003
45	0,688±0,011	0,744±0,023	0,648±0,006
55	0,695±0,039	0,765±0,037	0,631±0,008
65	0,711±0,024	0,737±0,013	0,634±0,002
75	0,718±0,047	0,781±0,052	0,632±0,003
85	0,672±0,063	0,724±0,088	0,639±0,016