

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
INSTITUTO DE FÍSICA DE SÃO CARLOS**

**Camila Aparecida Antunes**

**Sobre as condições e probabilidades para a nucleação e  
cavitação acústicas no tecido biológico - uma análise  
teórica**

**São Carlos**

**2022**



**Camila Aparecida Antunes**

**Sobre as condições e probabilidades para a nucleação e  
cavitação acústicas no tecido biológico - uma análise  
teórica**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Física do Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Física Aplicada

Orientador: Prof. Dr. Sebastião Pratavieira

**Versão Corrigida**

**(Versão original disponível na Unidade que aloja o Programa)**

**São Carlos**

**2022**

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Antunes, Camila Aparecida

Sobre as condições e probabilidades para a nucleação e cavitação acústicas no tecido biológico - uma análise teórica / Camila Aparecida Antunes; orientador Sebastião Pratavieira - versão corrigida -- São Carlos, 2022.

121 p.

Tese (Doutorado - Programa de Pós-Graduação em Física Aplicada) -- Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, 2022.

1. Nucleação acústica. 2. Cavitação acústica. 3. Terapia sonodinâmica. I. Pratavieira, Sebastião, orient. II. Título.

*Este trabalho é dedicado à todas as mulheres  
que fizeram e fazem ciência, e também àquelas  
que disseminam o conhecimento científico  
dentro e fora das universidades.*



## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Edson e Marlene, por me darem todo o apoio necessário para que eu pudesse chegar até aqui. Sem vocês o caminho que tracei não seria possível.

À minha irmã Daniele, pelo apoio emocional em todas as situações e por sempre acreditar que eu seria capaz de chegar até aqui mesmo quando eu não o fiz.

Aos meus colegas e amigos de pós-graduação da sala 35, em especial à Lorraine Gabriele Fuiza de Jesus, Raphael Guimarães Lopes, Gabriela Guimarães, Isabella Salgado, Camilla Costa, Maria Júlia Marques, Maria Luiza, Johan Díaz por toda ajuda acadêmica, paciência e por terem me acompanhado durante toda essa jornada. Vocês são muito especiais para mim.

Ao Yuri Asnis, por toda ajuda inestimável na elaboração da parte escrita do presente trabalho.

Aos demais amigos de pós-graduação, por todo auxílio e companhia.

Às minhas amigas acadêmicas do condomínio Chamonix: Bruna Vaz, Lorraine Gabriele Fuiza de Jesus, Julia Marcolan e Julia Jaccoud, por sempre me escutarem, aconselharem e motivarem. Você são uma inspiração para mim.

Aos meus demais amigos de longa data, por sempre me apoiarem nos momentos difíceis. Não tenho palavras para agradecer-los.

Aos meus companheiros de trabalho e amigos do grupo de SDPT, dra. Fernanda Alves, Erika Ponce, Gabriela Guimarães, Isabella Salgado, Alejandra Ayulo, Iago Carvalho, Simão Cruz e Murilo por acompanharem toda a jornada da minha pesquisa, por toda a ajuda e momentos de descontração.

Ao meu orientador prof. dr. Sebastião Pratavieira, pela atenciosa e imprescindível orientação sem a qual este trabalho não seria possível, e por todos os questionamentos feitos para que eu pudesse me aprimorar.

Ao prof. dr. Vanderlei Bagnato por todo auxílio prestado na elaboração deste trabalho e por todos os questionamentos levantados em nossas discussões.

Ao prof. dr. Theo Z. Pavan e ao prof. dr. Julio Cezar Adamowski, por aceitarem fazer parte da minha banca.

À Alexandra Elbakyan, criadora do site *Sci-Hub*, por aumentar o alcance da pesquisa científica ao possibilitar o acesso a inúmeros artigos científicos de maneira gratuita.

À população brasileira, sem a qual não existiria o financiamento necessário para o desenvolvimento da presente pesquisa e de todas as outras desenvolvidas nas universidades

públicas brasileiras. Gostaria de agradecer especialmente à parcela da população que nas últimas eleições elegeu o presidente Luiz Inácio Lula da Silva e retirou do Poder Executivo aquele que constantemente atenta contra a educação, a liberdade e a vida.

À todos aqueles que lutam incansavelmente para preservar a qualidade, gratuidade e o amplo acesso às universidades públicas brasileiras.

À todos os cientistas do Brasil, que apesar de todas as dificuldades continuam trabalhando e contribuindo constantemente para o desenvolvimento da ciência no território nacional.

À CAPES, pelo apoio financeiro.

À todos aqueles que participaram direta ou indiretamente da minha formação, o meu muito obrigada.



## RESUMO

ANTUNES, C. A. **Sobre as condições e probabilidades para a nucleação e cavitação acústicas no tecido biológico** - uma análise teórica. 2022. 121p. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2022.

As ondas ultrassônicas podem ser utilizadas para as mais diversas terapias e tratamentos de doenças humanas. Dentre as vantagens da utilização de terapias com ultrassom (US), pode-se citar a fácil penetração do mesmo no tecido biológico e a alta capacidade de foco do US em pequenas áreas. (1) Dentre as terapias que se utilizam do US, tem-se a Terapia Sonodinâmica (SDT), baseada na interação de ultrassom (US), um fármaco sensível ao US e oxigênio singlete. A SDT consiste em um procedimento não invasivo que pode ser utilizado no combate de células cancerígenas. Dois efeitos causados pela propagação do US no tecido biológico e que podem desencadear uma série de outros efeitos no tecido, inclusive danos celulares, são a nucleação e cavitação acústicas, ou seja, a formação e oscilação de bolhas de gás e vapor no meio. (2) Isso torna fundamental o entendimento desses fenômenos no tecido biológico para sua aplicação na SDT. Assim, os objetivos do presente trabalho consistiram em compreender os mecanismos de nucleação e cavitação acústicas em tecidos biológicos, estimando possíveis ajustes nos parâmetros e equações que descrevem a observação de tais fenômenos na água e no tecido biológico. Para isso foram realizadas análises dos modelos teóricos da dinâmica de nucleação/cavitação descritos na literatura. As soluções em meios aquosos e teciduais assim com possíveis ajustes nos modelos analisados foram obtidas nos softwares Wolfram Mathematica e MATLAB. De acordo com os resultados obtidos, a tensão superficial do meio é de grande importância para a ocorrência de nucleação, sendo necessário considerar tal parâmetro dependente da temperatura para que seja possível estimar com maior precisão os valores energéticos necessários para a formação de bolhas no tecido. A presença de heterogeneidades no meio é capaz de reduzir em uma ordem de grandeza a energia mínima necessária para a ocorrência de cavitação. Os limiares da cavitação acústica são fortemente dependentes da tensão superficial, viscosidade e rigidez do meio. Além disso, a implosão de bolhas cavitadas pode gerar aumentos de mais de 3000 K no interior da bolha, causando danos ao tecido.

**Palavras-chave:** Nucleação acústica. Cavitação acústica. Terapia sonodinâmica.



## ABSTRACT

ANTUNES, C. A. **About the conditions and probabilities for bubbles nucleation and cavitation in biological tissues** - a theoretical analysis. 2022. 121p. Dissertation (Master in Science) - Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2022.

Ultrasonic waves can be used for the most diverse therapies and treatments of human diseases. Among the advantages of using ultrasound (US) therapies, one can mention its easy penetration into biological tissue and the high ability of US to focus on small areas. (1) Among the therapies that use US, there is Sonodynamic Therapy (SDT), based on the interaction of ultrasound (US), a drug sensitive to US and singlet oxygen. SDT is a non-invasive procedure that can be used to fight cancer cells. Two effects caused by the propagation of US in the biological tissue and that can trigger a series of other effects in the tissue, including cell damage, are acoustic nucleation and cavitation, that is, the formation and oscillation of gas and vapor bubbles in the medium. (2) The understanding of these phenomena on biological tissue then, becomes fundamental for its application on SDT. Thereby, the main goal of this work is to understand the mechanisms responsible for the nucleation and acoustic cavitation on biological tissue, estimating the possible fitting on the parameters and equations that describe the phenomena on water and biological media. To achieve this, analysis on the theoretical models regarding the dynamics of acoustic nucleation/cavitation described in the literature were made. The solution for aqueous and tissue media, as well as possible fitting adjustments on the models were obtained using the Wolfram Mathematica and MATLAB softwares. According to the results, the surface tension of the medium has a major importance in favor of nucleation to occur, therefore it is necessary to consider it to be temperature-dependent in order to better estimate the energy required for bubble formation on tissue. The presence of heterogeneities in the medium is capable of reducing the minimum energy required for cavitation to occur by a factor of ten. The acoustic cavitation thresholds are strongly dependent on the surface tension, viscosity and stiffness of the medium. Furthermore, the implosion of cavitated bubbles can generate more than 3000 K increase inside the bubble, causing tissue damage.

**Keywords:** Acoustic nucleation. Acoustic cavitation. Sonodynamic therapy.



## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Representação de uma onda acústica senoidal, com período  $T$  e comprimento de onda  $\lambda$ . . . . . 31
- Figura 2 – Esquema das interações existentes entre o US e o tecido, decorrentes da propagação da onda acústica no meio. . . . . 35
- Figura 3 – Penetração do ultrassom no tecido para duas frequências distintas: 1 MHz e 3 MHz. Frequências menores são capazes de penetrar mais profundamente no tecido devido a sua menor atenuação. . . . . 36
- Figura 4 – Representação do modelo de nucleação heterogênea em uma fenda sólida, em meio líquido. A figura (a) representa um núcleo estável no interior da fissura, enquanto a figura (b) corresponde ao início do crescimento da bolha devido á redução da pressão no meio. . . . . 47
- Figura 5 – Gráfico da tensão superficial corrigida em função da temperatura para água (5a) e para sangue/tecido mole/pele (5b). . . . . 77
- Figura 6 – Diagrama da energia necessária para a formação de cavidades em função do raio em água (6a), com tensão superficial ( $\sigma$ ) de 70 mN/m e sangue/tecido mole/pele (6b), com tensão superficial ( $\sigma$ ) de 16 mN/m, pressão hidrostática ( $p_h$ ) de 0,1 MPa e quatro valores de amplitude de pressão acústica ( $P_A$ ): 1, 0, -1 e -2 MPa. . . . . 83
- Figura 7 – Raio crítico necessário para a formação de núcleos gasoso em função do tempo. As curvas foram obtidas para três amplitudes de pressão distintas: 500 k, 1 M e 2 M Pa, frequência de 1 MHz, temperatura de 310 K e tensão superficial de 70 mN/m, correspondendo a água (7a) e tensão superficial de 16 mN/m, correspondendo ao sangue/tecido mole/pele (7b). . . . . 84
- Figura 8 – Energia crítica de formação de núcleos gasoso em função do tempo. As curvas foram obtidas para três amplitudes de pressão distintas: 500 k, 1 M e 2 M Pa, frequência e 1 MHz, temperatura de 310 K e tensão superficial de 70 mN/m, corresponde a água (8a) e tensão superficial de 16 mN/m, corresponde ao sangue/tecido mole/pele (8b). . . . . 85

- Figura 9 – Taxa de nucleação em função do tempo, considerando a tensão superficial efetiva do sangue/tecido mole (9a) e da pele (9b) (vide subseção (4.2.1)), com três amplitudes de pressão: 10 M, 15 M e 20 MPa,  $f = 1$  MHz e  $T = 310$  K. Para o sangue/tecido mole foram considerados  $c = 1540$  m/s e  $\rho = 1060$  kg/m<sup>3</sup>, e para a pele,  $c = 1615$  m/s e  $\rho = 1070$  kg/m<sup>3</sup>. A linha horizontal representa a taxa de nucleação igual a 1, ou seja, a formação de um núcleo gasoso. O eixo das ordenadas está em escala logarítmica. . . . . 86
- Figura 10 – Taxa de nucleação em função da pressão, considerando a tensão superficial efetiva do sangue/tecido mole/pele (vide (4.2.1)), com  $f = 1$  MHz,  $T = 310$  K,  $c = 1540$  m/s. A linha horizontal representa  $\Sigma = 1$ , ou seja, a formação de um núcleo crítico. O eixo das ordenadas está em escala logarítmica. . . . . 87
- Figura 11 – Amplitude de pressão de limiar de nucleação em função da tensão superficial do meio, à temperatura de 310 K e número de núcleos críticos ( $\Sigma$ ) igual a 1, em água ( $c = 1500$  m/s,  $\rho = 1000$  kg/m<sup>3</sup>), sangue/tecido mole ( $c = 1540$  m/s,  $\rho = 1060$  kg/m<sup>3</sup>) e pele ( $c = 1615$  m/s,  $\rho = 1070$  kg/m<sup>3</sup>). . . . . 88
- Figura 12 – Probabilidade de nucleação, em sangue/tecido mole ( $c = 1540$  m/s,  $\rho = 1060$  kg/m<sup>3</sup>) e pele ( $c = 1615$  m/s,  $\rho = 1070$  kg/m<sup>3</sup>), em função da amplitude de pressão, considerando a tensão superficial efetiva ( $\sigma = 16$  mN/m),  $T = 310$ K e  $f = 1$  MHz. A linha horizontal corresponde à probabilidade de formação de núcleos igual a 1/2, descrita na literatura como o sendo o valor acima do qual pode-se considerar a ocorrência de nucleação. . . . . 89
- Figura 13 – Taxa de nucleação sob a influência de heterogeneidades em água (curva azul), sangue/tecido mole e pele (curva laranja) em função do pressão, considerando a tensão superficial efetiva dos meios analisados (vide (4.2.1)), com  $f = 1$  MHz,  $T = 310$  K. A linha horizontal (curva verde) representa a  $\Sigma = 1$ , ou seja, a formação de um núcleo crítico. O eixo das ordenadas está em escala logarítmica. . . . . 90
- Figura 14 – Probabilidade de nucleação em água (curva azul) e sangue/tecido mole (curva laranja) considerando o modelo heterogêneo, em função da pressão, considerando a tensão superficial efetiva dos meios analisados,  $T = 310$ K e  $f = 1$ MHz. A linha horizontal (curva verde) corresponde à probabilidade de nucleação heterogênea igual a 1/2. . . . . 91

Figura 15 – Probabilidade de nucleação, em água (15a) e sangue/tecido mole/pele (15b) considerando os modelos homo (curva azul) e heterogêneos (curva laranja), em função da pressão. A tensão superficial efetiva da água é $\sigma = 70$ mN/m e do sangue/tecido mole/pele é $\sigma = 16$ mN/m, $T = 310$ K e $f = 1$ MHz. A linha horizontal (curva verde) corresponde à probabilidade igual a 1/2 de ocorrer nucleação. . . . .	92
Figura 16 – Pressão do meio na parede da bolha ( $p_B$ ) em função de seu raio instantâneo ( $R$ ), em água ( $\sigma = 70$ mN/m) e em sangue/tecido mole/pele ( $\sigma = 16$ mN/m), considerando os parâmetros $R_0 = 1\mu\text{m}$ , $p_0 = 1$ kPa, $\kappa = 1,4$ (processo isobárico) e $p_v = 2,3$ kPa. . . . .	94
Figura 17 – Raio crítico de Blake ( $R_c$ ) em função do raio de equilíbrio ( $R_0$ ), para uma bolha imersa em água ( $\sigma = 70$ mN/m) e em sangue/tecido mole/pele ( $\sigma = 16$ mN/m) sob a ação dos seguintes parâmetros: $p_0 = 1$ kPa, $\kappa = 1,4$ , $p_v = 2,3$ kPa. . . . .	95
Figura 18 – Razão entre o raio crítico de Blake e o raio de equilíbrio da bolha ( $R_c/R_0$ ) em função do raio de equilíbrio ( $R_0$ ), em água ( $\sigma = 70$ mN/m) e sangue/tecido mole/pele ( $\sigma = 16$ mN/m), considerando os parâmetros $p_0 = 1$ kPa, $\kappa = 1,4$ e $p_v = 2,3$ kPa. . . . .	95
Figura 19 – Amplitude de pressão de limiar sob a condição de Blake, em função do raio de equilíbrio, para uma bolha imersa em água ( $\sigma = 70$ mN/m) e em sangue/tecido mole/pele ( $\sigma = 16$ mN/m) sob a ação dos seguintes parâmetros: $p_0 = 1$ kPa, $\kappa = 1,4$ , $p_v = 2,3$ kPa. . . . .	96
Figura 20 – Amplitude de deslocamento ( $\xi$ ) de uma bolha preenchida com gás em função da razão entre da frequência e a frequência de ressonância ( $f/f_0$ ) para 4 valores distintos de constante de amortecimento ( $\delta$ ) em água, sangue/tecido mole e pele. . . . .	97
Figura 21 – Amplitude de deslocamento ( $\xi$ ) de uma bolha preenchida com gás em função da amplitude de pressão acústica ( $P_A$ ) para 4 valores distintos de constante de amortecimento ( $\delta$ ) em água, sangue/tecido mole e pele. . . . .	98
Figura 22 – Variação do raio da bolha com o tempo, em água e em sangue, submetida aos seguintes parâmetros: $f = 1$ MHz, $p_0 = 1,01 \times 10^5$ Pa, $\kappa = 1,4$ , $R_0 = 1\mu$ m. Para a água $\rho = 1000$ kg/m <sup>3</sup> , $\sigma = 70$ mN/m, $\mu = 0,001$ Pa.s, $c = 1500$ m/s, $G = 0,000$ Pa (22a, 22c), e para o sangue $\rho = 1060$ kg/m <sup>3</sup> , $\sigma = 16$ mN/m, $\mu = 0,005$ Pa.s, $c = 1540$ m/s e $G = 0,000$ (22b, 22d). As diferentes curvas corresponde a três diferentes valores de amplitude de pressão: 0,5 MPa (curva azul), 0,28 MPa (curva amarela), 0,2 MPa (curva verde). A reta vermelha representa a razão mínima entre $R_{max}/R_0$ para a qual ocorre cavitação não inercial. . . . .	99

Figura 23 – Variação do raio da bolha com o tempo, em água e em sangue, submetida as seguintes parâmetros:  $f = 1$  MHz,  $p_0 = 1,01 \times 10^5$  Pa,  $\kappa = 1,4$ ,  $R_0 = 1\mu$  m. Para a água  $\rho = 1000$  kg/m<sup>3</sup>,  $\sigma = 70$  mN/m,  $\mu = 0,001$  Pa.s,  $c = 1500$  m/s,  $G = 0,000$  Pa (23a, 23c), e para o sangue  $\rho = 1060$  kg/m<sup>3</sup>,  $\sigma = 16$  mN/m,  $\mu = 0,005$  Pa.s,  $c = 1540$  m/s e  $G = 0,000$  (23b, 23d). As diferentes curvas corresponde a três diferentes valores de amplitude de pressão: 1,61 MPa (curva azul), 1 MPa (curva amarela), 0,5 (curva verde). A reta vermelha representa a razão mínima entre  $R_{max}/R_0$  para a qual ocorre cavitação inercial. . . . . 100

Figura 24 – Variação da temperatura e do raio da bolha com o tempo em água e em sangue, submetida a pressão de limiar e descrita pelos seguintes parâmetros:  $P_A = 1,61$  MPa,  $f = 1$  MHz,  $p_0 = 1,01 \times 10^5$  Pa,  $\kappa = 1,4$ ,  $R_0 = 1\mu$  m, para a água  $\rho = 1000$  kg/m<sup>3</sup>,  $\sigma = 70$  mN/m,  $\mu = 0,001$  Pa.s,  $c = 1500$  m/s,  $G = 0,000$  Pa, e para o sangue:  $\rho = 1060$  kg/m<sup>3</sup>,  $\sigma = 16$  mN/m,  $\mu = 0,005$  Pa.s,  $c = 1540$  m/s e  $G = 0,000$ . As curvas azuis correspondem as variações no raio, enquanto a curva roxa representa a variação de temperatura entre  $R_{min}/R_0$  para a qual ocorre cavitação inercial. . . . . 101

Figura 25 – Variação do raio da bolha com o tempo, no tecido mole e na pele, submetida as seguintes parâmetros:  $f = 1$  MHz,  $p_0 = 1,01 \times 10^5$  Pa,  $\kappa = 1,4$ ,  $R_0 = 1\mu$  m. Para o tecido mole  $\rho = 1060$  kg/m<sup>3</sup>,  $\sigma = 16$  mN/m,  $\mu = 0,005$  Pa.s,  $c = 1540$  m/s,  $G = 0,450$  MPa, e para a pele  $\rho = 1070$  kg/m<sup>3</sup>,  $\sigma = 16$  mN/m,  $\mu = 0,130$  Pa.s,  $c = 1615$  m/s e  $G = 4,000$  MPa. Foi analisado o comportamento dinâmico da bolha sob o efeito de três amplitudes de pressão distintas para cada meio: 1 MPa, 0,65 MPa e 0,5 MPa em tecido mole, e 10 MPa, 5,2 MPa e 2 MPa na pele. As retas vermelhas representam o valor no limiar de cavitação não inercial ( $R_{max}/R_0 = 1,72$ ). . . . . 103

Figura 26 – Variação do raio da bolha com o tempo, no tecido mole e pele, submetida as seguintes parâmetros:  $f = 1$  MHz,  $p_0 = 1,01 \times 10^5$  Pa,  $\kappa = 1,4$ ,  $R_0 = 1\mu$  m. Para o tecido mole  $\rho = 1060$  kg/m<sup>3</sup>,  $\sigma = 16$  mN/m,  $\mu = 0,005$  Pa.s,  $c = 1540$  m/s,  $G = 0,450$  MPa, e para a pele  $\rho = 1070$  kg/m<sup>3</sup>,  $\sigma = 16$  mN/m,  $\mu = 0,130$  Pa.s,  $c = 1615$  m/s e  $G = 4,000$  MPa. Foi analisado o comportamento dinâmico da bolha sob o efeito de três amplitudes de pressão distintas para cada meio: 1,5 MPa, 0,9 MPa e 0,5 MPa em tecido mole, e 10 MPa, 5,6 MPa e 2 MPa na pele. As retas vermelhas representam o valor no limiar de cavitação inercial ( $R_{max}/R_0 = 0,18$  para o tecido mole e  $R_{max}/R_0 = 0,08$  para a pele). . . . . 104



Figura 27 – Variação do raio da bolha com o tempo, no tecido mole e pele, submetida à pressão de limiar da cavitação inercial e aos seguintes parâmetros:  $f = 1$  MHz,  $p_0 = 1,01 \times 10^5$  Pa,  $\kappa = 1,4$ ,  $R_0 = 1\mu$  m. Para o tecido mole  $\rho = 1060$  kg/m<sup>3</sup>,  $\sigma = 16$  mN/m,  $\mu = 0,005$  Pa.s,  $c = 1540$  m/s,  $G = 0,450$  MPa, e para a pele  $\rho = 1070$  kg/m<sup>3</sup>,  $\sigma = 16$  mN/m,  $\mu = 0,130$  Pa.s,  $c = 1615$  m/s e  $G = 4,000$  MPa. As curvas azuis correspondem as variações no raio, enquanto a curva roxa representa a variação de temperatura entre  $R_{min}/R_0$  para a qual ocorre cavitação inercial. . . . 105



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Exemplos de frequências, intensidades e pressões típicas utilizadas no ultrassom médico. . . . .	27
Tabela 2 – Classificação das ondas acústicas com base em sua frequência. O US é caracterizado por possuir frequência acima de 20 kHz. . . . .	31
Tabela 3 – Valores aproximados para a velocidade de propagação do ultrassom em diferentes meios. . . . .	32
Tabela 4 – Valores aproximados de impedância acústica para diferentes meios biológicos. . . . .	34
Tabela 5 – Valores médios do coeficiente de atenuação para diferentes meios biológicos para frequência ultrassônica de 1 MHz. . . . .	36
Tabela 6 – Valores aproximados de viscosidade para diferentes meios biológicos. O valor descrito para a água corresponde à temperatura de 20°, enquanto para os demais materiais é 37°. . . . .	42
Tabela 7 – Resumo dos fenômenos acústicos, meios e metodologias utilizadas nos trabalhos selecionadas (2002-junho/2022) no levantamento bibliográfico. . . . .	78
Tabela 8 – Valores da tensão superficial inicial e corrigida para água, sangue, tecido mole e pele. . . . .	79
Tabela 9 – Parâmetros dos diferentes meios utilizados na solução das equações de nucleação e cavitação acústicas. . . . .	81
Tabela 10 – Valores de pressão e intensidade necessários para a ocorrência de nucleação homo e heterogênea em água e sangue/tecido mole/pele, segundo a energia crítica, taxa e probabilidade de nucleação. . . . .	93
Tabela 11 – Valores de pressão e intensidade necessários para a ocorrência de cavitação inercial e não inercial em água, sangue, tecido mole e pele, segundo os modelos de RP e KM. . . . .	106



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

US	Ultrassom
SDT	Terapia Sonodinâmica, do inglês <i>Sonodynamic Therapy</i>
PDT	Terapia Fotodinâmica, do inglês <i>Photodynamic Therapy</i>
SPDT	Terapia Sonofotodinâmica, do inglês <i>Sono-photodynamic Therapy</i>
PS	Fotossensibilizador, do inglês <i>Photosensitizer</i>
SS	Sonossensibilizador, do inglês <i>Sonosensitizer</i>
CNT	Teoria Clássica de Nucleação, do inglês <i>Classical Nucleation Theory</i>
RP	Rayleigh-Plesset
KM	Keller-Miksis
ROS	Espécies reativas de oxigênio, do inglês <i>Reactive Oxygen Species</i>



## LISTA DE SÍMBOLOS

$R$	Raio da microbolha (m)
$\dot{R}$	Velocidade de oscilação do raio da microbolha (m/s)
$\ddot{R}$	Aceleração de oscilação do raio da microbolha (m/s <sup>2</sup> )
$\rho$	Densidade (g/cm <sup>2</sup> )
$\mu$	Viscosidade (Pa.s)
$c$	Velocidade do som no meio (m/s)
$\sigma$	Tensão superficial (N/m)
$\kappa$	Índice politrópico
$T$	Temperatura (K)
$t$	Tempo (s)
$P_A$	Amplitude de pressão acústica (Pa)
$J$	Taxa de nucleação (m <sup>-3</sup> s <sup>-1</sup> )
$\tau$	Tempo para a formação de bolhas de nucleação (s)
$G$	Módulo de cisalhamento (coeficiente de rigidez) (Pa)
$K$	Módulo de <i>bulk</i> (massa) (Pa)
$p_0$	Pressão de equilíbrio do meio (Pa)





## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>25</b>
<b>1.1</b>	<b>Ultrassom Terapêutico</b>	<b>26</b>
<b>1.2</b>	<b>Terapias Dinâmicas (DT)</b>	<b>28</b>
1.2.1	Terapia Sonodinâmica (SDT)	29
<b>1.3</b>	<b>Ultrassom</b>	<b>30</b>
1.3.1	Onda acústica	30
1.3.2	Parâmetros acústicos	32
1.3.3	Atenuação da onda acústica no tecido biológico	34
1.3.4	Efeitos do ultrassom no tecido biológico	37
<b>1.4</b>	<b>Nucleação acústica</b>	<b>37</b>
1.4.1	Nucleação Homogênea	40
1.4.1.1	Taxa de nucleação	43
1.4.1.2	Pressão de limiar de nucleação	44
1.4.2	Nucleação Heterogênea	46
<b>1.5</b>	<b>Cavitação acústica</b>	<b>49</b>
1.5.1	Modelo de Blake	50
1.5.2	Modelo de cavitação para pressão acústica senoidal	53
1.5.3	Dinâmica das bolhas	54
1.5.3.1	Condições para a utilização das equações dinâmicas	55
1.5.3.2	Equação de Rayleigh-Plesset (RP)	55
1.5.3.2.1	Colapso Rayleigh	58
1.5.3.3	Equação de Keller-Miksis	59
1.5.3.4	Equação de Gilmore	62
1.5.4	Tipos de cavitação	64
1.5.4.1	Cavitação não inercial	65
1.5.4.2	Cavitação inercial	65
1.5.4.2.1	Limiar de cavitação inercial	66
1.5.5	Efeitos da cavitação	67
1.5.6	Cavitação acústica e SDT	68
<b>1.6</b>	<b>Condições e probabilidades para a nucleação e cavitação acústicas no tecido biológico</b>	<b>69</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>71</b>
<b>2.1</b>	<b>Objetivos gerais</b>	<b>71</b>
<b>2.2</b>	<b>Objetivos específicos</b>	<b>71</b>

<b>3</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS: LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO E CORREÇÕES DOS PARÂMETROS ACÚSTICOS . . . . .</b>	<b>73</b>
<b>3.1</b>	<b>Levantamento bibliográfico . . . . .</b>	<b>73</b>
<b>3.2</b>	<b>Correções nas equações e parâmetros teóricos de nucleação e cavitação acústicos . . . . .</b>	<b>73</b>
3.2.1	Correção da tensão superficial . . . . .	74
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO: LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO E CORREÇÕES . . . . .</b>	<b>77</b>
<b>4.1</b>	<b>Levantamento bibliográfico . . . . .</b>	<b>77</b>
<b>4.2</b>	<b>Tensão superficial efetiva . . . . .</b>	<b>77</b>
4.2.1	Tensão superficial efetiva . . . . .	77
<b>5</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS: SOLUÇÃO DOS MODELOS TEÓRICOS</b>	<b>81</b>
<b>5.1</b>	<b>Solução das equações teóricas de nucleação e cavitação . . . . .</b>	<b>81</b>
<b>6</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO: SOLUÇÃO DOS MODELOS TEÓRICOS . . . . .</b>	<b>83</b>
<b>6.1</b>	<b>Nucleação acústica . . . . .</b>	<b>83</b>
6.1.1	Nucleação homogênea . . . . .	83
6.1.1.1	Taxa de nucleação . . . . .	85
6.1.1.2	Pressão de limiar de nucleação . . . . .	87
6.1.1.3	Probabilidade de nucleação . . . . .	88
6.1.2	Nucleação Heterogênea . . . . .	90
<b>6.2</b>	<b>Nucleação homogênea vs. heterogênea . . . . .</b>	<b>92</b>
<b>6.3</b>	<b>Cavitação acústica . . . . .</b>	<b>94</b>
6.3.1	Modelo de Blake . . . . .	94
6.3.2	Modelo senoidal . . . . .	96
6.3.3	Modelo de Rayleigh-Plesset . . . . .	97
6.3.3.1	Cavitação não inercial para modelo RP . . . . .	98
6.3.3.2	Cavitação inercial para o modelo RP . . . . .	100
6.3.4	Modelo de Keller-Miksis . . . . .	102
6.3.4.1	Cavitação não inercial para modelo de KM . . . . .	102
6.3.4.2	Cavitação inercial para modelo de KM . . . . .	104
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES . . . . .</b>	<b>107</b>
	<b>REFERÊNCIAS . . . . .</b>	<b>109</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer é um dos principais problemas de saúde pública no mundo, estando entre as 4 maiores causas de morte prematura (antes dos 70 anos) em diversos países. Além disso, de acordo com (3) *et al.*, estima-se que 1 em cada 6 mortes no mundo seja decorrente de tumores malignos, somando 10 milhões de mortes em 2018. Nos países subdesenvolvidos, a menor qualidade de vida, menor capacidade de diagnóstico, tratamento precarizado e baixa assistência à saúde são responsáveis pelo aumento acentuado na incidência de casos, especialmente expressivo nessas regiões. (3)

Dentre os tipos de câncer de pele tem-se o melanoma e o não melanoma. O primeiro corresponde ao tipo menos comum, porém o mais letal devido a sua grande capacidade de invadir outros órgãos e formar novos tumores, no processo conhecido como metástase. (4)

Já o câncer não melanoma se divide em diversos tipos de tumores, sendo os mais comuns os chamados carcinomas basocelulares e os espinocelulares, correspondendo a cerca de 177 mil novos casos da doença todos os anos. (5)

De acordo com a Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) o câncer de pele corresponde a 33% do diagnóstico de câncer no Brasil (5) sendo registrados cerca de 185 mil novos casos da doença no país todo ano. (6) Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), entre 2 e 3 milhões de casos de câncer de pele não melanoma são registrados no mundo todos os anos.

Ademais do grande número de casos, o aumento nestes números desde os anos 1960 (7) tem gerado interesse no conhecimento e aprimoramento de técnicas não invasivas para seu tratamento, em contraposição ao tratamento mais comum a este tipo de enfermidade, que ainda se dá majoritariamente através de métodos cirúrgicos (excisional, laser, curetagem) que, por serem invasivos, acabam deixando resultados pouco estéticos o que pode dificultar a reinserção do paciente na sociedade, especialmente nos casos de lesões faciais, além de não serem efetivos no caso de tumores metastáticos.

Além dos procedimentos cirúrgicos, outros tratamentos comumente utilizados como radioterapia, quimioterapia e imunoterapia podem gerar diversos efeitos colaterais, como tolerância das células cancerígenas após longos períodos de químico e radioterapia, e o alto custo da imunoterapia. Além das consequências físicas e psicológicas, que podem causar efeitos permanentes no estilo de vida dos pacientes. Esses fatores tornam muito importante a investigação e o melhor entendimento de terapias alternativas para o tratamento do câncer. Dentre tais terapias, podem-se citar as terapias dinâmicas: Fotodinâmica (PDT, do inglês *Photodynamic Therapy*) e Sonodinâmica (SDT, do inglês *Sonodynamic Therapy*). (8)

A SDT é caracterizada pela combinação de ultrassom (US), um fármaco sonoadtivado, chamado de sonossensibilizador (SS) e oxigênio molecular ( $O_2$ ). A energia entregue ao tecido devido à incidência de US e sua interação com o SS, excitam as moléculas de oxigênio e podem levar à morte celular.

Tendo isso em vista, o presente trabalho aborda aspectos teóricos da interação do US com o tecido biológico, em especial dois fenômenos decorrentes de tal interação: a nucleação e a cavitação acústicas, tendo em vista que o melhor entendimento destes fenômenos é fundamental para o maior controle e efetividade das terapias alternativas envolvendo US, como a SDT para o tratamento do câncer, em especial do câncer de pele.

Para isso, o trabalho se inicia com uma revisão bibliográfica a respeito de terapias dinâmicas, com enfoque na SDT, características do US, seguidos da descrição dos modelos encontrados na literatura para descrever a ocorrência de nucleação acústica, diferenciando a nucleação homogênea e heterogênea, a energia mínima para sua ocorrência e sua taxa.

Em seguida é feita a revisão da dinâmica de cavitação acústica, com base nos modelos mais simplificados utilizados na descrição de tal fenômeno, a partir das equações de Rayleigh-Plesset (RP), Keller-Miksis (KM) e Gilmore, bem como as pressões mínimas necessárias para a ocorrência de cavitação e seus efeitos no tecido biológico.

Na sequência, são apresentados os objetivos e os resultados das análises referentes à energia mínima, taxa e probabilidade de nucleação homogênea e heterogênea em sangue e tecido mole, bem como da análise da dinâmica de cavitação descrita a partir das equações de RP e KM, no que diz respeito aos valores de pressão acústica mínimos para a ocorrência de cavitação inercial, bem como a elevação de temperatura local gerada pela mesma. Por fim, são apresentadas as conclusões obtidas a partir do levantamento bibliográfico e da análise dos resultados obtidos. Também é feita uma análise da relação de dependência entre os principais fatores envolvidos nos processos de nucleação e cavitação acústica.

## 1.1 Ultrassom Terapêutico

Apesar do US ter sua aplicação mais conhecida na área de diagnósticos, existem diversas terapias que se utilizam de tais ondas para os mais variados fins, como por exemplo, remoção de pedra nos rins, por meio do procedimento chamado de litotripsia (9,10), e ablação térmica e mecânica de tecido, por meio da histotripsia. (11) Tais métodos se utilizam do US focado de alta intensidade, HIFU (do inglês, *High-Intensity Focused Ultrasound*), que consiste em uma técnica não invasiva, que se utiliza de ondas ultrassônicas com intensidades superiores a  $10 \text{ kW/cm}^2$  ou  $15 \text{ MPa}$  de amplitude de pressão acústica e, e frequências entre 0,5 e 3 MHz. No caso do US focado, as ondas acústicas são geradas por aparelhos transdutores \* com lentes não planas, permitindo que a maior intensidade

---

\* Dispositivos utilizados na conversão de energia mecânica ou elétrica em acústica.

do feixe incidido seja focalizado em uma pequena região específica (foco do aparelho) do meio de incidência.

Existem também terapias que se utilizam de ondas de US de baixa intensidade, ou seja, intensidades entre 0,1 e 3 W/cm<sup>2</sup>, por meio de aparelhos de US focado e não focado, gerados por transdutores com lentes planas. Dois exemplos de terapias que se utilizam de feixes sonoros de baixa intensidade são SDT e SPDT, que podem ser utilizadas, por exemplo, para gerar a morte de células tumorais a partir da geração de espécies reativas de oxigênio, como será discutido nas seções seguintes.

Além disso, como mencionado, as ondas de US também podem ser utilizadas para diagnósticos médicos, desde que aplicadas com frequências variando de 1 a 30 MHz, e baixas frequências (entre 1 m e 450 mW/cm<sup>2</sup>) (12), de modo a se evitar danos ao tecido, uma vez que quanto maior a intensidade do feixe ultrassônico maior o dano que as ondas sonoras podem causar no meio. O valor de segurança do feixe de US aplicado durante diagnóstico é determinado pelo índice mecânico (MI, do inglês *Mechanical Index*), que corresponde à razão entre o pico de pressão de rarefação acústica e a raiz da frequência da onda incidente, e quantifica o potencial de geração de efeitos biológicos adversos (13), que são indesejados em procedimentos de diagnóstico. Valores de MI menores ou iguais a 1,9 são considerados seguros para diagnóstico, segundo a FDA (*Food and Drugs Administration*). No entanto, valores superiores a esse podem causar danos no tecido devido à ocorrência de cavitação acústica, que será discutida mais a frente neste capítulo. Além disso, o US também pode ser utilizado para fins cirúrgicos e fisioterápicos, como na reparação de ligamentos, aumento da capacidade de funcionamentos de tecidos cicatriciais, alívio de dores musculares, cicatrização de leões cutâneas, entre outras.

A tabela (1) resume os intervalos de intensidade, pressão e frequência ultrassônicas utilizadas para diferentes finalidades. É importante mencionar que os casos aqui citados correspondem apenas à exemplos de aplicações terapêuticas do US, uma vez que existem diversos procedimentos nos quais o mesmo pode ser utilizado.

Tabela 1 – Exemplos de frequências, intensidades e pressões típicas utilizadas no ultrassom médico.

<b>Aplicação</b>	<b>Frequência (MHz)</b>	<b>Intensidade (W/cm<sup>2</sup>)</b>	<b>Pressão (MPa)</b>
Litotripsia	0,5 - 3	$1,9 \times 10^3 - 4,4 \times 10^3$	8 - 12
Histotripsia	0,5 - 5	$1 - 10 \times 10^3$	0,2 - 18
SDT	0,5 - 2	0,5 - 3	0,1 - 0,5
Diagnóstico	1 - 30	$10 \times 10^{-3} - 450 \times 10^{-3}$	0,02 - 0,1

Fonte: Adaptada de XU *et al.* (14); XU *et al.* (11).

## 1.2 Terapias Dinâmicas (DT)

As terapias dinâmicas são caracterizadas pela geração de espécies reativas de oxigênio (ROS, do inglês *Reactive Oxygen Species*), como por exemplo superóxido ( $O_2^-$ ), oxigênio singlete ( $^1O_2$ ), peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), hidróxido ( $OH^-$ ). As ROS são geradas a partir de reações físico-químicas, mais especificamente, da interação de um fonte de energia, como luz ou US, e uma molécula sensibilizadora, e podem ser danosas ao meio em que estão inseridas. Dentre as terapias dinâmicas podem-se citar a PDT e SDT.

A PDT consiste em um procedimento não invasivo utilizado para tratar neoplasias (15), como por exemplo células de câncer não melanoma. Para isso, esta terapia se utiliza da combinação de luz, um fármaco sensível a luz, chamado de fotossensibilizador (PS), e oxigênio molecular ( $O_2$ ), sendo responsável por causar dano às células-alvo, levando-as a morte por necrose ou apoptose. (15)

O procedimento envolvendo a PDT consiste na aplicação do FS seguida pela irradiação de luz na região de interesse. (16) Uma vez sob o efeito da luz, os elétrons das moléculas de oxigênio do FS que encontravam-se no estado fundamental, absorvem energia e saltam para um nível energético excitado. O oxigênio excitado interage com as moléculas do tecido biológico, ocasionando a morte das células. (17)

A interação da luz com o tecido biológico depende de diversos fatores como frequência <sup>†</sup>, intensidade <sup>‡</sup>, comprimento de onda <sup>§</sup>, efeitos de absorção, espalhamento e reflexão do feixe luminoso. (18) As características dessa interação podem ser modeladas matematicamente através das equações de taxa, baseadas no diagrama de Jablonski, e visualizadas por meio de simulações computacionais relativas à distribuição de luz no tecido. (19)

As equações de taxa consistem em equações diferenciais utilizadas na descrição das transições energéticas das moléculas que compõe o FS, interações entre tais moléculas e a morte celular (20, 21), através do aumento ou diminuição de concentração devido à variações na energia do sistema.

Uma importante limitação da PDT consiste em ter um poder de penetração limitado quando aplicada de maneira não invasiva, devido a atenuação sofrida pela luz ao passar pelo tecido biológico. (22, 23) Isso faz com que sua utilização seja eficaz apenas para o tratamento de lesões superficiais. Além disso, a PDT também é pouco efetiva no tratamento de tumores pigmentados, como células do tipo melanoma, devido à absorção da luz por este tipo de célula. Tais fatores trazem a necessidade do estudo e entendimento de técnicas

---

<sup>†</sup> Corresponde ao número ciclos da onda acústica em um intervalo de tempo.

<sup>‡</sup> Representa a potência transferida por unidade de área.

<sup>§</sup> É a distância para a qual o formato da onda se repete, como por exemplo, a distância entre dois picos ou dois vales.

---

não invasivas para o tratamento de lesões mais profundas e pigmentadas. Uma forma de contornar tais problemas é a SDT.

### 1.2.1 Terapia Sonodinâmica (SDT)

A SDT é um método não invasivo utilizado no tratamento de câncer por meio de ondas ultrassônicas. A STD utiliza US de baixa intensidade, um fármaco sensível ao US, chamado de sonossensibilizador (SS), e oxigênio singleto (1), possuindo um protocolo de aplicação semelhante à PDT, no qual o SS aplicado no paciente interage com as ondas de US e com o oxigênio singleto presente no meio levando à morte celular.

Ao contrário da luz, as ondas mecânicas do US atravessam facilmente tecidos biológicos devido a sua baixa atenuação o que permite que esta terapia atinja tumores mais profundos, podendo penetrar até 15 cm em tecidos moles dependendo da frequência do US incidente. (24) Além disso, o US pode ser altamente focado em pequenas áreas permitindo maior controle do tratamento (1,25) e, por se tratar de uma onda mecânica, não é absorvido por tumores pigmentados, o que permite sua utilização para o tratamento de tumores do tipo melanoma. As ondas ultrassônicas também podem aumentar a permeabilidade celular, melhorando a absorção do SS pelas células e a efetividade do tratamento. Ademais, a interação do US com o tecido biológico e o SS presente no meio pode desencadear o processo de cavitação acústica que, como será detalhado em seguida, corresponde à oscilação de bolhas de gás e/ou vapor no meio, cuja implosão (cavitação inercial) pode desencadear uma série de fenômenos capazes de causar dano ao tecido e levar as celular tumorais à morte.

Outra tentativa de aprimorar o tratamento de câncer tem sido a terapia sonofotodinâmica (SPDT, do inglês *Sono Photodynamic Therapy*) que consiste no uso combinado da SDT e PDT. (26,27) A terapia combinada é baseada na ativação de um sensibilizador através da luz e do US (28), cuja aplicação pode ocorrer de maneira simultânea ou sequencial. (29)

Estudos realizados têm mostrado que a SPDT gera resultados mais eficazes quando comparada as terapias não combinadas. (30) De acordo com Y. Liu *et al.* (2016) a terapia combinada inibiu o crescimento e a metástase de tumores de mama em ratos (31), e experimentos realizados por Z. Jin *et al.* (2000) revelaram que a SPDT aplicada em células escamosas de camundongos obteve maior efeito no retardo do crescimento de células tumorais do tipo carcinoma. (32) Trabalhos recentes publicados por Atica *et al.* (2021) mostraram que a morte celular no estudo de câncer de próstata passou de 85% na PDT para 95% na SPDT. (28,33)

Apesar de tais estudos mostrarem a maior eficácia da terapia combinada quando comparada com as não combinadas, ainda não há um modelamento detalhado da atuação

do US nesse tipo de terapia, em relação, por exemplo, ao volume de tecido atingido e tratado por meio de ondas de US e à geração de radicais livres no processo de excitação molecular, o que tornam os estudos sobre este tema importantes para o melhoramento e a aplicação segura da SDT e SPDT.

### 1.3 Ultrassom

O ultrassom consiste em uma onda sonora propagada a uma frequência maior que 20 kHz. (34) As ondas sonoras são mecânicas e se propagam através da vibração das moléculas do meio devido a aplicação de uma força, mais especificamente, a partir da geração de fases de compressão, na qual as moléculas do meio são comprimidas, e rarefação, na qual ocorre o alongamento de tais moléculas. No caso de uma força gerada pelo movimento de um pistão, por exemplo, as moléculas se concentram em frente ao mesmo, o que resulta em um aumento de pressão nessa região. As flutuações de pressão geradas pelas ondas são responsáveis por transmitir energia no meio. (35) No caso em que o meio é o tecido biológico, a transmissão de energia pode ser responsável por gerar efeitos fisiológicos. (36)

As características das ondas de US são delimitadas por parâmetros como frequência, intensidade, comprimento de onda e ciclo de trabalho <sup>¶</sup>. Além disso, durante sua propagação as ondas podem ser absorvidas, refletidas, refratadas e espalhadas após sua interação com obstáculos físicos. (37)

#### 1.3.1 Onda acústica

As ondas sonoras podem ser classificadas, de acordo com seu modo de propagação, como longitudinais, quando as partículas vibram paralelamente à direção de propagação, e transversais, quando a vibração de cada partícula é transversal (perpendicular) à direção de propagação. As ondas longitudinais propagam-se em meios líquidos e tecidos moles, já as ondas transversais propagam-se em materiais sólidos, como os ossos. (34)

A geração de uma zona de compressão e uma zona de rarefação adjacente é chamada de ciclo acústico (12) e pode ser ilustrado como na figura (1). A distância entre a crista e a posição de repouso em um ciclo acústico é chamada de amplitude da onda de US. A distância percorrida em um ciclo corresponde ao comprimento da onda ( $\lambda$ ) acústica. O número de ciclos completos por unidade de tempo ( $\text{seg}^{-1}$ ) é chamada de frequência ( $f$ ) da onda, sendo expresso em Hertz (Hz).

Por se tratar de uma onda mecânica, o US precisa de um meio material para se propagar. Ao contrário do som audível (com frequências entre 20 e 20 kHz) que pode ser facilmente propagado no ar, devido às altas frequências do US (acima de 20 kHz), são

---

<sup>¶</sup> É obtido a partir da razão entre o tempo no qual o US é entregue pelo tempo total que o aparelho de US está sendo aplicado



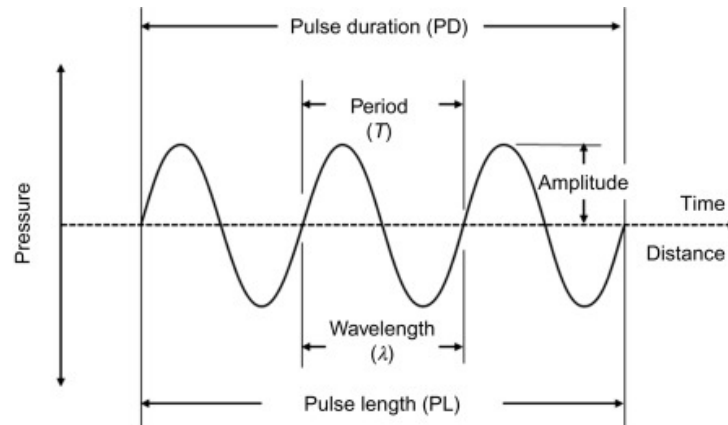


Figura 1 – Representação de uma onda acústica senoidal, com período  $T$  e comprimento de onda  $\lambda$ .

Fonte: SENNOGA. (38)

necessários meios mais densos que o ar para que ocorra sua propagação como, por exemplo, a água. (36)

Tabela 2 – Classificação das ondas acústicas com base em sua frequência. O US é caracterizado por possuir frequência acima de 20 kHz.

Frequência (Hz)	Classificação
0 - 20	Infrassom
20 - 20 k	Som audível
20 k - 1 M	Ultrassom
1 M - 30 M	Ultrassom médico de diagnóstico

Fonte: Elaborada pela autora.

Diferentes frequências e amplitudes de US possuem diferentes aplicações práticas na área médica. Frequências entre 2,5 e 15 MHz, e baixa amplitude são utilizadas para imagens e diagnósticos. Já frequências entre 0,75 e 3,3 MHz, e alta amplitude podem ser empregadas para fins terapêuticos. (39)

O encontro de duas ondas é chamado de interferência e pode ocorrer de duas maneiras: construtiva ou destrutivamente. Na interferência construtiva o pico de uma onda encontra com o pico de onda e diz-se que elas estão em fase e suas amplitudes se somam. Já na interferência destrutiva, o pico de uma onda encontra o vale de outra. Nesse caso, as ondas estão fora de fase e suas amplitudes se subtraem podendo, inclusive, se cancelar. (12)

O produto da frequência ( $f$ ) pelo comprimento de onda ( $\lambda$ ) corresponde à velocidade da onda ( $c = \lambda f$ ). Como será descrito mais a frente, na maioria dos tecidos moles, a velocidade do US é cerca de 1540 m/s. (12)

A velocidade de propagação ( $c$ ) de uma onda de US depende da densidade ( $\rho$ ) do meio no qual a mesma se propaga, podendo ser equacionada como se segue:

$$c = \sqrt{\frac{K}{\rho}}, \quad (1.1)$$

na qual  $K$  corresponde a resistência do meio à compressão, também conhecido como *bulk modulus*. Além disso, variações na velocidade geram variações no comprimento de onda das ondas ultrassônicas, sem alterar sua frequência.

Em meios com baixa densidade, como gases, as moléculas podem se mover por distâncias relativamente longas antes de interagirem com outras moléculas. Já em meios sólidos, as moléculas possuem movimentação mais limitada devido a proximidade entre as moléculas. Isso faz com que a velocidade do US em gases seja relativamente baixa quando comparada com sólidos. (12) Líquidos possuem velocidade de propagação intermediária entre sólidos e gases. Na água e em tecidos moles a velocidade do som é cinco vezes maior do que no ar, e cerca de 25 vezes maior em ossos e metais. (34) Com exceção dos pulmões e dos ossos, nos tecidos biológicos a velocidade de propagação do US é aproximadamente a mesma que a velocidade em meios líquidos (12), como exposto na tabela 3 .

Tabela 3 – Valores aproximados para a velocidade de propagação do ultrassom em diferentes meios.

Meios não biológicos	Velocidade (m/s)	Meios Biológicos	Velocidade (m/s)
Acetona	1174	Gordura	1475
Ar	331	Cérebro	1560
Alumínio (laminado)	6420	Fígado	1570
Latão	4700	Rim	1560
Etanol	1207	Baço	1570
Vidro	5460	Sangue	1540
Plástico acrílico	2680	Músculo	1580
Polietileno	1950	Cristalino	1620
Água (destilada), 25°C	1498	Ossos do crânio	3360
Água (destilada), 50°C	1540	Tecido mole (valor médio)	1540

Fonte: Adaptada de HENDEE; RITENOUR. (12)

É importante ressaltar que a velocidade de propagação do US é diferente da velocidade das moléculas que se deslocam nas zonas de compressão e rarefação. Isso ocorre porque a velocidade molecular corresponde à velocidade das moléculas individuais no meio. Já a velocidade da onda corresponde à velocidade da onda de US que percorre o meio. (12)

### 1.3.2 Parâmetros acústicos

Conforme as ondas de US percorrem um meio, elas transportam energia através desse meio. A taxa de energia transportada é chamada de potência. A potência transmitida

por unidade de área é definida como intensidade e é descrita em unidades  $W/cm^2$ . Além disso, tal parâmetro está relacionado com a pressão máxima no meio ( $P_m$ ) pela seguinte equação:

$$I = \frac{P_m^2}{2\rho c}, \quad (1.2)$$

na qual  $\rho$  corresponde à densidade do meio e  $c$  à velocidade de propagação do som no mesmo. É importante ressaltar que a equação (1.2) corresponde a intensidade média temporal.

Em acústica, costuma-se utilizar o decibel como unidade de medida, uma vez que escalas logarítmicas podem facilitar a análise de valores com muitas ordens de magnitude. O decibel pode ser definido como se segue:

$$dB = 10 \log \left( \frac{I}{I_0} \right), \quad (1.3)$$

na qual  $I_0$  corresponde à uma intensidade de referência. Pela equação (1.3) tem-se que, nos casos em que o decibel adquire valores positivos, a onda analisada possui intensidade maior do que a onda de referência. Já no caso de valores negativos, tem-se a situação contrária.

O valor de meia potência, que corresponde à razão igual a 0,5 na equação (1.3) corresponde à -3 dB. Já o valor de meia amplitude, cuja razão entre as amplitudes é 0,5, corresponde à -6 dB. (12) Tais valores são comumente utilizados no US clínico.

A fração de energia incidida que é refletida em uma interface entre dois meios depende da diferença de impedância acústica ( $Z$ ) os meios, sendo equacionada pelo produto entre a densidade do ( $\rho$ ) e a velocidade do US no meio:

$$Z = \pm \rho c. \quad (1.4)$$

A impedância acústica é expressa em unidades de rayls ( $kg/s \ m^2$ ). Os sinais  $\pm$  correspondem ao sentido de propagação da onda. Valores aproximados de impedância acústica estão listados na tabela (4).

Quanto maior a diferença de impedância acústica entre dois meios (1 e 2) consecutivos, maior será a fração da onda refletida (eco), como pode ser visto a partir das equações (1.5).

$$\begin{aligned} \frac{I_R}{I_i} &= \alpha_R = \left( \frac{Z_2 - Z_1}{Z_2 + Z_1} \right)^2 \\ \frac{I_T}{I_i} &= \alpha_T = \frac{4Z_1 Z_2}{(Z_1 + Z_2)^2}, \end{aligned} \quad (1.5)$$

na qual  $I_R$  e  $\alpha_R$  correspondem à intensidade e refletida e ao coeficiente de reflexão, respectivamente.  $I_T$  e  $\alpha_T$  representam a intensidade transmitida do meio 1 para o meio

Tabela 4 – Valores aproximados de impedância acústica para diferentes meios biológicos.

Material	Impedância acústica ( $\text{kg.m.}^{-2}\text{s}^{-1}$ ) $\times 10^{-4}$
Ar (à pressão e temperatura padrão)	0,004
Água (à 25°C)	1,50
Gordura	1,38
Cristalino	1,85
Cérebro	1,55
Sangue	1,61
Tecido mole (valor médio)	1,63
Baço	1,64
Fígado	1,65
Músculo	1,70
Osso do crânio	6,10
Pele (valor médio)	1,60

Fonte: Adaptada de HENDEE; RITENOUR. (12)

2 e ao coeficiente de transmissão, respectivamente.  $I_i$  equivale à intensidade incidida no meio 1.

Para que a reflexão da onda acústica seja reduzida, pode-se usar um meio acoplador que permita a melhor transmissão da onda. Como transdutores não são apropriados para transmissão em ar, para sua utilização em diagnósticos e terapias, meios acopladores são amplamente utilizados. No caso do ar e da pele, por exemplo, devido à grande variação da impedância acústica, o gel é comumente utilizado como acoplador, permitindo maior penetração do US no corpo. (34, 36)

### 1.3.3 Atenuação da onda acústica no tecido biológico

Conforme o US percorre o meio, energia é removida do feixe devido a absorção, espalhamento, refração e reflexão (12), como exposto na figura (2). Diz-se que o US é absorvido pelo meio quando parte da energia é convertida em outras formas de energia, refletido quando há uma deflexão ordenada do feixe e espalhado quando parte do feixe muda de direção de maneira não ordenada.

A reflexão e a refração são resultado da interação do feixe ultrassônico com uma interface, ou seja, o encontro de duas superfícies de diferentes densidades. Já o espalhamento e a absorção são resultado da interação do feixe de US com o meio ao longo de sua propagação e da dissipação de energia do feixe ultrassônico, respectivamente. (36) A reflexão ocorre quando o feixe de US encontra um obstáculo grande quando comparado com o comprimento de onda do som, de modo que o feixe mantém sua integridade mas muda de direção. Mas se o obstáculo encontrado é comprável ou menor com o comprimento de onda do US, o feixe será espalhado em várias direções. A fração de energia refletida em uma interface depende da diferença de impedância acústica ( $Z$ ) entre os meios da interface.

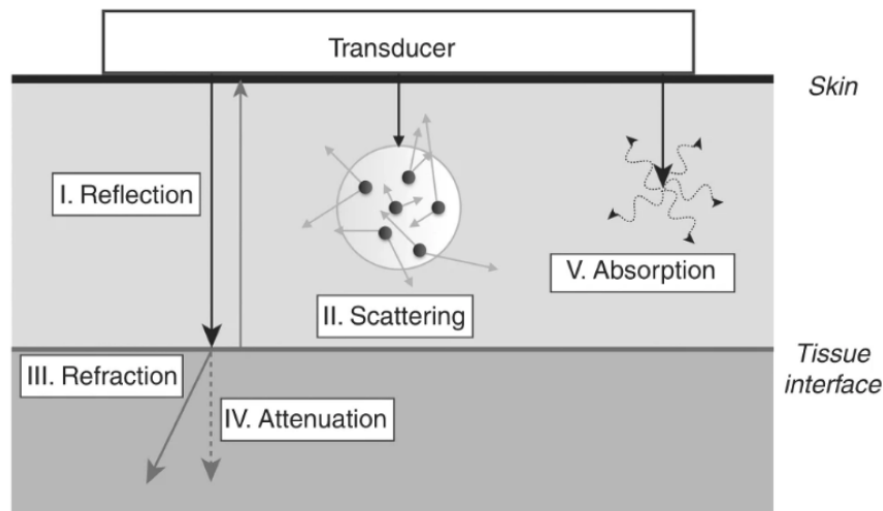


Figura 2 – Esquema das interações existentes entre o US e o tecido, decorrentes da propagação da onda acústica no meio.

Fonte: OTTO. (40)

(12) Quanto maior a diferença entre as impedâncias em uma interface, maior a quantidade de energia refletida e menor a quantidade transmitida. A atenuação do US nos diferentes meios pode ser descrita pelo coeficiente de atenuação ( $\alpha > 0$ ), dado pela soma entre os coeficientes de espalhamento e absorção. O valor de  $\alpha$  varia significativamente dependendo da origem e da condição do tecido biológico. No tecido mole, o coeficiente de absorção corresponde de 60% a 90% da atenuação do feixe, enquanto o espalhamento corresponde ao restante. (12) Além disso, a atenuação do US aumenta conforme aumenta-se a frequência no mesmo, de modo que baixas frequências de US são mais penetrantes no tecido do que frequências elevadas.

Uma maneira simplificada e aproximativa de descrever a atenuação da intensidade de um feixe de US viajante que se desloca uma quantidade  $x$  é dada por:

$$I(x) = I_0 \exp(-\alpha x), \quad (1.6)$$

na qual  $I_0$  e  $I$  correspondem as intensidades inicial e a uma distância  $x$  da origem, respectivamente. Os valores do coeficiente de atenuação acústica de alguns meios estão descritos na tabela 5.

Em muitas situações clínicas as ondas refletidas na superfície podem ter um centésimo da intensidade das ondas transmitidas. Em estruturas com mais de 10 cm de profundidade, a intensidade pode ser diminuída por um fator ainda maior. (12)

Em meios com heterogeneidades, como com a presença de bolhas gasosas, a oscilação de tais bolhas, quando em ressonância com o meio podem ser uma fonte de espalhamento de ondas acústicas. Quando o feixe ultrassônico possui intensidade alta o suficiente,

Tabela 5 – Valores médios do coeficiente de atenuação para diferentes meios biológicos para frequência ultrassônica de 1 MHz.

Material	$\alpha$ (dB/cm)	Material	$\alpha$ (dB/(cm))
Água	0,0022	Sangue	0,18
Gordura	0,6	Lente dos olhos	2,0
Cérebro	0,85	Rim	1,0
Tecido mole	0,75	Pulmão	40
Fígado	0,9	Osso do crânio	20
Músculo (através da fibra)	3,3	Músculo (ao longo da fibra)	1,2
Pele	0,35	Medula espinhal	1,0

Fonte: Adaptada de HENDEE; RITENOUR. (12)

podem formar-se bolhas microscópicas que, sob aumento de pressão, podem colapsar e ser associadas com absorção de energia do feixe incidente.

A profundidade de penetração do feixe ultrassônico no tecido depende inversamente da frequência da onda incidente e é afetada pela atenuação em tal tecido. Para atingir regiões mais profundas em diagnósticos, como abdômen e coração, o intervalo de frequências apropriado é de 2,5 a 7,5 MHz. Já para regiões mais superficiais, como tireoide e olhos, deve-se utilizar frequências maiores, no intervalo de 7,5 a 15 MHz, por exemplo. (36, 39) A figura (3) ilustra a profundidade de penetração do US no tecido biológico para duas frequências distintas.

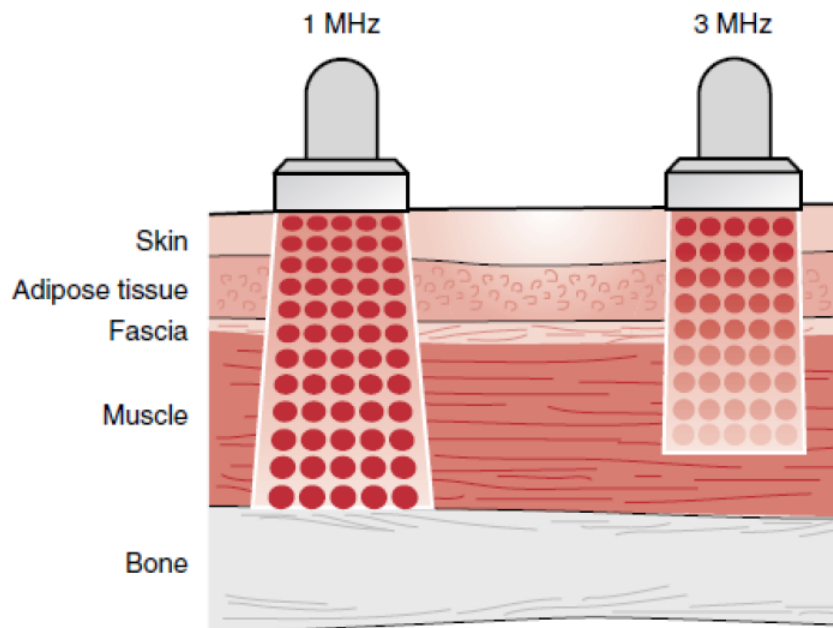


Figura 3 – Penetração do ultrassom no tecido para duas frequências distintas: 1 MHz e 3 MHz. Frequências menores são capazes de penetrar mais profundamente no tecido devido a sua menor atenuação.

Fonte: STARKEY. (41)

### 1.3.4 Efeitos do ultrassom no tecido biológico

A propagação do US no tecido pode resultar em uma série de efeitos no meio, que são capazes de causar a morte de células e necrose de tecidos. (34) Dentre tais efeitos, podem-se citar os térmicos e mecânicos. Os efeitos térmicos estão relacionados ao aquecimento do tecido devido à absorção da onda ultrassônica (42), tal efeitos pode resultar, por exemplo, em ablação térmica e hipertermia. (43–50) Como exemplos de efeitos mecânicos do ultrassom, podem-se mencionar a criação de tensão no tecido devido à força de radiação e o deslocamento mecânico ou ruptura do meio devido à cavitação acústica, resultando em permeabilização do tecido para a entrega de fármacos ou ablação mecânica e trombólise por meio de histotripsia. (51–58)

A cavitação acústica consiste em um fenômeno no qual bolhas de gás ou vapor, formadas durante o período de rarefação das ondas do US incidente (35, 59), se contraem e expandem conforme o US alterna entre períodos de alta e baixa pressão. Tal fenômeno é capaz de causar a implosão das bolhas a partir de condições adequadas das ondas sonoras (25), como será descrito com mais detalhes na seção (1.5).

Quando a energia incidida sobre o tecido é baixa, as bolhas formadas se expandem e contraem em ressonância com a onda sonora de maneira estável e em tono de um raio de equilíbrio por vários ciclos acústicos. Esse tipo de oscilação é chamada de cavitação estável ou não inercial. No entanto, conforme aumenta-se a energia do US, as bolhas passam a oscilar com variações cada vez maiores em seu raio inicial e, uma vez que elas atingem um raio mínimo, ocorre sua implosão. Esse efeito é chamado de cavitação dinâmica ou inercial. A implosão de bolhas pode desencadear fenômenos químicos, como a produção de radicais livres, peróxido de hidrogênio e outras ROS, além da emissão de luz, por meio do fenômeno conhecido como sonoluminescência, capazes de causar danos e até mesmo a morte celular.

A formação de bolhas no meio e sua subsequente cavitação é descrita a partir do fenômeno nucleação acústica, responsável pela determinação das condições e parâmetros adequados para que tais bolhas sejam formadas nos meios de interesse.

## 1.4 Nucleação acústica

A nucleação consiste no início de uma nova fase termodinâmica em uma pequena porção do meio, podendo se manifestar no sistema a partir da formação de uma bolha pequena ou um buraco de vapor e/ou gás <sup>||</sup>. (60) Uma vez que a transgressão do limite da fase ocorreu, diz-se que o sistema está em um estado metaestável, se referindo ao fato de que a entropia do sistema não está em um máximo absoluto, mas sim em um máximo

---

<sup>||</sup> O vapor consiste em uma fase entre suas substâncias, já o gás corresponde a uma fase termodinâmica de uma única substância, sendo um dos estados físicos da matéria

relativo, implicando em equilíbrio não estável.

Um meio na condição de metaestabilidade atinge o limite de transgressão quando o sistema é submetido a um pequeno aumento de temperatura ou a uma diminuição na pressão. Nesses casos, a variação pode ocorrer por um período de tempo mínimo. Assim, formam-se cavidades ou bolhas de gás e/ou vapor. O estado do meio neste ponto limite é chamado de limiar de nucleação. (61)

O limiar de nucleação corresponde ao conjunto de valores mínimos que os parâmetros de US devem possuir para que o sistema entre em regime de nucleação. Refere-se, por exemplo, à temperatura ou pressão de limiar como aos valores de temperatura e pressão mínimos que o sistema deve atingir para que a nucleação ocorra.

Desse modo, pode-se destacar três maneiras distintas, mas interrelacionadas, de gerar nucleação: redução da pressão, aumento da saturação de gás ou aumento da temperatura do meio. (62) Neste trabalho a análise realizada será relacionada à nucleação gerada devido a redução da pressão no meio causada pela incidência de ondas acústicas, ou seja, a incidência de grandes pressões negativas de ultrassom no meio pode resultar na formação de bolhas de nucleação e seu subsequente crescimento e oscilação, no processo chamado de cavitação. (63) Assim, o uso do termo nucleação a partir deste ponto refere-se à nucleação acústica.

Uma vez que o US se propaga como uma onda, seu deslocamento gera regiões de compressão e descompressão no meio, fazendo com que a estrutura molecular que compõem a região de propagação se comprima e se estenda conforme a onda caminha. Tal movimento faz com que a distância média entre as moléculas do meio varie em torno de um ponto de equilíbrio. Se a pressão negativa aplicada no líquido for suficientemente grande (pressão de rarefação acústica), a distância entre as moléculas irá exceder a distância molecular crítica necessária para manter o líquido coeso. Com isso, irão se formar pequenos buracos no líquido, chamados de bolhas de nucleação. (64) A pressão necessária para o surgimento de tais núcleos ou bolhas é chamada de pressão de limiar.

Além da pressão acústica, a ocorrência de nucleação acústica em um meio está relacionado com a frequência da onda de US incidente. Com o aumento da frequência acústica ocorre a diminuição da duração da fase de rarefação, tornando-se mais difícil gerar bolhas de nucleação em altas frequências. Assim, para que seja possível atingir o regime de nucleação e, de conseqüente, cavitação é necessário aumentar a amplitude de pressão de rarefação conforme a frequência ultrassônica diminui. (65) Além disso, estudos numéricos (66,67) indicam que o limiar de crescimento das bolhas aumenta com o aumento da frequência de US, o que é consistente com os resultados experimentais encontrados na literatura. (68–70)

Além disso, tal dependência indica que pulsos ultrassônicos com menor frequência



ou com maior duração possuem um maior intervalo temporal para a formação e crescimento de microbolhas ( $r < 10 \mu\text{m}$ ), o que facilita a detecção experimental de tais bolhas.

Ademais, o surgimento de bolhas de nucleação também é dependente da presença e da concentração de impurezas, e da existência de fendas ou rachaduras no meio submetido à incidência de ondas acústicas (65), sendo dividida em dois tipos: homogênea e heterogênea. (61) As bolhas podem ocorrer mais facilmente em regiões do meio com menor resistência à tração. A presença de gases dissolvidos ou vapor, minúsculas bolhas de gás ou pequenas partículas suspensas que podem ser estabilizadas em superfícies sólidas (42), ou ainda devido à existência de fissura, poros ou ranhuras (64) podem contribuir para a redução do valor de resistência do líquido. A existências dessas heterogeneidades no meio é responsável pela ocorrência de nucleação heterogênea, na qual corpos gasosos surgem e são estabilizados mais facilmente devido a existência de impurezas e/ou imperfeições. (71)

Já em meios homogêneos, ou seja, meios sem impurezas ou inhomogeneidades, núcleos instáveis podem existir temporariamente devido à nucleação homogênea. Este tipo de nucleação ocorre devido à flutuações térmicas de grupos de moléculas, que criam condições energéticas favoráveis para a criação pequenos núcleos. Nesses casos, a energia mínima necessária para a ocorrência de nucleação é maior do que no caso anterior. (71) Além disso, a ausência de bolhas pré existentes ou cavidades gasosas (micronúcleos), faz com que a nucleação homogênea necessite de níveis elevados de supersaturação para ocorrer. (63, 72, 73)

Uma das teorias comumente utilizadas na descrição do fenômeno de nucleação homogênea e heterogênea é a chamada Teoria Clássica de Nucleação (CNT, do inglês *Classical Nucleation Theory*), que se baseia na aproximação capilar, ou seja, assume que a tensão superficial da bolha crítica ( $\sigma_r$ ) é igual a tensão superficial macroscópica da interface plana ( $\sigma_\infty$ ). (70, 74, 75) Os valores de tensão superficial comumente utilizados na aproximação capilar são 72 mN/m para a água e 56 mN/m para meios biológicos, como sangue, tecido mole, cérebro, coração, rins, fígado, músculo e pele. Além disso, em tal formulação, bolhas são entendidas como esferas homogêneas de raio bem definido e o meio pode ser considerado incompressível. (75) Devido a tais aproximações, a utilização da CNT pode levar a erros significativos na predição do fenômeno de nucleação, em especial no valor mínimo de energia necessária para a formação dos núcleos quando comparado com valores obtidos experimentalmente. (70)

Além disso, o mecanismo e o local de formação de bolhas é difícil de ser predito. (63) A hidrofobicidade do meio e a elasticidade do tecido são exemplos de mecanismo que permitem a estabilização de núcleos e o crescimento de bolhas, especialmente em regiões com surfactantes, superfícies hidrofóbicas ou fendas, tais como cavéolas \*\* e espaços entre

---

\*\* Consistem em pequenas invaginações (50-100 nm) na membrana plasmática nas células de muitos vertebrados, em especial células endoteliais, adipócitos e células embrionárias.

células endoteliais. (63) Tais fatores fazem com que a nucleação heterogênea possua maior probabilidade de ocorrência quando comparada com a homogênea, uma vez que a mesma é facilitada pela presença de cavidades e diferentes materiais no meio ou cavidades gasosas pré existentes. (63)

De acordo com experimentos (2), o limiar para a formação de bolhas de nucleação em tecidos moles e *phantoms* de tecidos ricos em água é similar ao da água, indicando que a cavitação ocorre na água presente nesses tecidos, sendo aproximadamente independente da rigidez do tecido e igual ao limiar da água em frequências variando de 345 kHz até 3 MHz. (76)

Nas subseções seguintes serão abordados com detalhes os diferentes tipos de nucleação bem como seu processo de formação e o parâmetros envolvidos na formação de bolhas a partir da descrição matemática de tal fenômeno.

#### 1.4.1 Nucleação Homogênea

A nucleação homogênea ocorre em meios sem impurezas e imperfeições e pode ser ocasionada por variações na distribuição de energia térmica entre as moléculas que ocupam um certo volume. (13) Uma vez que algumas moléculas são mais energéticas do que outras, processos aleatórios podem ocorrer gerando o agrupamento de tais moléculas. Se a energia for alta o suficiente, o agrupamento das moléculas gera pequenas bolhas ou partículas, correspondendo à nova fase do sistema. Se o meio é um fluido ou pode ser aproximado para tal, tais partículas contém gás e vapor.

Se o sistema não é submetido à perturbações, a nova fase é estável e as partículas formadas irão diminuir e se dissolver devido, por exemplo, à tensão superficial do meio. No entanto, se o meio for submetido a uma perturbação, como superaquecimento ou tensão mecânica, a nova fase é instável e as partículas irão crescer. Essas partículas se formam e se desfazem constantemente devido às flutuações de energia. (13,60)

As partículas formadas sob condições adequadas podem se tornar bolhas de cavitação (fenômeno que será explicada de mais a frente neste trabalho) no tecido biológico, assumindo-o aproximadamente um fluido. Como mencionado, a tensão mecânica necessária para o crescimento das partículas contendo gás e/ou vapor pode ser gerada por ondas de ultrassom incidindo no meio. O crescimento e oscilação das partículas é responsável por gerar os núcleos de cavitação. (13) Além disso, como citado anteriormente, para que tais partículas se tornem bolhas de cavitação, elas devem ter um tamanho de equilíbrio adequado para que possam aumentar de tamanho quando submetidas a pressões variadas. (60)

É possível indicar se um núcleo formado por nucleação homogênea passa ou não por cavitação inercial a partir de cálculos computacionais de resposta da bolha submetida

a uma tensão. (13, 77) Ademais, a geração de núcleos de cavitação pode ser examinada a partir de métodos de Física Estatística. (13)

Submetendo o meio a uma pressão negativa por tempo suficiente os núcleos gasosos formados irão expandir até que a pressão nos mesmos se torne igual à pressão de vapor de equilíbrio do fluido. (13) A energia necessária para a formação dos núcleos concentra-se em uma pequena região do volume do fluido devido à junção casual de um grupo de moléculas com certa energia. Esse processo pode ser explicado a partir da estatística de Maxwell-Boltzmann. (13, 78)

O trabalho líquido ( $W_n$ ) necessário para formar uma bolha de vapor e/ou gás de raio  $r$  é dado pela soma entre a energia necessária para formar a interface fluido-vapor ( $E_s$ ) da cavidade, a energia exigida para formar o volume da cavidade ( $E_{\text{vol}}$ ) e a energia recebida quando tal cavidade é preenchida com vapor ou gás ( $E_{\text{vap}}$ ), como se segue (13, 60, 79):

$$\begin{aligned} W_n &= E_s + E_{\text{vol}} - E_{\text{vap}} \\ &= 4\pi r^2 \sigma + \frac{4}{3} \pi r^3 (p_{ha} - p_v), \end{aligned} \quad (1.7)$$

na qual  $\sigma$  corresponde à tensão superficial do meio,  $p_v$  à pressão de vapor do fluido e  $p_{ha} = p_h + p_a(t)$  corresponde à pressão no fluido externo à bolha, com  $p_h$  representando a pressão hidrostática no mesmo, que na maioria dos casos corresponde à pressão atmosférica, e  $p_a(t)$  correspondendo à pressão acústica rarefacional instantânea, e é obtido a partir da forma da onda de ultrassom incidente. No caso de uma onda senoidal, a pressão acústica é dada por:  $p_a(t) = P_A \sin(2\pi ft)$ , em que  $P_A$  é a amplitude de pressão acústica,  $f$  a frequência e  $t$  o tempo de propagação da onda.

A forma completa da equação (1.7) é acrescida de um termo dependente da variação do potencial químico ( $\Delta\mu = \mu_L - \mu_v$ ), que representa a supersaturação do sistema. A equação completa é obtida assumindo-se que os vapores envolvidos no processo se comportam como gases ideais e que o meio ao redor é incompressível. No entanto, no máximo do trabalho, ou seja, em  $\left(\frac{dW}{dr}\right)_{r=r_c} = 0$ , pode-se considerar que os núcleos estão em equilíbrio termodinâmico com o meio ( $\Delta\mu = 0$ ), de modo que a equação final considerada é (1.7).

Taxas significativas de nucleação ocorrem apenas para valores negativos suficientemente grandes de amplitude de pressão acústica  $P_A$ . (13) Isso faz com que o termo  $p_{ha}$  na expressão 1.7 seja muito maior do que termo  $p_v$ , ou seja,  $p_{ha} \gg p_v$ . Desse modo, a pressão de vapor do fluido ( $p_v$ ) pode ser desprezada na análise da energia de nucleação. (79) A partir dessa consideração, derivando a equação (1.7) em relação ao  $r$  e igualando a zero é possível obter o raio crítico do sistema, ou seja, o raio a partir do qual o núcleo está em equilíbrio instável.

$$r_c = -\frac{2\sigma}{p_{ha}}. \quad (1.8)$$

De acordo com a equação (1.8) obtida acima, núcleos com raio inferior ou superior ao valor crítico serão mecanicamente estáveis. Já núcleos com valores intermediários serão instáveis. Tal resultado pode ser decorrente das forças opostas agindo na pressão da bolha, como a tensão superficial e a resistência de cisalhamento e viscosidade do meio. (72) O valor da viscosidade de alguns materiais está exposta na tabela 6.

Tabela 6 – Valores aproximados de viscosidade para diferentes meios biológicos. O valor descrito para a água corresponde à temperatura de 20°, enquanto para os demais materiais é 37°.

Material	Viscosidade (mPa.s)
Água e meios aquosos	1,0
Sangue	5,0
Tecido mole (valor médio)	5,0
Cérebro	9,0
Tecido adiposo	12,0
Coração	16,0
Rim	5,0
Fígado	9,0
Músculo	7,0
Pele (valor médio)	130,0

Fonte: Adaptada de CHURCH; LABUDA; NIGH-  
TINGALE. (80); MAXWELL *et al.* (71)

Uma cavidade com tamanho descrito por (1.8) é chamada de cavidade crítica, sendo caracterizada por estar em equilíbrio mecânico instável. Ela poderá crescer até valores observáveis se a temperatura aumentar ou se a pressão no meio diminuir. (61)

Substituindo a equação (1.8) em (1.7) é possível obter o valor máximo de  $W_n$ , ou seja, a energia necessária para o início da nucleação.

$$W_{n,\max} = \frac{16\pi\sigma^3}{3p_{ha}^2}. \quad (1.9)$$

Se a energia disponível no meio para a formação das bolhas de nucleação for inferior à  $W_{n,\max}$ , o núcleo formado será menor que  $r_c$  e, na ausência de acréscimo de energia, o núcleo irá reduzir de tamanho e desaparecer. Núcleos formados com energia superior à  $W_{n,\max}$  terão tamanho ligeiramente superior ao raio crítico  $r_c$  e irão crescer de maneira ilimitada. Já núcleos com raio  $r_c$  estarão em equilíbrio instável e pequenos incrementos de energia serão suficientes para fazer com que o núcleo inicie a cavitare. (13)

Desse modo  $W_{n,\max} \equiv W$  corresponde à energia total necessária para a formação de núcleos instáveis em um dado ponto do espaço, sendo, portanto, a barreira energética para a nucleação. Além disso, o número de núcleos críticos,  $n$ , é descrito a partir de uma

distribuição de Boltzmann (73),

$$n = N \exp(-W_{n,\max}/k_B T), \quad (1.10)$$

na qual  $N$  corresponde ao número de moléculas. Pela equação anterior é possível observar que a adição de uma única molécula a um núcleo crítico é capaz de desencadear crescimento espontâneo das bolhas de nucleação. A equação (1.10) permite obter a taxa de nucleação a partir do número de núcleos críticos. (73)

#### 1.4.1.1 Taxa de nucleação

Uma vez que os eventos de nucleação estão relacionados com a dinâmica de moléculas em um meio e dado que a formação de uma determinada quantidade de tais núcleos pode ser entendida como uma transição de fase, a taxa de formação de núcleos críticos pode ser obtida a partir da termodinâmica estatística de Maxwell-Boltzmann. (13)

A taxa de nucleação é responsável por determinar o número médio de núcleos formados em uma unidade de volume do meio por unidade de tempo. Tal taxa é proporcional à probabilidade de existir um núcleo crítico (60) e pode ser obtida a partir da energia crítica de nucleação. Para valores suficientemente grandes de taxa de nucleação, a região analisada não pode mais ser considerada uni-fásica. A pressão e temperatura neste ponto podem ser interpretadas como o limiar de nucleação do sistema. (74)

Considerando que as escalas temporais de nucleação são muito menores que meio período da onda de ultrassom, a taxa de nucleação pode ser aproximada para uma quantidade estacionária. (70, 74) Desse modo, a taxa de nucleação aqui apresentada representa uma média para o número de núcleos críticos formados em um dado sistema. Definindo a energia normalizada de formação do núcleo crítico a partir da equação:  $u_c = W_{n,\max}/k_B T$ , a taxa de nucleação pode ser representada como se segue:

$$J = J_0 \exp(-u_c), \quad (1.11)$$

na qual  $k_B$  e  $T$  correspondem à constante de Boltzmann e à temperatura do meio, respectivamente. O termo exponencial descreve a energia necessária para formação do núcleo, enquanto  $J_0$  representa as propriedades cinéticas médias e espaciais da nucleação, podendo ser determinado a partir do produto da densidade numérica de pontos de nucleação por uma possível frequência de nucleação. (81) Desconsiderando termos de viscosidade e inércia do meio,  $J_0$  pode ser definido como se segue (81):

$$J_0 = N_0 \sqrt{\frac{2\sigma}{\pi m}}, \quad (1.12)$$

no qual  $N_0$  corresponde à razão entre a densidade do meio e a massa molecular ( $m$ ) do mesmo, ou seja,  $N_0 = \rho/m$ . De acordo com resultados encontrados na literatura (2, 76, 82),

o valor de  $J_0$  é da ordem de  $10^{30} \sim 10^{34} \text{ m}^{-3} \text{ s}^{-1}$ , cujo valor é típico para cavitação na água. (83)

O número crítico de núcleos  $\Sigma$  formados em um volume  $V_0$  durante um intervalo de tempo  $\tau$  pode ser expresso como:

$$\Sigma = V_0 \int_0^\tau J(p_a, T) dt, \quad (1.13)$$

na qual, a taxa de nucleação ( $J$ ) no meio para um dado par de pressão  $p_{ha}$  e temperatura  $T$ . Apesar de  $J$  ser definido como independente do tempo,  $p_a$  e  $T$  variam com o tempo. Considerando o intervalo  $\tau$  suficientemente pequeno, de modo que variações em  $p_a$  e  $T$  não possam provocar variações significativas em  $J$ ,  $\Sigma$  pode ser escrito como:

$$\Sigma \cong J V_0 \tau. \quad (1.14)$$

A partir da equação anterior é possível escrever a taxa de nucleação em função no número crítico de núcleos formados, como se segue:

$$J = \frac{\Sigma}{V_0 \tau}, \quad (1.15)$$

no qual  $J$  corresponde à taxa de nucleação para formação de um número de núcleos críticos  $\Sigma$  após um tempo  $\tau$  em um volume  $V_0$ , dependente da geometria do transdutor. O valor de  $V_0$  corresponde a região do volume focal na qual ocorre a diminuição de 3 dB na intensidade sonora, assumindo um foco elipsoidal. O tempo  $\tau$  define o tempo necessário para que ocorra o surgimento das primeiras bolhas de nucleação. (74) Desse modo, o tempo médio para a formação de um núcleo crítico em um volume  $V_0$  é descrito por:

$$\tau = \frac{1}{J V_0}. \quad (1.16)$$

A equação (1.16) acima determina o tempo de vida de um estado metaestável. (60)

De acordo com a equação (1.11), todo par de pressão e temperatura está associado a uma taxa de nucleação. Já segundo a equação (1.15), existe um valor crítico de  $J$ , aproximadamente igual a  $\Sigma/V_0\tau$ , a partir do qual o sistema não pode mais ser considerado uni-fásico. (74)

#### 1.4.1.2 Pressão de limiar de nucleação

A partir da solução das equações (1.11) e (1.15) em função da pressão aplicada no meio  $p_{ha}$ , é possível encontrar uma aproximação fenomenológica para a pressão de limiar de nucleação, ou seja, a pressão mínima necessária para que ocorra a formação dos núcleos críticos  $\Sigma$ . (74)

Igualando as equações (1.11) e (1.15), obtém-se:

$$J_0 \exp \left[ \frac{-W_{n,max}}{k_B T} \right] = \frac{\Sigma}{V_0 \tau}. \quad (1.17)$$

Substituindo a equação (1.9) na equação acima é possível obter a seguinte igualdade:

$$p_{ha}^N - p'_v = \sqrt{\frac{16\pi}{3k_B T} \frac{\sigma^3}{\ln(J_0 V_0 \tau / \Sigma)}}, \quad (1.18)$$

na equação acima  $p_{ha}^N$  corresponde à pressão  $p_{ha}$  no líquido na qual uma média de  $\Sigma$  núcleos críticos aparecem em um volume homogêneo  $V_0$  a uma temperatura  $T$ , durante um intervalo de tempo  $\tau_s$ , e  $p'_v$  corresponde à pressão de vapor dentro no núcleo gasoso. (74) Desse modo, a pressão de limiar de nucleação pode ser escrita como se segue:

$$p_{ha}^N = -p'_v + \sqrt{\frac{16\pi}{3k_B T} \frac{\sigma^3}{\ln(J_0 V_0 \tau / \Sigma)}}, \quad (1.19)$$

De acordo com a equação (1.19), a pressão necessária para a formação de núcleos gasosos instáveis é fortemente sensível à variações na tensão superficial ( $\sigma$ ) do meio.

Como o processo de nucleação é probabilístico, é possível fazer uma aproximação do número de núcleos críticos formados para a probabilidade de formação dos mesmos em um certo volume  $V_0$ . Assim, como o termo  $JV_0\tau \ll 1$ , a equação (1.14) definida na subseção anterior, pode ser entendida como a expansão em série de Taylor até primeira ordem da probabilidade de formação de núcleos críticos em um volume  $V_0$  durante um período de tempo  $\tau$ .

Desse modo, considerando o valor de  $\Sigma$  como sendo a probabilidade de formação de núcleos críticos em um volume  $V_0$  durante um período de tempo  $\tau$ , tal quantidade pode ser reescrita como se segue:

$$\Sigma = 1 - \exp(-JV_0\tau). \quad (1.20)$$

A partir de tal equação e considerando a probabilidade 1/2 de formação de bolhas de nucleação, a equação (1.19) pode ser reescrita como se segue:

$$p_{ha}^N - p'_v = \sqrt{\frac{16\pi}{3k_B T} \frac{\sigma^3}{\ln(J_0 V_0 \tau / \ln(2))}}. \quad (1.21)$$

Uma vez que  $JV_0\tau \ll 1$ , a equação anterior pode ser expandida em série e, considerando apenas termos até primeira ordem, obtém-se:

$$\Sigma \approx 1 - (1 - JV_0\tau) = JV_0\tau, \quad (1.22)$$

recuperando-se a equação (1.14) definida anteriormente.

### 1.4.2 Nucleação Heterogênea

Na nucleação heterogênea, as pequenas bolhas de nucleação formadas durante o a fase de expansão da onda acústica (84) se concentram nas regiões com rachaduras ou fendas encontradas em impurezas sólidas hidrofóbicas presentes no meio (72, 84) ou na interface entre dois meios distintos. (85) Os meios fluidos podem conter um grande número de impurezas sólidas com superfície irregular, formadas por pequenos sulcos (60), que permitem a adesão e estabilidade de partículas gasosas. (84)

Além disso, em diversos sistemas, os pontos de menor coesão ocorrem na fronteira entre o fluido e a parede do sólido ou entre o fluido e pequenas partículas suspensas no mesmo (85), facilitando o surgimento de bolhas de nucleação, seu crescimento e ruptura.

Em termos energéticos, a nucleação heterogênea exige menores quantidades de energia sendo, por isso, mais fácil de ocorrer quando comprada com a nucleação homogênea. Desse modo, o crescimento e oscilação de bolhas (cavitação acústica) também ocorre mais facilmente em regiões contendo superfícies sólidas com rachaduras ou fendas (62, 77), uma vez que a presença de inhomogeneidades ou impurezas no líquido reduz sua tensão superficial localmente, tornando tais pontos mais propensos a rupturas. (86)

A existência de fendas ou impurezas no meio permite que as bolhas formadas em tais regiões sejam mais estáveis e tenham um tempo de vida maior. (85) A redução da tensão superficial local por sua vez, é capaz de diminuir a pressão mínima necessária para a ocorrência de nucleação. (74) Uma vez formadas, as novas bolhas são separadas das fendas constantemente devido as flutuações do sistema e a incidência de força de radiação acústica. (87)

Um exemplo de impureza capaz de causar essa redução da tensão superficial localmente e conseqüentemente, gerar a redução da pressão necessária para a formação de núcleos críticos, é a existência de moléculas surfactantes ou moléculas dissolvidas que podem alterar localmente a estrutura do meio. (81)

Além disso, gases dissolvidos no meio também podem facilitar a formação de bolhas de nucleação. No entanto, uma vez formada a bolha, se o gás dissolvido está em equilíbrio com o meio externo de pressão  $p_0$ , diz-se que o meio está pouco saturado em relação ao ar dentro da bolha formada, de modo que a mesma se dissolve por difusão. (88) Desse modo, existe uma concentração mínima de gases dissolvidos (saturação do meio) que é capaz de facilitar a formação e estabilidade de bolhas de nucleação.

Também podem existir impurezas no meio capazes de gerar o aumento da pressão necessária para a formação de bolhas de nucleação. Tais impurezas, chamadas de estabilizadoras (74), não serão consideradas no presente trabalho.

Em uma superfície sólida, alguns pontos serão considerados com geometria ótima para o surgimento e crescimento de bolhas de gasosas. Tais locais são chamados de sítios



de nucleação. (85) Usualmente, tais sítios são representados como cavidades cônicas (vide Figura (4)) para exemplificar o efeito da geometria da superfície.

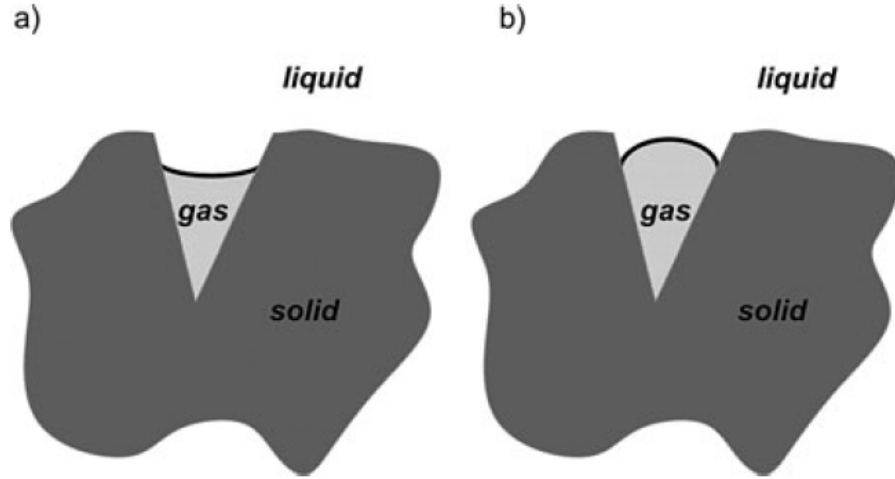


Figura 4 – Representação do modelo de nucleação heterogênea em uma fenda sólida, em meio líquido. A figura (a) representa um núcleo estável no interior da fissura, enquanto a figura (b) corresponde ao início do crescimento da bolha devido á redução da pressão no meio.

Fonte: BRUJAN. (60)

Para cavidades com abertura da ordem de  $10^{-5}$  m, a tensão necessária para a expansão da bolha além da fenda é da ordem de um décimo de uma atmosfera, ou seja, aproximadamente  $10^4$  Pa. (85)

De acordo com a Teoria Clássica de Nucleação Heterogênea (75,89–93) mencionada anteriormente, a energia mínima necessária para a formação de um núcleo crítico instável em um meio com inomogeneidades é obtida a partir de uma correção na energia de nucleação do caso homogêneo. Tal energia pode ser expressa como se segue:

$$W_{n,\max}^{\text{het}} = f(s, a)W_{n,\max}^{\text{homo}}, \quad (1.23)$$

na qual o parâmetro  $f(s, a)$  descreve a influência de partículas externas ou fissuras na energia mínima necessária para a formação de bolhas de nucleação, e pode ser equacionado como se segue (75,89–93):

$$\begin{aligned} f(s, a) = & \frac{1}{2} + \frac{1}{2} \left( \frac{1 - sa}{w} \right)^3 + \frac{1}{2} a^3 \left[ 2 - 3 \left( \frac{a - s}{x} - 1 \right) + \left( \frac{a - s}{w} \right)^3 \right] \\ & + \frac{3}{2} sa^2 \left( \frac{a - s}{w} - 1 \right), \end{aligned} \quad (1.24)$$

na qual,

$$s = \cos(\theta) = \frac{\gamma_{13} - \gamma_{23}}{\gamma_{12}}; \quad (1.25)$$

$$a = \frac{R_p}{r_c}; \quad (1.26)$$

$$w = \sqrt{1 + a^2 - 2am}. \quad (1.27)$$

Na equação anterior,  $\theta$  corresponde ao ângulo de contato (ou *wetting angle*) entre a bolha de nucleação e a impureza presente no meio,  $\gamma_{ij}$  ( $i \neq j = 1, 2, 3$ ) é igual a tensão superficial entre os meios  $i$  e  $j$ , com 1 = fluido, 2 = bolha gasosa e 3 = impureza.  $R_p$  equivale ao raio médio da partícula ou fissura presente no meio e  $r_c$  ao raio crítico da bolha de nucleação. A equação (1.25) é chamada de Equação de Dupre-Young (75), e corresponde à força de equilíbrio interfacial entre os três diferentes meios de contato: fissura/partícula sólida, meio líquido e bolha de gás/vapor.

O valor de  $f$  varia entre 0 e 1. O limite em que  $R_p \rightarrow 0$  corresponde à ausência de partículas ou imperfeições no meio, de modo que  $f = 1$  e recupera-se o caso de nucleação homogênea. No caso em que  $\theta = \pi$ , ou seja, quando o ângulo de contato entre a bolha de nucleação e a impureza é igual a  $\pi$ , tem-se  $s = -1$ , também recuperando o limite homogêneo.

As equações que descrevem a taxa de nucleação, probabilidade de nucleação e pressão de limiar para o caso heterogêneo são as mesmas utilizadas para descrever tais fenômenos em meios homogêneos substituindo  $W_{n,max}^{homo}$  por  $W_{n,max}^{het}$  (vide equação 1.23), ou seja,

$$J^{het} = J_0 \exp\left(\frac{W_{n,max}^{het}}{k_B T}\right) \quad (1.28)$$

$$\Sigma = 1 - \exp(-J^{het} V_0 \tau) \quad (1.29)$$

$$p_{ha}^{N,het} = p_v + \sqrt{\frac{16\pi}{3k_B T} \frac{\sigma^3}{\ln(J_0 V_0 \tau / \ln(2))}}. \quad (1.30)$$

As equações acima correspondem à taxa, probabilidade e pressão de limiar para a nucleação em meios homogêneos, respectivamente.

No organismo humano, o sangue e o tecido possuem gás dissolvido devido à respiração e ao tecido celular. A concentração molar de gases inertes é proporcional à pressão parcial do gás, descrita matematicamente pela lei de Henry (63),

$$k_H = \frac{c_x}{p_x} \quad (1.31)$$

na qual  $k_H$  corresponde a constante de Henry,  $c_x$  à concentração dissolvida de um gás  $x$  em uma dada temperatura e  $p_x$  à pressão parcial de  $x$ .

Em meios biológicos, elasticidade do tecido pode ser considerada uma explicação para a estabilidade térmica e mecânica de núcleos. (72) Além disso, de acordo com resultados encontrados na literatura (94), em materiais elásticos a probabilidade de se encontrar bolhas gasosas grandes é pequena, ou seja, as bolhas encontradas neste tipo de material possuem maior probabilidade de serem pequenas. Isso ocorre porque bolhas formadas nesses materiais podem se tornar estáveis adquirindo gás dissolvido no meio, o que aumenta sua pressão interna e faz com que tais núcleos encolham para tamanhos menores e mecanicamente estáveis. (94)

No entanto, apenas a ocorrência de nucleação não é suficiente para a geração de efeitos biológicos significativos. Para que esses efeitos ocorram, é necessário que as bolhas possam se expandir, oscilar e implodir devido à incidência de uma quantidade extra de energia. A ocorrência de tais fenômenos é chamada de cavitação. Quando a fonte de energia responsável pela cavitação é a incidência de ondas sonoras, a cavitação é dita acústica.

## 1.5 Cavitação acústica

A formação de um núcleo crítico não é suficiente para induzir a cavitação inercial. Para que isso ocorra o núcleo deve receber uma quantidade adicional de energia. Essa energia pode ser térmica, a partir da entrada de uma ou mais moléculas de vapor no núcleo vazio, acústica, a partir da redução da pressão de rarefação ou ainda por difusão de energia na forma de uma ou mais moléculas de gás passando do estado líquido no meio para o estado gasoso dentro da cavidade.

Se houver a incidência de um campo acústico senoidal, responsável por gerar uma pressão de rarefação dependente do tempo, tal incremento energético é dependente da frequência acústica, da amplitude de pressão e da taxa de variação da pressão. (13) Tal problema pode ser resolvido por meio do cálculo da dinâmica do núcleo crítico, que a partir daqui passará a ser chamado de bolha de cavitação. Além disso, é importante ressaltar que o termo “bolha” representa uma pequena região do espaço preenchida com gás ou vapor em um meio condensado (água, sangue ou outros tecidos).

O efeito mecânico de cavitação consiste em um fenômeno no qual ondas de US atravessam um meio contendo bolhas de gás, formadas quando o mesmo é submetido à baixas pressões (35, 59), que se contraem e expandem conforme o US alterna em períodos de alta e baixa pressão. Este movimento oscilatório é capaz de causar a implosão das bolhas a partir de condições adequadas dos parâmetros das ondas sonoras. (25)

A dependência de um certo valor de amplitude de pressão para a ocorrência de cavitação acústica foi comprovado experimentalmente (95), indicando que existe um valor de amplitude de pressão acústica acima do qual a cavitação ocorre, e abaixo do qual o fenômeno não é observado, chamada pressão de limiar. A existência da pressão de limiar

está associada à existência de um raio crítico, que pode ser definido em função do raio de equilíbrio  $R_0$ , e corresponde ao raio de nucleação instável, definido anteriormente como  $r_c$ , ou seja, o raio necessário para que a bolha de cavitação seja formada.

A partir da dinâmica da bolha formada no meio, o fenômeno de cavitação pode ser classificado como inercial (ou transiente) e não inercial (ou estável). A cavitação não inercial ocorre quando as vibrações do US fazem com que as bolhas oscilem em torno do raio de equilíbrio sem perder sua estabilidade por alguns ciclos acústicos (35), devido a baixa pressão acústica a que estão submetidas.

Já a cavitação inercial consiste no rápido crescimento das bolhas fazendo com que as mesmas não consigam mais absorver energia proveniente do US e implodam após poucos ciclos (96,97), como consequência da alta pressão acústica incidente. A cavitação também é influenciada pela frequência ultrassônica, uma vez que baixas frequências geram implosões mais violentas, com alta temperatura e pressão. (80)

Quando o meio é sujeito a campos de ultrassom de elevada amplitude de pressão acústica, a pressão e temperatura da bolha contendo gás pode atingir valores muito maiores do que aqueles do meio ao redor. Isso faz com que a dinâmica da bolha seja complexa, uma vez que a interface da mesma passa a apresentar deformações. (98) No caso de amplitudes baixas, a dinâmica da bolha costuma apresentar um comportamento mais simples. Neste trabalho, serão considerados modelos simplificados e aproximativos para a descrição da dinâmica da bolha.

### 1.5.1 Modelo de Blake

Considerando uma bolha em equilíbrio estático, a existência de uma tensão superficial é responsável por gerar uma diferença de pressão entre o gás dentro da bolha e o meio exterior a ela. Se o meio for um fluido, ou puder para ser aproximado para um fluido inicialmente em equilíbrio, a pressão no líquido imediatamente fora da bolha ( $p_B$ ) e a pressão à longas distâncias da mesma ( $p_\infty$ ) é igual a pressão hidrostática ( $p_0$ ). Além disso, considerando o gás dentro da bolha como ideal (84), é possível equacionar a pressão de equilíbrio no interior de da bolha ( $p_i$ ) de raio ( $R_0$ ) como se segue (99):

$$p_i = p_0 + \frac{2\sigma}{R_0}, \quad (1.32)$$

na qual  $\sigma$  corresponde à tensão superficial do líquido e  $R_0 = r_c$ , ou seja, o raio inicial da bolha de cavitação é igual ao raio crítico da bolha de nucleação. Considerando que a pressão no interior da bolha depende da pressão do gás ( $p_g$ ) e da pressão de vapor ( $p_v$ ) constante em seu interior, ou seja,  $p_i = p_g + p_v$ , a equação anterior pode ser reescrita como se segue:

$$p_g = p_0 + \frac{2\sigma}{R_0} - p_v. \quad (1.33)$$

A equação acima é válida para sistemas em equilíbrio. As pressões  $p_g$  e  $p_v$  são responsáveis pela expansão da bolha, enquanto os demais termos geram a contração da mesma. (84)

Se o sistema é submetido a alguma perturbação responsável por fazer a pressão do meio variar quase-estaticamente de  $p_0$  para  $p_B$ , a pressão na bolha também irá variar e seu raio irá mudar de  $R_0$  para  $R$ . Nesse caso, considerando que a bolha permanece esférica e que a quantidade de gás dentro da bolha permanece constante (84), a pressão do gás em seu interior passa a ser:

$$\begin{aligned} p_g &= p_{g0} \left( \frac{R_0}{R} \right)^{3\kappa} \\ &= \left( p_0 + \frac{2\sigma}{R_0} - p_v \right) \left( \frac{R_0}{R} \right)^{3\kappa}, \end{aligned} \quad (1.34)$$

na qual  $\kappa$  corresponde ao índice politrópico, obedecendo a relação politrópica para gases com pressão espacialmente uniforme,  $pV^\kappa = \text{constante}$ . Desse modo, a pressão no interior da bolha pode ser reescrita como se segue:

$$p_i = \left( p_0 + \frac{2\sigma}{R_0} - p_v \right) \left( \frac{R_0}{R} \right)^{3\kappa} + p_v. \quad (1.35)$$

Como a pressão na bolha em repouso é maior do que a pressão no meio imediatamente fora da bolha (parede da bolha,  $p_B$ ) por um fator  $2\sigma/R$  (99,100), é possível escrever:

$$p_B = \left( p_0 + \frac{2\sigma}{R_0} - p_v \right) \left( \frac{R_0}{R} \right)^{3\kappa} + p_v - \frac{2\sigma}{R}. \quad (1.36)$$

O último termo à direita do sinal de igual na equação (1.36) corresponde a chamada *pressão de Laplace* e corresponde ao excesso de pressão dentro da bolha devido a tensão superficial. No caso de pressões estáticas  $p_\infty = p_B$ .

A equação (1.36) corresponde a nova condição de equilíbrio do meio após o mesmo ter passado por uma variação de pressão quase-estática. Pequenas variações na pressão do meio podem causar variações no raio da bolha, gerando alterações estáveis em seu raio. No entanto, grandes variações negativas na pressão atuam de maneira a se opor ao confinamento do gás no interior da bolha gerando uma condição de equilíbrio não estável e fazendo com que a bolha cresça excessivamente, até atingir um raio máximo e colapsar. (99)

A derivação da equação (1.36) não leva em consideração efeitos dinâmicos, como viscosidade e inércia, sendo baseado apenas em efeitos estáticos, ou seja, apenas as forças estáticas que atuam na bolha são consideradas nessa equação. (84) Além disso, qualquer variação no raio  $R$  é tida como resposta à mudanças quase estáticas na pressão do meio. (101)

A situação na qual a bolha cresce excessivamente de maneira não estável não pode ser descrita pelas equações anteriores, uma vez que as mesmas foram obtidas sob a condição de equilíbrio. A situação de não equilíbrio será discutida na seção (1.5.3).

Para que seja possível descrever a cavitação não inercial de maneira simplificada é necessário incluir os efeitos inercial e de viscosidade do líquido. O caso quase estático discutido anteriormente, também conhecido como modelo de Blake considera apenas a tensão superficial, não sendo capaz de descrever o crescimento responsável pela implosão da bolha de cavitação.

Tal modelo, no entanto, pode ser utilizado para prever o início do crescimento não inercial de bolhas muito pequenas em situações quase estáticas nas quais o efeito da tensão superficial predomina sobre os efeitos viscosos e inerciais. (99)

Levando em conta as condições apresentadas é possível encontrar o valor de limiar da pressão, de modo que pressões negativas superiores em módulo ao valor de limiar serão capazes de causar crescimento excessivo na bolha.

Derivando a equação (1.36) em relação a  $R$  e igualando a zero é possível encontrar o raio crítico da bolha, ou seja, o raio que a bolha deve exceder para se tornar instável. (99)

$$\frac{\partial p_B}{\partial R} = -\frac{R_0^{3\kappa}}{R^{3\kappa+1}} \left( p_0 + \frac{2\sigma}{R_0} - p_v \right) + \frac{2\sigma}{R^2}. \quad (1.37)$$

Desse modo, o raio crítico é:

$$R_c^{3\kappa-1} = \frac{3\kappa}{2\sigma} R_0^{3\kappa} \left( p_0 + \frac{2\sigma}{R_0} - p_v \right). \quad (1.38)$$

Se o sistema possui temperatura constante (condição isotérmica),  $\kappa = 1$  e a equação anterior torna-se:

$$R_c = \sqrt{\frac{3}{2\sigma} R_0^3 \left( p_0 + \frac{2\sigma}{R_0} - p_v \right)}. \quad (1.39)$$

Desse modo, quando  $R > R_c$  a bolha é instável em relação a pequenas mudanças no raio e quando  $R < R_c$  a bolha é estável em relação às oscilações de seu raio. De acordo com resultados encontrados na literatura (101, 102), quando  $R_c \approx 2R_0$  começa a oscilar de maneira significativa, podendo desencadear efeitos mecânicos capazes de causar dano nas suas proximidades. Tal quantidade é chamada de raio de Blake. Substituindo a equação (1.39) na equação (1.36) obtém-se o valor mínimo de  $p_B$  em relação a  $R$ :

$$p_{B,min} = p_v - \frac{4\sigma}{3} \sqrt{\frac{2\sigma}{3R_0^3 \left( p_0 + \frac{2\sigma}{R_0} - p_v \right)}}. \quad (1.40)$$

Quando o líquido é irradiado por US, a pressão longe da bolha é expressa por  $p_\infty = p_0 + p_S(t)$ , na qual  $p_0$  corresponde a pressão estática do ambiente e  $p_S(t)$  é a pressão instantânea da onda de US no instante  $t$ . (65) Se a pressão for inferior a pressão do líquido na parede da bolha ( $p_B$ ) a bolha irá crescer. Se tal pressão for inferior à pressão mínima de  $p_B$  (vide equação (1.40)), a bolha irá crescer indefinidamente.

Considerando que o US incidente se propaga como uma onda senoidal, do tipo  $p_S(t) = P_A \sin(\omega t)$ , na qual  $P_A$  corresponde a amplitude de pressão da onda e  $\omega$  a sua frequência angular, o valor mínimo de  $p_S(t)$  será  $-P_A$ . Assim, se  $p_B = p_0 - P_A < p_{B,\min}$ , a bolha irá se expandir expressivamente. O limiar de tal expansão é dado pela equação a seguir:

$$\begin{aligned} p_{A,B} &= p_0 - p_{B,\min} \\ &= p_0 - p_v + \frac{4\sigma}{3} \sqrt{\frac{2\sigma}{3R_0^3 \left(p_0 + \frac{2\sigma}{R_0} - p_v\right)}}. \end{aligned} \quad (1.41)$$

A equação acima corresponde a pressão de limiar de Blake, e representa o valor acima do qual a bolha expande significativamente, podendo colapsar quando submetida a pressões superiores à obtida a partir da equação (1.41). (102) A quantidade  $p_{B,\min}$  costuma ser referida como limiar de cavitação. (65, 99) Tal pressão corresponde a pressão mínima necessária para a expansão da bolha de cavitação, ou seja, a pressão mínima que permite com que o gás preso no interior da bolha se expanda contra a tensão superficial. (103)

Assim como descrito matematicamente pela equação 1.41, resultados experimentais encontrados na literatura (70) mostram que nanobolhas ( $\propto 10^{-9}$ ) sentem uma pressão de Laplace muito superior àquela experimentada por microbolhas ( $\propto 10^{-6}$ ), o que aumenta significativamente a pressão em bolhas da ordem de  $10^9$  metros, resultando em impactos mais significativos devido a sua oscilação.

Além disso, o trabalho de Apfel (61) indica que a presença de interfaces pode ter forte influência nos resultados experimentais. Apesar disso, existe uma boa concordância entre os resultados experimentais e aqueles previstos pela teoria, especialmente nos casos em que a tensão entre gás-fluido é menor do que a tensão efetiva e (a.) as paredes do meio sólido, (b.) as impurezas presentes ou (c.) outro fluido em contato com o primeiro. (13)

### 1.5.2 Modelo de cavitação para pressão acústica senoidal

Considerando uma bolha em um meio fluido, sujeita a um campo de ultrassom contínuo, cuja pressão acústica é dada por um equação senoidal  $p(t) = P_A \cos(\omega t) = P_A \cos(2\pi f t)$ , na qual  $\omega$  e  $f$  correspondem às frequências angular e linear do US incidente, respectivamente, e  $P_A$  à amplitude máxima de pressão. Assumindo valores não elevados da amplitude de pressão acústica, é possível aproximar o comportamento de oscilação do volume da bolha para uma função senoidal no tempo com frequência constante. (59)

Seja  $R(t)$  o raio da bolha em um tempo arbitrário  $t$  após o acionamento do US e o surgimento das primeiras bolhas de nucleação, e  $R_0$  o raio de equilíbrio da mesma. Nesse caso, pode-se escrever a equação abaixo:

$$R(t) - R_0 = \xi_0 \cos(2\pi f t - \alpha), \quad (1.42)$$

na qual,  $R(t) - R_0$  corresponde ao deslocamento do raio da bolha em um tempo  $t$ ,  $\xi_0$  é a amplitude de deslocamento e  $\alpha$  é uma constante de fase.

O raio inicial da bolha  $R_0$  e a amplitude de deslocamento ( $\xi$ ) da mesma são proporcionais a amplitude de pressão ( $P_A$ ) gerada pelo campo de ultrassom, e sua relação pode ser expressa a partir da equação a seguir:

$$\frac{\xi_0}{R_0} = \frac{p_0}{3\kappa p_0} \chi(\Omega, \delta), \quad (1.43)$$

na qual  $\kappa$  é o índice politrópico do gás na bolha,  $p_0$  é a pressão estática na ausência de som e  $\chi$  é a amplitude de vibração da bolha esférica, sendo dependente da constante de amortecimento ( $\delta$ ) do tecido e da razão entre a frequência do US incidente e a frequência de ressonância da bolha ( $\Omega = f/f_0$ ) por meio da equação:

$$\chi(\Omega, \delta) = \left[ (1 - \Omega^2)^2 + \Omega^2 \delta^2 \right]^{-1/2}. \quad (1.44)$$

Além disso, a frequência de ressonância depende das propriedades do líquido, do gás e da interface liquido-gás. (59) Mais especificamente, tal quantidade depende das rigidez ( $K$ ) da bolha, da densidade do líquido ( $\rho$ ) e do volume de líquido em uma região próxima a bolha, sendo equacionado como se segue:

$$f_0 = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{K}{4\pi R_0^3 \rho}}. \quad (1.45)$$

Na equação acima, a rigidez pode ser equacionada como a razão entre a força que está sendo exercida sobre o corpo e o deslocamento produzido por tal força.

Para bolhas cuja superfície é formada por apenas uma interface entre o gás dentro da bolha e o líquido exterior, e considerando que o raio inicial  $R_0$  é muito maior que  $2\sigma/p_0$ , na qual  $\sigma$  corresponde à tensão superficial, a rigidez da bolha pode ser escrita como se segue:

$$K = 12\pi\kappa R_0 p_0, \quad (1.46)$$

na qual  $\kappa$  corresponde ao índice politrópico do gás.

### 1.5.3 Dinâmica das bolhas

No estudo da cavitação e dos danos causados pela mesma no tecido, é importante conhecer as expressões matemáticas para o campo de velocidades e pressão nas vizinhanças da bolha, para que seja possível determinar o comportamento e efeitos das oscilações da mesma no meio em que está inserida. Tendo isso em vista, Lord Rayleigh (1917) (104) inicialmente propôs um modelo para descrever a dinâmica de uma bolha esférica com pequenas amplitudes de oscilação inserida em um líquido incompressível e não viscoso.



(105,106) Tal equação foi modificada por Milton S. Plesset (1949) com a inclusão de efeitos de viscosidade e tensão superficial. (107)

Outras equações foram formuladas na tentativa de descrever a dinâmica da bolha, dentre elas pode-se citar as formulações de Joseph B. Keller e Michael Miksis (1980) (108), que introduziu a compressibilidade do meio, sendo capaz de descrever sistemas com grandes amplitudes de oscilação, e Forrest R. Gilmore (1952) (105) que também pode descrever o comportamento de bolhas com grande amplitude de oscilação em meios viscoelásticos podendo ser utilizadas na descrição dinâmica de bolhas de cavitação no tecido mole, e serão discutidos na sequência.

Os modelos para dinâmica da bolha aqui apresentados descrevem a dinâmica de uma única bolha em um meio fluido, uma vez que os mesmos não contemplam campos com diversas bolhas com interações fortes entre elas. No entanto, foi provado por (109) que as características da emissão acústica podem ser explicadas pelo comportamento dinâmico de uma única bolha. (110)

#### 1.5.3.1 Condições para a utilização das equações dinâmicas

A utilização das equações mencionadas anteriormente está restringida a algumas condições para sua validade. Dentre elas pode-se citar:

- Para a equação e Rayleigh, o meio deve ser incompressível e Newtoniano ou invíscido;
- A quantidade de gás e/ou vapor contida no interior das bolhas é considerada constante e a troca de calor com o meio ao redor é desprezada, assumindo-se que o sistema passa por um processo adiabático;
- A inércia do meio e a gravidade são desconsideradas;
- A bolha é assumida saturada com vapor, cuja pressão parcial é a pressão de vapor à temperatura constante

A partir de tais considerações é possível descrever a dinâmica de uma bolha de cavitação, a partir de seu raio  $R(t)$ , velocidade  $\dot{R}(t)$  e pressão  $p(r, t)$ . (100) Além disso, a apesar da necessidade de validação de tais condições para as equações que serão apresentadas é possível inserir correções nas equações de Rayleigh-Plesset e Gilmore que permitem que as mesmas descrevam sistemas mais complexos e reais, incluindo, por exemplo, a troca de gases com a bolha oscilante e o meio em que ela está inserida e a concentração de gases e vapores em seu interior.

#### 1.5.3.2 Equação de Rayleigh-Plesset (RP)

Uma bolha de cavitação é tipicamente preenchida com vapor e/ou gás não condensável. O comportamento dinâmico da bolha, considerada esfericamente simétrica e

contida em um meio fluido, viscoso, elástico (viscoelástico) e incompressível pode ser descrito pela equação de Rayleigh-Plesset (85, 102, 104), obtida matematicamente a partir de considerações de conservação de massa e momento. Tal equação é válida para fluidos newtonianos <sup>††</sup>, nos quais a troca de massa na superfície da bolha pode ser desprezada. (112) A equação de RP também não é adequada para descrever sistemas submetidos a grandes amplitudes de oscilação.

Considerando a conservação de massa, a velocidade radial  $u(r, t)$  em um ponto do fluido é inversamente proporcional ao quadrado da distância do centro da bolha. Além disso, escolhendo uma função  $F(t)$  que se relaciona com o raio da esfera  $R(t)$  por condições de contorno cinemáticas na parede da bolha (85), tem-se:

$$u(r, t) = \frac{F(t)}{r^2}. \quad (1.47)$$

Assumindo que não existe transporte de massa na parede da bolha, a velocidade radial na sua interface com o fluido é dada por:

$$u(R, t) = \frac{dR}{dt} = \frac{F(t)}{R^2} = \frac{R^2}{r^2} \frac{dR}{dt}. \quad (1.48)$$

Ademais, para fluido newtoniano, com pressão  $p$ , viscosidade  $\mu$  e densidade  $\rho$ , a equação de Navier-Stokes para o movimento na direção radial  $r$  é:

$$-\frac{1}{\rho} \frac{\partial p}{\partial r} = \frac{\partial u}{\partial t} + u \frac{\partial u}{\partial r} - \frac{\mu}{\rho} \left[ \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left( r^2 \frac{\partial u}{\partial r} \right) - \frac{2u}{r^2} \right], \quad (1.49)$$

A força resultante por unidade de área atuando em uma pequena região da superfície da bolha e apontando radialmente para fora da mesma pode ser escrita como se segue:

$$f = (\sigma_{rr})_{r=R} + p_B - \frac{2\sigma}{R}, \quad (1.50)$$

na qual  $\sigma$  corresponde à tensão superficial na parede da bolha,  $p_B$  à pressão na sua superfície e  $(\sigma_{rr})_{r=R}$  representa à tensão normal no líquido com densidade e viscosidade constantes, sendo descrito por  $(\sigma_{rr})_{r=R} = -p + 4\mu \partial u / \partial r$ .

Substituindo a equação (1.47) na equação (1.49), integrando de um ponto na parede da bolha  $r = R$  até pontos distantes da mesma  $R \rightarrow \infty$ , e a partir da condição de contorno descrita pela equação (1.50), é possível obter a equação de Rayleigh-Plesset:

$$R \left( \frac{d^2 R}{dt^2} \right) + \frac{3}{2} \left( \frac{dR}{dt} \right)^2 = \frac{1}{\rho} [p_B - p_\infty(t)], \quad (1.51)$$

<sup>††</sup> Um fluido newtoniano é aquele no qual as tensões resultantes do fluxo em todos os pontos estão linearmente relacionados com a taxa de de variação da deformação ao longo do tempo, sendo proporcional à taxa de variação do vetor velocidade do fluido. (111)

na qual  $R(t)$  corresponde ao raio da esfera com conteúdo homogêneo,  $p_\infty$  à pressão longe da bolha e  $\rho$  à densidade do meio. Além disso, a pressão na parede da bolha contendo gás ideal é equacionada como se segue:

$$p_B = p_g - \frac{2\sigma}{R} - \frac{4\mu}{R} \frac{dR}{dt}, \quad (1.52)$$

em que  $p_g$  representa a pressão do gás no interior da bolha e  $p_0$  à pressão de equilíbrio no meio. Se o gás dentro da bolha possui pressão espacialmente uniforme ( $p_g$ ) é possível escrever a seguinte relação politrópica:

$$p_g = p_{0g} \left( \frac{R_0}{R} \right)^{3\kappa} = \left( p_0 + \frac{2\sigma}{R_0} \right) \left( \frac{R_0}{R} \right)^{3\kappa}, \quad (1.53)$$

na qual  $\kappa$  corresponde ao índice politrópico, descrito a partir da equação  $pV^\kappa = \text{constante}$  e  $p_{0g}$  equivale a pressão de equilíbrio do gás no interior da bolha.

Se o gás dentro da bolha não for considerado ideal, a pressão poder ser calculada a partir da equação de estado de van der Waals no interior da cavidade (113):

$$\left( p_g + \frac{n^2 a}{V^2} \right) (V - nb) = nR_g T, \quad (1.54)$$

na qual,  $V$  representa o volume molar do gás,  $R_g = 8.31 \text{ m}^3\text{Pa}/(\text{K mol})$  é a constante universal dos gases,  $T$  corresponde à temperatura dentro da bolha,  $a$  é uma constante cujo valor depende do gás,  $n$  é o número de moles do gás e  $b$  o volume ocupado por um mol das moléculas. Na equação de van der Waals (1.54), o termo  $a/V^2$  representa a interação intramolecular e  $V - b$  ao volume de uma molécula de gás real.

Se a bolha for submetida a um campo de US senoidal contínuo, variável no tempo e com frequência  $f$ , o campo de pressão  $p_\infty$  gerado pelo mesmo pode ser equacionado como se segue (114):

$$p_\infty(t) = p_0 + P(t) = p_0 + P_A \sin(2\pi ft). \quad (1.55)$$

A amplitude de pressão acústica ( $P_A$ ) pode ser obtida, em uma primeira aproximação, a partir da intensidade do feixe sonoro ( $I$ ) e da velocidade do som no meio ( $c$ ), por meio da equação (114, 115):

$$P_A = \sqrt{2I\rho c}. \quad (1.56)$$

Considerando uma bolha contendo gás e vapor, a partir da equação (1.36) e da discussão realizada na seção (1.5.2), a pressão na parede da bolha é dada por (99):

$$p_B = \left( p_0 + \frac{2\sigma}{R_0} - p_v \right) \left( \frac{R_0}{R} \right)^{3\kappa} + p_v - \frac{2\sigma}{R} - \frac{4\mu}{R} \frac{dR}{dt}. \quad (1.57)$$

Adicionando a rigidez (G), ou tensão de cisalhamento<sup>‡‡</sup>, do meio, a pressão na parede da bolha pode ser reescrita como se segue (116,117):

$$p_B = p_g - \frac{2\sigma}{R} - \frac{4\mu}{R} \frac{dR}{dt} - \frac{4}{3}G \frac{(R^3 - R_0^3)}{R^3}, \quad (1.58)$$

na qual  $p_g$  é dada a partir da equação (1.53).

A equação (1.51) deixa de ser válida quando a bolha colapsa violentamente com velocidade comparável com a velocidade do som no líquido, devido à condição de incompressibilidade assumida na derivação da mesma.

Para fluidos não newtonianos e com fluxo de massa não nulo através da parede de bolha, Prosperetti (1982) (112) propôs uma correção na equação de RP (1.51), exposta a seguir:

$$\begin{aligned} \frac{p_B - p_\infty(t)}{\rho} &= R \left( \frac{d^2R}{dt^2} \right) + \frac{3}{2} \left( \frac{dR}{dt} \right)^2 \\ &- \frac{3}{\rho} \int_R^\infty \frac{\tau_{rr}}{r} dr + \frac{M}{\rho} \left[ 2 \frac{dR}{dt} + M \left( \frac{1}{\rho_B} - \frac{1}{\rho} \right) \right], \end{aligned} \quad (1.59)$$

na qual  $M$  corresponde ao fluxo de massa  $\rho_B$  a densidade dentro da bolha e  $\tau_{rr}$  ao tensor das tensões do fluido na direção radial. O primeiro termo dentro do colchetes na equação (1.59) está relacionado ao movimento de oscilação da bolha devido ao fluxo do líquido e de massa na interface, já o segundo termo se refere à pressurização do líquido devido a diferença de volume entre o conteúdo da bolha e o fluido. (112) Para líquidos newtonianos  $\tau_{rr} = 2\mu\partial u/\partial r$ , recuperando a equação obtida anteriormente.

O modelo descrito por Rayleigh e Plesset não considera a compressibilidade do meio e efeitos térmicos, que podem se tornar relevantes quando o sistema possui grande amplitude de oscilação. (108) Apesar disso, tal modelo é capaz de descrever, ainda que de maneira simplificada como uma bolha se comporta em um campo ultrassônico, e pode ser utilizada para prever a dinâmica da mesma.

### 1.5.3.2.1 Colapso Rayleigh

Quando a bolha colapsa de maneira violenta, o termo  $\left( \frac{d^2R}{dt^2} = \dot{R}^2 \right)$  no lado direito da equação (1.51) cresce significativamente, tornando-se dominante e os demais termos podem ser desprezados. Nesse caso, a aceleração da parede da bolha pode ser descrita a partir de uma senoidal como se segue:

$$\frac{d^2R}{dt^2} \approx -\frac{3}{2R} \left( \frac{dR}{dt} \right)^2 \quad (1.60)$$

<sup>‡‡</sup> Rigidez elástica de deformação de um material

Pela equação anterior é possível ver que a aceleração ( $\ddot{R}$ ) da bolha é negativa durante a fase de colapso, resultando em uma velocidade ( $\dot{R}$ ) também negativa. Durante o colapso, a velocidade da bolha aumenta em módulo, conseqüentemente o módulo da aceleração também aumenta. Desse modo, a bolha acelera livremente gerando um colapso violento conhecido como colapso Rayleigh. (65, 102)

### 1.5.3.3 Equação de Keller-Miksis

Assim como no caso da equação de Rayleigh-Plesset, a equação de Keller-Miksis também descreve o comportamento dinâmico das bolhas de cavitação devido a presença de campos de ultrassom. Assim como na equação de RP, a equação de KM também considera uma bolha esféricamente simétrica, composta de gás não condensável e vapor de água em um meio viscoso, que não faz trocas com a bolha. No entanto, equação de KM leva em consideração o efeito de compressibilidade do meio no estudo da dinâmica da bolha de cavitação. (102) Tal equação pode ser obtida a partir de modificação na equação de RP ou da conservação de quantidades físicas, como mostrado a seguir.

A equação de Euler para a conservação de momento e a equação de conservação de massa podem ser escritas como se segue:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \vec{u} \cdot \nabla \rho + \rho \nabla \cdot \vec{u} = 0, \quad (1.61)$$

$$\rho \left( \frac{\partial \vec{u}}{\partial t} + (\vec{u} \cdot \nabla) \vec{u} \right) = -\nabla p, \quad (1.62)$$

nas quais  $\rho$ ,  $\vec{u}$  e  $p$  representam a densidade do meio, o campo de velocidade e a pressão local, respectivamente. Considerando que o campo de velocidade do líquido ao redor da bolha possui apenas componente radial, ou seja, é irrotacional, é possível expressar o campo de velocidade a partir da velocidade potencial ( $\phi$ ):

$$\vec{u} = \frac{\partial \phi}{\partial r} \hat{e}_r, \quad (1.63)$$

na qual  $r$  corresponde à distância radial do centro da bolha. Substituindo a equação anterior nas equações de conservação (1.61) e (1.62), obtém-se a seguinte equação de onda (102, 108):

$$\nabla^2 \phi - \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 \phi}{\partial t^2} = \frac{1}{c^2} \frac{\partial \phi}{\partial r} \left( \frac{\partial^2 \phi}{\partial r \partial t} \right) - \frac{1}{\rho} \frac{\partial \rho}{\partial r} \frac{\partial \phi}{\partial r}, \quad (1.64)$$

na qual  $c$  é a velocidade do som local. Na obtenção da equação de KM o lado direito da equação anterior pode ser descartado, de modo que tal equação pode ser reescrita como:

$$\nabla^2 \phi - \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 \phi}{\partial t^2} = 0, \quad (1.65)$$

cuja solução geral para um sistema esféricamente simétrico é:

$$\phi = -\frac{f(t - r/c)}{r} - \frac{g(t + r/c)}{r}, \quad (1.66)$$

com  $f$  e  $g$  sendo duas funções arbitrárias.

A partir da condição de que a velocidade do meio é igual a velocidade da parede da bolha ( $\dot{R}$ ) quando  $r = R$ , é possível escrever a seguinte relação:

$$\left(\frac{\partial\phi}{\partial r}\right)_{r=R} = \dot{R}. \quad (1.67)$$

Substituindo (1.66) em (1.67), integrando (1.62) e juntando seus resultados obtém-se:

$$-c\left(\dot{R} + \frac{\phi(R)}{R}\right) - \frac{2g'}{R} + \frac{1}{2}\dot{R}^2 + \frac{p_B - p_0}{\rho} = 0, \quad (1.68)$$

na qual  $p_B$  é a pressão do meio na parede da bolha,  $p_0$  é a pressão ambiente e  $g'$  corresponde a derivada de  $g$  em relação a  $r$ . Multiplicando a equação anterior por  $R$ , diferenciando em relação a  $t$  e considerando  $2g'' = -(c/\rho)P(t)$  é possível obter a equação de Keller-Miksis para a dinâmica da bolha:

$$\left(1 - \frac{\dot{R}}{c}\right)R\ddot{R} + \frac{3}{2}\dot{R}^2\left(1 - \frac{\dot{R}}{3c}\right) = \frac{1}{\rho}\left(1 - \frac{\dot{R}}{c}\right)[p_B - p_\infty(t)] + \frac{R}{c\rho}\frac{d}{dt}[p_B - p_\infty(t)], \quad (1.69)$$

em que  $p_\infty(t) = p_0 - P(t)$  é a pressão no meio distante da bolha,  $R$  corresponde ao raio da bolha,  $\dot{R}$  e  $\ddot{R}$  correspondem à sua derivada primeira e segunda no tempo, respectivamente.  $c$  é a velocidade do som no meio,  $\rho$  é a densidade do meio,  $p_B$  é a pressão no interior da bolha. O termo  $\dot{R}/c$  é conhecido como número de Mach ( $M$ ), sendo a razão entre a velocidade da bolha no meio e a velocidade do som no mesmo.

A pressão da onda viajante ( $P(t)$ ) é dada a partir da forma da onda sonora incidente. Quando o campo de US incidente é uma onda plana acústica contínua, com frequência  $f$  e amplitude de pressão  $P_A$ , a pressão acústica pode ser escrita como se segue:

$$P(t) = P_A \sin(2\pi ft). \quad (1.70)$$

A amplitude de pressão acústica pode ser obtida a partir da intensidade acústica  $I$  por meio da relação:

$$P_A = \sqrt{2I\rho c} \quad (1.71)$$

Na obtenção da equação (1.69) considera-se que  $\frac{\dot{R}}{c} \ll 1$ . No entanto durante o colapso da bolha essa condição pode ser violada resultando em erros significativos nos cálculos numéricos. (102)

Assim como na equação de RP, no modelo mais simples a pressão na parede de uma bolha ( $p_B$ ) contendo somente gás ideal depende da pressão do gás ( $p_g$ ), do raio ( $R$ ) e da velocidade de oscilação da bolha ( $\dot{R}$ ), da tensão superficial ( $\sigma$ ) e da viscosidade ( $\mu$ ) do

meio (118):

$$\begin{aligned}
 p_B &= p_g - \frac{2\sigma}{R} - 4\mu \frac{\dot{R}}{R} \\
 &= p_0 g \left( \frac{R_0}{R} \right)^{3\kappa} - \frac{2\sigma}{R} - 4\mu \frac{\dot{R}}{R} \\
 &= \left( p_0 + \frac{2\sigma}{R_0} \right) \left( \frac{R_0}{R} \right)^{3\kappa} - \frac{2\sigma}{R} - 4\mu \frac{\dot{R}}{R},
 \end{aligned} \tag{1.72}$$

na qual  $p_0 g$  corresponde a pressão de equilíbrio do gás,  $p_0$  à pressão de equilíbrio no meio,  $R_0$  ao raio inicial da bolha e  $\kappa$  ao índice politrópico, que varia de 1 (processos isotérmicos) a 1,4 (processos adiabáticos) para gases ideais.

Para gases reais, a pressão do gás no interior da bolha pode ser descrito a partir da equação de Van der Waals:

$$\left( p_g + \frac{n^2 a}{V^2} \right) (V - nb) = n R_g T. \tag{1.73}$$

Se a bolha for constituída por gás e vapor, o pressão de vapor ( $p_v$ ) também deve ser incluída na pressão existente na parede da bolha. Isso pode ser feito a partir da seguinte equação (115):

$$p_B = \left( p_0 + \frac{2\sigma}{R_0} - p_v \right) \left( \frac{R_0}{R} \right)^{3\kappa} - \frac{2\sigma}{R} - 4\mu \frac{\dot{R}}{R} \tag{1.74}$$

Considerando efeitos de elasticidade do meio a partir das correções realizadas por (116), é possível reescrever a pressão na parede da bolha como se segue:

$$p_B = p_g - \frac{2\sigma}{R} + \tau_{rr}(R, t), \tag{1.75}$$

na qual  $\tau_{rr}(R, t)$  corresponde ao tensor das tensões na direção radial na superfície da bolha. Além disso, nesta correção a pressão à grandes distâncias da bolha é descrita em termos da derivada da velocidade potencial no tempo e do tensor das tensões, como equacionado a seguir:

$$p_\infty = p_0 - P(t) + \tau_{rr}(R, t) - 3 \int_R^\infty dr \frac{\tau_{rr}}{r}. \tag{1.76}$$

Na equação anterior, o termo  $P(t)$  definido a partir da derivada segunda da velocidade potencial corresponde a pressão devido a incidência do US. Como o meio é viscoelástico, o tensor das tensões é escrito em termos da tensão ( $\gamma_{rr}$ ), da taxa de tensão ( $\dot{\gamma}_{rr} = \frac{\partial u}{\partial r}$ ) e do módulo de cisalhamento ou rigidez do meio ( $G$ ):

$$\tau_{rr} = 2(G\gamma_{rr} + \mu\dot{\gamma}_{rr}). \tag{1.77}$$

Substituindo a equação (1.77) em (1.75) e em (1.76) a equação para a diferença entre as pressões  $p_B$  e  $p_\infty$ , bem como a derivada de sua diferença é:

$$p_B - p_\infty = p_g - \frac{2\sigma}{R} - 4\mu \frac{\dot{R}}{R} - \frac{4}{3} G \frac{(R^3 - R_0^3)}{R^3} - p_0 + P(t), \tag{1.78}$$

$$\frac{d}{dt}[p_B - p_\infty] = \frac{dp_g}{dt} - 2\sigma \frac{\dot{R}}{R^2} - 4\mu \left( \frac{\ddot{R}}{R} - \frac{\dot{R}^2}{R^2} \right) - 4G \frac{R_0^3 \dot{R}}{R^4} + \frac{dP(t)}{dt}. \quad (1.79)$$

As equações (1.69), (1.78) e (1.79) correspondem á formulação capaz de descrever a dinâmica da bolha em tecido mole (viscoelástico). (116, 117) Além disso, a solução da equação (1.69) pode ser obtida a partir das seguintes condições de contorno:  $R(0) = R_0$  e  $\dot{R}(0) = 0$ .

#### 1.5.3.4 Equação de Gilmore

Ao contrário das equações de Rayleigh-Plesset e Keller-Miksis, a equação de Gilmore pode ser utilizada para descrever sistemas submetidos a altas pressões, nas quais a compressibilidade do meio tem um papel importante e não pode ser desconsiderada. (119)

A obtenção da equação de Gilmore parte da consideração de um bolha esférica, contendo gás ou vapor, em um líquido compressível. Tal bolha permanece esférica durante as oscilações e seu raio inicial é muito menor do que o comprimento de onda do pulso acústico incidente. Além disso, assume-se que a velocidade das ondas de choque geradas pelo movimento da bolha se propagam com velocidade dada pela soma entre a velocidade do som e a velocidade do fluido. (110)

A partir da consideração de conservação de momento e de massa, para um meio fluido com fluxo esfericamente simétrico e irrotacional, tem-se:

$$\frac{\partial}{\partial t}(-\nabla\phi) + (\vec{u} \cdot \nabla) = -\frac{\nabla p}{\rho} + \frac{\mu}{\rho} \nabla(\nabla \cdot \vec{u}) \quad (1.80)$$

$$\nabla \cdot \vec{u} = -\frac{1}{\rho} \left( \frac{\partial}{\partial t} + \vec{u} \cdot \nabla \right) \rho, \quad (1.81)$$

nas quais  $p$  corresponde à pressão do meio,  $\rho$  á densidade do fluido e  $\mu$  viscosidade do fluido. As equações acima são chamadas de equação de conservação de momento e massa, respectivamente. Definindo a derivada material como  $\frac{D}{Dt} \equiv \frac{\partial}{\partial t} + \vec{u} \cdot \nabla$  e substituindo (1.81) em (1.80) obtém-se:

$$\frac{\partial}{\partial t}(-\nabla\phi) + (\vec{u} \cdot \nabla)\vec{u} = -\frac{\nabla p}{\rho} + \frac{\mu}{\rho} \nabla \left( -\frac{1}{\rho} \frac{D\rho}{Dt} \right). \quad (1.82)$$

Pela equação acima é possível ver que o termo de viscosidade desaparece quando a compressibilidade do meio se anula.

Na obtenção da equação de Gilmore, o interesse reside em situações nas quais a viscosidade é pequena e a compressibilidade é moderadamente pequena. Com essa simplificação, a equação (1.80) pode ser reescrita como se segue:

$$-\frac{\partial\phi}{\partial t} + \frac{u^2}{2} = \int_{p_\infty}^{p(R)} \frac{dp}{\rho}. \quad (1.83)$$



Na equação acima, o termo  $p_\infty$  corresponde a pressão a grandes distâncias da bolha. Definindo a entalpia  $h$  com a integral da pressão  $p$  entre os pontos  $R$  e regiões do líquido muito distantes da bolha  $p_\infty$ , pode-se escrever:

$$h(p) = \int_{p_\infty}^{p(R)} \frac{dp}{\rho}. \quad (1.84)$$

Considerando velocidades muito menores que a velocidade do som e que a última não varia significativamente de seu valor constante no infinito ( $c_\infty$ ), o potencial velocidade, para ondas sonoras esféricas e divergentes, pode ser escrito como (105):

$$\phi = \frac{1}{r} f \left( t - \frac{r}{c_\infty} \right), \quad (1.85)$$

na qual  $r$  corresponde à distância do centro da bolha  $f$  é uma função arbitrária, dependente do tempo, da posição e da velocidade do som. Substituindo (1.84) e (1.85) na equação (1.83) e calculando as derivadas obtém-se:

$$r \left( h + \frac{u^2}{2} \right) = f' \left( t - \frac{r}{c_\infty} \right). \quad (1.86)$$

Se a velocidade do fluido atinge frações consideráveis da velocidade do som, pode-se assumir que  $r \left( h + \frac{u^2}{2} \right)$  se propaga com velocidade  $c + u$ . Assim, derivando  $r \left( h + \frac{u^2}{2} \right)$  em relação ao tempo, tem-se:

$$r \frac{Dh}{Dt} + ur \frac{Du}{Dt} + (c + u) \left( h + \frac{u^2}{2} + rc \frac{\partial h}{\partial r} + urc \frac{\partial u}{\partial r} \right). \quad (1.87)$$

Negligenciando os termos de interação viscosidade-compressibilidade, as equações (1.80) e (1.81), para o caso esfericamente simétrico, podem ser reescritas como:

$$\frac{D\vec{u}}{Dt} = -\frac{\partial h}{\partial R}, \quad (1.88)$$

$$\frac{\partial u}{\partial r} + \frac{2u}{r} = -\frac{1}{c^2} \frac{Dh}{Dt}, \quad (1.89)$$

na qual  $c^2 = \frac{dp}{d\rho}$  e  $\frac{dp}{\rho} = h$ . Substituindo tais expressões nos termos com derivadas espaciais na equação (1.88) é possível obter a relação para o fluxo em uma região esférica como se segue:

$$r \frac{Dh}{Dt} \left( 1 - \frac{u}{c} \right) + hc \left( 1 - \frac{u}{c} \right) - rc \frac{Du}{Dt} \left( 1 - \frac{u}{c} \right) - \frac{3}{2} cu^2 \left( 1 - \frac{u}{3c} \right) = 0. \quad (1.90)$$

Definindo letras maiúsculas para denotar o comportamento do fluido na parede da bolha, a equação anterior pode ser reescrita de modo a representar a oscilação radial de uma única bolha a partir da equação de Gilmore (105):

$$R\ddot{R} \left( 1 - \frac{\dot{R}}{c} \right) + \frac{3}{2} \dot{R}^2 \left( 1 - \frac{\dot{R}}{3c} \right) = H \left( 1 - \frac{\dot{R}}{c} \right) + \frac{R}{c} \frac{dH}{dR} \left( 1 - \frac{\dot{R}}{c} \right), \quad (1.91)$$

na qual  $R$  corresponde ao raio da bolha,  $\dot{R}$  e  $\ddot{R}$  são as suas derivadas de primeira e segunda ordem em relação ao tempo, ou seja, a velocidade e aceleração da parede da bolha, respectivamente, e  $c$  é a velocidade do som no meio.

A solução da equação (1.91) torna necessário conhecer a entalpia  $H$  e a velocidade sonora  $c$  em função do tempo  $t$  e do raio  $R$  da bolha. (105) Além disso, a pressão  $p$  geralmente é descrita como uma função de  $t$  e  $R$ . Para meios com tensão superficial  $\sigma$  e viscosidade  $\mu$  não desprezíveis, a pressão da parede da bolha  $p(R)$  é dada por:

$$p(R) = p_g - \frac{2\sigma}{R} - \frac{4\mu}{R}\dot{R}, \quad (1.92)$$

na qual  $p_g$  corresponde a pressão do gás dentro da bolha. Considerando que a onda sonora incidente é uma onda do tipo senoidal, a pressão no líquido longe da bolha é equacionada como se segue:

$$p_\infty = p_0 - P_A \sin(2\pi ft), \quad (1.93)$$

na qual  $p_0$  corresponde à pressão ambiente do líquido,  $P_A$  é a amplitude de pressão e  $f$  a frequência da onda incidente.

As equações de Rayleigh-Plesset, Keller-Miksis e Gilmore representam três diferentes formulações que podem ser utilizadas para descrever a dinâmica de bolhas de cavitação. A partir do comportamento dinâmico das bolhas submetidas à ondas sonoras é possível descrever o tipo de cavitação (inercial ou não inercial) a que a bolha está sujeita e, conseqüentemente, quais serão os efeitos e conseqüências de tal dinâmica no meio em que ela está inserida.

#### 1.5.4 Tipos de cavitação

Uma das maneira de classificar a cavitação refere-se a taxa de colapso da bolha, que pode ser descrito diretamente a partir da equação de movimento da bolha, dependendo da pressão interna dos gases/vapores e da inércia do meio ao redor. (95)

Reescrevendo as equações de Rayleigh-Plesset, Keller-Miksis e Gilmore, é possível obter uma equação para a aceleração da parede da bolha. A partir de tal equação é possível descrever como será o comportamento dinâmico da bolha de cavitação. Assim, para a equação de Rayleigh-Plesset, é possível obter a seguinte equação para a aceleração da parede da bolha:

$$\ddot{R} = \frac{1}{R\rho} [p_B - p_\infty(t)] - \frac{3\dot{R}^2}{2R}. \quad (1.94)$$

Na equação anterior, o primeiro termo à direita do sinal de igualdade é chamado de termo de pressão, representando o equilíbrio entre as pressões internas e externas, enquanto o segundo é dito termo inercial, se referindo à oposição do meio à expansão da bolha. O termo predominante na equação da aceleração irá determinar o tipo de cavitação

observada, definindo se a dinâmica de cavitação será inercial (ou transiente) ou não inercial (estável). (120)

A intensidade da cavitação acústica é maior em meios com baixa pressão de vapor ( $p_v$ ) e alta viscosidade ( $\mu$ ), densidade ( $\rho$ ) e tensão superficial ( $\sigma$ ). No entanto, como descrito anteriormente, a formação de bolhas é facilitada em meios com alta pressão de vapor e baixa viscosidade, densidade e tensão superficial. (121) O tipo de comportamento da bolhas define o tipo de cavitação acústica do sistema: inercial ou não inercial.

De acordo com (95), o tipo de cavitação que será observada em um sistema está relacionada com o termo predominante (pressão ou inercial) na equação para  $\ddot{R}$ . Se a magnitude do termo inercial é maior do que a magnitude do termo de pressão conforme a bolha se contrai, diz-se que a mesma está passando pelo regime de cavitação inercial, colapsando de maneira rápida e violenta, como será descrito nas seções a seguir. Ao contrário, se o termo de pressão for dominante, o sistema passa por oscilações mais suaves e tem-se cavitação não inercial.

#### 1.5.4.1 Cavitação não inercial

Na cavitação não inercial, também chamada de estável, a bolha oscila em um campo acústica com baixa pressão durante vários ciclos acústicos, uma vez que a intensidade do US incidente é menor do que a intensidade de limiar. Nesse tipo de cavitação as bolhas expandem e contraem em torno de um mesmo raio de equilíbrio e possuem longo tempo de vida. (102)

Conforme a pressão acústica a que o sistema está submetido aumenta as bolhas passam a oscilar de maneira não linear, gerando tensão de cisalhamento e micro-transmissão nas regiões próximas. (122) Como resultado de tal comportamento, pode ocorrer o aumento da permeabilidade da membrana celular de células próximas as bolhas oscilantes, rompimento de membranas celulares e até mesmo morte celular. (36)

#### 1.5.4.2 Cavitação inercial

A cavitação inercial ou transiente ocorre quando a intensidade da onda ultrassônica que chega nas bolhas é superior à pressão de limiar. Nesse caso, a bolha possui um curto tempo de vida, oscilando por apenas alguns ciclos acústicos, nos quais a bolha cresce até atingir um tamanho crítico, no qual a bolha já não é mais capaz de absorver energia. Quando isso acontece, a bolha já não é mais capaz de manter sua estrutura gerando a implosão da cavidade. (96)

A implosão da bolha pode ser rápida o suficiente para que o movimento seja considerado adiabático. (42, 123) Além disso, ocorre uma liberação de energia responsável por gerar aumentos de temperatura locais significativos (4000 a 25000 K) e pressão (acima de 800 atm) e desencadear forças mecânicas, como micro-transmissão, micro-jatos e ondas

de choque, por um curto período de tempo uma vez que devido ao pequeno tamanho das bolhas a energia se dissipa rapidamente (36), além da fragmentação da bolha em bolhas menores. (124)

As altas temperaturas e pressões atingidas pelo sistema podem dar origem à efeitos sono-químicos, como sonoluminescência (emissão de luz) devido à alta compressão do gás dentro da bolha (125–127), e a formação de ROS.

Conforme aumenta-se a pressão acústica, a bolha de cavitação colapsa de maneira mais violenta, produzindo maiores efeitos sonoquímicos. Enquanto os efeitos mecânicos pode ser gerados tanto pela cavitação não inercial quanto a inercial, apenas essa última é capaz de gerar efeitos sonoquímicos. (122)

#### 1.5.4.2.1 Limiar de cavitação inercial

Em situações experimentais, a medição dos termos inercial e de pressão, descritos na subseção (1.5.4), pode ser complexa, tornando inviável a utilização de tal método na determinação do tipo de cavitação pela qual o sistema está passando. Desse modo, faz-se necessário o emprego de um procedimento alternativo que possa ser medido experimentalmente. Para isso, os termos de pressão e inercial devem ser substituídos por outros critérios, como o tamanho máximo alcançado pela bolha, velocidade da parede e a temperatura atingida no interior da mesma.

No caso da cavitação inercial, o limiar de cavitação consiste nas condições que a bolha precisa atingir para colapsar. O valor da pressão de limiar, ou seja, a pressão mínima necessária para a bolha implodir, pode ser descrito com base da existência de um raio crítico, a partir do qual a bolha sai do seu estado de equilíbrio e oscila até colapsar. No caso de variações quase estáticas na pressão do meio, a pressão de limiar pode ser obtida a partir de seu ponto de equilíbrio, o que delimita o começo da variação significativa do raio da bolha e dá início ao regime de cavitação inercial, como exposto na seção (1.5.1).

No caso de variações significativas na pressão, o limiar de cavitação inercial pode ser obtido a partir de imposições sobre a dinâmica da bolha, como por exemplo  $R/R_0 = 2$ ,  $\left|\frac{dR}{dt}\right| = c$ ,  $R = R_0/8, 25$ ,  $T_{max} = 5000$  K,  $R/R_0 \leq 0,01$ . (80, 114, 116, 117, 128) De acordo com (129), temperaturas máximas entre 1000 K e 5000 K são uma boa estimativa para inferir a produção de radicais livre.

Considerando a condição de cavitação  $\left|\frac{dR}{dt}\right| = c$ , as equações (1.52) e (1.53) podem ser reescritas em uma única equação como se segue:

$$-\left(p_B - p_g + \frac{2\sigma}{R_c}\right) \frac{R_c}{4\mu} = \frac{dR}{dt} = c. \quad (1.95)$$

Além disso, a pressão crítica na parede da bolha pode ser escrita como se segue:

$$p_B = -\frac{4\mu c + 2\sigma}{R_c} + p_g. \quad (1.96)$$

Substituindo a equação acima da equação de Rayleigh-Plesset (1.51) e considerando a condição de limiar estabelecida, pode-se escrever:

$$\frac{3}{2}c^2 = \frac{1}{\rho} \left( \frac{-4\mu c - 2\sigma}{R_c} + p_g - (p_0 - P_{Ac} \sin 2\pi ft) \right), \quad (1.97)$$

na qual  $P_{Ac}$  corresponde ao valor da amplitude de US mínima necessária para a ocorrência de cavitação inercial.

### 1.5.5 Efeitos da cavitação

Dentre os efeitos mecânicos causados pela cavitação não inercial pode-se citar:

- Tensão de cisalhamento: ocorre devido às oscilações não lineares geradas pelo aumento na pressão acústica. Isso gera tensão mecânica no meio ao redor das bolhas suficiente para aumentar a permeabilidade celular (sonoporação) e também para causar o rompimento das mesmas (35);
- Micro-transmissão: quando as bolhas passam a oscilar mais intensamente e geram fluxo do fluido e promovem forças de radiação nas partículas. (102)

No caso da cavitação inercial, podem existir efeitos mecânicos e químicos. Em relação ao primeiro, pode-se citar:

- Microjatos: quando as bolhas oscilam próximas a uma superfície sólida, as oscilações tornam-se assimétricas. Nesse caso, a pressão do meio na superfície da bolha próxima à superfície sólida se torna menor do que a pressão no lado da bolha distante da superfície. Isso faz com que a bolha se vire sobre si mesma, adquirindo a forma parecida com um torus e gerando um jato que penetra no interior da bolha e atinge a superfície sólida podendo penetrá-la. (35)
- Ondas de choque: para bolhas com tamanho de submicrons, o gás no interior da cavidade pode desacelerar o movimento da parede da mesma. Isso faz com que ocorra uma liberação significativa de pressão seguida por ondas de choque, capazes de romper mecanicamente a membrana de células próximas. (102)

Já em relação aos efeitos químicos gerados pela cavitação inercial, tem-se:

- Geração de ROS: a geração de espécies reativas de oxigênio ocorre devido elevação de temperatura no interior da bolha, se houver a presença de vapor de água e e oxigênio eles podem se dissociar e formar especies oxidantes, como:  $OH^-$ ,  $H^+$ ,  $HO_2$  e  $H_2O_2$ . (130,131)
- Sonoluminescência: consiste na produção de luz devido a grande elevação de energia durante o processo de implosão da cavidade (132–134), podendo gerar a ativação de fármacos SS fotoativos, excitando tais moléculas do estado energia fundamental até um estado singleto com curto tempo de vida, podendo desencadear a geração de ROS. De acordo com (36) o fenômeno de sonoluminescência pode ser observado em meios cuja frequência do ultrassom incidente varia de 20 kHz até 3 MHz, sendo influenciado pela pressão acústica, temperatura e propriedades do meio, e tipo de gás.

Assume-se que as cavitações inerciais e não inerciais, e processos relacionados com o US, como micro-transmissão acústica e cisalhamento hidrodinâmico, podem causar danos ao citoesqueleto e membranas celulares. Este último pode aumentar a permeabilidade de tecidos e células, permitindo a maior entrada do fármaco sensibilizador. (24,135)

As ondas mecânicas do US assim como o aquecimento do meio devido à implosão de bolhas de cavitação, é capaz de quebrar as moléculas sonossensibilizadoras e moléculas de água, gerando radicais livres, como  $H^+$  e  $OH^-$ , e outras ROS, ou ainda passar por uma transformação oxidativa, cujos produtos são dependentes do sensibilizador.

#### 1.5.6 Cavitação acústica e SDT

A implosão das bolhas de cavitação geradas pela incidência de ondas ultrassônicas também pode ser responsável pela geração de sonoluminescência, ou seja, a formação de um ponto luminoso que pode potencializar os efeitos químicos associados à PDT. (36) Tais efeitos incluem a excitação do fotossensibilizador por fótons que, juntamente com o oxigênio singleto, podem gerar ROS e radicais livres, como radicais hidroxila, superóxidos e peróxidos de hidrogênio.

Além disso, uma de maneira capaz aumentar a efetividade da SDT consiste, por exemplo, em conjugar a molécula sensibilizadora à microbolhas lipídicas sensibilizadoras. (136) A irradiação de tumores com US de baixa intensidade durante a administração sistêmica de microbolhas sensibilizadoras causa a cavitação inercial e potencializa a ativação do sensibilizador. (137)

Uma vantagem da administração de microbolhas sensibilizadoras está no fato de que a cavitação pode promover transporte de massa em microescala através de tecidos impermeáveis, o que também pode aumentar a entrega do fármaco sensibilizador através do tumor. (138,139)

---

De acordo com estudos realizados em (140) para o tratamento de câncer pancreático, a aplicação de SDT mediado por bolhas permite o controle do crescimento das células tumorais tanto dentro quanto fora do alvo. (139)

### **1.6 Condições e probabilidades para a nucleação e cavitação acústicas no tecido biológico**

De acordo com os resultados descritos na literatura, como em (8, 36, 141) dentre outros, é possível verificar que certas condições do US levam à morte celular, ou seja, há indícios da existência de efeitos sonodinâmicos tanto em modelos *in vitro* como *in vivo*. Os valores comumente utilizados para os parâmetros ultrassônicos de finalidade terapêutica consistem em frequências entre 1 e 3 MHz, máximos de amplitude de pressão entre 0,1 e 1 MPa, ciclo de trabalho de 50% e 100% e tempo de irradiação variando de 2 a 30 minutos.

Os efeitos sonodinâmicos em meios biológicos, são gerados por uma combinação de fenômenos físicos e químicos que ocorrem no tecido devido à interação do US com o SS no meio. (8, 141)

Os fenômenos descritos e observados, como sonoluminescência, pirólise, ondas de choque e de cisalhamento, tem sua origem a partir da nucleação e das cavitações inercial e não inercial, o que torna fundamental o entendimento de todas as etapas e parâmetros necessários para a sua ocorrência.

Desse modo, com base em modelos já estabelecidos deseja-se compreender as condições necessárias e as probabilidades de ocorrência dos fenômenos de nucleação e cavitação no tecido biológico, para que assim seja possível ter maior controle e efetividade na SDT.





## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivos gerais

Compreender os mecanismos de nucleação e cavitação acústicas em tecidos biológicos, com parâmetros típicos da SDT.

### 2.2 Objetivos específicos

- Compreender os mecanismos básicos de nucleação e cavitação acústicas em água e meios aquosos aproximadamente homogêneos, com parâmetros acústicos típicos da SDT.
- Simular as pressões de limiar para nucleação e cavitação inercial em água e no tecido biológico.
- Estimar possíveis ajustes nos parâmetros e equações teóricas de nucleação e cavitação acústicas capazes de explicar a observação de tais fenômenos na água e no tecido biológico.



### 3 MATERIAL E MÉTODOS: LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO E CORREÇÕES DOS PARÂMETROS ACÚSTICOS

#### 3.1 Levantamento bibliográfico

Para que fosse possível obter um entediamento base sobre os conceitos de nucleação e cavitação acústicas, bem como os avanços nas pesquisas nessa área nos últimos anos, inicialmente foi realizado um levantamento bibliográfico visando selecionar os principais trabalhos a respeito de nucleação e cavitação acústica, em especial dos modelos teóricos da dinâmica de nucleação e cavitação acústicas, que levavam em consideração ocorrência de tais fenômenos em meios aquosos aproximadamente homogêneos e no tecido biológico, para que também fosse possível encontrar possíveis questões em aberto nos mesmos.

Foi realizada uma busca na plataforma *Google Scholar* e foram selecionados artigos que possuíam uma das seguintes palavras-chaves: *Acoustic Nucleation*, *Acoustic Cavitation* e *Ultrasound Therapy*. A partir do levantamento inicial, trabalhos de áreas distintas daquela de interesse, como tratamento de alimentos, metalurgia, hidráulica, saneamento e aerodinâmica foram desconsiderados. Trabalhos puramente teóricos e que haviam sido publicados antes do ano de 2002 também não foram considerados na análise.

A partir destes critérios foi também feita uma seleção de artigos que relatavam a aplicação de três das principais equações utilizadas para descrever a dinâmica de bolhas de cavitação. Para tal foram selecionados artigos com alguma das seguintes palavras-chave: *Cavity dynamics*, *Inertial cavitation*, *Cavitation threshold*. A partir de tal levantamento foram selecionados apenas os artigos que mencionavam alguma das três equações dinâmicas de interesse: equação de Rayleigh-Plesset, Keller-Miksis e Gilmore.

Ao final da triagem, foram selecionados 20 artigos principais, publicados entre o ano de 2002 e junho de 2022. Os artigos selecionados foram utilizados para a elaboração do presente trabalho.

#### 3.2 Correções nas equações e parâmetros teóricos de nucleação e cavitação acústicos

A partir dos resultados obtidos com as soluções das equações teórica encontradas na literatura (11, 24, 55, 142–145) e com base nos resultados obtidos em procedimentos experimentais *in vitro* e *in vivo* descritos na literatura, foi possível verificar a necessidade de realizar correções nos parâmetros utilizados nas equações teóricas, para que os valores de pressão de limiar para nucleação pudessem se adequar aos valores obtidos experimentalmente e também aos valores alcançados pelos equipamentos de US terapêutico.

A correção realizada e implementada em todos os cálculos realizados no trabalho

foi feita na tensão superficial dos meios analisados, uma vez que foi verificada a forte dependência de tal parâmetro com os resultados obtidos (vide equações no capítulo (1)), em especial, no cálculo do valor da pressão de limiar de nucleação acústica.

As equações de tensão superficial corrigida foram solucionadas nos softwares Wolfram Mathematica<sup>®</sup> e MATLAB<sup>®</sup> e, a partir de tais soluções, foi possível obter os gráficos ilustrando o comportamento da tensão superficial da água e sangue/tecido mole/pele em função da temperatura, bem como os valores corrigidos de tensão superficial nos mesmos softwares.

### 3.2.1 Correção da tensão superficial

A partir dos trabalhos (146–148) foi possível verificar que um dos possíveis ajustes no valor da tensão superficial poderia ser feito considerando que tal parâmetro não é constante como obtido previamente, mas dependente da temperatura.

A partir do levantamento bibliográfico e do estudo teórico apresentado no capítulo (1), é possível verificar que a tensão superficial do meio é um parâmetro importante para a formação dos núcleos de cavitação, sendo um dos componentes principais na determinação da taxa de nucleação, uma vez que pequenas variações neste parâmetros podem provocar mudanças de algumas ordens de grandeza na taxa de nucleação de bolhas submetidas a uma mesma amplitude de pressão acústica.

Uma vez que a tensão superficial corresponde a uma representação macroscópica da coesão da matéria (13, 74), a formação de bolhas de nucleação em meios com altos valores de tensão superficial exige quantidades muito elevadas de energia para que a taxa de nucleação apresente valores da ordem de  $10^0$  Pa, corresponde aos valores de pressão e intensidade comumente atingidos pelos aparelhos de ultrassom terapêutico.

De acordo com a literatura, a CNT apresentada no capítulo (1) assume que a tensão superficial da bolha  $\sigma_r$  é igual a tensão superficial macroscópica da interface plana  $\sigma_\infty$ , ou seja,  $\sigma = \sigma_r = \sigma_\infty$ , conhecida como “aproximação capilar”. (70, 74, 75) Tal aproximação costuma gerar erros significativos na taxa de nucleação, o que faz com que o modelo em questão falhe em prever o real valor de energia necessária para desencadear o fenômeno de nucleação, uma vez que os valores medidos experimentalmente são muito inferiores àqueles previstos pela teoria descrita até aqui. (2, 70, 74, 81, 89, 149, 150). Devido a isso, surge a necessidade de que sejam feitas correções na tensão superficial considerada, que pode ser oriunda do fato de que a presença de impurezas, bem como a temperatura do meio, podem alterar localmente a tensão superficial do tecido biológico.

A superestimação do modelo teórico torna necessária a correção dos parâmetros de tensão descritos no processo de formação de núcleos gasosos, para que as limitações do mesmo possam ser superadas. De acordo com experimentos realizados (70, 74, 151),  $\sigma_r$

pode ser expresso como uma função de parâmetros experimentais, como a temperatura do meio.

Diante disso, foi implementada uma correção no parâmetro de tensão superficial do meio, que deixou de ser considerado constante e passou a ser dependente da temperatura. As correções utilizadas foram descritas na literatura por (147, 152). No caso do sangue, a tensão superficial corrigida, dada em função da temperatura, é:

$$\sigma(T) = (-0,473T + 70,105) \times 10^{-3}. \quad (3.1)$$

A equação acima foi obtida experimentalmente (147) a partir da curva de ajuste do diagrama da tensão superficial em função da temperatura do sangue. De acordo com a revisão de 1994 da IAPWS (148), para meios aquosos, a correção da tensão superficial em função da temperatura pode ser escrita como equacionada em (3.2).

$$\sigma_{\text{agua}}(T) = 235,8 \times 10^{-3} (1 - T/T_c)^{1,256} [1 - 0,625(1 - T/T_c)], \quad (3.2)$$

na qual  $T_c$  corresponde à temperatura crítica da água (74), cujo valor é 647,15 K. Uma vez que os valores de  $\sigma$  encontrados na literatura para os mais diversos tecidos humanos são aproximados para o valor da tensão superficial do sangue, a equação será utilizada para os demais tecidos biológicos abordados neste trabalho.

Comparações com experimentos de nucleação realizados em meio aquoso, mostram que correções por um fator de escala entre 23% e 28% no valor da tensão superficial planar geram resultados semelhantes àqueles experimentais. (2, 74, 153–155) Desse modo, o fator de escala dependente da temperatura para a correção da tensão superficial é calculado de modo que:

$$\sigma_E(T) = c_E(T)\sigma_\infty(T). \quad (3.3)$$

A equação acima concorda de maneira aproximada com resultados experimentais encontrados na literatura para meio aquoso e com valores esperados para tecido biológico.

Os valores de  $c_E$  combinam fatores cinéticos dependentes da pressão e temperatura, de modo a obter a dependência linear de  $c_E$  com a temperatura em fluidos. (74) Para temperaturas entre  $0^\circ\text{C} < T < 90^\circ\text{C}$ , tem-se a seguinte relação:

$$c_E(T) = 0,4869 - 6,1425 \times 10^{-4}(T + 273,15), \quad (3.4)$$

na qual  $T$  corresponde à temperatura em graus Celsius. Desse modo, a tensão superficial efetiva para processos de nucleação induzidos por ondas ultrassônicas é aproximadamente  $\sigma_E(T) = c_E(T)\sigma_\infty(T)$ . Tal correção, obtida a partir de dados experimentais, parece concordar de maneira mais precisa com os valores de limiar de pressão encontrados na literatura (70, 74) para diversos valores de temperatura de meios submetidos a campos acústicos.

As correções descritas pelas equações (3.2.1), (3.2), (3.3) e (3.4) serão utilizadas no presente trabalho para o cálculo da tensão superficial efetiva da água e sangue/tecido mole/pele e para a análise do comportamento da variação da tensão superficial do meio em função do tempo.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO: LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO E CORREÇÕES

### 4.1 Levantamento bibliográfico

A partir do levantamento bibliográfico realizado foi possível selecionar 20 artigos principais que foram utilizados como base teórica do presente trabalho. Tais trabalhos, publicados entre os anos de 2002 e junho de 2022, discutiam sobre nucleação homogênea ou heterogênea, cavitação não inercial ou cavitação inercial, em água, sangue, phantom ou tecido biológico *in vivo/ex vivo*. Dentre as metodologias utilizadas pelos autores dos trabalhos analisados, tem-se modelagem teórica, por meio de soluções computacionais, ou experimentais. O resumo dos principais elementos de interesse presentes nos artigos selecionados estão expostos na tabela (7).

### 4.2 Tensão superficial efetiva

#### 4.2.1 Tensão superficial efetiva

A partir da análise teórica e das equações descritas na seção (3.2.1) é possível analisar a variação da tensão superficial para diferentes valores de temperatura. A figura (5) mostra a curva de comportamento da tensão superficial corrigida em função da temperatura para água e sangue/tecido mole/pele, obtidos a partir das equações (3.2.1), (3.2), (3.3) e (3.4).

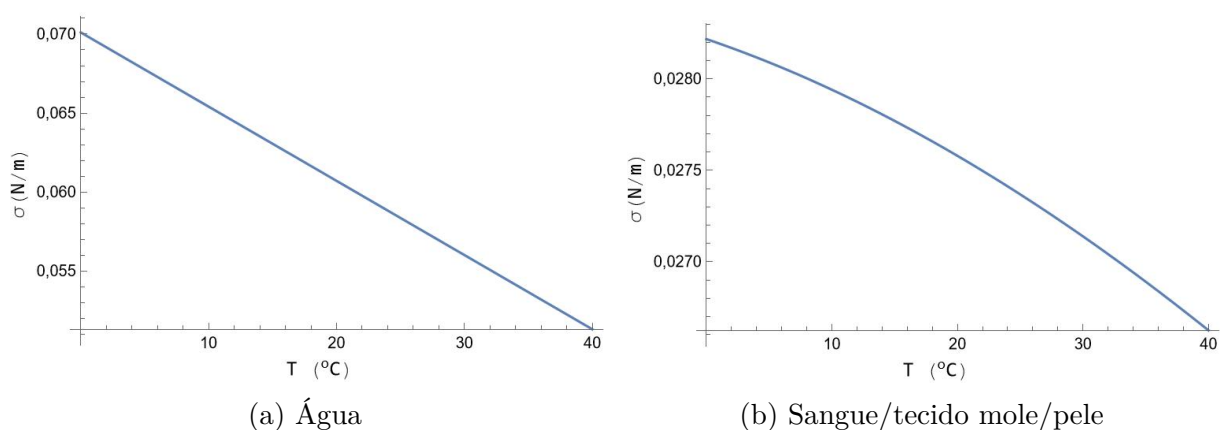


Figura 5 – Gráfico da tensão superficial corrigida em função da temperatura para água (5a) e para sangue/tecido mole/pele (5b).

Fonte: Elaborada pela autora.

As curvas obtidas mostram que o valor da tensão superficial corrigida decai aproximadamente de modo linear com o aumento da temperatura tanto para água quanto para o

Tabela 7 – Resumo dos fenômenos acústicos, meios e metodologias utilizadas nos trabalhos selecionadas (2002-junho/2022) no levantamento bibliográfico.

Fenômeno acústico	Meio	Metodologia	Referência
Nucleação homogênea Cavitação inercial	Água, sangue	Modelagem teórica Experimental	CHURCH. (13). DE ANDRADE, <i>et al.</i> (74)
Nucleação homogênea	Phantom	Modelagem teórica	QUIN, <i>et al.</i> (70)
Nucleação homogênea	Água	Modelagem teórica	VLAISAVLJEVICH <i>et al.</i> (2)
Nucleação homogênea Cavitação inercial	Phantom Tecido <i>ex vivo</i>	Experimental	HERBERT; BALIBAR; CAUPIN. (81)
Nucleação homogênea Cavitação não inercial	Água	Experimental	MAXWELL, <i>et al.</i> (71)
Cavitação inercial	Líquidos, phantom, tecido <i>ex vivo</i>	Modelagem teórica Experimental	YANG; CHURCH. (116)
Cavitação não inercial Cavitação inercial	Água, sangue, tecido	Modelagem teórica	SUO, <i>et al.</i> (117)
Cavitação não inercial Cavitação inercial	Água, sangue, tecido	Modelagem teórica	CHURCH; ABUDA; NIGHTINGALE. (80)
Cavitação inercial	Phantom, tecido <i>in vivo</i>	Modelagem teórica Experimental	PAHK, <i>et al.</i> (106)
Cavitação não inercial Cavitação inercial	Sangue, tecido <i>in vivo</i>	Experimental	XU, <i>et al.</i> (11)
Nucleação heterogênea	Tecido mole <i>in vivo</i>	Experimental	GATEAU, <i>et al.</i> (149)
Cavitação não inercial Cavitação inercial	Água, sangue tecido	Modelagem teórica Experimental	KOOIMAN, <i>et al.</i> (138)
Nucleação heterogênea	Sangue	Modelagem teórica Experimental	GATEAU, <i>et al.</i> (156)
Nucleação homogênea	Água	Modelagem teórica	DELALE; HRUBY; MARSIK. (153)
Cavitação não inercial Cavitação inercial	Água	Modelagem teórica	KERBOUA; HAMD AOUI. (118)
Nucleação homogênea Nucleação heterogênea	Meio aquoso	Modelagem teórica	LIU. (90)
Cavitação não inercial Cavitação inercial	Água	Modelagem teórica	SMIRNOV, <i>et al.</i> (151)
Cavitação não inercial Cavitação inercial	Tecido	Experimental	CHOI; RAJORA; ZHENG. (97)
Nucleação homo/ heterogênea; Cavitação inercial/não inercial	Água, sangue, phantom	Modelagem teórica Experimental	BADER; MAXWELL; VLAISAVLJEVICH. (55)

Fonte: Elaborada pela autora.

sangue/tecido mole/pele, ou seja, elevações de temperatura nos meios analisados geram redução do valor da tensão superficial ou coesão do meio.

A partir da equação (3.2), considerando a temperatura do meio igual a  $T = 310 \text{ K} = 36^\circ\text{C}$  e a temperatura crítica da água igual a  $T_c = 647,15 \text{ K}$ , o cálculo da correção da



tensão superficial da água resulta em, aproximadamente,

$$\sigma_{E, \text{água}} = 70 \times 10^{-3} \text{ N/m.} \quad (4.1)$$

Além disso, considerando a aproximação do tecido biológico para um fluido homogêneo, é possível calcular a tensão superficial corrigida do sangue/tecido mole/pele a partir das equações (3.2.1), (3.3) e (3.4). Considerando a temperatura  $T = 36^\circ\text{C}$ , que corresponde a temperatura normal aproximada do corpo humano, o valor da tensão superficial corrigida é:

$$\sigma_{E, \text{sangue}} = 15,76 \times 10^{-3} \approx 16 \times 10^{-3} \text{ N/m.} \quad (4.2)$$

Os valores de tensão superficial efetiva obtidos estão sumarizados na tabela (8). Tais valores foram implementados nas soluções das equações presentes neste trabalho bem como nos gráficos obtidos a partir das mesmas, afim de que fosse possível obter resultados energéticos de US mais próximos daqueles verificados experimentalmente nos estudos com SDT.

Tabela 8 – Valores da tensão superficial inicial e corrigida para água, sangue, tecido mole e pele.

<b>Meio</b>	<b>Tensão superficial inicial (mN/m)</b>	<b>Tensão superficial corrigida (mN/m)</b>
Água	72	70
Sangue/tecido mole/pele	56	16

Fonte: Elaborada pela autora.



## 5 MATERIAL E MÉTODOS: SOLUÇÃO DOS MODELOS TEÓRICOS

### 5.1 Solução das equações teóricas de nucleação e cavitação

A partir da análise bibliográfica realizada, foi possível obter as principais equações teóricas, descritas na Introdução deste trabalho, bem como os valores dos parâmetros comumente utilizados na descrição dos fenômenos de nucleação e cavitação acústicas em meios aquosos aproximadamente homogêneos e no tecido biológico. Os valores dos principais parâmetros característicos dos meios de interesse analisados (água, sangue, tecido mole e pele), estão listados na tabela (9).

Tabela 9 – Parâmetros dos diferentes meios utilizados na solução das equações de nucleação e cavitação acústicas.

Parâmetro / Meio	Água	Sangue	Tecido mole	Pele (valor médio)
Tensão superficial ( $\sigma$ , mN/m)	70	16	16	16
Densidade ( $\rho$ , kg/cm <sup>2</sup> )	1000	1060	1060	1070
Velocidade do som ( $c$ , m/s)	1500	1540	1540	1615
Viscosidade ( $\mu$ , mPa.s)	1,0	5,0	5,0	130,0
Rigidez ( $G$ , MPa)	0,000	0,000	0,450	4,000

Fonte: Adaptada de FOSECA *et al.* (157); CHURCH; LABUDA; NIGHTINGALE. (80)

Além disso, para a solução das equações teóricas, o tecido biológico foi aproximado para um fluido não newtoniano. A temperatura considerada na solução de todas equações foi  $T = 310$  K, que corresponde ao valor da temperatura normal do corpo humano de 36°C. Ademais, a frequência foi fixada em 1 MHz por ser o valor comumente utilizado no US terapêutico, e a análise foi feita considerando-se um único ciclo acústico.

Além disso a água foi aproximada para um fluido incompressível, uma vez que, segundo experimentos realizados por Fine e Milero (1973) (158), em condições normais de pressão e temperatura, sua compressibilidade varia de 4,4 até  $5,1 \times 10^{-10}$  Pa<sup>-1</sup>. A aproximação de fluido incompressível (ou aproximadamente incompressível) também foi feita para o sangue, uma vez que, sob as mesmas condições, ele possui compressibilidade próxima à da água. (159)

O tecido biológico foi considerado um fluido aproximadamente homogêneo, por ser a aproximação comumente utilizada do ponto de vista biológico, como foi possível verificar pelo levantamento bibliográfico realizado. A heterogeneidade considerada para os cálculos da nucleação heterogênea foi a porfirina ( $R_p = 1,6 \times 10^{-5}$  m), uma vez que a mesma corresponde a um possível SS a ser empregado na SDT e, conseqüentemente, uma potencial heterogeneidade presente no meio biológico durante terapias dinâmicas com US.

Seguindo os resultados de (160), o tecido mole foi considerado um meio pouco

compressível, devido à grande quantidade de água em sua composição, enquanto a pele (161) foi considerada como meio compressível. Com base em tais considerações, a equação dinâmica utilizada para descrever o comportamento oscilatório da bolha, bem como a energia mínima necessária para a ocorrência de cavitação inercial em água e sangue foi a equação de RP, que assume meios incompressíveis. Já para o tecido mole e a pele, foi utilizada a equação de KM, por considerar meios compressíveis em sua descrição matemática.

É sabido que a propagação do US depende da compressibilidade do meio, devendo haver uma substância ou meio sendo comprimida para que as ondas sonoras possam se propagar. Desse modo, para que o som seja transmitido em água, ela não pode, de fato, ser um meio totalmente incompressível. No entanto, tal aproximação é comumente utilizada na literatura (100, 114, 162) e também será empregada no presente trabalho.

As equações obtidas foram solucionadas nos softwares Wolfram Mathematica<sup>®</sup> e MATLAB<sup>®</sup> e, a partir de tais soluções, foi possível obter os gráficos ilustrando o comportamento das variáveis de interesse nos mesmos softwares.

Os cálculos foram realizados para o caso de uma onda sinusoidal, limitando-se a análise de um único ciclo acústico, representando um transdutor operando em um ciclo contínuo e emitindo uma onda de pressão senoidal em um meio fluido homogêneo e em um meio com heterogeneidade.

com a duração de um ciclo acústico, representando um transdutor operando em um ciclo pulsado e emitindo um pulso de pressão senoidal em um meio fluido homogêneo e em meios com heterogeneidades.

Apesar de ter sido considerado apenas um pulso senoidal, outros tipos de onda poderiam ser utilizados, desde que conhecidas suas expressões matemáticas e parâmetros. A consideração foi feita por simplicidade, uma vez que o tipo de onda não estava sob análise no presente trabalho.

## 6 RESULTADOS E DISCUSSÃO: SOLUÇÃO DOS MODELOS TEÓRICOS

### 6.1 Nucleação acústica

#### 6.1.1 Nucleação homogênea

O comportamento da energia necessária ( $W_n$ ) para a formação dos núcleos de gasosos em sangue/tecido biológico em função de seu raio ( $r$ ) pode ser descrito matematicamente a partir da equação (1.7). A figura (6) representa o comportamento de  $W_n$  em função do raio ( $r$ ) em água, sangue, tecido mole e pele.

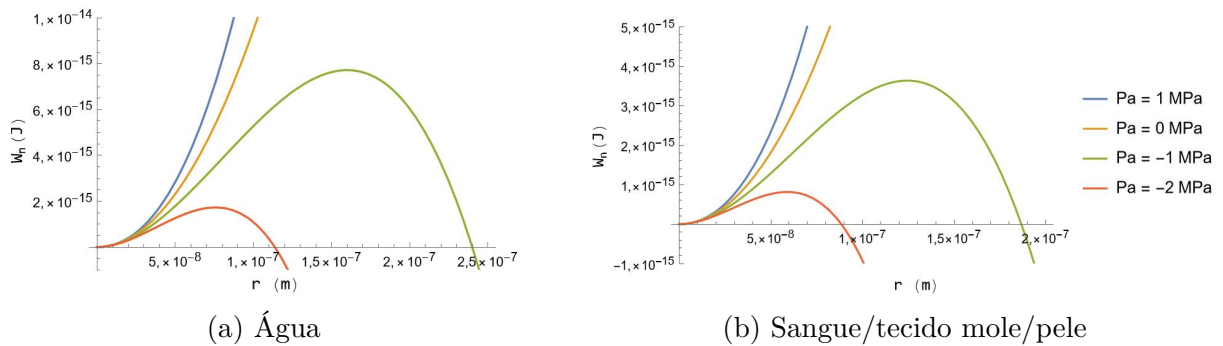


Figura 6 – Diagrama da energia necessária para a formação de cavidades em função do raio em água (6a), com tensão superficial ( $\sigma$ ) de 70 mN/m e sangue/tecido mole/pele (6b), com tensão superficial ( $\sigma$ ) de 16 mN/m, pressão hidrostática ( $p_h$ ) de 0,1 MPa e quatro valores de amplitude de pressão acústica ( $P_A$ ): 1, 0, -1 e -2 MPa.

Fonte: Elaborada pela autora.

De acordo com a figura (6), na ausência de campo acústico  $P_A = 0$  a energia necessária para que a bolha cresça e cavite aumenta de maneira ilimitada para todos os meios considerados. Tal resultado também é obtido na fase de compressão acústica, ou seja, quando  $P_A > 0$ , para todos os meios analisados. Já nos períodos de decompressão acústica ou rarefação ( $P_A < 0$ ) em água e sangue/tecido mole/pele uma quantidade finita de energia é necessária para gerar bolhas de nucleação. Além disso, quando a pressão acústica é igual a -1 MPa, o raio crítico de formação bolhas instáveis em sangue/tecido mole/pele é, aproximadamente,  $0,13 \mu\text{m}$  e corresponde à energia de  $W_n = 3,60 \times 10^{-15}$  J. Já para a pressão acústica de -2 MPa, a energia máxima na concavidade é igual a  $7,83 \times 10^{-16}$  J e corresponde ao raio crítico de  $0,065 \mu\text{m}$ . Para a água, à pressão de -1 MPa, o valor de energia máxima na concavidade é  $7,68 \times 10^{-15}$ , com raio correspondendo a  $0,16 \mu\text{m}$ . À pressão de -2 MPa, o raio crítico para a formação de bolhas instáveis é, aproximadamente  $0,080 \mu\text{m}$ , e a energia máxima correspondente é  $1,74 \times 10^{-15}$  J.

De acordo com os valores obtidos é possível verificar que conforme a amplitude

de pressão acústica se torna mais negativa, a energia necessária para a formação de raios críticos diminui, assim como os tamanhos dos núcleos instáveis formados. Já nos períodos em que a amplitude de pressão acústica é positiva, ou seja, nas fases de compressão, não ocorre a formação de núcleos críticos para os meios considerados.

Analisando o diagrama da energia de formação dos núcleos em função do raio (figura (6)), é possível verificar que a amplitude de pressão acústica mínima necessária para que a curva formada seja uma parábola, ou seja, para que o evento de nucleação possa ocorrer é de aproximadamente  $-0,95 \times 10^{-5} = -0,095$  MPa, em sangue/tecido mole/pele. Já para a água tal valor é  $-0,11$  MPa, indicando que meios com maior tensão superficial precisam de mais energia para a geração de núcleos críticos.

No entanto, é importante ressaltar que, apesar de tal valor representar a energia mínima necessária para a formação de um núcleo crítico, ondas ultrassônicas que possuem a energia mencionada podem não ser capazes de gerar os núcleos, uma vez que seu comportamento e formação são governados por processos estatísticos, como mencionado anteriormente.

Considerando que as bolhas de nucleação surgem apenas nas regiões de pressão negativa, ou seja, a cada meio ciclo da onda ultrassônica, a análise do comportamento do raio e da energia críticas necessários para a formação dos núcleos é feita em meio ciclo do período acústico, como exposto nas figuras (7) e (8).

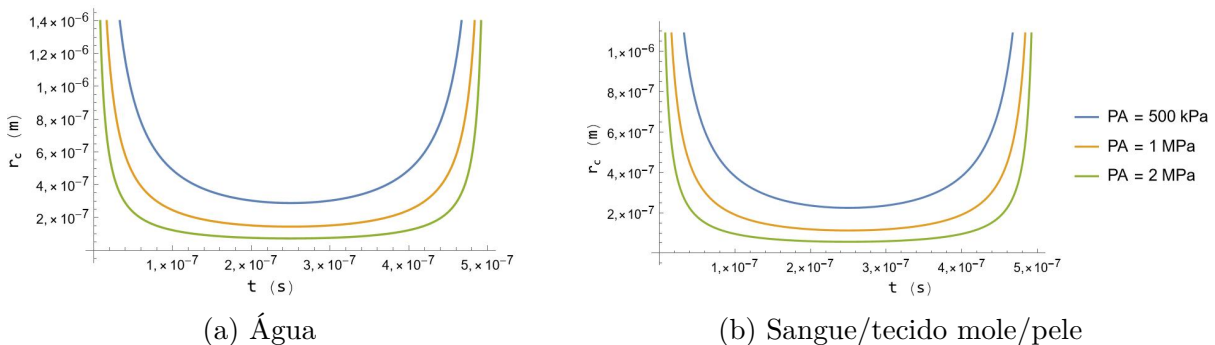


Figura 7 – Raio crítico necessário para a formação de núcleos gasoso em função do tempo. As curvas foram obtidas para três amplitudes de pressão distintas: 500 k, 1 M e 2 M Pa, frequência de 1 MHz, temperatura de 310 K e tensão superficial de 70 mN/m, correspondendo a água (7a) e tensão superficial de 16 mN/m, correspondendo ao sangue/tecido mole/pele (7b).

Fonte: Elaborada pela autora.

As figuras (7) e (8) descrevem o comportamento do raio crítico e energia crítica em função do tempo equivalente a meio período do ciclo acústico. De acordo com os figuras (7) e (8) tem-se que o raio crítico e energia crítica necessários para a formação dos núcleos gasosos atingem seu valor mínimo em 0,25 períodos acústicos, correspondendo ao instante de tempo em que a pressão acústica atinge seu valor mínimo. Além disso, amplitudes de

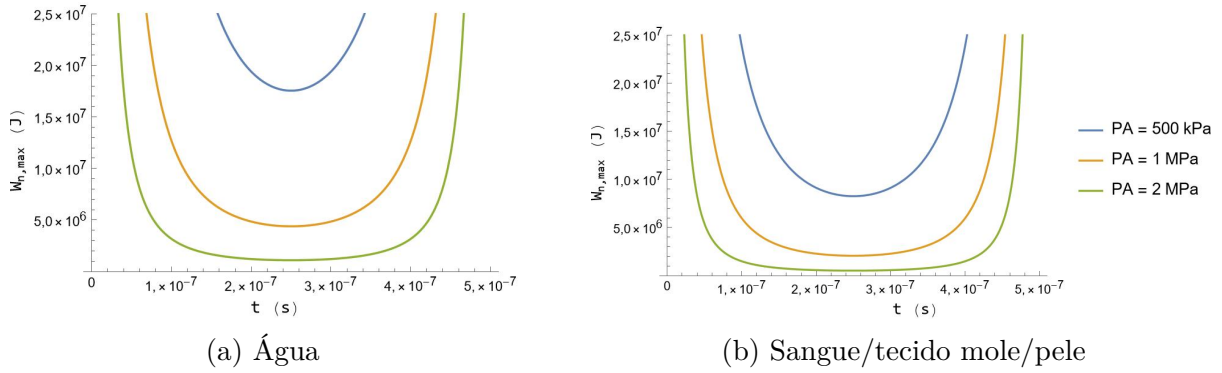


Figura 8 – Energia crítica de formação de núcleos gasoso em função do tempo. As curvas foram obtidas para três amplitudes de pressão distintas: 500 k, 1 M e 2 M Pa, frequência e 1 MHz, temperatura de 310 K e tensão superficial de 70 mN/m, corresponde a água (8a) e tensão superficial de 16 mN/m, corresponde ao sangue/tecido mole/pele (8b).

Fonte: Elaborada pela autora.

pressão menores demandam raios críticos maiores e exigem mais energia para formação de cavidades.

Tendo em vista que os valores mínimos do raio crítico ( $r_c$ ) e da energia mínima para a ocorrência de nucleação ( $W_{n,max}$ ) ocorrem em um quarto do período acústico, fixando tal instante de tempo é possível obter o valor mínimo que permite a formação de um núcleo de cavitação. Além disso, como a dependência temporal do sistema se encontra no argumento de uma função senoidal, uma vez fixado que  $t = T/4$ , no qual  $T$  corresponde ao período de propagação da onda acústica, o valor da frequência não influencia significativamente na intensidade mínima de US necessária para a ocorrência de nucleação.

#### 6.1.1.1 Taxa de nucleação

Uma vez que a taxa de nucleação está relacionada com probabilidade de formação de núcleos críticos, é importante verificar a partir de qual valor de pressão tal probabilidade ultrapassa o valor 1/2, que corresponde ao valor a partir do qual pode-se considerar que ocorreu nucleação.

A partir das equações (1.11), (1.12) e (1.15), é possível obter a figura da taxa de nucleação em função do tempo de meio ciclo da onda ultrassônica, como exposto nas figuras (9).

As figuras (9a) e (9b) foram obtidas apenas para o sangue/tecido biológico e pele, pois no caso da água pura, devido a sua elevada tensão superficial, a taxa de nucleação, sob as condições adotadas, se torna significativa, ou seja, atinge  $\Sigma = 1$  apenas para valores de pressão superiores a 125 MPa, que corresponde a valores muito superiores àqueles que podem ser utilizados no domínio terapêutico de baixa intensidade (ordem de 1 MPa), empregado na SDT. É importante ressaltar que para a ocorrência de nucleação em água

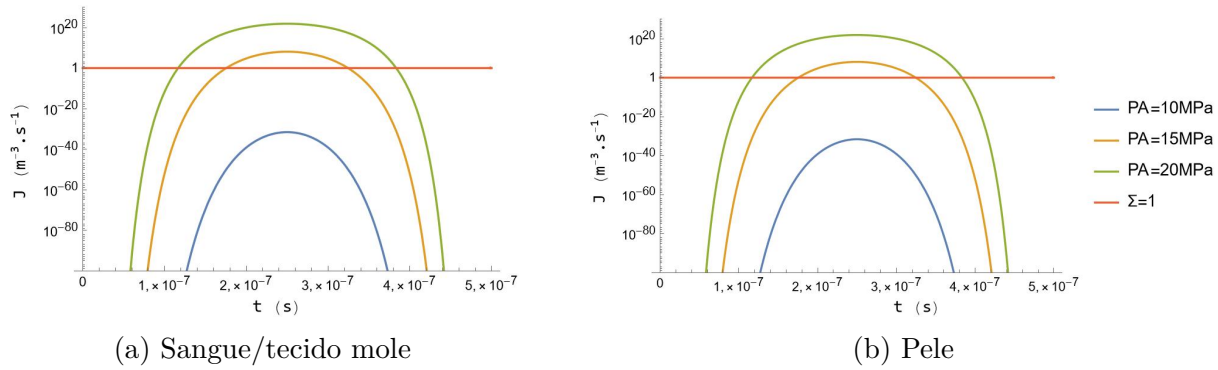


Figura 9 – Taxa de nucleação em função do tempo, considerando a tensão superficial efetiva do sangue/tecido mole (9a) e da pele (9b) (vide subseção (4.2.1)), com três amplitudes de pressão: 10 M, 15 M e 20 MPa,  $f = 1$  MHz e  $T = 310$  K. Para o sangue/tecido mole foram considerados  $c = 1540$  m/s e  $\rho = 1060$  kg/m<sup>3</sup>, e para a pele,  $c = 1615$  m/s e  $\rho = 1070$  kg/m<sup>3</sup>. A linha horizontal representa a taxa de nucleação igual a 1, ou seja, a formação de um núcleo gasoso. O eixo das ordenadas está em escala logarítmica.

Fonte: Elaborada pela autora.

não pura, o valor mínimo da amplitude de pressão acústica é significativamente inferior ao valor de 125 MPa mencionado. Além disso, comparando as imagens (9a) e (9b), é possível notar que as curvas obtidas em ambas as figuras são muito semelhantes, de modo que sua análise pode ser feita em conjunto. A semelhança entre as figuras ocorre devido à igualdade numérica de suas tensões superficiais, o que evidencia a prevalência deste parâmetro na determinação da taxa de nucleação quando comparada com outros, como a densidade do meio e a velocidade do som.

De acordo com as figuras em (9), a maior taxa de nucleação ocorre no tempo de um quarto do período acústico ( $t = 1/4T$ ), ou seja, no instante de tempo no qual a amplitude de pressão é mínima. Além disso, a partir do diagrama da taxa de nucleação é possível obter a pressão de limiar do sistema, ou seja, a pressão a partir da qual a taxa de nucleação passa a ser igual ou superior a  $10^0$  m<sup>-3</sup>s<sup>-1</sup> núcleos.

Uma vez que a tensão superficial é um fator determinante para a análise da distribuição de núcleos e, como visto, para a água pura, segundo o modelo utilizado, a nucleação ocorre de maneira significativa apenas para valores muito elevados de pressão acústica ( $P_A > 125$  MPa), as próximas análises não serão realizadas para este meio. Além disso, considerando que as tensões superficiais corrigidas do sangue/tecido mole e pele são as mesmas, será realizada a análise conjunta desses meios nas próximas subseções relacionadas a distribuição/probabilidade de nucleação.

A partir das expressões obtidas para a taxa de nucleação é possível obter o comportamento da mesma em função da amplitude de pressão acústica, de modo a obter-se o valor teórico mínimo de energia necessário para a formação de núcleos críticos. Tal



resultado está ilustrado na figura (10) considerando-se os parâmetros para o sangue/tecido mole/pele.

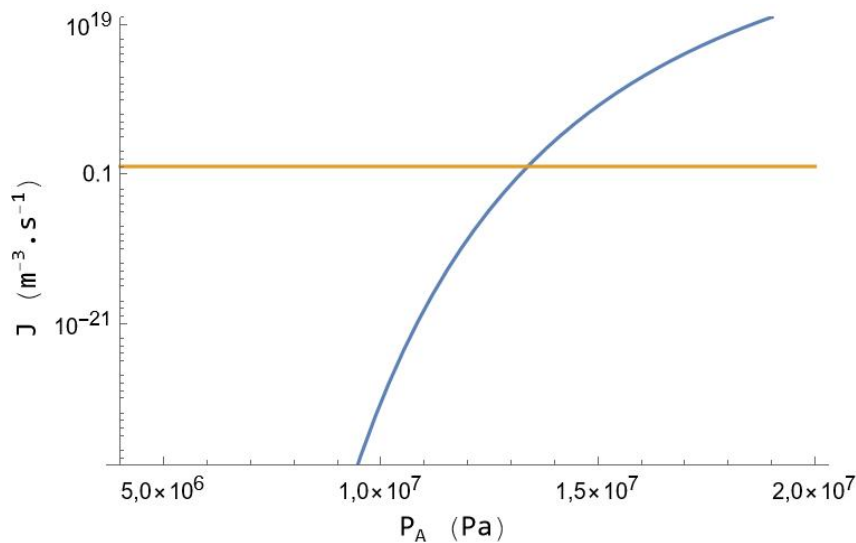


Figura 10 – Taxa de nucleação em função da pressão, considerando a tensão superficial efetiva do sangue/tecido mole/pele (vide (4.2.1)), com  $f = 1$  MHz,  $T = 310$  K,  $c = 1540$  m/s. A linha horizontal representa  $\Sigma = 1$ , ou seja, a formação de um núcleo crítico. O eixo das ordenadas está em escala logarítmica.

Fonte: Elaborada pela autora.

De acordo com o diagrama (10), a pressão a partir da qual a taxa de nucleação excede o valor de  $10^0$  em sangue/tecido mole e pele a uma temperatura de 310 K é, aproximadamente, 13,69 MPa. O valor encontrado está próximo aos resultados disponíveis na literatura para nucleação em meios aquosos, cujos valores variam de 12 MPa a 30 MPa. (2, 74, 81, 83, 149, 150, 156)

#### 6.1.1.2 Pressão de limiar de nucleação

De acordo com a equação (1.19), a pressão de limiar necessária para a formação de núcleos gasosos instáveis é muito sensível às variações na tensão superficial ( $\sigma$ ) do meio, tornando importante a análise da dependência entre a amplitude de pressão acústica necessária para a formação de cavidades e a tensão superficial do meio.

A figura (11) ilustra a relação entre a pressão de limiar necessária para a formação de núcleos gasosos instáveis e a tensão superficial ( $\sigma$ ) em quatro tipos de meio distintos: água, sangue/tecido mole e pele.

A figura (11) tem como resultado a sobreposição das curvas que mostram a dependência da amplitude de pressão acústica com a tensão superficial da água, sangue/tecido mole e pele. Pela curva obtida é possível ver que a variação de outros parâmetros acústicos, como a velocidade do som e a densidade do meio, não afetam de maneira significativa os valores da pressão, evidenciando a suposição de que a pressão de limiar para a ocorrência

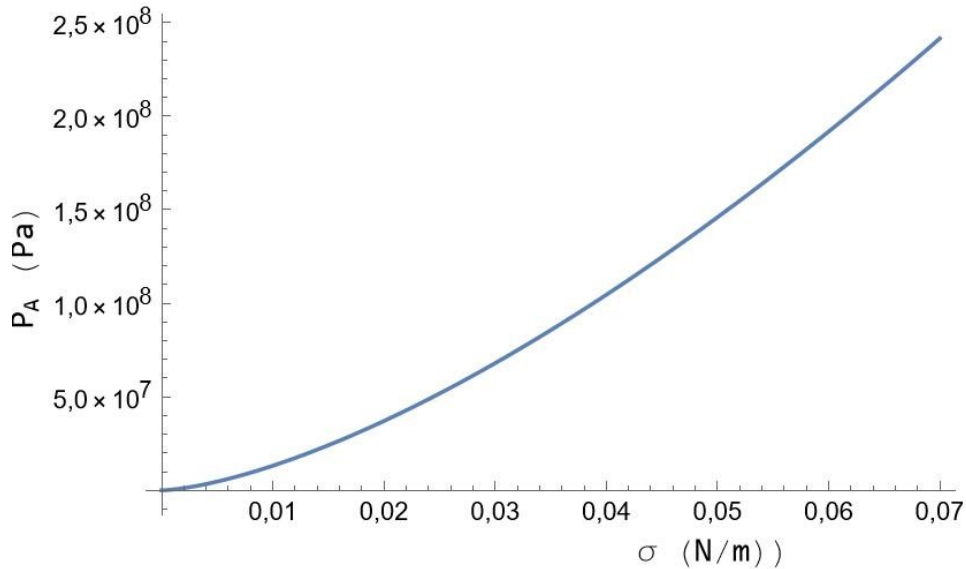


Figura 11 – Amplitude de pressão de limiar de nucleação em função da tensão superficial do meio, à temperatura de 310 K e número de núcleos críticos ( $\Sigma$ ) igual a 1, em água ( $c = 1500$  m/s,  $\rho = 1000$  kg/m<sup>3</sup>), sangue/tecido mole ( $c = 1540$  m/s,  $\rho = 1060$  kg/m<sup>3</sup>) e pele ( $c = 1615$  m/s,  $\rho = 1070$  kg/m<sup>3</sup>).

Fonte: Elaborada pela autora.

de nucleação acústica depende principalmente da tensão superficial do meio, sendo este o parâmetro determinante para a obtenção do valor de amplitude de pressão mínima necessária para a ocorrência de nucleação.

Além disso, ainda de acordo com a figura (11) é possível ver que, com o aumento da tensão superficial do meio, a amplitude de pressão acústica mínima necessária para a formação de núcleos críticos varia de maneira aproximadamente linear, respeitando a relação:  $P_A \propto \sigma^{3/2}$ .

### 6.1.1.3 Probabilidade de nucleação

Considerando que no processo de nucleação não há a formação de uma única bolha, mas sim de uma distribuição de núcleos (nuvem de bolhas), sua formação pode ser descrita probabilisticamente, uma vez que existirão diferentes tamanhos de raio e uma distribuição de diferentes limiares de nucleação. Desse modo, a partir da expressão (1.20) é possível obter a figura da probabilidade de nucleação em função da amplitude de pressão acústica (vide figura (12)).

De acordo com a figura (12), a probabilidade de nucleação atinge 50% em sangue/tecido mole e pele quando a amplitude de pressão acústica atinge, aproximadamente,  $P_A = 1,54 \times 10^7$  Pa. Para amplitudes de pressão inferiores, a probabilidade de nucleação é aproximadamente nula, enquanto para valores pouco acima de  $P_A = 1,54 \times 10^7$  Pa a probabilidade é aproximadamente igual a 1. Além disso, a realização desta análise para a água não gerou valores de probabilidade significativos para o range de amplitudes de

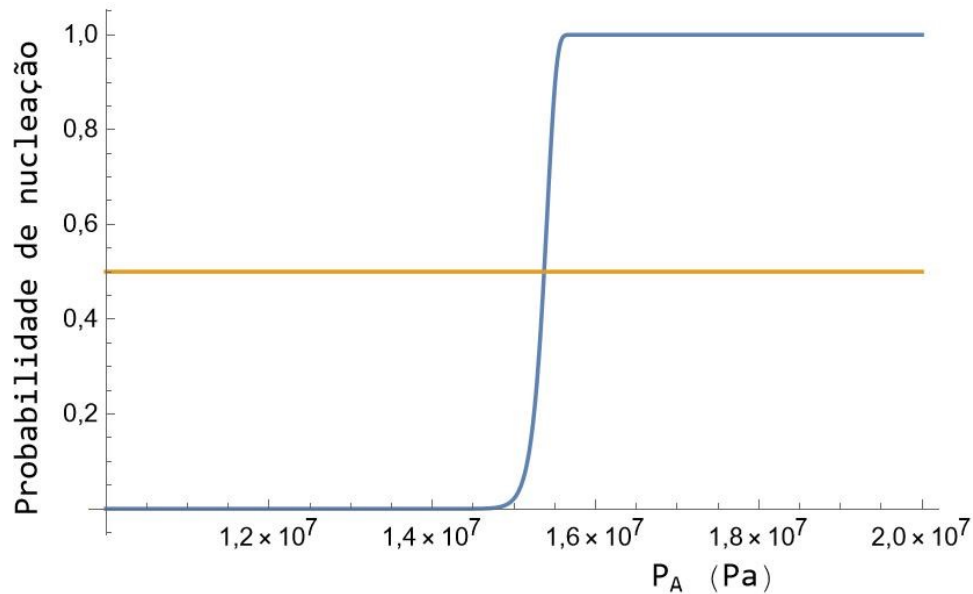


Figura 12 – Probabilidade de nucleação, em sangue/tecido mole ( $c = 1540$  m/s,  $\rho = 1060$  kg/m<sup>3</sup>) e pele ( $c = 1615$  m/s,  $\rho = 1070$  kg/m<sup>3</sup>), em função da amplitude de pressão, considerando a tensão superficial efetiva ( $\sigma = 16$  mN/m),  $T = 310$ K e  $f = 1$  MHz. A linha horizontal corresponde à probabilidade de formação de núcleos igual a  $1/2$ , descrita na literatura como o sendo o valor acima do qual pode-se considerar a ocorrência de nucleação.

Fonte: Elaborada pela autora.

pressão considerado.

A distribuição de probabilidade encontrada na figura (12) indica que a população de núcleos no sangue/tecido mole e pele não compreende apenas um tipo de núcleo em altas concentrações, estando em concordância com os resultados obtidos por Gateau *et al.* (156) em experimentos feitos com amostras de sangue de porco *in vitro*.

Os valores de amplitude de pressão acústica mínimos para a geração de nucleação homogênea no tecido indicam que a probabilidade de ocorrência de tais núcleos é muito baixa, principalmente se tratando da geração de nucleação a partir de aparelhos de US terapêutico de baixa intensidade, utilizados na SDT. Apenas tecidos com tensões superficiais muito baixas (inferiores a 30 mN/m) podem ser considerados pontos potenciais de nucleação homogênea em situações terapêuticas, cujos valores de pressão comumente variam entre 0,1 MPa e 1 MPa, assim como previsto na literatura. (163)

Desse modo, devem existir outros mecanismos significativos para a formação e crescimento de bolhas acústicas que envolvam a redução na barreira de tensão superficial e valores inferiores de pressão. Um dos possíveis mecanismo corresponde à nucleação heterogênea, caracterizada pelo crescimento de bolhas pré-existentes, estabilizadas em fissuras e superfícies hidrofóbicas ou pela formação facilitada de bolhas devido à presença de gases dissolvidos no meio. Os resultados de tal modelo estão expostos na seção seguinte.

### 6.1.2 Nucleação Heterogênea

Considerando que existem heterogeneidades no meio, é esperado que os valores limite para a ocorrência de nucleação sejam alterados, uma vez que a presença de impurezas e imperfeições pode modificar localmente a tensão superficial do meio. Para verificar tal suposição, pode-se substituir a equação (1.23) na equações (1.11), (1.19) e (1.20), obtidas para a descrição do caso homogêneo, e obter a taxa, pressão de limiar e probabilidade de nucleação para meios heterogêneos, respectivamente. A partir dos resultados da taxa de nucleação em função da amplitude de pressão acústica (figura (13)) e da probabilidade de nucleação em função de tal amplitude (figura (14)) é possível analisar o efeito da impureza porfirina (sonossensibilizador) no meio sobre a pressão de limiar de nucleação.

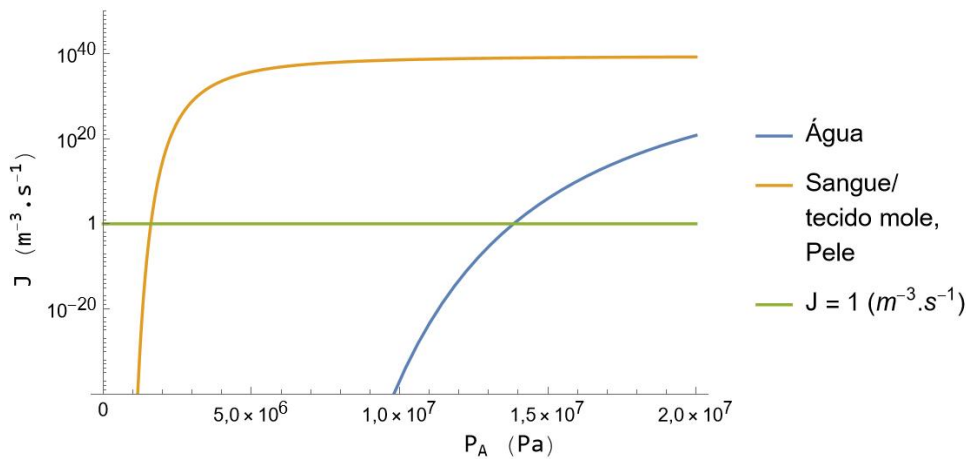


Figura 13 – Taxa de nucleação sob a influência de heterogeneidades em água (curva azul), sangue/tecido mole e pele (curva laranja) em função do pressão, considerando a tensão superficial efetiva dos meios analisados (vide (4.2.1)), com  $f = 1$  MHz,  $T = 310$  K. A linha horizontal (curva verde) representa a  $\Sigma = 1$ , ou seja, a formação de um núcleo crítico. O eixo das ordenadas está em escala logarítmica.

Fonte: Elaborada pela autora.

De acordo com a figura (13) é possível ver que a pressão a partir da qual a taxa de nucleação heterogênea excede o valor de  $10^0$  em sangue/tecido mole e pele ( $\sigma(T) = 16$  mN/m) a uma temperatura de 310 K é, aproximadamente, 1,61 MPa (curva laranja). Para valores de amplitude de pressão inferiores, a taxa de nucleação ( $J$ ) é aproximadamente nula, e para amplitudes de pressão ligeiramente superiores, o valor de  $J$  salta para  $10^{40}$   $m^{-3}s^{-1}$ . Além disso, para água ( $\sigma(T) = 70$  mN/m) a taxa de nucleação excede 1 quando a amplitude de pressão acústica atinge 14,8 MPa (curva azul).

Já de acordo com a figura (14) a probabilidade de nucleação em sangue/tecido mole/pele ( $\sigma(T) = 16$  mN/m) é igual a 50% quando a amplitude de pressão acústica atinge, aproximadamente,  $P_A = 1,61 \times 10^6$  Pa (curva laranja). Para amplitudes de pressão inferiores, a probabilidade de nucleação é aproximadamente nula, enquanto para valores

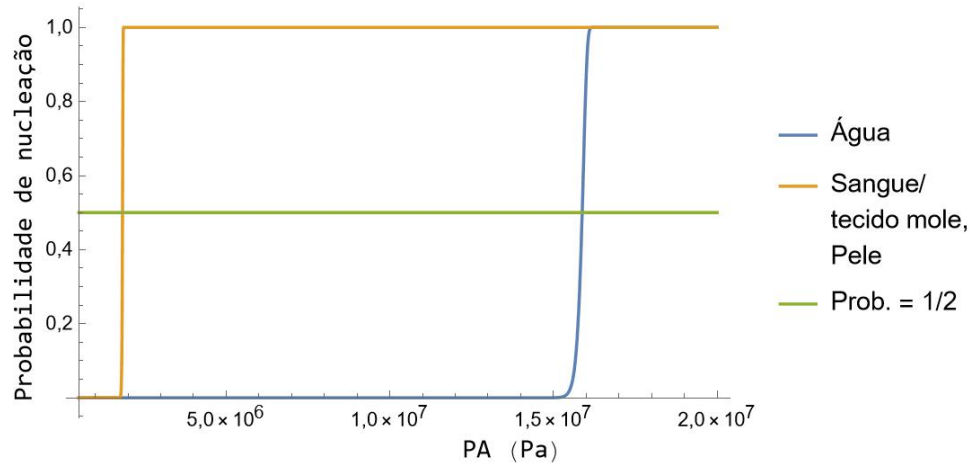


Figura 14 – Probabilidade de nucleação em água (curva azul) e sangue/tecido mole (curva laranja) considerando o modelo heterogêneo, em função da pressão, considerando a tensão superficial efetiva dos meios analisados,  $T = 310\text{K}$  e  $f = 1\text{MHz}$ . A linha horizontal (curva verde) corresponde à probabilidade de nucleação heterogênea igual a  $1/2$ .

Fonte: Elaborada pela autora.

pouco acima de  $P_A = 1,61 \times 10^6$  Pa a probabilidade é aproximadamente igual a 1. Além disso, o valor de  $P_A$  aqui obtido apresenta uma melhor correspondência com os valores de pressão acústica alcançados por aparelhos de US terapêutico ( $0,1 \text{ MPa} < P_A < 1 \text{ MPa}$ ). Já em água ( $\sigma(T) = 70 \text{ mN/m}$ ), a probabilidade de nucleação atinge 50% quando a amplitude de pressão acústica é igual a  $15,6 \text{ MPa}$  (curva azul).

Ademais, devido ao valor superior de tensão superficial da água quando comparado com a do sangue/tecido mole/pele, a amplitude de pressão acústica mínima necessária para que a taxa e probabilidade de nucleação atinjam valores significativos, ou seja, para a ocorrência de nucleação, é maior em água do que nos meios biológicos analisados.

## 6.2 Nucleação homogênea vs. heterogênea

Comparando os resultados obtidos na análise das probabilidades de nucleação em meios homo e heterogêneos (figuras (12) e (14), respectivamente) é possível obter uma figura conjunta de ambas as situações. As figuras das nucleações homo e heterogêneas para os 4 meios analisados estão expostos na figura (15).

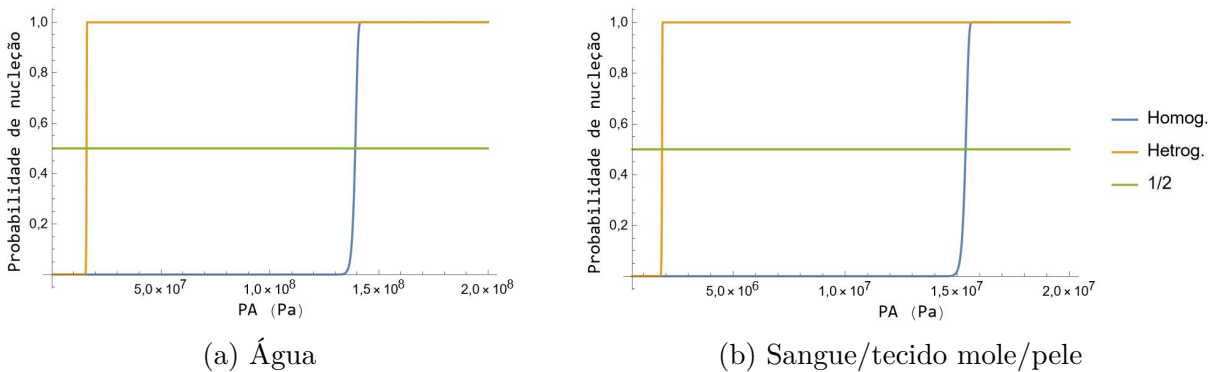


Figura 15 – Probabilidade de nucleação, em água (15a) e sangue/tecido mole/pele (15b) considerando os modelos homo (curva azul) e heterogêneos (curva laranja), em função da pressão. A tensão superficial efetiva da água é  $\sigma = 70$  mN/m e do sangue/tecido mole/pele é  $\sigma = 16$  mN/m,  $T = 310$ K e  $f = 1$ MHz. A linha horizontal (curva verde) corresponde à probabilidade igual a 1/2 de ocorrer nucleação.

Fonte: Elaborada pela autora.

Analisando as figuras em (15) é possível ver que ocorre uma diminuição de cerca de uma ordem de grandeza na amplitude de pressão acústica necessária para que a probabilidade de nucleação atinja 50% quando se compara meios homo (curva azul) e heterogêneos (curva laranja), tanto em água (figura (15a)) quanto em sangue/tecido mole/pele (figura 15b). Em sangue/tecido mole/pele, a amplitude de pressão acústica  $P_A$  para a qual a probabilidade de nucleação de atinge 1/2 é, aproximadamente 15,4 MPa em meios homogêneos, enquanto para meios heterogêneos esse valor cai para 1,61 MPa. Além disso, em água, a probabilidade atinge 1/2 em meios homogêneos quando  $P_A = 15,6 \times 10^7$  Pa. Já para meios heterogêneos tal valor corresponde à  $P_A = 1,77 \times 10^7$  Pa.

O comportamento ilustrado na figura (15) evidencia a importância da presença de heterogeneidades no meio para a redução da energia mínima necessária para ocorrência de nucleação em água e meios biológicos. Ademais, as amplitudes de pressão acústicas são cerca de uma ordem de grandeza em água quando comparada com sangue/tecido mole/pele, devido ao elevado valor de tensão superficial daquele meio.

O raio da impureza escolhida para ser utilizado nos cálculos foi o mesmo de uma molécula de porfirina ( $R_p = 1,6 \times 10^{-5}$  m), uma vez que a mesma corresponde a um possível SS a ser empregado na SDT e, conseqüentemente, uma potencial heterogeneidade

presente no meio biológico durante terapias dinâmicas com US.

Os resultados de pressão e intensidade de limiar, necessários para a ocorrência de nucleação homo e heterogênea, segundo os valores de energia crítica, taxa e probabilidade de nucleação estão resumidos na tabela (10).

Tabela 10 – Valores de pressão e intensidade necessários para a ocorrência de nucleação homo e heterogênea em água e sangue/tecido mole/pele, segundo a energia crítica, taxa e probabilidade de nucleação.

<b>Modelo</b>	<b>Parâmetros</b>	<b>Meios</b>	<b>Pressão (MPa)</b>	<b>Intensidade (W/cm<sup>2</sup>)</b>
Nucleação homogênea	Energia crítica	Água	0,11	0,40
		Sangue/tecido mole/pele	0,095	0,28
	Taxa	Água	Não observado	Não observado
		Sangue/tecido mole/pele	13,69	57,40
	Probabilidade	Água	>150	>750
		Sangue/tecido mole/pele	15,4	76,24
Nucleação heterogênea	Taxa	Água	14,8	73,01
		Sangue/tecido mole/pele	1,61	4,04
	Probabilidade	Água	15,6	78,12
		Sangue/tecido mole/pele	1,67	4,284

Fonte: Elaborada pela autora.

## 6.3 Cavitação acústica

### 6.3.1 Modelo de Blake

Para sistemas submetidos a perturbações geradas por ondas ultrassônicas, a pressão imediatamente fora da bolha nucleada ( $p_B$ ) é descrita matematicamente pela equação (1.36). A partir de tal equação é possível obter a figura que descreve o comportamento da pressão na parede da bolha ( $p_B$ ) em função de seu raio ( $R$ ), como representado na figura (16).

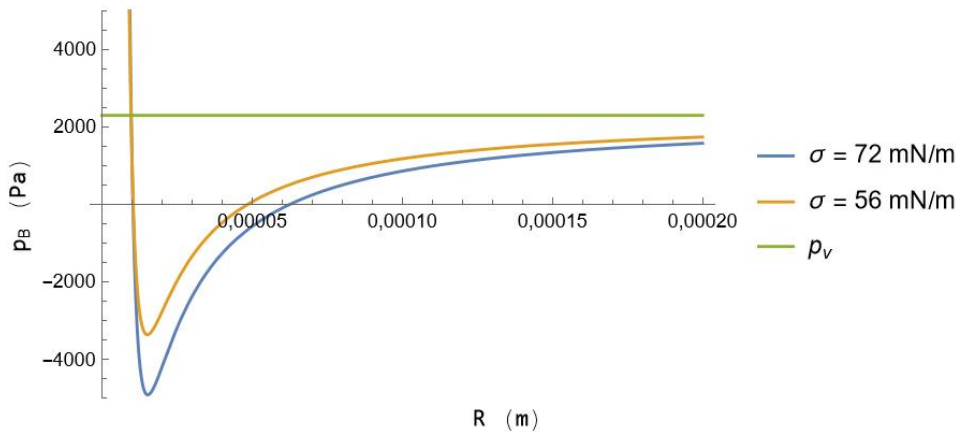


Figura 16 – Pressão do meio na parede da bolha ( $p_B$ ) em função de seu raio instantâneo ( $R$ ), em água ( $\sigma = 70$  mN/m) e em sangue/tecido mole/pele ( $\sigma = 16$  mN/m), considerando os parâmetros  $R_0 = 1\mu\text{m}$ ,  $p_0 = 1$  kPa,  $\kappa = 1,4$  (processo isobárico) e  $p_v = 2,3$  kPa.

Fonte: Elaborada pela autora.

Na figura (16), o ponto mínimo corresponde aos valores do raio e da pressão críticas. Quando a bolha ultrapassa seu raio crítico devido à quantidades adequadas de pressão acústica, ela passa a crescer indefinidamente e adquire equilíbrio instável. Quando submetida a pressões inferiores à pressão crítica, a bolha se torna instável, se desfazendo após sua formação.

Pela curva obtida na figura (16), o valor mínimo de  $p_B$  para água ( $\sigma = 70$  mN/m) é -4,82 kPa, e ocorre quando  $R$  é igual a 15,33  $\mu\text{m}$ . Já para o sangue/tecido mole/pele ( $\sigma = 16$  mN/m), o valor mínimo de  $p_B$  ocorre em -3,40 kPa, quando  $R = 15,69$   $\mu\text{m}$ , evidenciando a influência da tensão superficial do meio no valor da energia mínima necessária para a formação de bolhas e sua dinâmica.

A partir da equação (1.39) é possível analisar o comportamento do raio crítico ( $R_c$ ) da cavidade em função de seu raio inicial ( $R_0$ ). A figura (17) ilustra a relação entre as variáveis.

A partir da figura (17) é possível observar que o valor do raio crítico aumenta aproximadamente linearmente com o aumento do raio inicial. Além disso a tensão superficial



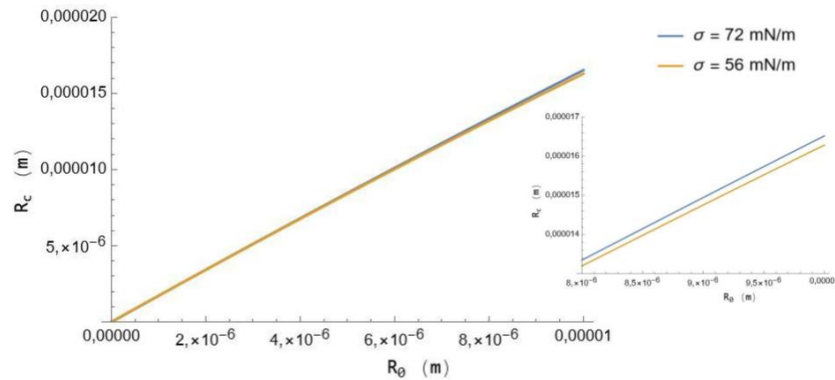


Figura 17 – Raio crítico de Blake ( $R_c$ ) em função do raio de equilíbrio ( $R_0$ ), para uma bolha imersa em água ( $\sigma = 70$  mN/m) e em sangue/tecido mole/pele ( $\sigma = 16$  mN/m) sob a ação dos seguintes parâmetros:  $p_0 = 1$  kPa,  $\kappa = 1.4$ ,  $p_v = 2,3$  kPa.

Fonte: Elaborada pela autora.

do meio não parece ter grande influência na relação entre  $R_c$  e  $R_0$ , uma vez que a variação em tal parâmetro gerou pouca alteração no comportamento das curvas obtidas.

Além disso, calculando a razão entre o raio crítico  $R_c$  e o raio de equilíbrio  $R_0$  é possível verificar que  $R_c/R_0 \approx 1,72$  em todos os meios analisados (água, sangue/tecido mole e pele) para raio de equilíbrio variando de  $0,01 \times 10^{-6}$  a  $10 \times 10^{-6}$ , como exposto na figura (18). A razão aqui obtida corresponde, aproximadamente, ao valor de  $R_c/R_0 \approx 2$  encontrado na literatura (84,101), correspondendo ao limiar de cavitação não inercial para todos os meios analisados no presente trabalho.

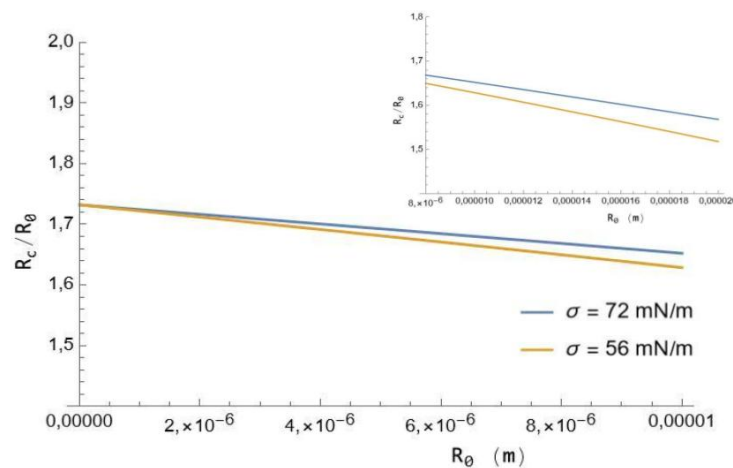


Figura 18 – Razão entre o raio crítico de Blake e o raio de equilíbrio da bolha ( $R_c/R_0$ ) em função do raio de equilíbrio ( $R_0$ ), em água ( $\sigma = 70$  mN/m) e sangue/tecido mole/pele ( $\sigma = 16$  mN/m), considerando os parâmetros  $p_0 = 1$  kPa,  $\kappa = 1.4$  e  $p_v = 2,3$  kPa.

Fonte: Elaborada pela autora.

Para que a bolha comece a se expandir é necessário que seja fornecida uma quantidade mínima de energia, ou seja, o US deve ter uma amplitude de pressão negativa mínima ou pressão de limiar. A partir da equação (1.41) é possível obter a figura (19).

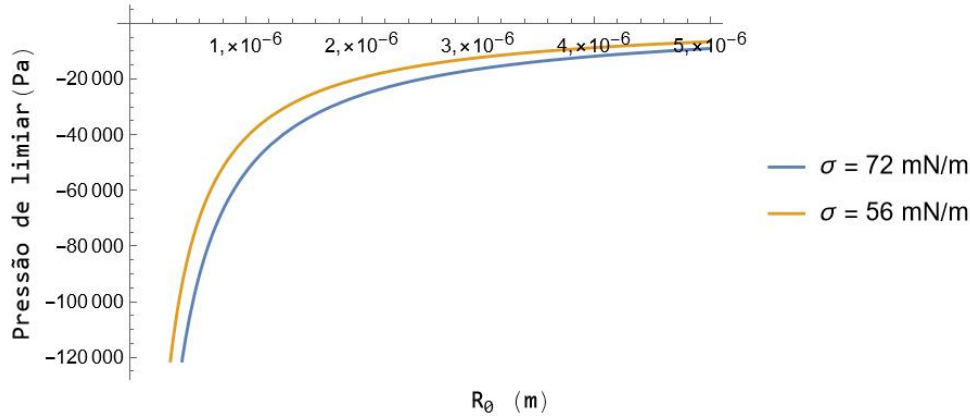


Figura 19 – Amplitude de pressão de limiar sob a condição de Blake, em função do raio de equilíbrio, para uma bolha imersa em água ( $\sigma = 70$  mN/m) e em sangue/tecido mole/pele ( $\sigma = 16$  mN/m) sob a ação dos seguintes parâmetros:  $p_0 = 1$  kPa,  $\kappa = 1.4$ ,  $p_v = 2, 3$  kPa.

Fonte: Elaborada pela autora.

A figura (19) representa a variação da pressão de limiar, ou seja, a quantidade mínima de energia que o US deve entregar ao meio para que ocorra a expansão de bolhas de cavitação, segundo o modelo de Blake em função do raio inicial da bolha em água ( $\sigma = 70$  mN/m) e em sangue/tecido mole/pele ( $\sigma = 16$  mN/m).

De acordo com as curvas obtidas na figura (19) é possível observar que para o sangue/tecido mole/pele ( $\sigma = 16$  mN/m) a pressão de limiar é superior à da água ( $\sigma = 70$  mN/m) para todos os valores de raio inicial analisados. Considerando bolhas com raio inicial de  $R_0 = 1 \mu\text{m}$ , a pressão de limiar para a condição de Blake é -53,38 kPa em água e -35,89 kPa em sangue/tecido mole/pele.

Apesar da pressão de limiar crescer com o aumento da tensão superficial do meio, as curvas obtidas possuem valores muito próximos para raios entre 1 nm e 2  $\mu\text{m}$  para ambos os valores de tensão superficial, mostrando uma dependência menos significativa entre a pressão de limiar da cavitação e a tensão superficial do meio quando comparada com o fenômeno de nucleação. Além disso, o valor da pressão de limiar decai exponencialmente com o aumento do raio inicial, indicando que núcleos maiores precisam de menos energia, em módulo, para que comecem a cavitarem.

### 6.3.2 Modelo senoidal

Para amplitudes de pressão acústica não elevadas (da ordem de 1 MPa), a amplitude de deslocamento do raio da cavidade é proporcional à frequência ultrassônica e inversamente

proporcional à amplitude de pressão do US (vide equação (1.43)). A partir das equações (1.43) e (1.44) é possível obter a figura da amplitude de deslocamento da bolha em função da razão da frequência  $f$  e da frequência de ressonância  $f_0$  da bolha.

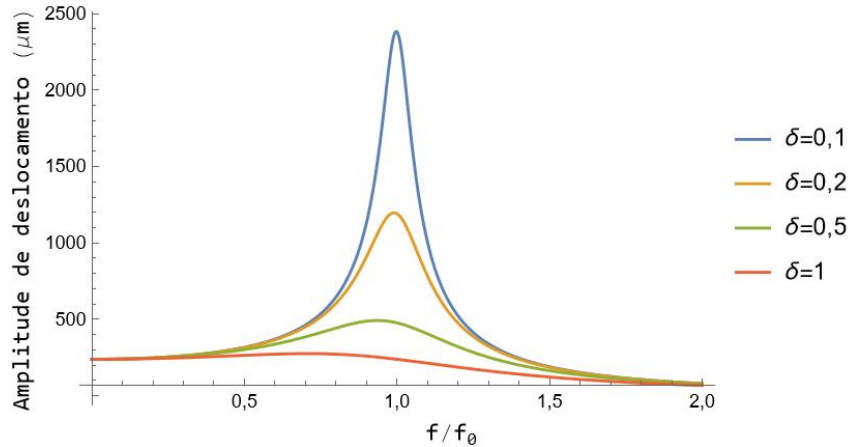


Figura 20 – Amplitude de deslocamento ( $\xi$ ) de uma bolha preenchida com gás em função da razão entre da frequência e a frequência de ressonância ( $f/f_0$ ) para 4 valores distintos de constante de amortecimento ( $\delta$ ) em água, sangue/tecido mole e pele.

Fonte: Elaborada pela autora.

A figura (20) corresponde ao diagrama da variação da amplitude de deslocamento da bolha em função da razão da frequência para diferentes valores de constante de amortecimento. A partir das curvas obtidas é possível observar que o deslocamento do raio da cavidade possui um pico quando  $f = f_0$ , ou seja, quando o sistema está em ressonância, decaindo significativamente para valores acima de 1,5 e abaixo de 0,5. Além disso, conforme aumenta-se a constante de amortecimento, o valor máximo da amplitude de deslocamento diminui, sendo aproximadamente constante quando  $\delta = 1$ .

Fixando  $f/f_0 = 1$  é possível analisar a relação entre a amplitude de deslocamento do raio da bolha e a amplitude de pressão acústica, como mostrado na figura (21).

De acordo com a figura (21) tem-se que a amplitude de deslocamento do raio da cavidade varia linearmente com a amplitude de pressão acústica. A inclinação da reta torna-se mais íngreme conforme se diminui o valor da constante de amortecimento, indicando que meios com menor amortecimento permitem maior deslocamento do raio da bolha.

### 6.3.3 Modelo de Rayleigh-Plesset

Uma vez que a equação de RP é válida apenas para meios não compressíveis, ela pode ser utilizada para descrever a dinâmica de bolhas de cavitação em água e em sangue. Assim, a partir dos resultados apresentados na subseção (6.3.1), tem-se que o limiar para que a bolha se expanda e comece a oscilar em água e em sangue é aquele para o qual a

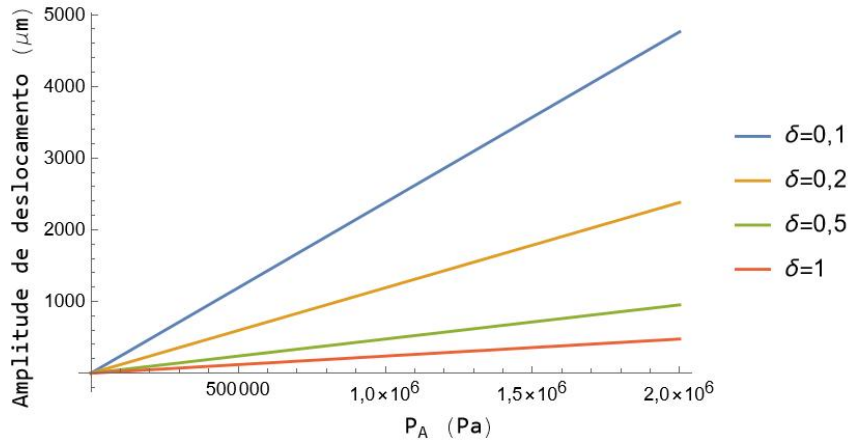


Figura 21 – Amplitude de deslocamento ( $\xi$ ) de uma bolha preenchida com gás em função da amplitude de pressão acústica ( $P_A$ ) para 4 valores distintos de constante de amortecimento ( $\delta$ ) em água, sangue/tecido mole e pele.

Fonte: Elaborada pela autora.

razão entre o raio crítico de Blake (equação (1.39)) e o raio inicial da bolha cavitada é, aproximadamente igual a  $R_c/R_0 \approx 1,72$ .

Considerando que durante a oscilação, a bolha aumenta e diminui seu raio, tem-se que quando a razão entre o raio máximo atingido pela mesma e o raio inicial for igual ou superior a 1,72 ( $R_c/R_0 = 1,72$ ) a bolha analisada entra em regime de cavitação não inercial. Portanto, na análise do comportamento dinâmico de bolhas de cavitação descrito pela equação de RP, o valor  $R_{max}/R_0 \geq 1,72$  equivale ao limiar de cavitação não inercial.

A partir dos critérios comumente encontrados na literatura para descrever o limiar de cavitação inercial apresentados na subseção (1.5.4.2.1), pode-se considerar que bolhas cavitadas entram em regime de cavitação inercial quando o sistema atinge os seguintes valores:  $\left| \frac{dR}{dt} \right| = c$  e  $T_{max} = 5000$  K.

Resolvendo a equação (1.95), é possível obter o valor do raio crítico em função do raio inicial da bolha em água e em sangue. Desse modo, o raio crítico obtido considerando-se que o colapso da bolha ocorre quando a velocidade de oscilação da mesma é igual a velocidade de propagação do som no meio é, aproximadamente,  $R_c/R_0 \approx 0,04$  para a água e  $R_c/R_0 \approx 0,30$  para o sangue.

### 6.3.3.1 Cavitação não inercial para modelo RP

A partir da equação de RP, é possível obter o comportamento dinâmico de uma bolha de cavitação em um meio elástico, viscoso e incompressível, a partir da análise da variação do raio da cavidade em função do tempo.

Substituindo as equações (1.55), (1.52) e (1.53) em (1.51), e fixando valores para os parâmetros acústicos é possível resolver a equação de RP numericamente no software

Mathematica e obter o diagrama da variação do raio da bolha em função do tempo. Fixando os valores dos parâmetros em  $P_A = 1,61$  Pa,  $f = 1$  MHz,  $p_g = 1,01 \times 10^5$  Pa (gás ideal),  $p_0 = 1,01 \times 10^5$  Pa,  $\kappa = 1,4$ ,  $R_0 = 1\mu$  m, para a água  $\rho = 1000$  kg/m<sup>3</sup>,  $\sigma = 70$  mN/m,  $\mu = 0,001$  Pa.s,  $c = 1500$  m/s,  $G = 0,000$  Pa, e para o sangue  $\rho = 1060$  kg/m<sup>3</sup>,  $\sigma = 16$  mN/m,  $\mu = 0,005$  Pa.s,  $c = 1540$  m/s é possível obter a figura (22) para a variação da razão entre o raio e o raio inicial da bolha em função do tempo em água e no sangue.

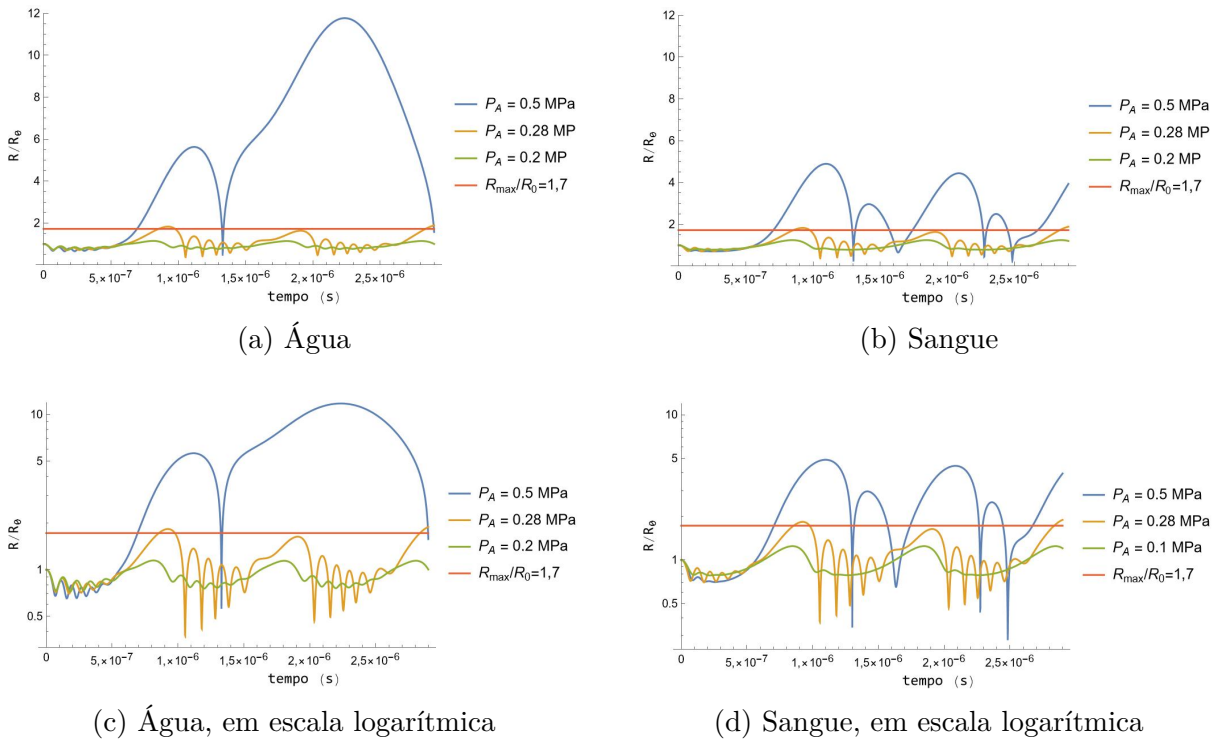


Figura 22 – Variação do raio da bolha com o tempo, em água e em sangue, submetida aos seguintes parâmetros:  $f = 1$  MHz,  $p_0 = 1,01 \times 10^5$  Pa,  $\kappa = 1,4$ ,  $R_0 = 1\mu$  m. Para a água  $\rho = 1000$  kg/m<sup>3</sup>,  $\sigma = 70$  mN/m,  $\mu = 0,001$  Pa.s,  $c = 1500$  m/s,  $G = 0,000$  Pa (22a, 22c), e para o sangue  $\rho = 1060$  kg/m<sup>3</sup>,  $\sigma = 16$  mN/m,  $\mu = 0,005$  Pa.s,  $c = 1540$  m/s e  $G = 0,000$  (22b, 22d). As diferentes curvas corresponde a três diferentes valores de amplitude de pressão: 0,5 MPa (curva azul), 0,28 MPa (curva amarela), 0,2 MPa (curva verde). A reta vermelha representa a razão mínima entre  $R_{max}/R_0$  para a qual ocorre cavitação não inercial.

Fonte: Elaborada pela autora.

As retas horizontais nas imagens (22) indicam o critério utilizado para descrever a cavitação não inercial das bolhas. Desse modo, uma vez que a razão  $R_{max}/R_0 = 1,72$  é atingida, diz-se que as bolhas estão cavitando não inercialmente para os valores de parâmetros escolhidos.

Em água (figura (22a)), a pressão acústica mínima a que o sistema deve estar submetido para que as bolhas entrem em regime de cavitação não inercial é  $P_A = 0,28$  MPa. Para pressões inferiores a bolha não possui energia suficiente para oscilar, enquanto

para pressão superiores ela pode permanecer oscilando por alguns ciclos acústicos ou passar para o regime inercial. Para bolhas gasosas em sangue (figura 22b) a pressão de limiar da cavitação não inercial também corresponde à  $P_A = 0,28$  MPa. Além disso, a bolha apresenta um aumento em seu raio de, aproximadamente, 6 vezes, em água, e 5 vezes, em sangue, em relação ao seu valor inicial, seguida de uma rápida diminuição em seu tamanho no tempo  $1,50 \times 10^{-6}$ s após o início do ciclo acústico.

### 6.3.3.2 Cavitação inercial para o modelo RP

Tomando as razões  $R_{min}/R_0 = 0,04$  e  $R_{min}/R_0 = 0,30$  como os valores de limiar para que ocorra a cavitação inercial em água e sangue, respectivamente, sob a condição de  $\left| \frac{dR}{dt} \right| = c$ , é possível obter as figuras (23).

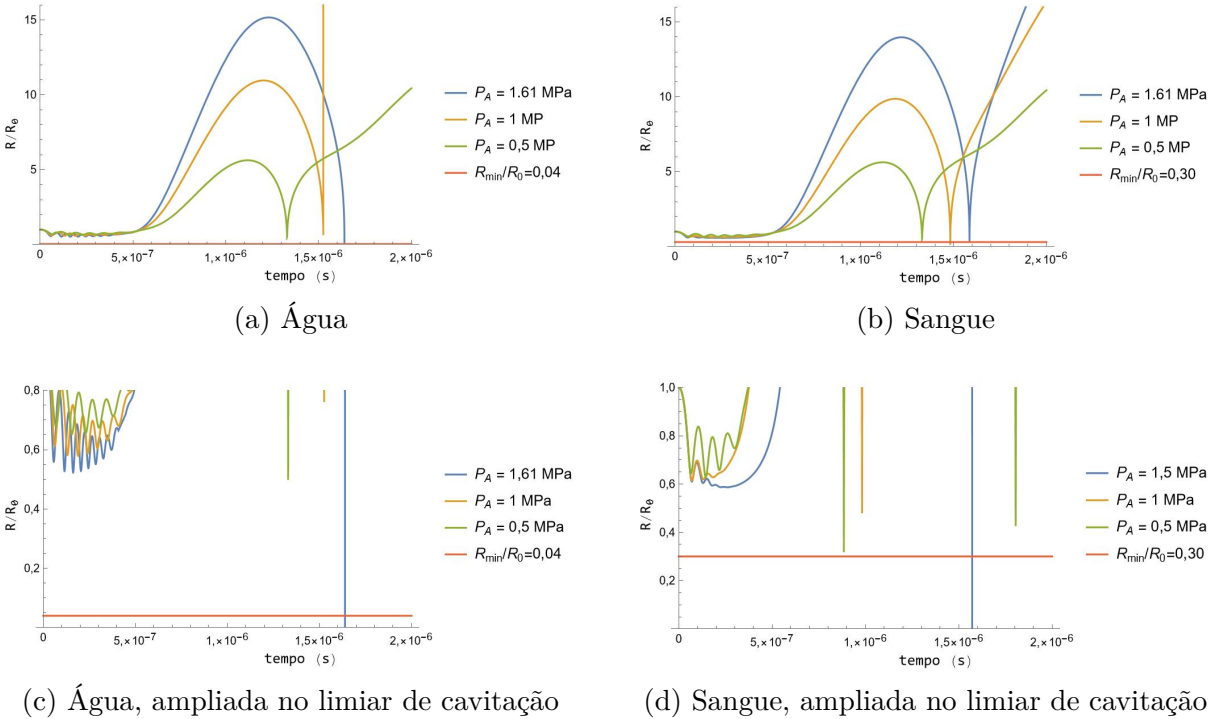


Figura 23 – Variação do raio da bolha com o tempo, em água e em sangue, submetida as seguintes parâmetros:  $f = 1$  MHz,  $p_0 = 1,01 \times 10^5$  Pa,  $\kappa = 1,4$ ,  $R_0 = 1 \mu$  m. Para a água  $\rho = 1000$  kg/m<sup>3</sup>,  $\sigma = 70$  mN/m,  $\mu = 0,001$  Pa.s,  $c = 1500$  m/s,  $G = 0,000$  Pa (23a, 23c), e para o sangue  $\rho = 1060$  kg/m<sup>3</sup>,  $\sigma = 16$  mN/m,  $\mu = 0,005$  Pa.s,  $c = 1540$  m/s e  $G = 0,000$  (23b, 23d). As diferentes curvas corresponde a três diferentes valores de amplitude de pressão: 1,61 MPa (curva azul), 1 MPa (curva amarela), 0,5 (curva verde). A reta vermelha representa a razão mínima entre  $R_{max}/R_0$  para a qual ocorre cavitação inercial.

Fonte: Elaborada pela autora.

As retas horizontais nas imagens (23) indicam o critério que pode ser utilizado para descrever a cavitação inercial das bolhas. Desse modo, uma vez que a razão de limiar é

atingida, diz-se que as bolhas estão cavitando inercialmente para os valores de parâmetros escolhidos.

Em água (figura (23a)), a pressão acústica mínima a que o sistema deve estar submetido para que as bolhas entrem em regime de cavitação inercial é  $P_A = 1,61$  MPa. Para pressões inferiores a bolha não possui energia suficiente para implodir, enquanto para pressões superiores ela oscila e implode. Para bolhas gasosas em sangue (figura (23b)) a pressão de limiar da cavitação inercial também corresponde à  $P_A = 1,61$  MPa. Além disso, a bolha apresenta um aumento em seu raio de, aproximadamente, 16 vezes, em relação ao seu valor inicial em todos os meios analisados, seguida de uma rápida diminuição em seu tamanho em, aproximadamente  $1,60 \times 10^{-6}$ s após o início do ciclo acústico.

Outro critério que pode ser utilizado para determinar a ocorrência de cavitação inercial é o valor máximo de temperatura atingida no interior da bolha no momento que ela atinge seu raio mínimo. Analisando a variação de temperatura e do raio da bolha de cavitação submetida a pressão de limiar de cavitação inercial, no intervalo de tempo próximo ao instante que o raio mínimo é atingido, é possível obter as figuras (24) para água e sangue.

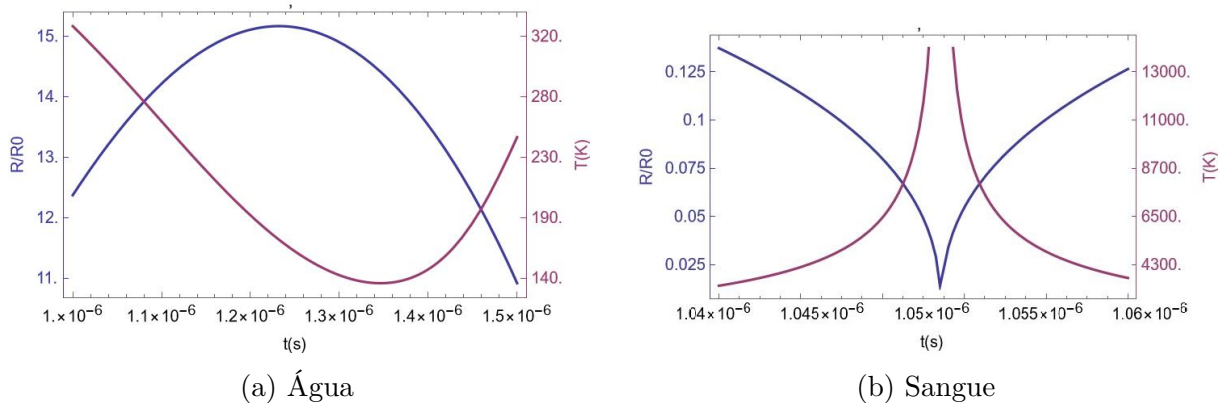


Figura 24 – Variação da temperatura e do raio da bolha com o tempo em água e em sangue, submetida a pressão de limiar e descrita pelos seguintes parâmetros:  $P_A = 1,61$  MPa,  $f = 1$  MHz,  $p_0 = 1,01 \times 10^5$  Pa,  $\kappa = 1,4$ ,  $R_0 = 1\mu$  m, para a água  $\rho = 1000$  kg/m<sup>3</sup>,  $\sigma = 70$  mN/m,  $\mu = 0,001$  Pa.s,  $c = 1500$  m/s,  $G = 0,000$  Pa, e para o sangue:  $\rho = 1060$  kg/m<sup>3</sup>,  $\sigma = 16$  mN/m,  $\mu = 0,005$  Pa.s,  $c = 1540$  m/s e  $G = 0,000$ . As curvas azuis correspondem as variações no raio, enquanto a curva roxa representa a variação de temperatura entre  $R_{min}/R_0$  para a qual ocorre cavitação inercial.

Fonte: Elaborada pela autora.

De acordo com a figura (24b) o critério de temperatura máximo é alcançado, uma vez que no instante que a bolha atinge seu raio mínimo a temperatura em seu interior ultrapassa 13000 K. Já de acordo com a figura (24a), tal critério não é satisfeito. Isso pode ser decorrente do fato de que o alto valor de tensão superficial água exige valores mais

elevados para a ocorrência de cavitação inercial.

#### 6.3.4 Modelo de Keller-Miksis

Em meios compressíveis equação de RP deixa de ser uma boa aproximação para descrever o comportamento dinâmico das bolhas, a menos que sejam inseridos fatores de correção. Um modelo matemático que pode ser utilizado para descrever meios compressíveis é dado pela equação de KM. Tendo isso em vista, no presente trabalho, o modelo de KM é utilizado para resolver a dinâmica da bolha em tecido mole e pele.

Assim como no modelo de RP, a partir dos resultados apresentados na subseção (6.3.1), tem-se que o limiar para que a bolha se expanda e comece a oscilar em tecido mole e na pele é aquele para o qual a razão entre o raio crítico de Blake (equação (1.39)) e o raio inicial da bolha cavitada é, aproximadamente, igual a  $R_c/R_0 \approx 1,72$ . Desse modo, para raios iguais ou maiores a  $1,72R_0$ , diz-se que a bolha entra em regime de cavitação não inercial. Assim, para o modelo de KM, o valor  $R_{max}/R_0 \geq 1,72$  equivale ao limiar de cavitação não inercial.

Considerando os mesmos critérios apresentados na subseção (1.5.4.2.1) para a descrição do limiar de cavitação inercial, pode-se considerar que bolhas cavitadas entram em regime de cavitação inercial quando o sistema atinge os seguintes valores:  $\left| \frac{dR}{dt} \right| = c$  e  $T_{max} = 5000$  K.

Resolvendo a equação (1.95) para a equação dinâmica (1.69), é possível obter o valor do raio crítico em função do raio inicial da bolha em tecido mole e em pele. Desse modo, considerando-se que o colapso da bolha ocorre quando a velocidade de oscilação da mesma é igual a velocidade de propagação do som no meio, tem-se que os limiares de cavitação inercial são, aproximadamente,  $R_c/R_0 \approx 0,18$  para o tecido mole e  $R_c/R_0 \approx 0,80$  para a pele.

##### 6.3.4.1 Cavitação não inercial para modelo de KM

O comportamento dinâmico de uma bolha de cavitação em um meio elástico, viscoso e compressível pode ser analisado por meio do estudo da variação do raio da cavidade em função do tempo descrito pela equação de KM. Assim, substituindo as equações (1.55), (1.52) e (1.53) em (1.69), e fixando valores para os parâmetros acústicos é possível resolvê-las numericamente no software Mathematica e obter a figura da variação do raio da bolha em função do tempo para o tecido mole e para a pele.

Fixando os valores dos parâmetros em  $f = 1$  MHz,  $p_g = 1,01 \times 10^5$  Pa (gás ideal),  $p_0 = 1,01 \times 10^5$  Pa,  $\kappa = 1,4$ ,  $R_0 = 1\mu$  m. Além ndisso, considerando para o tecido mole  $\rho = 1060$  kg/m<sup>3</sup>,  $\sigma = 16$  mN/m,  $\mu = 0,005$  Pa.s,  $c = 1540$  m/s,  $G = 0,450$  Pa, e para a pele  $\rho = 1070$  kg/m<sup>3</sup>,  $\sigma = 16$  mN/m,  $\mu = 0,130$  Pa.s,  $c = 1625$  m/s,  $G = 4,000$  Pa é



possível obter a figura (25) para a variação da razão entre o raio e o raio inicial da bolha em função do tempo em tecido mole e pele.

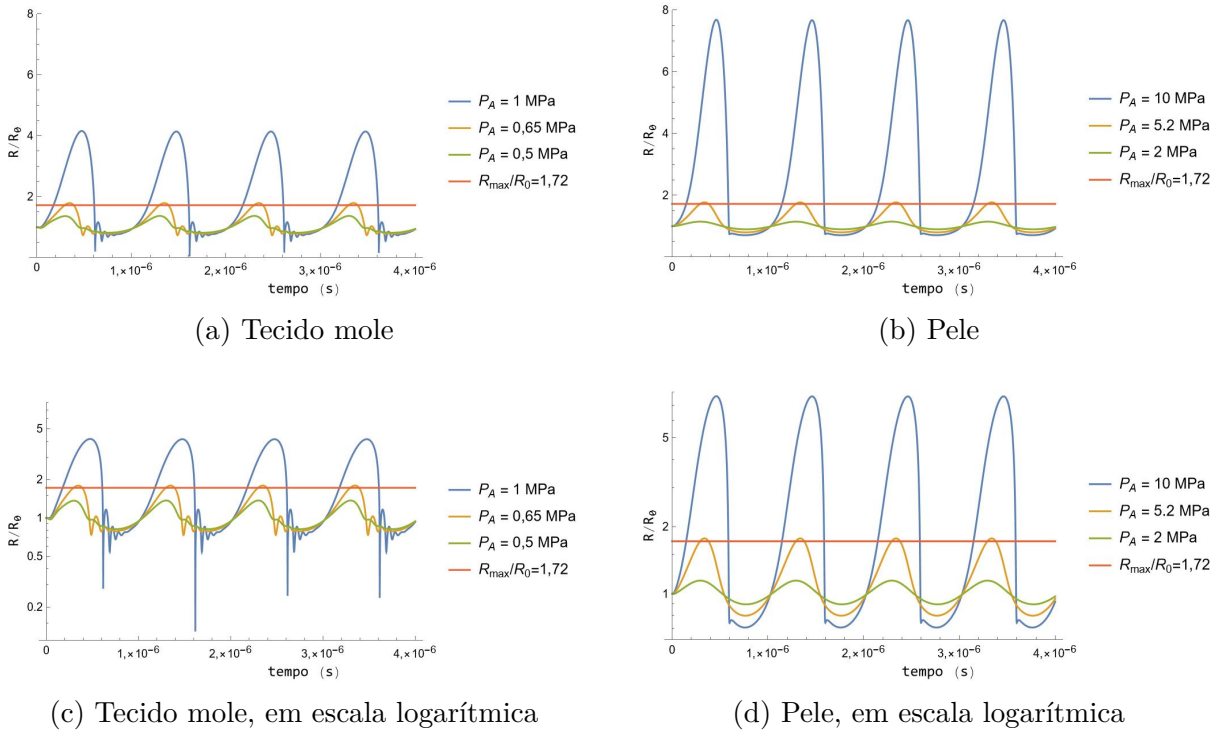


Figura 25 – Variação do raio da bolha com o tempo, no tecido mole e na pele, submetida as seguintes parâmetros:  $f = 1 \text{ MHz}$ ,  $p_0 = 1,01 \times 10^5 \text{ Pa}$ ,  $\kappa = 1,4$ ,  $R_0 = 1\mu \text{ m}$ . Para o tecido mole  $\rho = 1060 \text{ kg/m}^3$ ,  $\sigma = 16 \text{ mN/m}$ ,  $\mu = 0,005 \text{ Pa.s}$ ,  $c = 1540 \text{ m/s}$ ,  $G = 0,450 \text{ MPa}$ , e para a pele  $\rho = 1070 \text{ kg/m}^3$ ,  $\sigma = 16 \text{ mN/m}$ ,  $\mu = 0,130 \text{ Pa.s}$ ,  $c = 1615 \text{ m/s}$  e  $G = 4,000 \text{ MPa}$ . Foi analisado o comportamento dinâmico da bolha sob o efeito de três amplitudes de pressão distintas para cada meio: 1 MPa, 0,65 MPa e 0,5 MPa em tecido mole, e 10 MPa, 5,2 MPa e 2 MPa na pele. As retas vermelhas representam o valor no limiar de cavitação não inercial ( $R_{max}/R_0 = 1,72$ ).

Fonte: Elaborada pela autora.

As retas horizontais nas imagens (25) indicam o critério que pode ser utilizado para descrever a cavitação não inercial das bolhas. Desse modo, uma vez que a razão  $R_{max}/R_0 = 1,72$  é atingida e/ou superada, diz-se que as bolhas estão cavitando não inercialmente para os valores de parâmetros escolhidos.

No tecido mole (figuras (25a) e (25c)), a pressão acústica mínima a que o sistema deve estar submetido para que as bolhas entrem em regime de cavitação não inercial é  $P_A = 0,65 \text{ MPa}$ . Para pressões inferiores a bolha não possui energia suficiente para oscilar, enquanto para pressão superiores ela pode permanecer oscilando ou passa para o regime inercial. Para bolhas na pele (figura 25d) a pressão de limiar da cavitação não inercial corresponde à  $P_A = 5,2 \text{ MPa}$ . Além disso comparando os resultados no tecido mole e na pele entre si, é possível observar que a pele precisa de energias muito maiores do que o tecido mole para entrar em regime de cavitação não inercial. Uma vez que seus valores de

tensão superficial são iguais, e de velocidade do som e densidade são muito próximos entre si, tem-se que a viscosidade e rigidez desempenham um papel importante na pressão de limiar para cavitação não inercial.

### 6.3.4.2 Cavitação inercial para modelo de KM

Tomando as razões  $R_{min}/R_0 = 0,18$  e  $R_{min}/R_0 = 0,80$  como os valores de limiares para que ocorra a cavitação inercial no tecido mole e na pele, respectivamente, sob a condição de  $\left| \frac{dR}{dt} \right| = c$ , é possível obter as figuras (26).

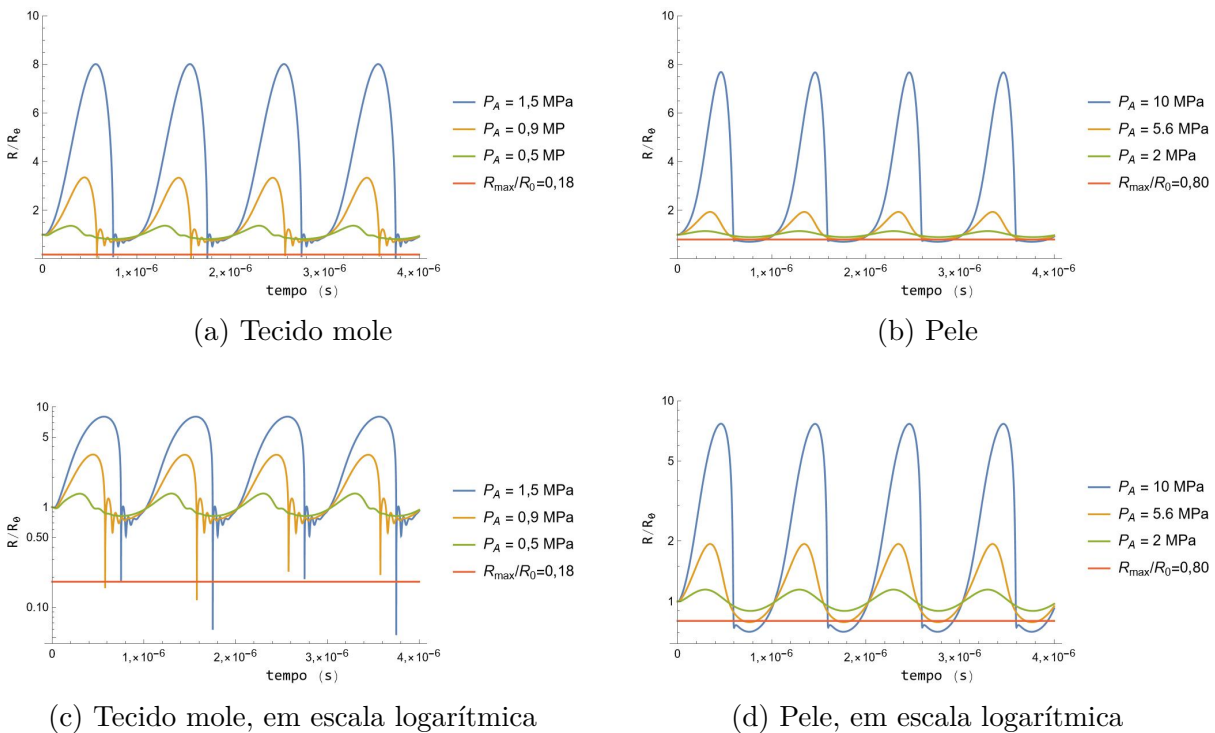


Figura 26 – Variação do raio da bolha com o tempo, no tecido mole e pele, submetida as seguintes parâmetros:  $f = 1$  MHz,  $p_0 = 1,01 \times 10^5$  Pa,  $\kappa = 1,4$ ,  $R_0 = 1 \mu$  m. Para o tecido mole  $\rho = 1060$  kg/m<sup>3</sup>,  $\sigma = 16$  mN/m,  $\mu = 0,005$  Pa.s,  $c = 1540$  m/s,  $G = 0,450$  MPa, e para a pele  $\rho = 1070$  kg/m<sup>3</sup>,  $\sigma = 16$  mN/m,  $\mu = 0,130$  Pa.s,  $c = 1615$  m/s e  $G = 4,000$  MPa. Foi analisado o comportamento dinâmico da bolha sob o efeito de três amplitudes de pressão distintas para cada meio: 1,5 MPa, 0,9 MPa e 0,5 MPa em tecido mole, e 10 MPa, 5,6 MPa e 2 MPa na pele. As retas vermelhas representam o valor no limiar de cavitação inercial ( $R_{max}/R_0 = 0,18$  para o tecido mole e  $R_{max}/R_0 = 0,08$  para a pele).

Fonte: Elaborada pela autora.

As retas horizontais nas figuras (26) indicam o critério que pode ser utilizado para descrever a cavitação inercial das bolhas no tecido mole e na pele. Uma vez que a razão de limiar é atingida, diz-se que as bolhas estão cavitando inercialmente para os valores de parâmetros escolhidos.

No tecido mole (figuras (26a) e (26c)), a pressão acústica mínima a que o sistema deve estar submetido para que as bolhas cavitem inercialmente é  $P_A = 0,9$  MPa. Para pressões inferiores, a bolha não possui energia suficiente para implodir, enquanto para pressões superiores ela oscila e implode. Para bolhas gasosas na pele (figura (26d)) a pressão de limiar da cavitação inercial corresponde à  $P_A = 5,6$  MPa. Além disso comparando os resultados no tecido mole e na pele entre si, é possível observar que a pele precisa de energias muito maiores do que o tecido mole para entrar em regime de cavitação inercial. Uma vez que seus valores de tensão superficial são iguais, e a velocidade do som e densidade são muito próximos entre si, tem-se que a viscosidade e rigidez desempenham um papel importante na pressão de limiar para cavitação inercial, assim como no caso não inercial.

O valor máximo de temperatura atingida no interior da bolha no momento em que ela atinge o raio mínimo também pode ser utilizado como critério para a determinação da cavitação inercial. Analisando a variação de temperatura e do raio da bolha de cavitação submetida a pressão de limiar de cavitação inercial, no intervalo de tempo próximo ao instante que o raio mínimo é atingido, é possível obter as figuras (27).

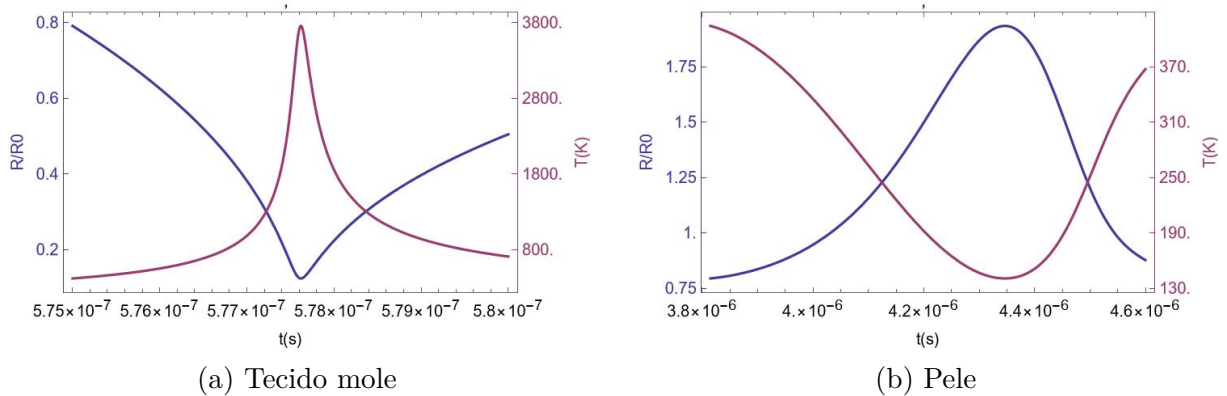


Figura 27 – Variação do raio da bolha com o tempo, no tecido mole e pele, submetida à pressão de limiar da cavitação inercial e aos seguintes parâmetros:  $f = 1$  MHz,  $p_0 = 1,01 \times 10^5$  Pa,  $\kappa = 1,4$ ,  $R_0 = 1\mu$  m. Para o tecido mole  $\rho = 1060$  kg/m<sup>3</sup>,  $\sigma = 16$  mN/m,  $\mu = 0,005$  Pa.s,  $c = 1540$  m/s,  $G = 0,450$  MPa, e para a pele  $\rho = 1070$  kg/m<sup>3</sup>,  $\sigma = 16$  mN/m,  $\mu = 0,130$  Pa.s,  $c = 1615$  m/s e  $G = 4,000$  MPa. As curvas azuis correspondem as variações no raio, enquanto a curva roxa representa a variação de temperatura entre  $R_{min}/R_0$  para a qual ocorre cavitação inercial.

Fonte: Elaborada pela autora.

De acordo com a figura (27a) o critério de temperatura máximo fica próximo de ser alcançado, uma vez que no instante que a bolha atinge seu raio mínimo, a temperatura em seu interior chega a cerca de 3800 K. Já de acordo com a figura (27b), tal critério não é satisfeito. Isso pode ser decorrente do fato de que o alto valor de viscosidade e rigidez na pele, quando comparada com o tecido mole, exige valores mais elevados de pressão para a ocorrência de cavitação inercial.

Os resultados das pressões e respectivas intensidades de US de limiar para ocorrência de cavitação inercial e não inercial em água e sangue, segundo o modelo de RP, e em tecido mole e pele, segundo o modelo de KM, estão expostos na tabela (11).

Tabela 11 – Valores de pressão e intensidade necessários para a ocorrência de cavitação inercial e não inercial em água, sangue, tecido mole e pele, segundo os modelos de RP e KM.

<b>Modelo</b>	<b>Parâmetros</b>	<b>Meios</b>	<b>Pressão (MPa)</b>	<b>Intensidade (W/cm<sup>2</sup>)</b>
Rayleigh-Plesset	Cavitação não inercial	Água	0,28	2,61
		Sangue	0,28	2,40
	Cavitação inercial	Água	1,61	6,40
		Sangue	1,51	6,08
Keller-Miksis	Cavitação não inercial	Tecido mole	0,65	2,94
		Pele	5,2	23,44
	Cavitação inercial	Tecido mole	0,9	3,18
		Pele	5,6	27,38

Fonte: Elaborada pela autora.

## 7 CONCLUSÕES

A partir do levantamento bibliográfico realizado foi possível observar que, apesar da vasta quantidade de artigos sobre o nucleação e cavitação acústicas no tecido biológico, ainda há uma falta de completeza nos mesmos no que diz respeito às discrepâncias entre valores obtidos teoricamente, por meio de modelagens computacionais, e valores reais, e à falta da análise dos resultados experimentais tendo como base modelos teóricos. Apesar disso, pesquisa bibliográfica permitiu obter os modelos teóricos de nucleação homo e heterogênea, e cavitação inercial e não inercial utilizados e analisados no presente trabalho, bem como os valores experimentais dos parâmetros do US terapêutico necessários para gerar nucleação e cavitação no tecido.

Em relação aos cálculos efetuados, foi possível observar que, para que seja possível obter valores de taxa e probabilidade de nucleação próximos aos reais, é preciso que sejam feitas correções nas equações teóricas ou em seus parâmetros. Uma vez que a tensão superficial do meio é determinante para a ocorrência de nucleação, o ajuste foi realizado em tal parâmetro, para que fosse possível descrever sistemas reais com maior precisão.

A partir da correção realizada na tensão superficial dos diferentes meios, tal parâmetro passou a ser um parâmetro dependente da temperatura do meio e não uma constante, como comumente encontrado na literatura. A tensão superficial corrigida permitiu reduzir em uma ordem de grandeza a amplitude de pressão acústica mínima para a ocorrência de núcleos gasosos. No entanto, a pressão de limiar obtida ainda é alta (da ordem de 10 MPa) quando comparada com os valores atingidos pelo US terapêutico de baixa intensidade, comumente empregado na SDT.

Incluindo a presença de heterogeneidades no meio, a pressão mínima para a formação de bolhas instáveis no meio decai mais uma ordem de grandeza e assume, aproximadamente, os valores  $P_A = 15$  MPa e  $P_A = 1,5$  MPa, em água e sangue/tecido mole/pele, respectivamente, reduzindo significativamente a energia mínima necessária para a ocorrência de nucleação acústica e evidenciando a importância da tensão superficial na geração de bolhas nucleadas.

Em relação aos modelos dinâmicos utilizados para descrever a cavitação acústica, a análise foi feita a partir da solução das equações de Rayleigh-Plesset e Keller-Miksis. Considerando tais soluções foi possível obter que a pressão de limiar de cavitação não inercial para a água e sangue é, aproximadamente, 0,28 MPa, enquanto o limiar de cavitação inercial para os mesmos meios é cerca de 1 MPa. Já para tecido mole e pele, a pressão de limiar da cavitação não inercial é cerca de 0,65 MPa e 5,2 MPa, respectivamente, enquanto para a cavitação inercial, o valor de limiar é 0,9 MPa para o tecido mole e 5,6 MPa para a

pele.

Os resultados evidenciam a dependência da viscosidade e rigidez do meio para a obtenção do limiar de cavitação inercial, uma vez que meios com maiores viscosidade e rigidez, como a pele, precisam de mais energia para que bolhas presentes possam cavitarem e implodir. Ademais, dado que os modelos considerados dependem de uma série de parâmetros do tecido, como densidade ( $\rho$ ), tensão superficial ( $\sigma$ ), elasticidade ( $G$ ), viscosidade ( $\mu$ ) e pressão de equilíbrio ( $P_0$ ), é necessário que sejam realizadas medidas adequadas dos mesmos para que seja possível obter melhores resultados teóricos no tecido biológico.

Além disso, a implosão de bolhas cavitadas pode gerar aumentos significativos de temperatura no interior da bolha, chegando a atingir mais de 3000 K, como observado em sangue e tecido biológico. Este aumento de temperatura pode causar danos ao tecido e a geração de ROS, cujos efeitos são importantes para a efetividade da SDT.

Apesar dos resultados aqui obtidos a partir das correções serem mais próximos daqueles utilizados no US terapêutico, ainda são necessários refinamentos na teoria descrita neste trabalho, para que os valores dos parâmetros ultrassônicos se assemelhem ainda mais com aqueles comumente utilizados em experimentos e que, apesar de menores do que os aqui encontrados, são capazes de gerar efeitos biológicos devido a ocorrência de cavitação, em especial, a inercial.

Assim, como perspectiva futura para a continuidade deste trabalho destaca-se a solução numérica e análise do modelo de Gilmore para a dinâmica de bolhas de cavitação, o implemento de correções em outros parâmetros importantes para a descrição da nucleação e cavitação acústicas, como a viscosidade e a rigidez do meio, e também nas próprias equações dinâmicas analisadas. Além disso, o estudo da propagação do US no tecido biológico, tendo em vista o melhor entendimento de como ocorrem os efeitos de perda de energia ultrassônica ao percorrer o tecido, são possíveis passos futuros para o melhor entendimento do comportamento do US no corpo humano e a melhoria da efetividade e segurança da SDT, para sua aplicação no tratamento do câncer de pele.

## REFERÊNCIAS

- 1 NENE, L. C. *et al.* Effect of ultrasonic frequency and power on the sonodynamic therapy activity of cationic zn (ii) phthalocyanines. **Journal of Inorganic Biochemistry**, Elsevier, v. 217, p. 111397, 2021. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2021.111397.
- 2 VLAISAVLJEVICH, E. *et al.* Effects of ultrasound frequency and tissue stiffness on the histotripsy intrinsic threshold for cavitation. **Ultrasound in Medicine & Biology**, Elsevier, v. 41, n. 6, p. 1651–1667, 2015. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.01.028.
- 3 SUNG, H. *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, Wiley Online Library, v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021. DOI: 10.3322/caac.21660.
- 4 SANDER, C. *et al.* Oxidative stress in malignant melanoma and non-melanoma skin cancer. **British Journal of Dermatology**, Wiley Online Library, v. 148, n. 5, p. 913–922, 2003. DOI: 10.1046/j.1365–2133.2003.05303.x.
- 5 SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. **Câncer da pele**. Disponível em: <https://www.sbd.org.br/doencas/cancer-da-pele/>. Acesso em: 17 de fev. de 2021.
- 6 INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Câncer de pele melanoma**. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/pele-melanoma>. Acesso em: 17 de fev. de 2021.
- 7 MADAN, V.; LEAR, J. T.; SZEIMIES, R.-M. Non-melanoma skin cancer. **The Lancet**, Elsevier, v. 375, n. 9715, p. 673–685, 2010. DOI: 10.1016/S0140–6736(09)61196–X.
- 8 PRATAVIEIRA, S. *et al.* The physics of light and sound in the fight against skin cancer. **Brazilian Journal of Physics**, v. 52, n. 4, p. 106, 2022. DOI: 10.1007/s13538–022–01121–8.
- 9 COLEMAN, A.; SAUNDERS, J. A review of the physical properties and biological effects of the high amplitude acoustic fields used in extracorporeal lithotripsy. **Ultrasonics**, Elsevier, v. 31, n. 2, p. 75–89, 1993. DOI: 10.1016/0041–624X(93)90037–Z.
- 10 LEIGHTON, T.; CLEVELAND, R. Lithotripsy. **Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: journal of engineering in medicine**, v. 224, n. 2, p. 317–342, 2010. DOI: 10.1243/09544119JEIM588.
- 11 XU, Z. *et al.* Histotripsy: the first noninvasive, non-ionizing, non-thermal ablation technique based on ultrasound. **International Journal of Hyperthermia**, Taylor & Francis, v. 38, n. 1, p. 561–575, 2021. DOI: 10.1080/02656736.2021.1905189.
- 12 HENDEE, W. R.; RITENOUR, E. R. **Medical imaging physics**. Hoboken: John Wiley & Sons, 2002.
- 13 CHURCH, C. C. Spontaneous homogeneous nucleation, inertial cavitation and the safety of diagnostic ultrasound. **Ultrasound in Medicine & Biology**, Elsevier, v. 28, n. 10, p. 1349–1364, 2002. DOI: 10.1016/S0301–5629(02)00579–3.

- 14 XU, Q. *et al.* Emerging nanosensitizers augment sonodynamic-mediated antimicrobial therapies. **Materials Today Bio**, Elsevier, p. 100559, 2023. DOI: 10.1016/j.mtbio.2023.100559.
- 15 PLAETZER, K. *et al.* Photophysics and photochemistry of photodynamic therapy: fundamental aspects. **Lasers in Medical Science**, Springer, v. 24, n. 2, p. 259–268, 2009. DOI: 10.1007/s10103-008-0539-1.
- 16 WILSON, B. C.; PATTERSON, M. S. The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy. **Physics in Medicine & Biology**, IOP Publishing, v. 53, n. 9, p. R61, 2008. DOI: 10.1088/0031-9155/53/9/r01.
- 17 FOOTE, C. S. Mechanisms of photosensitized oxidation: there are several different types of photosensitized oxidation which may be important in biological systems. **Science**, American Association for the Advancement of Science, v. 162, n. 3857, p. 963–970, 1968. DOI: 10.1126/science.162.3857.96.
- 18 TUCHIN, V. V. Light interaction with biological tissues: overview. **Static and Dynamic Light Scattering in Medicine and Biology**, International Society for Optics and Photonics (SPIE), v. 1884, p. 234–272, 1993. DOI:10.1117/12.148348.
- 19 SÁNCHEZ, V. *et al.* **Theoretical evaluation of the light distribution and PDT dose for a multi-wavelength light source**. 2019. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2019.
- 20 SÁNCHEZ, V. *et al.* Physiological considerations acting on triplet oxygen for explicit dosimetry in photodynamic therapy. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, Elsevier, v. 19, p. 298–303, 2017. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2017.07.008.
- 21 WANG, K. K. *et al.* Explicit dosimetry for photodynamic therapy: macroscopic singlet oxygen modeling. **Journal of Biophotonics**, v. 3, n. 5-6, p. 304–318, 2010. DOI: 10.1002/jbio.200900101.
- 22 MARTELLI, F.; DEL BIANCO, S.; ISMAELLI, A. Light propagation through biological tissue and other diffusive media: theory, solutions, and software. **Journal of Inorganic Biochemistry**, SPIE - The International Society for Optical Engineering; Pap/Cdr edition (December 23, 2009), v. 217, p. 111397, 2021. DOI: 10.1117/3.2624517.
- 23 BAGNATO, V. **Terapia fotodinâmica dermatológica: programa TFD Brasil**. São Carlos: Compacta Gráfica e Editora, 2015.
- 24 MARTINS, Y. A.; PAVAN, T. Z.; LOPEZ, R. F. V. Sonodynamic therapy: ultrasound parameters and in vitro experimental configurations. **International Journal of Pharmaceutics**, Elsevier, v. 610, p. 121243, 2021. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.121243.
- 25 COSTLEY, D. *et al.* Treating cancer with sonodynamic therapy: a review. **International Journal of Hyperthermia**, Taylor & Francis, v. 31, n. 2, p. 107–117, 2015. DOI: 10.3109/02656736.2014.992484.
- 26 WANG, P. *et al.* Anti-metastatic and pro-apoptotic effects elicited by combination photodynamic therapy with sonodynamic therapy on breast cancer both in vitro and in vivo. **Ultrasonics Sonochemistry**, Elsevier, v. 23, p. 116–127, 2015. DOI: 10.1016/j.ultsonch.2014.10.027.



- 27 MCCAUGHAN, B. t. Enhanced ros production and cell death through combined photo- and sono-activation of conventional photosensitising drugs. **Bioorganic and Medicinal Chemical Letters**, Elsevier, v. 21, n. 19, p. 5750–5752, 2011. DOI:10.1016/j.bmcl.2011.08.015 10.1016/j.bmcl.2011.08.015.
- 28 ATMACA, G. Y. Measurement of singlet oxygen generation of 9(hydroxymethyl) anthracene substituted silicon phthalocyanine by sono-photochemical and photochemical studies. **Journal of Molecular Structure**, Elsevier, v. 1226, p. 129320, 2021. DOI: 10.1016/j.molstruc.2020.129320.
- 29 KENYON, J.M.; FULLER, R.J. Outcome measures following sonodynamic photodynamic therapy – a case series. **Current Drug Therapy**, Bentham Science Publishers, v. 6, n. 1, p. 12–16, 2011. DOI: 10.2174/157488511794079059.
- 30 LIU JIAPING LI, W. C. L. L. Z.; YU, F. Light and sound to trigger the pandora’s box against breast cancer: a combination strategy of sonodynamic, photodynamic and photothermal therapies. **Biomaterials**, Elsevier, v. 232, p. 119685, 2020. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2019.119685.
- 31 LIU, Y. *et al.* Sinoporphyrin sodium triggered sono-photodynamic effects on breast cancer both in vitro and in vivo. **Ultrasonics Sonochemistry**, Elsevier, v. 31, p. 437–448, 2016. DOI: 10.1016/j.ultsonch.2016.01.038.
- 32 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**, Wiley Online Library, v. 27, n. 5, p. 294–306, 2000. DOI: 10.1111/j.1346–8138.2000.tb02171.x.
- 33 ATMACA, G. Y. *et al.* The photo-physicochemical properties and in vitro sonophotodynamic therapy activity of di-axially substituted silicon phthalocyanines on pc3 prostate cancer cell line. **Dyes and Pigments**, Elsevier, v. 184, p. 108760, 2021. DOI: 10.1016/j.dyepig.2020.108760.
- 34 ZISKIN, M. C. Fundamental physics of ultrasound and its propagation in tissue. **Radiographics**, v. 13, n. 3, p. 705–709, 1993. DOI: 10.1148/radiographics.13.3.8316679.
- 35 MASON, T. J.; PETERS, D. Practical sonochemistry. **Practical Sonochemistry**, Elsevier, v. 18, 1991. DOI: 10.1533/9781782420620.frontmatter.
- 36 AYALA, E. T. P. **Analysis of sono-photodynamic effects with PpIX-in Vitro and in vivo studies**. 2020. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2020.
- 37 SHRIVASTAVA, D. **Theory and applications of heat transfer in humans**. Hoboken: John Wiley & Sons, 2018. v. 2.
- 38 SENNOGA, C. A. Ultrasound imaging. **Bioengineering Innovative Solutions for Cancer**, Academic Press, p. 123–161, 2020. DOI: 10.1016/B978-0-12-813886-1.00007-3.
- 39 O’BRIEN Jr, W. D. Ultrasound–biophysics mechanisms. **Progress in Biophysics and Molecular Biology**, Elsevier, v. 93, n. 1-3, p. 212–255, 2007. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2006.07.010.

- 40 OTTO, C. M. **Textbook of clinical echocardiography**. Berlin: Elsevier Health Sciences, 2013.
- 41 STARKEY, C. **Therapeutic modalities**. Philadelphia: FA Davis, 2013.
- 42 APFEL, R. E.; HOLLAND, C. K. Gauging the likelihood of cavitation from short-pulse, low-duty cycle diagnostic ultrasound. **Ultrasound in Medicine & Biology**, Elsevier, v. 17, n. 2, p. 179–185, 1991. DOI: 10.1016/0301-5629(91)90125-G.
- 43 ZHANG, M. *et al.* Acoustic droplet vaporization for enhancement of thermal ablation by high intensity focused ultrasound. **Academic Radiology**, Elsevier, v. 18, n. 9, p. 1123–1132, 2011. DOI: 10.1016/j.acra.2011.04.012.
- 44 HAAR, G.; COUSSIOS, C. High intensity focused ultrasound: physical principles and devices. **International Journal of Hyperthermia**, Taylor & Francis, v. 23, n. 2, p. 89–104, 2007. DOI: 10.1080/02656730601186138.
- 45 ZHOU, Y.-F. High intensity focused ultrasound in clinical tumor ablation. **World Journal of Clinical Oncology**, Baishideng Publishing Group Inc, v. 2, n. 1, p. 8, 2011. DOI: 10.5306/wjco.v2.i1.8.
- 46 MARTIN, E. *et al.* High-intensity focused ultrasound for noninvasive functional neurosurgery. **Annals of Neurology**: official journal of the american neurological association and the child neurology society, Wiley Online Library, v. 66, n. 6, p. 858–861, 2009. DOI: 10.1002/ana.21801.
- 47 DIEDERICH, C. J.; HYNYNEN, K. Ultrasound technology for hyperthermia. **Ultrasound in Medicine & Biology**, Elsevier, v. 25, n. 6, p. 871–887, 1999. DOI: 10.1016/S0301-5629(99)00048-4.
- 48 ARTHUR, R. M. *et al.* Non-invasive estimation of hyperthermia temperatures with ultrasound. **International Journal of Hyperthermia**, Taylor & Francis, v. 21, n. 6, p. 589–600, 2005. DOI: 10.1080/02656730500159103.
- 49 ZHU, L. *et al.* Ultrasound hyperthermia technology for radiosensitization. **Ultrasound in Medicine & Biology**, Elsevier, v. 45, n. 5, p. 1025–1043, 2019. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.12.007.
- 50 BILLARD, B.; HYNYNEN, K.; ROEMER, R. Effects of physical parameters on high temperature ultrasound hyperthermia. **Ultrasound in Medicine & Biology**, Elsevier, v. 16, n. 4, p. 409–420, 1990. DOI: 10.1016/0301-5629(90)90070-S.
- 51 SCHROEDER, A.; KOST, J.; BARENHOLZ, Y. Ultrasound, liposomes, and drug delivery: principles for using ultrasound to control the release of drugs from liposomes. **Chemistry and Physics of Lipids**, Elsevier, v. 162, n. 1-2, p. 1–16, 2009. DOI: 10.1016/j.chemphyslip.2009.08.003.
- 52 SHAMOUT, F. E. *et al.* Enhancement of non-invasive trans-membrane drug delivery using ultrasound and microbubbles during physiologically relevant flow. **Ultrasound in Medicine & Biology**, Elsevier, v. 41, n. 9, p. 2435–2448, 2015. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.05.003.

- 
- 53 BOISSENOT, T. *et al.* Ultrasound-triggered drug delivery for cancer treatment using drug delivery systems: from theoretical considerations to practical applications. **Journal of Controlled Release**, Elsevier, v. 241, p. 144–163, 2016. DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.09.026.
- 54 SHORTENCARIER, M. J. *et al.* A method for radiation-force localized drug delivery using gas-filled lipospheres. **IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control**, IEEE, v. 51, n. 7, p. 822–831, 2004. DOI: 10.1109/TUFFC.2004.1320741.
- 55 BADER, K. B.; VLAISAVLJEVICH, E.; MAXWELL, A. D. For whom the bubble grows: physical principles of bubble nucleation and dynamics in histotripsy ultrasound therapy. **Ultrasound in Medicine & Biology**, Elsevier, v. 45, n. 5, p. 1056–1080, 2019. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.10.035.
- 56 DUBINSKY, T. J. *et al.* Histotripsy: the next generation of high-intensity focused ultrasound for focal prostate cancer therapy. **Journal of Ultrasound in Medicine**, Wiley Online Library, v. 39, n. 6, p. 1057–1067, 2020. DOI: 10.1002/jum.15191.
- 57 MAXWELL, A. D. *et al.* Noninvasive thrombolysis using pulsed ultrasound cavitation therapy–histotripsy. **Ultrasound in Medicine & Biology**, Elsevier, v. 35, n. 12, p. 1982–1994, 2009. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2009.07.001.
- 58 ROBERTS, W. W. *et al.* Pulsed cavitation ultrasound: a noninvasive technology for controlled tissue ablation (histotripsy) in the rabbit kidney. **The Journal of Urology**, Wolters Kluwer Philadelphia, PA, v. 175, n. 2, p. 734–738, 2006. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)00141-2.
- 59 WU J.; NYBORG, W. **Emerging therapeutic ultrasound**. Singapura: World Scientific, 2006.
- 60 BRUJAN, E. **Cavitation in Non-Newtonian fluids: with biomedical and bioengineering applications**. Berlin: Springer Science & Business Media, 2010.
- 61 APFEL, R. E. A novel technique for measuring the strength of liquids. **Journal of the Acoustical Society of America**, Acoustical Society of America, v. 49, n. 1B, p. 145–155, 1971. DOI: 10.1121/1.1912311.
- 62 ZIJLSTRA, A. *et al.* Enhancing acoustic cavitation using artificial crevice bubbles. **Ultrasonics**, Elsevier, v. 56, p. 512–523, 2015. DOI: j.ultras.2014.10.002.
- 63 PAPADOPOULOU, V. *et al.* Circulatory bubble dynamics: from physical to biological aspects. **Advances in Colloid and Interface Science**, Elsevier, v. 206, p. 239–249, 2014. DOI: 10.1016/j.cis.2014.01.017.
- 64 CMASON, T. J.; PETERS, D. **Practical sonochemistry: power ultrasound uses and applications**. Sawston: Woodhead Publishing, 2002.
- 65 GRIESER, F. *et al.* **Sonochemistry and the acoustic bubble**. Berlin: Elsevier, 2015.
- 66 LACOUR, T.; VALIER-BRASIER, T.; COULOUVRAT, F. Ultimate fate of a dynamical bubble droplet system following acoustic vaporization. **Physics of Fluids**, AIP Publishing LLC, v. 32, n. 5, p. 051702, 2020. DOI: 10.1063/5.0004375.

- 67 PARK, S.; SON, G. Numerical investigation of acoustic vaporization threshold of microdroplets. **Ultrasonics Sonochemistry**, Elsevier, v. 71, p. 105361, 2021. DOI: 10.1016/j.ultsonch.2020.105361.
- 68 ALIABOUZAR, M.; KUMAR, K. N.; SARKAR, K. Acoustic vaporization threshold of lipid-coated perfluoropentane droplets. **Journal of the Acoustical Society of America**, Acoustical Society of America, v. 143, n. 4, p. 2001–2012, 2018. DOI: 10.1121/1.5027817.
- 69 ALIABOUZAR, M.; KUMAR, K. N.; SARKAR, K. Effects of droplet size and perfluorocarbon boiling point on the frequency dependence of acoustic vaporization threshold. **Journal of the Acoustical Society of America**, Acoustical Society of America, v. 145, n. 2, p. 1105–1116, 2019. DOI: 10.1121/1.5091781.
- 70 QIN, D. *et al.* Predicting initial nucleation events occurred in a metastable nanodroplet during acoustic droplet vaporization. **Ultrasonics Sonochemistry**, Elsevier, v. 75, p. 105608, 2021. DOI: 10.1016/j.ultsonch.2021.105608.
- 71 MAXWELL, A. D. *et al.* Probability of cavitation for single ultrasound pulses applied to tissues and tissue-mimicking materials. **Ultrasound in Medicine & Biology**, Elsevier, v. 39, n. 3, p. 449–465, 2013. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2012.09.004.
- 72 PAPADOPOULOU, V. *et al.* A critical review of physiological bubble formation in hyperbaric decompression. **Advances in Colloid and Interface Science**, Elsevier, v. 191, p. 22–30, 2013. DOI: 10.1016/j.cis.2013.02.002.
- 73 JONES, S.; EVANS, G.; GALVIN, K. Bubble nucleation from gas cavities—a review. **Advances in Colloid and Interface Science**, Elsevier, v. 80, n. 1, p. 27–50, 1999. DOI: 10.1016/S0001-8686(98)00074-8.
- 74 ANDRADE, M. O. de *et al.* The effects of ultrasound pressure and temperature fields in millisecond bubble nucleation. **Ultrasonics Sonochemistry**, Elsevier, v. 55, p. 262–272, 2019. DOI: 10.1016/j.ultsonch.2019.01.019.
- 75 KALIKMANOV, V. I. Classical nucleation theory. **Nucleation Theory**, Springer, p. 17–41, 2013. DOI: 10.1007/978-90-481-3643-8<sub>3</sub>.
- 76 VLASAVLJEVICH, E. *et al.* Effects of temperature on the histotripsy intrinsic threshold for cavitation. **IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control**, IEEE, v. 63, n. 8, p. 1064–1077, 2016. DOI: 10.1109/TUFFC.2016.2565612.
- 77 YAMAMOTO, T.; KOMAROV, S. V. Dynamic behavior of acoustic cavitation bubble originated from heterogeneous nucleation. **Journal of Applied Physics**, AIP Publishing LLC, v. 128, n. 4, p. 044702, 2020. DOI: 10.1063/5.0017175.
- 78 HERBERTZ, J. Spontaneous cavitation in liquids free of nuclei. **Fortschritte der Akustik DAGA**, v. 14, p. 439, 1988.
- 79 FISHER, J. C. The fracture of liquids. **Journal of Applied Physics**, American Institute of Physics, v. 19, n. 11, p. 1062–1067, 1948. DOI: 10.1063/1.1698012.

- 
- 80 CHURCH, C. C.; LABUDA, C.; NIGHTINGALE, K. A theoretical study of inertial cavitation from acoustic radiation force impulse imaging and implications for the mechanical index. **Ultrasound in Medicine & Biology**, Elsevier, v. 41, n. 2, p. 472–485, 2015. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.09.012.
- 81 HERBERT, E.; BALIBAR, S.; CAUPIN, F. Cavitation pressure in water. **Physical Review E**, APS, v. 74, n. 4, p. 041603, 2006. DOI: 10.1103/PhysRevE.74.041603.
- 82 MARIS, H. J. Introduction to the physics of nucleation. **Comptes Rendus Physique**, Elsevier, v. 7, n. 9-10, p. 946–958, 2006. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.01.028.
- 83 ARVENGAS, A. *et al.* Cavitation in heavy water and other liquids. **Journal of Physical Chemistry B**, ACS Publications, v. 115, n. 48, p. 14240–14245, 2011. DOI: 10.1021/jp2050977.
- 84 ATCHLEY, A. A.; PROSPERETTI, A. The crevice model of bubble nucleation. **Journal of the Acoustical Society of America**, Acoustical Society of America, v. 86, n. 3, p. 1065–1084, 1989. DOI: 10.1002/jcp.1030240102.
- 85 BRENNEN, C. E. **Cavitation and bubble dynamics**. Cambridge: Cambridge University Press, 2014.
- 86 CRUM, L. A. Nucleation and stabilization of microbubbles in liquids. **Applied Scientific Research**, Springer, v. 38, n. 1, p. 101–115, 1982. DOI: 10.1007/BF00385941.
- 87 YASUI, K. Chapter 3 - dynamics of acoustic bubbles. **Sonochemistry and the Acoustic Bubble**, Elsevier, p. 41–83, 2015. DOI: 10.1016/B978-0-12-801530-8.00003-7.
- 88 FOX, F. E.; HERZFELD, K. F. Gas bubbles with organic skin as cavitation nuclei. **Journal of the Acoustical Society of America**, Acoustical Society of America, v. 26, n. 6, p. 984–989, 1954. DOI: 10.1121/1.1907466.
- 89 LIU, X. Generic progressive heterogeneous processes in nucleation. **Langmuir**, ACS Publications, v. 16, n. 18, p. 7337–7345, 2000. DOI: 10.1021/la991333g.
- 90 LIU, X. Effect of foreign particles: a comprehensive understanding of 3d heterogeneous nucleation. **Journal of Crystal Growth**, Elsevier, v. 237, p. 1806–1812, 2002. DOI: 10.1016/S0022-0248(01)02348-X.
- 91 LIU, X. Heterogeneous nucleation or homogeneous nucleation? **The Journal of Chemical Physics**, American Institute of Physics, v. 112, n. 22, p. 9949–9955, 2000. DOI: 10.1063/1.481644.
- 92 FLETCHER, N. H. Size effect in heterogeneous nucleation. **Journal of Chemical Physics**, American Institute of Physics, v. 29, n. 3, p. 572–576, 1958. DOI: 10.1063/1.1744540.
- 93 LIU, X. A new kinetic model for three-dimensional heterogeneous nucleation. **Journal of Chemical Physics**, American Institute of Physics, v. 111, n. 4, p. 1628–1635, 1999. DOI: 10.1063/1.479391.
- 94 GOLDMAN, S. Generalizations of the young–laplace equation for the pressure of a mechanically stable gas bubble in a soft elastic material. **Journal of Chemical Physics**, American Institute of Physics, v. 131, n. 18, p. 184502, 2009. DOI: 10.1063/1.3259973.

- 95 FLYNN, H. Cavitation dynamics: Ii. free pulsations and models for cavitation bubbles. **Journal of the Acoustical Society of America**, Acoustical Society of America, v. 58, n. 6, p. 1160–1170, 1975. DOI: 10.1121/1.380799.
- 96 SUSLICK, K. S. The chemical effects of ultrasound. **Scientific American**, JSTOR, v. 260, n. 2, p. 80–87, 1989. DOI: 10.2307/24987145.
- 97 CHOI, V.; RAJORA, M. A.; ZHENG, G. Activating drugs with sound: Mechanisms behind sonodynamic therapy and the role of nanomedicine. **Bioconjugate Chemistry**, ACS Publications, v. 31, n. 4, p. 967–989, 2020. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.0c00029.
- 98 COAKLEY, W. T.; NYBORG, W. L. Cavitation: dynamics of gas bubbles. **Ultrasound: its applications in medicine and biology**, Elsevier New York, v. 3, p. 77–159, 1978.
- 99 LEIGHTON, T. **The acoustic bubble**. Cambridge: Academic Press, 1994. 633p.
- 100 FRANC, J.-P.; MICHEL, J.-M. **Fundamentals of cavitation**. New York: Springer Science & Business media, 2006. (Fluid mechanics and its applications, v. 76).
- 101 POSTEMA, M.; JONG, N. de; SCHMITZ, G. Shell rupture threshold, fragmentation threshold, Blake threshold. **IEEE Ultrasonics Symposium**, IEEE, p. 1708–1711, 2005. DOI: hal-03193373.
- 102 YASUI, K. **Acoustic cavitation and bubble dynamics**. Berlin: Springer, 2018. DOI: 10.1121/1.2118307.
- 103 BLAKE, F. **Technical memo 12 Acoustic research**. Harvard: Laboratory Harvard University, 1949.
- 104 RAYLEIGH, L. Viii. on the pressure developed in a liquid during the collapse of a spherical cavity. **London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science**, Taylor & Francis. DOI: 10.1080/14786440808635681, v. 34, n. 200, p. 94–98, 1917. DOI: 10.1080/14786440808635681.
- 105 GILMORE, F. R. **The growth or collapse of a spherical bubble in a viscous compressible liquid**. California: California Institute of Technology, 1952.
- 106 PAHK, K. J. *et al.* Mechanical damage induced by the appearance of rectified bubble growth in a viscoelastic medium during boiling histotripsy exposure. **Ultrasonics Sonochemistry**, Elsevier, v. 53, p. 164–177, 2019. DOI: 10.1016/j.ultsonch.2019.01.001.
- 107 PLESSET, M. S. The dynamics of cavitation bubbles. **Journal of Applied Mechanics**, 1949. DOI: 10.1115/1.4009975.
- 108 KELLER, J. B.; MIKSIS, M. Bubble oscillations of large amplitude. **Journal of the Acoustical Society of America**, Acoustical Society of America, v. 68, n. 2, p. 628–633, 1980. DOI: 10.1121/1.384720.
- 109 ILYICHEV, V.; KORETZ, V.; MELNIKOV, N. Spectral characteristics of acoustic cavitation. **Ultrasonics**, Elsevier, v. 27, n. 6, p. 357–361, 1989. DOI: 10.1016/0041-624X(89)90034-6.

- 
- 110 MOHOLKAR, V. S.; SABLE, S. P.; PANDIT, A. B. Mapping the cavitation intensity in an ultrasonic bath using the acoustic emission. **AIChE Journal**, Wiley Online Library, v. 46, n. 4, p. 684–694, 2000. DOI: 10.1002/aic.690460404.
- 111 BATCHELOR, G. K. **An introduction to fluid dynamics**. Cambridge: Cambridge university press, 2000.
- 112 PROSPERETTI, A. A generalization of the rayleigh–plesset equation of bubble dynamics. **Physics of Fluids**, American Institute of Physics, v. 25, n. 3, p. 409–410, 1982. DOI: 10.1063/1.863775.
- 113 YASUI, K.; TUZIUTI, T.; KANEMATSU, W. Extreme conditions in a dissolving air nanobubble. **Physical Review E**, APS, v. 94, n. 1, p. 013106, 2016. DOI: 10.1103/PhysRevE.94.013106.
- 114 TATAKE, P. A.; PANDIT, A. B. Modelling and experimental investigation into cavity dynamics and cavitation yield: influence of dual frequency ultrasound sources. **Chemical Engineering Science**, Elsevier, v. 57, n. 22-23, p. 4987–4995, 2002. DOI: 10.1016/s0009–2509(02)00271–3.
- 115 TAO, Y. *et al.* Bridge between mass transfer behavior and properties of bubbles under two-stage ultrasound-assisted physisorption of polyphenols using macroporous resin. **Chemical Engineering Journal**, Elsevier, p. 135158, 2022. DOI: 10.1016/s0009–2509(02)00271–3.
- 116 YANG, X.; CHURCH, C. C. A model for the dynamics of gas bubbles in soft tissue. **Journal of the Acoustical Society of America**, Acoustical Society of America, v. 118, n. 6, p. 3595–3606, 2005. DOI: 10.1121/1.2118307.
- 117 SUO, D. *et al.* Numerical investigation of the inertial cavitation threshold under multi-frequency ultrasound. **Ultrasonics Sonochemistry**, Elsevier, v. 41, p. 419–426, 2018. DOI: 10.1016/j.ultsonch.2017.10.004.
- 118 KERBOUA, K.; HAMD AOUI, O. Insights into numerical simulation of controlled ultrasonic waveforms driving single cavitation bubble activity. **Ultrasonics Sonochemistry**, Elsevier, v. 43, p. 237–247, 2018. DOI: 10.1016/j.ultsonch.2018.01.018.
- 119 CHURCH, C. C. A theoretical study of cavitation generated by an extracorporeal shock wave lithotripter. **Journal of the Acoustical Society of America**, Acoustical Society of America, v. 86, n. 1, p. 215–227, 1989. DOI: 10.1121/1.398328.
- 120 NEPPIRAS, E. A. Acoustic cavitation. **Physics Reports**, Elsevier, v. 61, n. 3, p. 159–251, 1980. DOI: 10.1016/0370–1573(80)90115–5.
- 121 ADEWUYI, Y. G. Sonochemistry: environmental science and engineering applications. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, ACS Publications, v. 40, n. 22, p. 4681–4715, 2001. DOI: 10.1021/ie010096l.
- 122 SUSLICK, K. S. Ultrasound: its chemical, physical, and biological effects. **Journal of the Acoustical Society of America**, Vch Publishers, v. 87, n. 2, p. 919, 1990. DOI: 10.1121/1.398864.

123 FLYNN, H. Generation of transient cavities in liquids by microsecond pulses of ultrasound. **Journal of the Acoustical Society of America**, Acoustical Society of America, v. 72, n. 6, p. 1926–1932, 1982. DOI: 10.1121/1.388622.

124 STRIDE, E. ThUNDDAR Live Bubble Basics with Professor Eleanor Stride. **ThUNDDAR**, Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=8u5nQhRmoaQ>. Acesso em: 28 de ago. de 2022.

125 SUSLICK, K. S.; HAMMERTON, D. A.; CLINE, R. E. Sonochemical hot spot. **Journal of the American Chemical Society**, ACS Publications, v. 108, n. 18, p. 5641–5642, 1986. DOI: 10.1021/ja00278a0557.

126 FLINT, E. B.; SUSLICK, K. S. The temperature of cavitation. **Science**, American Association for the Advancement of Science, v. 253, n. 5026, p. 1397–1399, 1991. DOI: 10.1126/science.253.5026.1397.

127 FLANNIGAN, D. J.; SUSLICK, K. S. Plasma formation and temperature measurement during single-bubble cavitation. **Nature**, Nature Publishing Group, v. 434, n. 7029, p. 52–55, 2005. DOI: 10.1038/nature03361.

128 KENNETH, S.; HAMMERTON, D.; CLINE, R. The sonochemical hot spot. **Journal of the American Chemical Society**, v. 108, p. 5641–5642, 1986. DOI: 10.1021/ja00278a055.

129 HOLLAND, C. K.; APFEL, R. E. An improved theory for the prediction of microcavitation thresholds. **IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control**, IEEE, v. 36, n. 2, p. 204–208, 1989. DOI: 10.1109/58.19152.

130 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**, ACS Publications, v. 87, n. 8, p. 1369–1377, 1983. DOI: 10.1021/j100231a020.

131 RIESZ, P.; BERDAHL, D.; CHRISTMAN, C. Free radical generation by ultrasound in aqueous and nonaqueous solutions. **Environmental Health Perspectives**, v. 64, p. 233–252, 1985. DOI: 10.1289/ehp.8564233.

132 PUTTERMAN, S. J.; WENINGER, K. R. Sonoluminescence: How bubbles turn sound into light. **Annual Review of Fluid Mechanics**, Annual Reviews, v. 32, n. 1, p. 445–476, 2000. DOI: 10.1146/annurev.fluid.32.1.445.

133 CRUM, L. A.; ROY, R. A. Sonoluminescence. **Science**, American Association for the Advancement of Science, v. 266, n. 5183, p. 233–234, 1994. DOI: 10.1126/science.266.5183.233.

134 SUSLICK, K. S.; FLANNIGAN, D. J. Inside a collapsing bubble: sonoluminescence and the conditions during cavitation. **Annual Review of Physical Chemistry**, Annual Reviews, v. 59, p. 659–683, 2008. DOI: 10.1146/annurev.physchem.59.032607.093739.

135 ROSENTHAL, I.; SOSTARIC, J. Z.; RIESZ, P. Sonodynamic therapy—a review of the synergistic effects of drugs and ultrasound. **Ultrasonics Sonochemistry**, Elsevier, v. 11, n. 6, p. 349–363, 2004. DOI: 10.1016/j.ultsonch.2004.03.004.



- 136 MCEWAN, C. *et al.* Oxygen carrying microbubbles for enhanced sonodynamic therapy of hypoxic tumours. **Journal of Controlled Release**, Elsevier, v. 203, p. 51–56, 2015. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.02.004.
- 137 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**, Elsevier, v. 139, p. 224–231, 2019. DOI: 10.1016/j.ejpb.2019.04.003.
- 138 KOOIMAN, K. *et al.* Acoustic behavior of microbubbles and implications for drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, Elsevier, v. 72, p. 28–48, 2014. DOI: 10.1016/j.addr.2014.03.003.
- 139 NESBITT, H. *et al.* Sonodynamic therapy complements pd-11 immune checkpoint inhibition in a murine model of pancreatic cancer. **Cancer Letters**, Elsevier, v. 517, p. 88–95, 2021. DOI: 10.1016/j.canlet.2021.06.003.
- 140 XING, L. *et al.* Ultrasound-mediated microbubble destruction (ummd) facilitates the delivery of ca19-9 targeted and paclitaxel loaded mpeg-plga-pll nanoparticles in pancreatic cancer. **Theranostics**, Ivyspring International Publisher, v. 6, n. 10, p. 1573, 2016. DOI: 10.7150/thno.15164.
- 141 ALVES, F.; AYALA, E. T. P.; PRATAVIEIRA, S. Sonophotodynamic inactivation: The power of light and ultrasound in the battle against microorganisms. **Journal of Photochemistry and Photobiology**, v. 7, p. 100039, 2021. DOI: 10.1016/j.jpap.2021.100039.
- 142 AGHAYAN, S.; WEINBERG, K. Experimental and numerical investigation of dynamic cavitation in agarose gel as a soft tissue simulant. **Mechanics of Materials**, Elsevier, v. 175, p. 104486, 2022. DOI: 10.1016/j.mechmat.2022.104486.
- 143 SHEN, Y. *et al.* An in vitro study on the antitumor effect of sonodynamic therapy using sinoporphyrin sodium on human glioblastoma cells. **Ultrasonics**, Elsevier, v. 110, p. 106272, 2021. DOI: 10.1016/j.ultras.2020.106272.
- 144 YIN, Y. *et al.* Continuous inertial cavitation evokes massive ros for reinforcing sonodynamic therapy and immunogenic cell death against breast carcinoma. **Nano Today**, Elsevier, v. 36, p. 101009, 2021. DOI: 10.1016/j.nantod.2020.101009.
- 145 BRAUNSTEIN, L. *et al.* Characterization of acoustic, cavitation, and thermal properties of poly (vinyl alcohol) hydrogels for use as therapeutic ultrasound tissue mimics. **Ultrasound in Medicine & Biology**, Elsevier, v. 48, n. 6, p. 1095–1109, 2022. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2022.02.007.
- 146 HRNČIŘ, E.; ROSINA, J. Surface tension of blood. **Physiological Research**, v. 46, n. 4, p. 319–321, 1997.
- 147 ROSINA, J. *et al.* Temperature dependence of blood surface tension. **Physiological Research**, v. 56, n. 1, p. S93, 2007. DOI: 10.33549/physiolres.931306.
- 148 VARGAFTIK, N.; VOLKOV, B.; VOLJAK, L. International tables of the surface tension of water. **Journal of Physical and Chemical Reference Data**, American Institute of Physics for the National Institute of Standards, v. 12, n. 3, p. 817–820, 1983. DOI: 10.1063/1.555688.

- 149 GATEAU, J. *et al.* In vivo bubble nucleation probability in sheep brain tissue. **Physics in Medicine & Biology**, IOP Publishing, v. 56, n. 22, p. 7001, 2011. DOI: 10.1088/0031-9155/56/22/001.
- 150 LIN, K.-W. *et al.* Histotripsy beyond the intrinsic cavitation threshold using very short ultrasound pulses: microtripsy. **IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control**, IEEE, v. 61, n. 2, p. 251–265, 2014. DOI: 10.1109/TUFFC.2014.6722611.
- 151 SMIRNOV, I. *et al.* Analysis of dependences of threshold parameters for acoustic cavitation onset in a liquid on an ultrasonic frequency, hydrostatic pressure, and temperature. **Technical Physics**, Springer, v. 67, n. 2, p. 161–170, 2022. DOI: 10.1134/S1063784222030057.
- 152 WESOŁOWSKI, A.; MŁYNARCZAK, A. **Surface tension and viscosity of blood**. 2019. DOI: 10.20944/preprints201907.0090.v1.
- 153 DELALE, C. F.; HRUBY, J.; MARSIK, F. Homogeneous bubble nucleation in liquids: The classical theory revisited. **Journal of Chemical Physics**, American Institute of Physics, v. 118, n. 2, p. 792–806, 2003. DOI: 10.1063/1.1525797.
- 154 KASHCHIEV, D. Thermodynamically consistent description of the work to form a nucleus of any size. **Journal of Chemical Physics**, American Institute of Physics, v. 118, n. 4, p. 1837–1851, 2003. DOI: 10.1063/1.1531614.
- 155 DAVITT, K.; ARVENGAS, A.; CAUPIN, F. Water at the cavitation limit: Density of the metastable liquid and size of the critical bubble. **EPL (Europhysics Letters)**, IOP Publishing, v. 90, n. 1, p. 16002, 2010. DOI: 10.1209/0295-5075/90/16002.
- 156 GATEAU, J. *et al.* Statistics of acoustically induced bubble-nucleation events in in vitro blood: a feasibility study. **Ultrasound in Medicine & Biology**, Elsevier, v. 39, n. 10, p. 1812–1825, 2013. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.04.011.
- 157 FONSECA, B. *et al.* Ultrasound-based control of micro-bubbles for exosome delivery in treating covid-19 lung damage. INTERNATIONAL CONFERENCE ON COMMUNICATIONS WORKSHOPS (ICC Workshops), 2021, Montreal. **Proceedings** [...] Montreal: IEEE, 2021. p. 1–6. DOI: 10.1109/ICCWorkshops50388.2021.9473613.
- 158 FINE, R. A.; MILLERO, F. J. Compressibility of water as a function of temperature and pressure. **Journal of Chemical Physics**, American Institute of Physics, v. 59, n. 10, p. 5529–5536, 1973. DOI: 10.1063/1.1679903.
- 159 CANNEYT, K. V.; VERDONCK, P. Mechanics of biofluids in living body. *In*: BRAHME, A. (ed.). **Comprehensive biomedical physics**. Berlin: Elsevier, p. 39–53, 2014. DOI:10.1016/B978-0-444-53632-7.01003-0.
- 160 HOSSEINI-FARID, M. *et al.* A compressible hyper-viscoelastic material constitutive model for human brain tissue and the identification of its parameters. **International Journal of Non-Linear Mechanics**, Elsevier, v. 116, p. 147–154, 2019. DOI: 10.1016/j.ijnonlinmec.2019.06.008.
- 161 WAHLSTEN, A. *et al.* On the compressibility and poroelasticity of human and murine skin. **Biomechanics and Modeling in Mechanobiology**, Springer, v. 18, n. 4, p. 1079–1093, 2019. DOI: doi.org/10.1007/s10237-019-01129-1.

162 PLESSET, M. S.; PROSPERETTI, A. Bubble dynamics and cavitation. **Annual Review of Fluid Mechanics**, Annual Reviews, v. 9, n. 1, p. 145–185, 1977. DOI: 10.1146/annurev.fl.09.010177.001045.

163 GOLDMAN, S. The stability of bubbles formed from supersaturated solutions, and homogeneous nucleation of gas bubbles from solution, both revisited. **Journal of Physical Chemistry B**, ACS Publications, v. 112, n. 51, p. 16701–16709, 2008. DOI: 10.1021/jp807204y.