



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Influência do ultrassom de baixa frequência na penetração cutânea
de formulações de zinco ftalocianina e seu potencial para a terapia
sonodinâmica de tumores cutâneos**

Yugo Araújo Martins

**Ribeirão Preto
2019**

YUGO ARAÚJO MARTINS

**Influência do ultrassom de baixa frequência na penetração cutânea de
formulações de zinco ftalocianina e seu potencial para a terapia sonodinâmica de
tumores cutâneos**

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas da Faculdade de Ciências
Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP para
obtenção do Título de Mestre em Ciências

Área de Concentração: Medicamentos e
Cosméticos

Orientador:

Prof. Dra. Renata Fonseca Vianna Lopez

Versão corrigida da Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas em 10/09/2019. A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP.

Ribeirão Preto
2019

RESUMO

MARTINS, Y.A. Influência do ultrassom de baixa frequência na penetração cutânea de formulações de zinco ftalocianina e seu potencial para a terapia sonodinâmica de tumores cutâneos. 2019. 168 F. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

Introdução: A terapia sonodinâmica (TSD) é uma nova modalidade terapêutica que envolve o ultrassom e um agente sonossensibilizante para o tratamento não invasivo do câncer de pele. Através de mecanismos dependentes da cavitação acústica, ainda não totalmente esclarecidos, a TSD resulta na morte celular. O objetivo desse trabalho foi avaliar a influência do ultrassom de baixa frequência (LFU) na penetração cutânea de um agente sonossensibilizante modelo, a zinco ftalocianina (ZnF), e na geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) e radicais livres importantes para a eficácia da TSD. O domínio do sistema carreador da ZnF nas respostas decorrentes da aplicação do LFU também foi investigado. **Métodos:** Micelas, como sistemas carreadores da ZnF, à base de 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina conjugado ao polietilenoglicol 2000 (DSPE-PEG) foram obtidas após a determinação de sua concentração micelar crítica (CMC) pelo método do pireno. As micelas de ZnF foram preparadas pelo método de hidratação do filme lipídico, otimizadas pelo delineamento experimental de Box-Behnken (BBD) e caracterizadas físico-química e morfológicamente. A atividade cavitacional dos meios de acoplamientos usados nos experimentos de penetração *in vitro* foi estimada usando o método do dosímetro de KI. Estudos de penetração cutânea passiva e sob influência do LFU no protocolo de pré-tratamento e tratamento simultâneo foram realizados e a distribuição da ZnF nas diferentes camadas da pele foi quantitativamente monitorada e qualitativamente demonstrada por microscopia confocal. No pré-tratamento, usou-se como meio de acoplamento gel de hidroxietilcelulose (HEC). Para investigar o efeito da formulação, após esse tratamento e no tratamento simultâneo a pele foi tratada com as micelas contendo ZnF e com emulsões de composição semelhante. Os parâmetros de aplicação do LFU foram 20 KHz, a 10 W/cm² e ciclo de trabalho de 5 s ligado e 5 s desligado. A pele foi irradiada até atingir a resistividade de 1 kΩ.cm². A geração de radicais hidroxila, oxigênio singuleto e lipoperoxidação lipídica da pele produzidas pelo LFU na presença da ZnF também foi avaliada. **Resultados:** A CMC do DSPE-PEG em solução tampão HEPES 20 mmol/L (pH 7,4) foi de 2×10^{-5} mol/L. As micelas contendo ZnF apresentaram tamanho de partícula, índice de polidispersão (Pdl), potencial zeta e concentração de ZnF de 138 ± 10 nm, $0,25 \pm 0,01$, -27 ± 1 mV e 13 ± 2 µg/mL, respectivamente e com morfologia esférica. O gel de HEC e as micelas brancas usadas como meio de acoplamento aumentaram 2,6 e 1,8 vezes, respectivamente, a atividade cavitacional do LFU em relação a solução aquosa. A quantidade de ZnF recuperada da derme após 6 h de permeações passiva foi aproximadamente 4 vezes maior quando a emulsão foi utilizada como carreador em relação a micela. No pré-tratamento e tratamento simultâneo com LFU, no entanto, as micelas aumentaram, respectivamente, 21 e 7 vezes mais a penetração da ZnF do que a emulsão. O tratamento simultâneo da pele com LFU e as micelas contendo ZnF resultou na maior quantidade e distribuição homogênea da ZnF em todas as camadas da pele. A irradiação do LFU aumentou em mais de 26 vezes a oxidação dos íons iodeto pelos radicais hidroxila gerados pelo LFU em comparação ao controle e a irradiação do LFU na pele, submetida a permeação passiva com as micelas contendo ZnF por 6 h, dobrou a peroxidação lipídica, indicando o potencial do LFU em produzir espécies reativas de oxigênio (ROS) e radicais livres na TSD. **Conclusão:** O potencial do LFU associado a micelas contendo ZnF em promover a penetração cutânea da ZnF e gerar ROS e radicais livres para a TSD de tumores cutâneos foi demonstrado.

Palavras chaves: Micelas poliméricas; Zinco ftalocianina; Ultrassom de baixa frequência; Terapia sonodinâmica

ABSTRACT

MARTINS, Y.A. **Influence of the low-frequency ultrasound on the skin penetration of zinc phthalocyanine formulations and its potential for the sonodynamic therapy of skin tumors.** 2019. 168 F. Dissertation (Master's degree). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

Introduction: Sonodynamic therapy (TSD) is a new therapeutic modality for the noninvasive treatment of skin cancer based on the association of ultrasound and sonosensitizing agents. TSD results in cell death through acoustic cavitation-dependent mechanisms, which are not yet fully understood. This study aimed to evaluate the influence of the low-frequency ultrasound (LFU) on the skin penetration of a model sonosensitizing agent, zinc phthalocyanine (ZnF) and on the generation of oxygen reactive species (ROS) and free radicals, which are important for the TSD efficacy. The characteristics of the ZnF carrier systems in the LFU-mediated penetration were also investigated. **Methods:** Micelles of ZnF based on polyethylene glycol 2000-conjugated 1,2-distearyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine (DSPE-PEG) were obtained after determining the critical micellar concentration (CMC) of DSPE-PEG by the method of pyrene. Micelles of ZnF were prepared by hydration method of the lipid film, optimized by the Box-Behnken experimental design and physicochemical and morphologically characterized. The cavitation activity of the coupling media used in the *in vitro* penetration experiments was estimated using the KI dosimeter method. Studies of passive penetration in porcine skin under the influence of LFU in the pre-treatment and simultaneous protocols were carried out, and the distribution of ZnF in the different layers of the skin was quantitatively monitored and qualitatively demonstrated by confocal microscopy. In the pre-treatment, hydrogel of hydroxyethylcellulose (HEC) was used as coupling medium. After pre-treatment and simultaneous protocols, the micelles and the emulsion containing ZnF were put in contact with the LFU-treated skin in order to investigate the effect of the characteristics of the formulations on the drug penetration. The LFU parameters used in the experiments were 20 kHz, 10 W/cm² in the pulsatile mode set in 5 s on and 5 s off. The skin was irradiated until the resistivity of the stratum corneum reached 1 kΩ.cm². The generation of hydroxyl radicals, singlet oxygen and lipid peroxidation by the LFU in the presence of ZnF was also evaluated. **Results:** The CMC value of the DSPE-PEG in 20-mmol/L HEPES buffer solution (pH 7,4) was $2,0 \times 10^{-5}$ mol/L. The micelles of ZnF showed particle size, polydispersion index (Pdi), zeta potential and ZnF concentration of 138±10 nm, 0,25±0,01, -27±1 mV e 13±2 µg/mL, respectively, and spherical shape. The hydrogel of HEC and the blank micelles used as coupling media increased the cavitation activity by 2.6 and 1.8-fold, respectively, in comparison to the aqueous solution. The amount of ZnF quantified in the dermis after 6h-passive permeation was approximately 4-fold higher when delivery by the emulsion in comparison to the micelles. However, in the pre-treatment and simultaneous protocols with LFU, micelles increased in 21 and 7-fold the penetration of ZnF compared to the emulsion. The simultaneous treatment of the skin with the micelle of ZnF yielded the highest amount and more homogeneous distribution of the drug in all skin layers. The LFU irradiation increased the oxidation of iodide ions by the ultrasound-generated hydroxyl radicals in 26-fold compared to the control. Moreover, LFU irradiation in the skin, previously underwent to 6h-passive permeation with the micelles of ZnF, duplicated the lipid peroxidation. **Conclusion:** The potential of the LFU associated with the micelles of ZnF to promote the skin penetration of the drug and generate ROS and free radicals for the sonodynamic therapy of skin tumors has been demonstrated.

Key words: Polymeric micelles; Zinc phthalocyanine; Low-frequency ultrasound; Sonodynamic therapy.

INTRODUÇÃO

A cada ano no Brasil e no mundo os casos de câncer vêm aumentando e, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2018), estima-se que entre os anos de 2018 e 2019 ocorram cerca de 600 mil novos casos de câncer no Brasil. Destes, o de maior incidência é o câncer de pele, cujas ocorrências nas últimas 3 décadas ultrapassam a soma das ocorrências de todos os outros tipos de tumores (INCA, 2018).

As terapias convencionais indicadas para o tratamento do câncer de pele incluem a intervenção cirúrgica, a radioterapia e a quimioterapia, as quais podem ser combinadas. Todas apresentam desvantagens, como os riscos de desconfiguração e comprometimento funcional, no caso da cirurgia, e muitos efeitos adversos, como no caso da radioterapia e da quimioterapia, a qual geralmente requer um extenso período de infusões intravenosas. Em conjunto, esses problemas podem acarretar em falhas ou abandono do tratamento pelos pacientes (CHUMMUN; MCLEAN, 2017; CRAYTHORNE; AL-NIAMI, 2017).

Por isso, métodos alternativos para o tratamento de tumores de pele são cada vez mais aplicados. Dentre eles, destaca-se a terapia fotodinâmica (TFD) tópica (BLANCO et al., 2017; CHUMMUN; MCLEAN, 2017). Ela consiste na interação entre luz, agente fotossensibilizante e oxigênio para gerar espécies reativas de oxigênio (ROS), como o oxigênio singuleto e radicais livres altamente tóxicos para as células tumorais, que suprimem o crescimento do tumor, além de estimular o sistema imunológico do hospedeiro contra o câncer (ROSENTHAL; SOSTARIC; RIESZ, 2004; MCHALE et al., 2016; PANG et al., 2016; RENGENG et al., 2017). No entanto, a penetração da luz na pele, em diferentes comprimentos de onda, é limitada pela sua espessura e composição. Especificamente, muitas das substâncias que compõem o tumor, principalmente a melanina no caso do câncer de pele tipo melanoma, além de componentes da pele, absorvem parte da luz necessária para o agente fotossensibilizante iniciar as reações fotoquímicas que desencadeiam a produção de ROS, limitando assim a eficácia da TFD (MCEWAN et al., 2016b).

A terapia sonodinâmica (TSD) surge então como uma alternativa à TFD. Nela, a luz é substituída pela aplicação de ultrassom e o agente fotossensibilizante, por um agente sonossensibilizante. A TSD vem se mostrando mais vantajosa do que a TFD

devido a maior capacidade do ultrassom em penetrar a pele em grandes profundidades, possibilitando o tratamento não invasivo de tumores localizados em camadas profundas da pele (MCEWAN et al., 2016b).

Os mecanismos pelos quais a TSD leva a morte das células tumorais ainda são pouco conhecidos. Um dos mecanismos mais prováveis e discutidos para essa ação é a formação de ROS. Acredita-se que ela decorra da cavitação acústica gerada pela aplicação do ultrassom. A cavitação envolve a formação, o crescimento e o colapso de bolhas de ar gerando luz (sonoluminescência) e energia. Estima-se que essa energia seja capaz de ativar os agentes sonossensibilizadores presentes no tumor para o estado excitado e, à medida que esse sensibilizante regressa ao estado fundamental, a energia é transferida para o oxigênio circundante para a produção de ROS, com consequente morte celular. Ademais, o colapso das bolhas formadas durante a cavitação podem causar distúrbios diretos no potential da membrana mitocondrial, danos na membrana celular e fragmentação do DNA, induzindo a morte celular por apoptose. A via mitocôndria-caspase parece ser o mecanismo fundamental que induz a apoptose (ROSENTHAL; SOSTARIC; RIESZ, 2004; PANG et al., 2016; RENGENG et al., 2017; PAN et al., 2018; YANG et al., 2019).

A frequência do ultrassom é o principal fator que influencia o fenômeno da cavitação acústica. O ultrassom de alta frequência gera um número maior de microbolhas, de menores tamanhos no meio em que é aplicado do que o ultrassom de baixa frequência (LFU, do inglês *low frequency ultrasound*). No entanto, as bolhas produzidas pelo o LFU são maiores e acabam por liberar mais energia no meio do que as produzidas pelo ultrassom de alta frequência, o que parece ser mais profícuo para a TSD. É o ultrassom de alta frequência (entre 1 e 2 MHz), no entanto, o mais estudado para a TSD (WOOD; SEHGAL, 2015; PAN et al., 2018; YANG et al., 2019) devido a sua maior disponibilidade no cenário clínico. Ele é usado, por exemplo, para o diagnóstico por imagem e tratamentos fisioterápicos (BAILEY et al., 2003). São poucos os estudos que avaliaram o efeito do LFU na TSD e os mecanismos pelos quais o LFU influencia na TSD são ainda menos conhecidos e explorados do que àqueles causados pelo ultrassom de alta frequência.

Um dos componentes da TSD que podem influenciar na sua eficácia, além da frequência, é o agente sonossensibilizante. A zinco ftalocianina (ZnF) é um dos agentes sonossensibilizantes mais estudados devido ao sucesso que apresenta como agente sensibilizante na TFD. Como ele é muito eficaz em gerar ROS na presença da luz (HODGKINSON et al., 2017), estima-se que o mesmo ocorra na presença do ultrassom (MILOWSKA; GABRYELAK, 2005; XU et al., 2015b).

Para ser efetivo, no entanto, tanto na TFD como na TSD, o agente sonossensibilizante precisa estar confinado no local do tratamento, ou seja, nos tumores que se pretende tratar. Como o próprio nome infere, os tumores de pele ficam confinados na pele do paciente; muitas vezes em suas camadas mais profundas (CHUMMUN; MCLEAN, 2017; CRAYTHORNE; AL-NIAMI, 2017). Como a maioria dos agentes sensibilizantes, a ZnF pertence a classe IV de fármacos do sistema de classificação biofarmacêutica, sendo caracterizada pela baixa solubilidade em água e baixa permeabilidade. Em função da baixa solubilidade, a ZnF tende a se agregar em meio aquoso após a administração intravenosa e reduzir sua bioatividade contra tumores. Mesmo se a ZnF fosse solubilizada na sua forma livre em um veículo aquoso, como em uma solução, o fármaco se distribuiria não especificamente pelo organismo, induziria efeitos adversos como fotossensibilidade ocular ou cutânea, e como resultado, reduziria a qualidade de vida de pacientes tratados com o fármaco (MD et al., 2017). Para evitar os efeitos adversos da administração sistêmica da ZnF, sua administração tópica é avidamente almejada para o tratamento do câncer de pele. Dessa forma, a aplicação tópica da ZnF pode melhorar a efetividade da TFD ou da TSD por ser uma via de administração não invasiva, de aplicação simplificada, de fácil acessibilidade ao estímulo físico (luz ou ultrassom), por aumentar a concentração do fármaco no sítio-alvo da doença e por restringir a fotossensibilidade residual do fármaco apenas ao local de aplicação. Entretanto, a sua elevada lipofilicidade limita demasiadamente a penetração da ZnF livre administrada topicalmente na pele, a qual precipitaria em contato com o estrato córneo, a principal barreira a penetração cutânea de fármacos, na forma de agregados ou cristais lipofílicos. Para promover, então, sua penetração através do estrato córneo até as camadas profundas da pele, onde estão localizados a maioria dos tumores

cutâneos, são necessários sistemas de liberação e/ou métodos físicos (DALMOLIN; LOPEZ, 2018), como o próprio LFU.

O LFU é o mais utilizado dos tratamentos sonoforéticos para aumentar a permeabilidade cutânea, sendo que o FDA já aprovou o seu uso para a aplicação local de anestésicos (POLAT; BLANKSCHTEIN; LANGER, 2010; POLAT et al., 2011b, 2012a; DRAGICEVIC; MAIBACH, 2018). Existem duas modalidades de aplicação do LFU na pele. O pré-tratamento, em que o ultrassom é aplicado antes da administração do fármaco, e o tratamento simultâneo. No pré-tratamento, com um meio de acoplamento adequado, pode-se controlar a extensão da perturbação da pele e a criação de regiões localizadas de transporte (LTRs). A permeabilidade dessas regiões pode também ser modulada em função das características do meio de acoplamento, possibilitando direcionar a liberação do fármaco posteriormente aplicado para um local específico da pele (PEREIRA; RAMOS; LOPEZ, 2017) ou para a circulação sistêmica (POLAT; BLANKSCHTEIN; LANGER, 2010). No tratamento simultâneo, a aplicação do LFU já na formulação que contém o fármaco tem a vantagem de unir os benefícios da formação das LTRs ao fluxo convectivo induzido pelo ultrassom, podendo assim “empurrar” uma maior concentração de fármaco através da pele. Neste caso, no entanto, a taxa de transporte do fármaco por conveção diminui tão logo o ultrassom seja desligado (MITRAGOTRI; KOST, 2004; POLAT et al., 2011b).

A combinação de sistemas de liberação com outros métodos promotores da penetração, com o objetivo de melhorar a liberação de fármacos para a pele ou para a circulação sanguínea, tem sido objeto de inúmeras investigações (DRAGICEVIC; MAIBACH, 2018). Dentre os diferentes métodos promotores da penetração cutânea, os métodos físicos têm atraído interesse para serem aplicados em conjunto com sistemas de liberação, já que essas duas abordagens, usadas para melhorar a penetração de fármacos, atuam através de mecanismos distintos. Assim, supõe-se que esses métodos atuam sinergicamente para vencer a baixa permeabilidade da camada mais apical da pele, o estrato córneo, levando a maior penetração do fármaco (DRAGICEVIC; MAIBACH, 2018).

Dessa forma, a associação do LFU com sistemas de liberação nanoparticulados, visando direcionar a liberação cutânea ou trandérmica de fármacos na pele tem sido

alvo de estudos de vários grupos de pesquisa (WEIMANN; WU, 2002; PALIWAL; MENON; MITRAGOTRI, 2006; EL-KAMEL; AL-FAGIH; ALSARRA, 2008; DAHLAN; ALPAR; MURDAN, 2009; LOPEZ et al., 2011; KASETVATIN; RUJIVIPAT; TIYABOONCHAI, 2015; RANGSIMAWONG et al., 2015; HEGDE et al., 2017; MANIKKATH et al., 2017a), pois ainda não se conhece completamente as particularidades e os mecanismos do transporte sonoforético dos fármacos associados a sistemas de liberação com a aplicação do LFU. Nesse aspecto, temos a hipótese de que a natureza das nanopartículas usadas como carreadores de fármacos, aliada à natureza das LTRs formadas quando o LFU é aplicado, pode ditar a extensão da penetração cutânea do fármaco.

Neste contexto, acredita-se que sistemas de liberação micelares sejam mais efetivos do que os lipídicos na permeação cutânea de fármacos lipofílicos, uma vez que os últimos podem restaurar as LTRs criadas pelo tratamento da pele com o LFU. As micelas são sistemas de liberação constituídos basicamente por substâncias anfifílicas, como tensoativos, fosfolipídios ou polímeros anfifílicos, associados ou não. Dentre os tipos de micelas, as micelas poliméricas apresentam características únicas que as fazem interessantes como sistema de liberação de fármacos para a via tópica como a baixa concentração micelar crítica, alta estabilidade, adequada encapsulação de fármacos e acúmulo específico e aumentado do fármaco no tecido-alvo (KORE et al., 2014). Micelas poliméricas constituídas pelo polímero anfifílico 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine conjugado ao polietilenoglicol 2000 (DSPE-PEG) tem sido reportadas na literatura como sistemas de liberação para a veiculação intravenosa de fármacos lipofílicos antineoplásicos (LUKYANOV; TORCHILIN, 2004). Dessa forma, é provável que essas micelas administradas topicalmente na pele aumentem a solubilidade da ZnF no meio e colaborem com sua difusão através do estrato córneo pelas LTRs hidrofílicas formadas após a aplicação do LFU na pele (PALIWAL, MENON; MITRAGOTRI, 2006).

Assim, um dos objetivos desse trabalho é investigar a influência da característica hidrofílica ou lipofílica de formulações para a administração tópica da ZnF por LFU. Para verificar a possibilidade de aliar a ação promotora de penetração cutânea do LFU à sua atividade sonodinâmica, o outro objetivo é avaliar a capacidade do LFU em

estimular a formação de ROS e radicais livres na pele, além do impacto do agente sonossensibilizante e da formulação nessa atividade. Visa-se, desta forma, estudar o potencial do LFU para a TSD tópica de tumores cutâneos.

CONCLUSÃO

O delineamento experimental possibilitou a determinação da composição e do preparo otimizado de micelas contendo ZnF de tamanho nanométrico, monodispersas e com concentração adequada de ZnF. Essas micelas aumentaram a atividade cavitacional do LFU em comparação a uma solução aquosa simples, o que implica em maior perturbação do estrato córneo e maior penetração de fármaco através dessa barreira com aplicação do LFU. De fato, o tratamento simultâneo com LFU usando essa formulação aumentou significativamente a quantidade de ZnF em todas as camadas da pele. Em comparação com a emulsão, as micelas possibilitaram que a ZnF atravessasse maiores extensões da pele em função do tempo em todos os protocolos de tratamento. No protocolo de pré-tratamento, a diminuição significativa da ZnF na derme provocada pela emulsão, 21 vezes menor do que a ocorrida a partir das micelas, confirma o efeito reparador das LTRs pela emulsão, com consequente impacto negativo na permeabilização por LFU, o que não ocorre com as micelas. Assim, formulações mais hidrofílicas, como as micelas de DSPE-PEG, promovem uma maior extensão de penetração do fármaco através das LTRs por manterem os poros formados na pele disponíveis por maior tempo. Finalmente, o LFU também se mostrou capaz de eliciar a formação de ROS evidenciado pela peroxidação lipídica de tecido de pele porcina. Desta forma, a associação do LFU a micelas de ZnF promoveu a penetração cutânea da ZnF e gerou espécies radicalares, sendo uma estratégia potencialmente promissora para a TSD de tumores cutâneos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABD EL-KAREAM, S. A.; ABD ELSAMIE, G. H.; ABD-ALKAREEM, A. S. Sonophotodynamic modality for cancer treatment using bio-degradable bio-conjugated sonnelux nanocomposite in tumor-bearing mice: Activated cancer therapy using light and ultrasound. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 503, n. 2, p. 1075–1086, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.06.119>>.
- AHMED, K. S. et al. Derma roller® microneedles-mediated transdermal delivery of doxorubicin and celecoxib co-loaded liposomes for enhancing the anticancer effect. **Materials Science and Engineering C**, v. 99, n. January, p. 1448–1458, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.02.095>>.
- ALAMOLHODA, M.; MOKHTARI-DIZAJI, M. Evaluation of Fractionated and Repeated Sonodynamic Therapy by Using Dual Frequency for Murine Model of Breast Adenocarcinoma. **Journal of therapeutic ultrasound**, v. 3, n. 1, p. 10, 24 dez. 2015. Disponível em: <<http://www.jtultrasound.com/content/3/1/10>>. Acesso em: 24 out. 2017.
- ALVAREZ-ROMÁN, R. et al. Skin permeability enhancement by low frequency sonophoresis: Lipid extraction and transport pathways. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 92, n. 6, p. 1138–1146, 2003.
- ANTUNES, M. V. et al. Estudo pré-analítico e de validação para determinação de malondialdeído em plasma humano por cromatografia líquida de alta eficiência, após derivatização com 2,4-dinitrofenilhidrazina. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, n. 2, p. 279–287, 2008.
- ASANO, J. et al. Effect of Pulsed Output Ultrasound on the Transdermal Absorption of Indomethacin from an Ointment in Rats. **Biological & pharmaceutical bulletin**, v. 20, n. 3, p. 228–291, 1997.
- BACHHAV, Y. G. et al. Novel micelle formulations to increase cutaneous bioavailability of azole antifungals. **Journal of Controlled Release**, v. 153, n. 2, p. 126–132, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.03.003>>.
- BAI, W.-K.; SHEN, E.; HU, B. The Induction of the Apoptosis of Cancer Cell by Sonodynamic Therapy: A Review. **Chinese journal of cancer research**, v. 24, n. 4, p. 368–73, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23359780>>.
- BAILEY, M. R. et al. Physical mechanisms of the therapeutic effect of ultrasound (a

- review). **Acoustical Physics**, v. 49, n. 4, p. 369–388, 2003. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1134/1.1591291>>.
- BAJI, S. et al. Skin permeation of gemcitabine hydrochloride by passive diffusion, iontophoresis and sonophoresis: In vitro and in vivo evaluations. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 47, n. 4, p. 49–54, 2018.
- BENDER, E. A. et al. Hemocompatibility of poly(ϵ -caprolactone) lipid-core nanocapsules stabilized with polysorbate 80-lecithin and uncoated or coated with chitosan. **International journal of pharmaceutics**, v. 426, n. 1–2, p. 271–279, 15 abr. 2012. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517312001056>>.
- BLANCO, K. C. et al. A multicenter clinical study of expected and unexpected side reactions during and after skin cancer treatment by photodynamic therapy. **Skinmed**, v. 15, n. 2, p. 113–118, 2017.
- BOUCAUD, A. et al. In vitro study of low-frequency ultrasound-enhanced transdermal transport of fentanyl and caffeine across human and hairless rat skin. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 228, n. 1–2, p. 69–77, 2001.
- CANAVESE, G. et al. Nanoparticle-assisted ultrasound: A special focus on sonodynamic therapy against cancer. **Chemical Engineering Journal**, v. 340, n. 1, p. 155–172, maio 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cej.2018.01.060>>.
- CHE, J. et al. DSPE-PEG: A Distinctive Component in Drug Delivery System. **Current Pharmaceutical Design**, v. 21, n. 12, p. 1598–1605, 20 fev. 2015. Disponível em: <<http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1381-6128&volume=21&issue=12&spage=1598>>.
- CHEN, B. et al. The tumor affinity of chlorin e6 and its sonodynamic effects on non-small cell lung cancer. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 20, n. 2, p. 667–673, mar. 2013. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1350417712001915>>. Acesso em: 24 out. 2017.
- CHEN, H.-J. et al. Synthesis and biological characterization of novel rose bengal derivatives with improved amphiphilicity for sono-photodynamic therapy. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 145, n. 2, p. 86–95, fev. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.12.091>>.
- CHEN, L. et al. Combination of sonodynamic with temozolomide inhibits C6 glioma

migration and promotes mitochondrial pathway apoptosis via suppressing NHE-1 expression. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 39, n. 11, p. 654–661, 2017a. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1350417717302225>>.

CHEN, M. et al. Ultrasound triggered drug delivery for mitochondria targeted sonodynamic therapy. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 39, n. 5, p. 501–507, jun. 2017b. Disponível em: <<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L616282162>>.

CHEN, Y.-W. et al. A Theranostic NrGO@MSN-ION Nanocarrier Developed to Enhance the Combination Effect of Sonodynamic Therapy and Ultrasound Hyperthermia for Treating Tumor. **Nanoscale**, v. 8, n. 25, p. 12648–12657, 2016. Disponível em: <<http://xlink.rsc.org/?DOI=C5NR07782F>>. Acesso em: 24 out. 2017.

CHEN, Z. et al. Use of a Novel Sonosensitizer in Sonodynamic Therapy of U251 Glioma Cells in Vitro. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 3, n. 2, p. 273–278, fev. 2012. Disponível em: <<https://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2011.390>>.

CHUMMUN, S.; MCLEAN, N. R. The management of malignant skin cancers. **Surgery (United Kingdom)**, v. 35, n. 9, p. 519–524, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mpsur.2014.06.008>>.

COSTLEY, D. et al. Treating Cancer with Sonodynamic Therapy: A Review. **International Journal of Hyperthermia**, v. 31, n. 2, p. 107–117, 2015. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/02656736.2014.992484>>. Acesso em: 24 out. 2017.

CRAYTHORNE, E.; AL-NIAMI, F. Skin cancer. **Medicine (United Kingdom)**, v. 45, n. 7, p. 431–434, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mpmed.2017.04.003>>.

DAHLAN, A.; ALPAR, H. O.; MURDAN, S. An investigation into the combination of low frequency ultrasound and liposomes on skin permeability. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 379, n. 1–2, p. 139–142, 2009.

DAI, C. et al. Two-Dimensional Graphene Augments Nanosonosensitized Sonocatalytic Tumor Eradication. **ACS nano**, v. 11, n. 9, p. 9467–9480, 26 set. 2017. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acsnano.7b05215>>. Acesso em: 24 out. 2017.

DAI, S. et al. In Vitro Stimulation of Calcium Overload and Apoptosis by Sonodynamic

- Therapy Combined with Hematoporphyrin Monomethyl Ether in C6 Glioma Cells. **Oncology letters**, v. 8, n. 4, p. 1675–1681, out. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25202390>>. Acesso em: 24 out. 2017.
- DAI, S.; HU, S.; WU, C. Apoptotic Effect of Sonodynamic Therapy Mediated by Hematoporphyrin Monomethyl Ether on C6 Glioma Cells in Vitro. **Acta neurochirurgica**, v. 151, n. 12, p. 1655–1661, dez. 2009. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00701-009-0456-5>>. Acesso em: 24 out. 2017.
- DALMOLIN, L. F. **Iontoforese de nanodispersões visando a imunoterapia associada à terapia fotodinâmica tópica do melanoma**. 2019. Universidade de São Paulo, 2019.
- DALMOLIN, L.; LOPEZ, R. Nanoemulsion as a Platform for Iontophoretic Delivery of Lipophilic Drugs in Skin Tumors. **Pharmaceutics**, v. 10, n. 4, p. 214, 4 nov. 2018. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/1999-4923/10/4/214>>.
- DE OLIVEIRA DE SIQUEIRA, L. B. et al. Development and evaluation of zinc phthalocyanine nanoemulsions for use in photodynamic therapy for Leishmania spp. **Nanotechnology**, v. 28, n. 6, p. 065101, 10 fev. 2017. Disponível em: <<http://stacks.iop.org/0957-4484/28/i=6/a=065101?key=crossref.d4efe2383ff6a13ee1443b5d91849090>>.
- DEEPAGAN, V. G. et al. Long-Circulating Au-TiO₂ Nanocomposite as a Sonosensitizer for ROS-Mediated Eradication of Cancer. **Nano Letters**, v. 16, n. 10, p. 6257–6264, 12 out. 2016. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.nanolett.6b02547>>.
- DRAGICEVIC, N.; MAIBACH, H. Combined use of nanocarriers and physical methods for percutaneous penetration enhancement. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 127, p. 58–84, mar. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.02.003>>.
- EBRAHIMINIA, A.; MOKHTARI-DIZAJI, M.; TOLIYAT, T. Dual frequency cavitation event sensor with iodide dosimeter. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 28, p. 276–282, 2016.
- EL-KAMEL, A.; AL-FAGIH, I.; ALSARRA, I. Effect of Sonophoresis and Chemical Enhancers on Testosterone Transdermal Delivery from Solid Lipid Microparticles: An In Vitro Study. **Current Drug Delivery**, v. 5, n. 1, p. 20–26, 1 jan. 2008. Disponível em: <<http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1567->>.

2018&volume=5&issue=1&spage=20>.

ELSAID, Z. et al. Mixed micelles of lipoic acid-chitosan-poly(ethylene glycol) and distearoylphosphatidylethanolamine-poly(ethylene glycol) for tumor delivery. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 101, p. 228–242, abr. 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2017.02.001>>.

ENDO, S. et al. Porphyrin Derivatives-Mediated Sonodynamic Therapy for Malignant Gliomas In Vitro. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 41, n. 9, p. 2458–2465, set. 2015. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301562915003567>>. Acesso em: 24 out. 2017.

FANG, J. Y. et al. Capsaicin and nonivamide as novel skin permeation enhancers for indomethacin. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 12, n. 3, p. 195–203, 2000.

GAO, Z. et al. Sonodynamic Therapy Inhibits Angiogenesis and Tumor Growth in a Xenograft Mouse Model. **Cancer letters**, v. 335, n. 1, p. 93–99, jul. 2013. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304383513001171>>. Acesso em: 24 out. 2017.

GENG, C. et al. Sonodynamic therapy: A potential treatment for atherosclerosis. **Life Sciences**, v. 207, n. 6, p. 304–313, ago. 2018. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0024320518303606>>.

GOLLMER, A. et al. Singlet Oxygen Sensor Green®: Photochemical Behavior in Solution and in a Mammalian Cell. **Photochemistry and Photobiology**, v. 87, n. 3, p. 671–679, maio 2011. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1751-1097.2011.00900.x>>.

GOU, M. et al. Transdermal Anaesthesia with Lidocaine Nano-Formulation Pretreated with Low-Frequency Ultrasound in Rats Model. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, v. 9, n. 11, p. 6360–6365, 2009.

GRATIERI, T. et al. Princípios básicos e aplicação da iontopforese na penetração cutânea de fármacos. **Química Nova**, v. 31, n. 6, p. 1490–1498, 2008.

GUTTERIDGE, J. M. C. Thiobarbituric acid-reactivity following iron-dependent free radical damage amino acids and carbohydrates. **FEBS Letters**, v. 128, n. 2, p. 343–346, 1981.

- HAO, D. et al. Calcium Overload and in Vitro Apoptosis of the C6 Glioma Cells Mediated by Sonodynamic Therapy (Hematoporphyrin Monomethyl Ether and Ultrasound). **Cell Biochemistry and Biophysics**, v. 70, n. 2, p. 1445–1452, 27 nov. 2014. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s12013-014-0081-7>>. Acesso em: 24 out. 2017.
- HARADA, A. et al. Titanium dioxide nanoparticle-entrapped polyion complex micelles generate singlet oxygen in the cells by ultrasound irradiation for sonodynamic therapy. **Biomater. Sci.**, v. 1, n. 1, p. 65–73, 2013. Disponível em: <<http://xlink.rsc.org/?DOI=C2BM00066K>>.
- HARADA, Y. et al. Ultrasound Activation of TiO₂ in Melanoma Tumors. **Journal of Controlled Release**, v. 149, n. 2, p. 190–195, 20 jan. 2011. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016836591000800X>>. Acesso em: 24 out. 2017.
- HARRIS, G. R.; MARUVADA, S.; GAMMELL, P. M. Two efficient methods for measuring hydrophone frequency response in the 100 kHz to 2 MHz range. **Journal of Physics: Conference Series**, v. 1, n. 26, p. 26–31, 1 jan. 2004. Disponível em: <<http://stacks.iop.org/1742-6596/1/i=1/a=008?key=crossref.9a8de35a2a478d5a7c553e8364470252>>.
- HEGDE, A. R. et al. Peptide dendrimer-conjugates of ketoprofen: Synthesis and ex vivo and in vivo evaluations of passive diffusion, sonophoresis and iontophoresis for skin delivery. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 102, p. 237–249, 2017.
- HERWADKAR, A. et al. Low frequency sonophoresis mediated transdermal and intradermal delivery of ketoprofen. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 423, n. 2, p. 289–296, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.11.041>>.
- HODGKINSON, N. et al. Cervical cancer cells (HeLa) response to photodynamic therapy using a zinc phthalocyanine photosensitizer. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 177, n. October, p. 32–38, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2017.10.004>>.
- HONG, I. K.; KIM, S. I.; LEE, S. B. Effects of HLB value on oil-in-water emulsions : Droplet size , rheological behavior , zeta-potential , and creaming index. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**, v. 67, p. 123–131, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jiec.2018.06.022>>.

HORISE, Y. et al. Sonodynamic Therapy With Anticancer Micelles and High-Intensity Focused Ultrasound in Treatment of Canine Cancer. **Frontiers in Pharmacology**, v. 10, n. May, p. 1–11, 2019.

HUANG, B. et al. Dendrimer-coupled sonophoresis-mediated transdermal drug-delivery system for diclofenac. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 9, p. 3867–3876, jul. 2015. Disponível em: <<http://www.dovepress.com/dendrimer-coupled-sonophoresis-mediated-transdermal-drug-delivery-syst-peer-reviewed-article-DDDT>>.

HUANG, P. et al. Metalloporphyrin-Encapsulated Biodegradable Nanosystems for Highly Efficient Magnetic Resonance Imaging-Guided Sonodynamic Cancer Therapy. **Journal of the American Chemical Society**, v. 139, n. 3, p. 1275–1284, jan. 2017. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.6b11846>>. Acesso em: 24 out. 2017.

HUBER, L. A. et al. Topical skin cancer therapy using doxorubicin-loaded cationic lipid nanoparticles and iontophoresis. **Journal of Biomedical Nanotechnology**, v. 11, n. 11, p. 1975–1988, 2015.

ICH, 2003. **Validation of analytical procedures text and methodology (Q2R1)**.

INCA. **INCA - Instituto Nacional do Câncer, 2019**.

INUI, T. et al. Case Report: A Breast Cancer Patient Treated with GcMAF, Sonodynamic Therapy and Hormone Therapy. **Anticancer research**, v. 34, n. 8, p. 4589–4593, ago. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25075104>>. Acesso em: 24 out. 2017.

INUI, T. et al. Case Report: A Non-Small Cell Lung Cancer Patient Treated with GcMAF, Sonodynamic Therapy and Tumor Treating Fields. **Anticancer research**, v. 36, n. 7, p. 3767–3770, jul. 2016.

ITA, K. Percutaneous penetration of anticancer agents: Past, present and future. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 84, p. 1428–1439, dez. 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2016.09.098>>.

ITA, K. Recent progress in transdermal sonophoresis. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 22, n. 4, p. 458–466, 19 maio 2017. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10837450.2015.1116566>>.

JIA, Y. et al. Sonodynamic Action of Hypocrellin B Triggers Cell Apoptosis of Breast Cancer Cells Involving Caspase Pathway. **Ultrasonics**, v. 73, p. 154–161, jan. 2017.

Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041624X16301937>>. Acesso em: 24 out. 2017.

JIN, Z. H. et al. Combination effect of photodynamic and sonodynamic therapy on experimental skin squamous cell carcinoma in C3H/HeN mice. **The Journal of dermatology**, v. 27, n. 5, p. 294–306, 2000.

JOHNSON, M. E. et al. Synergistic Effects of Chemical Enhancers and Therapeutic Ultrasound on Transdermal Drug Delivery. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 85, n. 7, p. 670–679, 1996.

JOHNSON, M.; HANSSON, P.; EDWARDS, K. Spherical Micelles and Other Self-Assembled Structures in Dilute Aqueous Mixtures of Poly (Ethylene Glycol) Lipids. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 105, n. 35, p. 8420–8430, 2001.

KAPOOR, H. et al. Formulation of amlodipine nano lipid carrier: Formulation design, physicochemical and transdermal absorption investigation. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 49, n. October 2018, p. 209–218, fev. 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.11.004>>.

KASETVATIN, C.; RUJIVIPAT, S.; TIYABOONCHAI, W. Combination of elastic liposomes and low frequency ultrasound for skin permeation enhancement of hyaluronic acid. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 135, p. 458–464, nov. 2015. Disponível em: <[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0927776515301120](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0927776515301120)>.

KIM, S.; FUJITSUKA, M.; MAJIMA, T. Photochemistry of singlet oxygen sensor green. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 117, n. 45, p. 13985–13992, 2013.

KONDO, T.; KRISHNA, C. M.; RIESZ, P. Sonolysis , Radiolysis , and Hydrogen Peroxide Photolysis of Pyrimidine Derivatives in Aqueous Solutions : A Spin-Trapping Study. **Radiation Research**, v. 116, n. 1, p. 56–73, 1988.

KORE, G. et al. Polymeric Micelle as Multifunctional Pharmaceutical Carriers. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, v. 14, n. 1, p. 288–307, 2014.

KUSHNER IV, J.; BLANKSCHTEIN, D.; LANGER, R. Experimental demonstration of the existence of highly permeable localized transport regions in low-frequency sonophoresis. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 93, n. 11, p. 2733–2745, 2004.

KUSHNER IV, J.; BLANKSCHTEIN, D.; LANGER, R. Ultrasound, Heterogeneity in Skin Treated with Low-Frequency. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 97, n. 10, p.

- 4119–4128, 2008a.
- KUSHNER IV, J.; BLANKSCHTEIN, D.; LANGER, R. Evaluation of Hydrophilic Permeant Transport Parameters in the Localized and Non-Localized Transport Regions of Skin Treated Simultaneously With Low-Frequency Ultrasound and Sodium Lauryl Sulfate. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 97, n. 2, p. 906–918, 2008b.
- KWAN, J. J. et al. Ultrasound-induced inertial cavitation from gas-stabilizing nanoparticles. **Physical Review E - Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics**, v. 92, n. 2, p. 1–5, 2015.
- LAI-CHEONG, J. E.; MCGRATH, J. A. Structure and function of skin, hair and nails. **Medicine**, v. 45, n. 6, p. 347–351, jun. 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mpmed.2017.03.004>>.
- LEE, J. et al. Effect of Surfactants on Inertial Cavitation Activity in a Pulsed Acoustic Field. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 109, n. 35, p. 16860–16865, set. 2005. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jp0533271>>.
- LEE, S. E. et al. Penetration Pathways Induced by Low-Frequency Sonophoresis with Physical and Chemical Enhancers: Iron Oxide Nanoparticles versus Lanthanum Nitrates. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 130, n. 4, p. 1063–1072, abr. 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/jid.2009.361>>.
- LI, E. et al. Sinoporphyrin sodium based sonodynamic therapy induces anti-tumor effects in hepatocellular carcinoma and activates p53/caspase 3 axis. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, n. October 2018, p. 1–11, jan. 2019. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1357272519300160>>.
- LI, J.-H. et al. Calcium Overload Induces C6 Rat Glioma Cell Apoptosis in Sonodynamic Therapy. **International journal of radiation biology**, v. 87, n. 10, p. 1061–1066, out. 2011. Disponível em: <www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09553002.2011.584938>. Acesso em: 24 out. 2017.
- LI, Q. et al. The Effects of Ce6-Mediated Sono-Photodynamic Therapy on Cell Migration, Apoptosis and Autophagy in Mouse Mammary 4T1 Cell Line. **Ultrasonics**, v. 54, n. 4, p. 981–989, abr. 2014. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041624X13003338>>. Acesso em: 24 out.

2017.

LIANG, L. et al. The Combined Effects of Hematoporphyrin Monomethyl Ether-SDT and Doxorubicin on the Proliferation of QBC939 Cell Lines. **Ultrasound in medicine & biology**, v. 39, n. 1, p. 146–160, jan. 2013. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301562912005182>>. Acesso em: 24 out. 2017.

LICHTENBERG, D.; OPATOWSKI, E.; KOZLOV, M. M. Phase boundaries in mixtures of membrane-forming amphiphiles and micelle-forming amphiphiles. **Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes**, v. 1508, n. 1–2, p. 1–19, 2000.

LOAN HONEYWELL-NGUYEN, P. et al. The in vivo and in vitro interactions of elastic and rigid vesicles with human skin. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects**, v. 1573, n. 2, p. 130–140, nov. 2002. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304416502004154>>.

LOGAN, K. et al. Targeted chemo-sonodynamic therapy treatment of breast tumours using ultrasound responsive microbubbles loaded with paclitaxel, doxorubicin and Rose Bengal. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 139, n. January, p. 224–231, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.04.003>>.

LOPEZ, R. F. V. et al. Enhancing the transdermal delivery of rigid nanoparticles using the simultaneous application of ultrasound and sodium lauryl sulfate. **Biomaterials**, v. 32, n. 3, p. 933–941, jan. 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.09.060>>.

LOPEZ, R. F. V.; GRATIERI, T.; GELFUSO, G. M. **Physical Methods to Increase Topical and Transdermal Drug Delivery**. 1st. ed. Kerala: Transworld Research Network, 2012.

LUKYANOV, A. N. et al. Polyethylene Glycol-Diacyllipid Micelles Demonstrate Increased Accumulation in Subcutaneous Tumors in Mice. **Pharmaceutical Research**, v. 19, n. 10, p. 1424–1429, jul. 2002.

LUKYANOV, A. N.; TORCHILIN, V. P. Micelles from lipid derivatives of water-soluble polymers as delivery systems for poorly soluble drugs. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, n. 9, p. 1273–1289, maio 2004. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169409X04000468>>.

MA, R. et al. Oxygen and Indocyanine Green Loaded Microparticles for Dual-Mode Imaging and Sonodynamic Treatment of Cancer Cells. **Ultrasonics sonochemistry**, v. 39, p. 197–207, nov. 2017. Disponível em: <<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L615632772>>. Acesso em: 24 out. 2017.

MAHMOUD, N. N. et al. Preferential Accumulation of Phospholipid-PEG and Cholesterol-PEG Decorated Gold Nanorods into Human Skin Layers and Their Photothermal-Based Antibacterial Activity. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 5796, 8 dez. 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-42047-7>>.

MAIBACH, H. I.; DRAGICEVIC, N. **Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement**. New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2016.

MAKINO, K.; MOSSOBA, M. M.; RIESZ, P. Chemical effects of ultrasound on aqueous solutions. Formation of hydroxyl radicals and hydrogen atoms. **Journal of Physical Chemistry**, v. 87, n. 8, p. 1369–1377, 1983.

MANIKKATH, J. et al. Influence of peptide dendrimers and sonophoresis on the transdermal delivery of ketoprofen. **International journal of pharmaceutical Sciences and Research**, v. 521, n. 2, p. 110–119, 2017a.

MANIKKATH, J. et al. Low frequency ultrasound and PAMAM dendrimer facilitated transdermal delivery of ketoprofen. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 41, p. 334–343, 2017b. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.07.021>>.

MARUANI, A. et al. Low-frequency ultrasound sonophoresis to increase the efficiency of topical steroids: A pilot randomized study of humans. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 395, n. 1–2, p. 84–90, 2010a.

MARUANI, A. et al. Efficiency of low-frequency ultrasound sonophoresis in skin penetration of histamine: A randomized study in humans. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 385, n. 1–2, p. 37–41, 2010b.

MCEWAN, C. et al. Polymeric Microbubbles as Delivery Vehicles for Sensitizers in Sonodynamic Therapy. **Langmuir : the ACS journal of surfaces and colloids**, v. 30,

- n. 49, p. 14926–14930, dez. 2014. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/la503929c>>. Acesso em: 24 out. 2017.
- MCEWAN, C. et al. Oxygen Carrying Microbubbles for Enhanced Sonodynamic Therapy of Hypoxic Tumours. **Journal of Controlled Release**, v. 203, p. 51–56, abr. 2015. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168365915000942>>. Acesso em: 24 out. 2017.
- MCEWAN, C. et al. Combined Sonodynamic and Antimetabolite Therapy for the Improved Treatment of Pancreatic Cancer Using Oxygen Loaded Microbubbles as a Delivery Vehicle. **Biomaterials**, v. 80, p. 20–32, fev. 2016a. Disponível em: <<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L607408556>>. Acesso em: 24 out. 2017.
- MCEWAN, C. et al. Comparing the Efficacy of Photodynamic and Sonodynamic Therapy in Non-Melanoma and Melanoma Skin Cancer. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 24, n. 13, p. 3023–3028, jul. 2016b. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0968089616303406>>. Acesso em: 24 out. 2017.
- MCHALE, A. P. et al. Sonodynamic Therapy: Concept, Mechanism and Application to Cancer Treatment. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 880, p. 429–450, 2016. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-22536-4_22>. Acesso em: 24 out. 2017.
- MD, S. et al. Lipid based nanocarriers system for topical delivery of photosensitizers. **Drug Discovery Today**, v. 22, n. 8, p. 1274–1283, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2017.04.010>>.
- MILLER, D. L.; THOMAS, R. M.; BUSCHBOM, R. L. Comet assay reveals DNA strand breaks induced by ultrasonic cavitation in vitro. **Ultrasound in Medicine and Biology**, v. 21, n. 6, p. 841–848, 1995.
- MILLER, D. L.; THOMAS, R. M.; FRAZIER, M. E. Ultrasonic cavitation indirectly induces single strand breaks in DNA of viable cells in vitro by the action of residual hydrogen peroxide. **Ultrasound in Medicine and Biology**, v. 17, n. 7, p. 729–735, 1991.
- MILOWSKA, K.; GABRYELAK, T. Synergistic effect of ultrasound and phthalocyanines on nucleated erythrocytes in vitro. **Ultrasound in Medicine and Biology**, v. 31, n. 12, p.

- 1707–1712, 2005.
- MITRAGOTRI, S. et al. A mechanistic study of ultrasonically-enhanced transdermal drug delivery. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 84, n. 6, p. 697–706, 1995.
- MITRAGOTRI, S. Synergistic effect of enhancers for transdermal drug delivery. **Pharmaceutical Research**, v. 17, n. 11, p. 1354–1359, 2000.
- MITRAGOTRI, S.; BLANKSCHTEIN, D.; LANGER, R. Transdermal drug delivery using low-frequency sonophoresis. **Pharmaceutical Research**, v. 13, n. 3, p. 411–420, 1996.
- MITRAGOTRI, S.; KOST, J. Low-frequency sonophoresis: A review. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, n. 5, p. 589–601, 2004.
- MIYOSHI, N. et al. Combination of Sonodynamic and Photodynamic Therapy against Cancer Would Be Effective through Using a Regulated Size of Nanoparticles. **Nanoscience and nanoengineering**, v. 4, n. 1, p. 1–11, fev. 2016.
- MOCANU, M. N.; YAN, F. Ultrasound-Assisted Interaction between Chlorin-E6 and Human Serum Albumin: PH Dependence, Singlet Oxygen Production, and Formulation Effect. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 190, p. 208–214, fev. 2018. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1386142517307357>>. Acesso em: 24 out. 2017.
- MONTANHA, M. C. et al. Response surface method optimization of a novel Hypericin formulation in P123 micelles for colorectal cancer and antimicrobial photodynamic therapy. **Journal of Photochemistry & Photobiology, B: Biology**, v. 170, p. 247–255, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2017.04.008>>.
- MOOSAVI NEJAD, S. et al. Acute Effects of Sono-Activated Photocatalytic Titanium Dioxide Nanoparticles on Oral Squamous Cell Carcinoma. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 32, p. 95–101, set. 2016. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1350417716300669>>. Acesso em: 24 out. 2017.
- MORIMOTO, Y. et al. Elucidation of the transport pathway in hairless rat skin enhanced by low-frequency sonophoresis based on the solute-water transport relationship and confocal microscopy. **Journal of Controlled Release**, v. 103, n. 3, p. 587–597, 2005.
- NEVES BORGHETI-CARDOSO, L. et al. Topical and Transdermal Delivery of Drug-

- Loaded Nano/ Microsystems with Application of Physical Enhancement Techniques. **Current Drug Targets**, v. 17, n. 13, p. 1545–1559, set. 2016. Disponível em: <<http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1389-4501&volume=17&issue=13&spage=1545>>.
- NIELSEN, F. et al. Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: Reference interval and effects of life-style factors. **Clinical Chemistry**, v. 43, n. 7, p. 1209–1214, 1997.
- NOMIKOU, N. et al. The Effects of Ultrasound and Light on Indocyanine-Green-Treated Tumour Cells and Tissues. **ChemMedChem**, v. 7, n. 8, p. 1465–1471, ago. 2012. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/cmdc.201200233>>. Acesso em: 24 out. 2017.
- NOMIKOU, N. et al. A versatile, stimulus-responsive nanoparticle-based platform for use in both sonodynamic and photodynamic cancer therapy. **Acta Biomaterialia**, v. 49, p. 414–421, 2017.
- OSMINKINA, L. A. et al. Nanoparticles Prepared from Porous Silicon Nanowires for Bio-Imaging and Sonodynamic Therapy. **Nanoscale research letters**, v. 9, n. 1, p. 463, 2014. Disponível em: <<http://nanoscalereslett.springeropen.com/articles/10.1186/1556-276X-9-463>>. Acesso em: 24 out. 2017.
- OSMINKINA, L. A. et al. Porous silicon nanoparticles as efficient sensitizers for sonodynamic therapy of cancer. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 210, p. 169–175, jul. 2015. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1387181115001213>>.
- PALIWAL, S.; MENON, G. K.; MITRAGOTRI, S. Low-frequency sonophoresis: Ultrastructural basis for stratum corneum permeability assessed using quantum dots. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 126, n. 5, p. 1095–1101, 2006. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/sj.jid.5700248>>.
- PAN, X. et al. Sonodynamic therapy (SDT): a novel strategy for cancer nanotheranostics. **Science China Life Sciences**, v. 61, n. 4, p. 415–426, 2018.
- PANG, X. et al. Natural Products in the Discovery of Novel Sonosensitizers. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 162, p. 144–151, jun. 2016. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163725815002302>>. Acesso em: 24 out.

2017.

PATIL, P. H. et al. Aripiprazole-Loaded Polymeric Micelles: Fabrication, Optimization and Evaluation using Response Surface Method. **Recent Patents on Drug Delivery & Formulation**, v. 12, p. 53–64, 2018.

PEREIRA, T. A. **Influência do ultrassom de baixa frequência associado à hidrogéis na permeabilidade da pele e no tratamento tópico do câncer de pele Influência do ultrassom de baixa frequência associado à hidrogéis na permeabilidade da pele e no tratamento tópico do cânc.** 2015. Universidade de São Paulo, 2015.

PEREIRA, T. A.; RAMOS, D. N.; LOPEZ, R. F. V. Hydrogel increases localized transport regions and skin permeability during low frequency ultrasound treatment. **Scientific Reports**, v. 7, n. February, p. 1–10, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/srep44236>>.

PETRILLI, R. et al. Skin cancer treatment effectiveness is improved by iontophoresis of EGFR-targeted liposomes containing 5-FU compared with subcutaneous injection. **Journal of Controlled Release**, v. 283, n. June, p. 151–162, ago. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.05.038>>.

POLAT, B. E. et al. Transport Pathways and Enhancement Mechanisms Within Localized and Non-Localized Transport Regions in Skin Treated with Low-Frequency Sonophoresis and Sodium Lauryl Sulfate. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 100, n. 2, p. 512–529, 2011a.

POLAT, B. E. et al. Ultrasound-mediated transdermal drug delivery: Mechanisms, scope, and emerging trends. **Journal of Controlled Release**, v. 152, n. 3, p. 330–348, jun. 2011b. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.01.006>>.

POLAT, B. E. et al. **Physical Methods to Increase Topical and Transdermal Drug Delivery**. 1st. ed. Kerala: Transworld Research Network, 2012a.

POLAT, B. E. et al. A physical mechanism to explain the delivery of chemical penetration enhancers into skin during transdermal sonophoresis - Insight into the observed synergism. **Journal of Controlled Release**, v. 158, n. 2, p. 250–260, 2012b. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.11.008>>.

POLAT, B. E.; BLANKSCHTEIN, D.; LANGER, R. Low-frequency sonophoresis: application to the transdermal delivery of macromolecules and hydrophilic drugs. **Expert**

- Opinion on Drug Delivery**, v. 7, n. 12, p. 1415–1432, 2010. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/17425247.2010.538679>>.
- RANGSIMAWONG, W. et al. Mechanistic study of decreased skin penetration using a combination of sonophoresis with sodium fluorescein-loaded PEGylated liposomes with D-limonene. **International Journal of Nanomedicine**, v. 10, p. 7413–7423, dez. 2015. Disponível em: <<https://www.dovepress.com/mechanistic-study-of-decreased-skin-penetration-using-a-combination-of-peer-reviewed-article-IJN>>.
- REDDY, B. P. K. et al. Polymeric Micelles as Novel Carriers for Poorly Soluble Drugs—Review. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, v. 15, n. 6, p. 4009–4018, 1 jun. 2015. Disponível em: <<http://openurl.ingenta.com/content/xref?genre=article&issn=1533-4880&volume=15&issue=6&spage=4009>>.
- RENGENG, L. et al. Sonodynamic Therapy, a Treatment Developing from Photodynamic Therapy. **Photodiagnosis and photodynamic therapy**, v. 19, p. 159–166, set. 2017. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1572100016302320>>. Acesso em: 24 out. 2017.
- RIBEIRO, L. N. D. M. et al. Use of nanoparticle concentration as a tool to understand the structural properties of colloids. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1–8, 2018.
- ROSENTHAL, I.; SOSTARIC, J. Z.; RIESZ, P. Sonodynamic therapy: a review of the synergistic effects of drugs and ultrasound. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 11, n. 6, p. 349–363, 2004.
- RUPP, C.; STECKEL, H.; MÜLLER, B. W. Solubilization of poorly water-soluble drugs by mixed micelles based on hydrogenated phosphatidylcholine. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 395, n. 1–2, p. 272–280, 2010a.
- RUPP, C.; STECKEL, H.; MÜLLER, B. W. Mixed micelle formation with phosphatidylcholines: The influence of surfactants with different molecule structures. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 387, n. 1–2, p. 120–128, 2010b.
- SAZGARNIA, A. et al. Detection of Sonoluminescence Signals in a Gel Phantom in the Presence of Protoporphyrin IX Conjugated to Gold Nanoparticles. **Ultrasonics**, v. 53, n. 1, p. 29–35, jan. 2013. Disponível em:

<<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041624X12000704>>. Acesso em: 24 out. 2017.

SETO, J. E. et al. Effects of ultrasound and sodium lauryl sulfate on the transdermal delivery of hydrophilic permeants: Comparative in vitro studies with full-thickness and split-thickness pig and human skin. **Journal of Controlled Release**, v. 145, n. 1, p. 26–32, 1 jul. 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2010.03.013>>.

SEZGIN-BAYINDIR, Z. et al. Evaluation of various block copolymers for micelle formation and brain drug delivery: In vitro characterization and cellular uptake studies. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 36, p. 120–129, dez. 2016. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1773224716303355>>.

SEZGIN, Z.; YUKSEL, N.; BAYKARA, T. Preparation and Characterization of Polymeric Micelles for Solubilization of Poorly Soluble Anticancer Drugs. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 64, n. 3, p. 261–268, nov. 2006.

SHANEI, A. et al. Sonodynamic Therapy Using Protoporphyrin IX Conjugated to Gold Nanoparticles: An In Vivo Study on a Colon Tumor Model. **Iranian journal of basic medical sciences**, v. 15, n. 2, p. 759–767, mar. 2012.

SHEN, S. et al. Core-Shell Structured Fe₃O₄@TiO₂-Doxorubicin Nanoparticles for Targeted Chemo-Sonodynamic Therapy of Cancer. **International journal of pharmaceutics**, v. 486, n. 1–2, p. 380–388, maio 2015. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517315002860>>. Acesso em: 24 out. 2017.

SHENG, Y. et al. Magnetically Responsive Microbubbles as Delivery Vehicles for Targeted Sonodynamic and Antimetabolite Therapy of Pancreatic Cancer. **Journal of Controlled Release**, v. 262, p. 192–200, set. 2017. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168365917307605>>. Acesso em: 24 out. 2017.

SIBATA, M. N.; TEDESCO, A. C.; MARCHETTI, J. M. Photophysical and photochemical studies of zinc(II) phthalocyanine in long time circulation micelles for photodynamic therapy use. **European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences**, v. 23, n. 2, p. 131–138, 2004.

- SU, X. et al. Protoporphyrin IX-Mediated Sonodynamic Action Induces Apoptosis of K562 Cells. **Ultrasonics**, v. 54, n. 1, p. 275–284, jan. 2014. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041624X13002187>>. Acesso em: 24 out. 2017.
- SU, X. et al. The Role of Beclin 1 in SDT-Induced Apoptosis and Autophagy in Human Leukemia Cells. **International Journal of Radiation Biology**, v. 91, n. 6, p. 472–479, 3 jun. 2015. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09553002.2015.1021961>>. Acesso em: 24 out. 2017.
- SUN, F. et al. A Mixed Micelle Formulation for Oral Delivery of Vitamin K. **Pharmaceutical Research**, v. 33, n. 9, p. 2168–2179, 2016.
- TAKEMAE, K. et al. Function of Epirubicin-Conjugated Polymeric Micelles in Sonodynamic Therapy. **Frontiers in Pharmacology**, v. 10, n. May, p. 1–10, 21 maio 2019. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2019.00546/full>>.
- TANG, H. et al. An investigation of the role of cavitation in low-frequency ultrasound-mediated transdermal drug transport. **Pharmaceutical Research**, v. 19, n. 8, p. 1160–1169, 2002.
- TANG, Q. et al. Efficacy of Indocyanine Green-Mediated Sonodynamic Therapy on Rheumatoid Arthritis Fibroblast-like Synoviocytes. **Ultrasound in medicine & biology**, v. 43, n. 11, p. 2690–2698, nov. 2017. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301562917302983>>. Acesso em: 24 out. 2017.
- TERAHARA, T. et al. Dependence of low-frequency sonophoresis on ultrasound parameters; distance of the horn and intensity. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 235, n. 1–2, p. 35–42, 2002.
- TEZEL, A. et al. Frequency dependence of sonophoresis. **Pharmaceutical Research**, v. 18, n. 12, p. 1694–1700, 2001.
- TEZEL, A. et al. Synergistic effect of low-frequency ultrasound and surfactants on skin permeability. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 91, n. 1, p. 91–100, 2002.
- TEZEL, A. et al. Topical delivery of anti-sense oligonucleotides using low-frequency sonophoresis. **Pharmaceutical Research**, v. 21, n. 12, p. 2219–2225, 2004.

- TEZEL, A.; SENS, A.; MITRAGOTRI, S. Description of transdermal transport of hydrophilic solutes during low-frequency sonophoresis based on a modified porous pathway model. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 92, n. 2, p. 381–393, 2003.
- TRAN, M. A. et al. Targeting V600EB-Raf and Akt3 Using Nanoliposomal-Small Interfering RNA Inhibits Cutaneous Melanocytic Lesion Development. **Cancer Research**, v. 68, n. 18, p. 7638–7649, 15 set. 2008. Disponível em: <<http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/0008-5472.CAN-07-6614>>.
- TRENDOWSKI, M. The Promise of Sonodynamic Therapy. **Cancer and Metastasis Reviews**, v. 33, n. 1, p. 143–160, 18 mar. 2014. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s10555-013-9461-5>>. Acesso em: 24 out. 2017.
- TRENDOWSKI, M. Using the Promise of Sonodynamic Therapy in the Clinical Setting against Disseminated Cancers. **Chemotherapy research and practice**, v. 2015, p. 316015, 2015a. Disponível em: <<http://www.hindawi.com/journals/cherp/2015/316015/>>. Acesso em: 24 out. 2017.
- TRENDOWSKI, M. The Inherent Metastasis of Leukaemia and Its Exploitation by Sonodynamic Therapy. **Critical reviews in oncology/hematology**, v. 94, n. 2, p. 149–163, maio 2015b. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1040842814002339>>. Acesso em: 24 out. 2017.
- TZERKOVSKY, D. A. et al. Sono-Photodynamic Therapy with Photolon for Recurrence Glioblastoma Grade IV: Case Report and Review of Experimental Studies. **Journal of Analytical Oncology**, v. 5, n. 2, p. 62–66, 9 maio 2016. Disponível em: <<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L610726504>>.
- UEDA, H.; SUGIBAYASHI, K.; MORIMOTO, Y. Skin penetration-enhancing effect of drugs by phonophoresis. **Journal of Controlled Release**, v. 37, n. 3, p. 291–297, 1995.
- UMEMURA, S.-I. et al. Sonodynamic Approach to Tumor Treatment. In: IEEE 1992 Ultrasonics Symposium Proceedings, Tucson, AZ, USA. **Anais...** Tucson, AZ, USA: IEEE, 1992.
- UMEMURA, S.-I.; YUMITA, N.; NISHIGAKI, R. Enhancement of Ultrasonically Induced Cell Damage by a Gallium-Porphyrin Complex, ATX-70. **Japanese Journal of Cancer**

Research, v. 84, p. 582–588, 1993.

VAN DEN BERGH, B. A. I. et al. Interactions of elastic and rigid vesicles with human skin in vitro: electron microscopy and two-photon excitation microscopy. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes**, v. 1461, n. 1, p. 155–173, nov. 1999. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0005273699001765>>.

WAN, G.-Y. et al. Recent Advances of Sonodynamic Therapy in Cancer Treatment. **Cancer biology & medicine**, v. 13, n. 3, p. 325–338, set. 2016. Disponível em: <<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L612916662>>.

WAN, M.; TER HAAR, Y. F. G. **Cavitation in Biomedicine**. Dordrecht: Springer Netherlands, 2015.

WANG, H. et al. Changes in cell migration due to the combined effects of sonodynamic therapy and photodynamic therapy on MDA-MB-231 cells. **Laser Physics Letters**, v. 12, n. 3, 2015a.

WANG, S. et al. 5-Aminolevulinic Acid-Mediated Sonodynamic Therapy Reverses Macrophage and Dendritic Cell Passivity in Murine Melanoma Xenografts. **Ultrasound in medicine & biology**, v. 40, n. 9, p. 2125–2133, set. 2014. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301562914002920>>. Acesso em: 24 out. 2017.

WANG, X. et al. Sonodynamic and Photodynamic Therapy in Advanced Breast Carcinoma: A Report of 3 Cases. **Integrative cancer therapies**, v. 8, n. 3, p. 283–287, 8 set. 2009. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1534735409343693>>. Acesso em: 24 out. 2017.

WANG, X. et al. Combination of Protoporphyrin IX-Mediated Sonodynamic Treatment with Doxorubicin Synergistically Induced Apoptotic Cell Death of a Multidrug-Resistant Leukemia K562/DOX Cell Line. **Ultrasound in medicine & biology**, v. 41, n. 10, p. 2731–2739, out. 2015b. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301562915003981>>. Acesso em: 24 out. 2017.

WEBBER, S. E. Fluorescence of polymers: A probe of polymer assemblies.

- Macromolecular Symposia**, v. 143, n. 1, p. 359–370, ago. 1999. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/masy.19991430126>>.
- WEIMANN, L. J.; WU, J. Transdermal delivery of poly-l-lysine by sonomacroporation. **Ultrasound in Medicine and Biology**, v. 28, n. 9, p. 1173–1180, 2002.
- WOLLOCH, L.; KOST, J. The importance of microjet vs shock wave formation in sonophoresis. **Journal of Controlled Release**, v. 148, n. 2, p. 204–211, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2010.07.106>>.
- WOOD, A. K. W. W.; SEHGAL, C. M. A Review of Low-Intensity Ultrasound for Cancer Therapy. **Ultrasound in Medicine and Biology**, v. 41, n. 4, p. 905–928, abr. 2015. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301562914007662>>. Acesso em: 24 out. 2017.
- XIE, R. et al. The Combination of Glycolytic Inhibitor 2-Deoxyglucose and Microbubbles Increases the Effect of 5-Aminolevulinic Acid-Sonodynamic Therapy in Liver Cancer Cells. **Ultrasound in medicine & biology**, v. 43, n. 11, p. 2640–2650, nov. 2017. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301562917302995>>. Acesso em: 24 out. 2017.
- XU, H. et al. The decomposition of protoporphyrin IX by ultrasound is dependent on the generation of hydroxyl radicals. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 27, p. 623–630, 2015a.
- XU, H. N. et al. Preparation and sonodynamic activities of water-soluble tetra- α -(3-carboxyphenoxy) zinc(II) phthalocyanine and its bovine serum albumin conjugate. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 22, p. 125–131, 2015b. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ulsonch.2014.05.019>>.
- YAGHMUR, A. et al. Argan Oil-In-Water Emulsions: Preparation and Stabilization. **Journal of the American Oil Chemists' Society**, v. 76, n. 1, p. 15–18, 1999.
- YAGI, K. A simple fluorometric assay for lipoperoxide in blood plasma. **Biochemical Medicine**, v. 15, n. 2, p. 212–216, abr. 1976. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0006294476900491>>.
- YAMAGUCHI, S. et al. Sonodynamic Therapy Using Water-Dispersed TiO₂-Polyethylene Glycol Compound on Glioma Cells: Comparison of Cytotoxic Mechanism with Photodynamic Therapy. **Ultrasonics sonochemistry**, v. 18, n. 5, p. 1197–1204, set. 2011. Disponível em:

<<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1350417710002683>>. Acesso em: 24 out. 2017.

YAMAMOTO, S. et al. In Vitro Sonodynamic Therapeutic Effect of Polyion Complex Micelles Incorporating Titanium Dioxide Nanoparticles. **Nanomaterials (Basel, Switzerland)**, v. 7, n. 9, p. 268, set. 2017. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/2079-4991/7/9/268>>. Acesso em: 24 out. 2017.

YANG, L. et al. The Efficacy and Mechanism of Apoptosis Induction by Hypericin-Mediated Sonodynamic Therapy in THP-1 Macrophages. **International journal of nanomedicine**, v. 10, p. 821–838, jan. 2015. Disponível em: <<http://www.dovepress.com/the-efficacy-and-mechanism-of-apoptosis-induction-by-hypericin-mediate-peer-reviewed-article-IJN>>. Acesso em: 24 out. 2017.

YANG, Y. et al. Photo- and Sono-dynamic therapy: A review of mechanisms and considerations for pharmacological agents used in therapy incorporating light and sound. **Current Pharmaceutical Design**, v. 24, p. 1–12, 2019.

YILDIRIM, A. et al. Understanding Acoustic Cavitation Initiation by Porous Nanoparticles: Toward Nanoscale Agents for Ultrasound Imaging and Therapy. **Chemistry of Materials**, v. 28, n. 16, p. 5962–5972, ago. 2016. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.chemmater.6b02634>>.

YUE, W. et al. Checkpoint blockade and nanosensitizer-augmented noninvasive sonodynamic therapy combination reduces tumour growth and metastases in mice. **Nature Communications**, v. 10, n. 1, p. 2025, dez. 2019. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/s41467-019-09760-3>>.

YUMITA, N. et al. Hematoporphyrin as a Sensitizer of Cell-damaging Effect of Ultrasound. **Japanese Journal of Cancer Research**, v. 80, p. 219–222, 1989.

YUMITA, N. et al. Synergistic Effect of Ultrasound and Hematoporphyrin on Sarcoma 180. **Japanese Journal of Cancer Research**, v. 81, p. 304–308, 1990.

YUMITA, N. et al. Membrane lipid peroxidation as a mechanism of sonodynamically induced erythrocyte lysis. **International journal of radiation biology**, v. 69, n. 3, p. 397–404, 1996.

YUMITA, N. et al. Sonodynamically induced cell damage and membrane lipid peroxidation by novel porphyrin derivative, DCPH-P-Na(I). **Anticancer Research**, v. 30,

n. 6, p. 2241–2246, 2010.

YUMITA, N. et al. Sonodynamically-Induced Anticancer Effects by Functionalized Fullerenes. **Anticancer research**, v. 33, n. 8, p. 3145–3151, ago. 2013.

YUMITA, N. et al. Involvement of Reactive Oxygen Species in the Enhancement of Membrane Lipid Peroxidation by Sonodynamic Therapy with Functionalized Fullerenes.

Anticancer research, v. 34, n. 11, p. 6481–6487, nov. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25368249>>. Acesso em: 24 out. 2017.

ZHANG, Q. et al. Sonodynamic therapy-assisted immunotherapy: A novel modality for cancer treatment. **Cancer Science**, v. 109, n. 5, p. 1330–1345, 2018.

ZHENG, X. et al. Apoptosis of THP-1 Macrophages Induced by Pseudohypericin-Mediated Sonodynamic Therapy Through the Mitochondria-Caspase Pathway. **Cellular physiology and biochemistry: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology**, v. 38, n. 2, p. 545–557, 1 fev. 2016.

Disponível em: <<http://www.karger.com/?doi=10.1159/000438649>>. Acesso em: 24 out. 2017.