

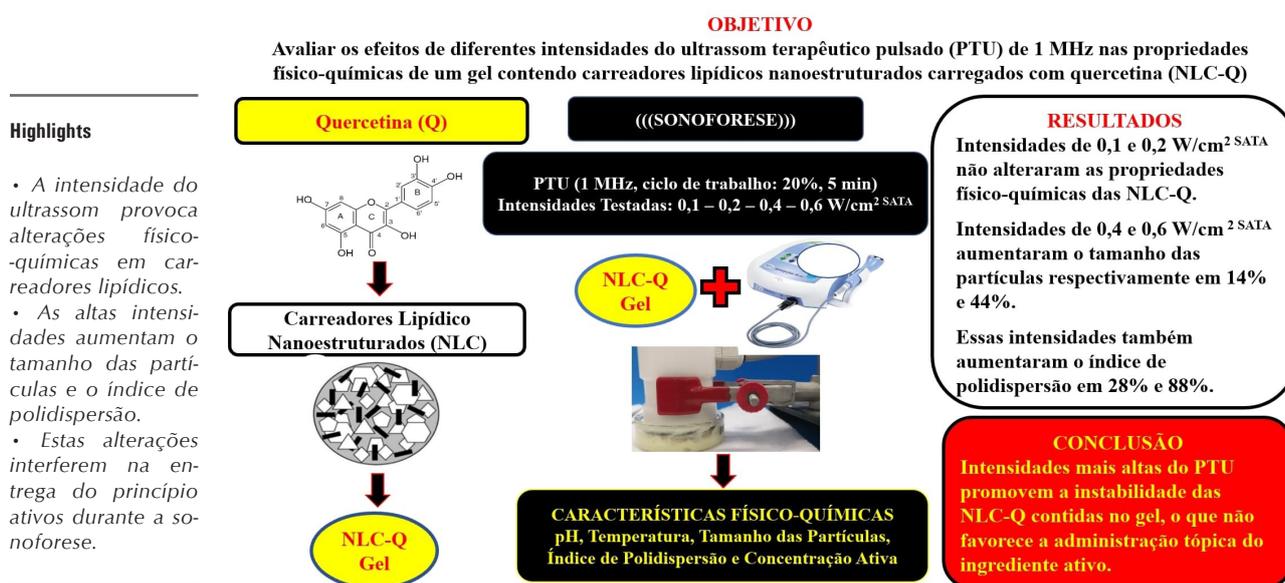
Ultrassom terapêutico altera as propriedades físico-químicas de carreadores lipídicos nanoestruturados

Jefferson Potiguara de Moraes¹  Luis Ulisses Signori¹  Gustavo Orione Puntel¹  Bianca Vedoin Copês Rambo² 
Thiago Durand Mussoi²  Camila Franco²  Virgínia Cielo Rech² 

¹Departamento de Fisioterapia e Reabilitação, Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento e Reabilitação, Universidade Federal de Santa Maria – UFSM. Santa Maria/RS, Brasil.

²Departamento de Química, Programa de Pós-Graduação em Nanociências, Universidade Franciscana – UFN. Santa Maria/RS, Brasil.
E-mail: l.signori@hotmail.com

Resumo Gráfico



Resumo

A quercetina tem potencial terapêutico na recuperação de lesões musculoesqueléticas, mas, por via oral, esse polifenol apresenta baixa absorção. Sua penetração na pele pode ser potencializada por carreadores lipídicos nanoestruturados carregados com quercetina (NLC-Q) aplicados em associação com o ultrassom terapêutico pulsado (PTU). No entanto, diferentes intensidades do ultrassom de 1 MHz podem comprometer as propriedades físico-químicas das NLC-Q, porém esta interação ainda não foi avaliada. O objetivo desta pesquisa foi avaliar os efeitos de diferentes intensidades do PTU de 1 MHz nas propriedades físico-químicas de um gel contendo carreadores lipídicos nanoestruturados carregados com quercetina (NLC-Q). As NLC-Q foram desenvolvidas pelo método de alta taxa de cisalhamento. O PTU (1 MHz, por 5 min, ciclo de trabalho de 20%) foi aplicado ao gel nas intensidades de 0,1, 0,2, 0,4 e 0,6 W/cm² S_{ATA} (intensidade espacial média-temporal). As propriedades físico-químicas (pH, temperatura, tamanho médio das partículas, índice de polidispersão e as concentrações de quercetina contidas nos carreadores lipídicos nanoestruturados) foram avaliados antes e após as aplicações das diferentes intensidades do PTU. As intensidades de 0,1 e 0,2 W/cm² S_{ATA} não alteraram as propriedades físico-químicas das NLC-Q, enquanto as intensidades de 0,4 e 0,6 W/cm² S_{ATA} aumentaram o tamanho das partículas respectivamente em 14% e 44% ($P < 0,001$). Essas intensidades também aumentaram o índice de polidispersão em 28% e 88% ($P < 0,001$). Intensidades maiores que 0,4 W/cm² S_{ATA} do PTU promovem a instabilidade das NLC-Q contido no gel, o que não favorece a administração tópica do ingrediente ativo.

Palavras-chave: Terapia por Ultrassom. Sistemas de Liberação de Fármacos por Nanopartículas. Quercetina.

Editor de área: Edison Barbieri

Revisora: Francine Côa 

Mundo Saúde. 2025,49:e17162025

O Mundo da Saúde, São Paulo, SP, Brasil.

https://revistamundodasaude.emnuvens.com.br

Recebido: 23 janeiro 2025.

Aceito: 13 junho 2025.

Publicado: 27 junho 2025.

INTRODUÇÃO

A administração de fármacos por meio de carreadores lipídicos nanoestruturados (NLCs) melhoraram alguns problemas associados aos fármacos, como baixa solubilidade aquosa, baixa absorção do fármaco, metabolismo rápido e eliminação pelo corpo, e também reduz a toxicidade do fármaco¹. Esses NLCs são compostos de uma mistura de lipídios sólidos e líquidos que substituem uma parte do lipídio sólido, formando uma estrutura cristalina imperfeita, que suportará uma carga maior do fármaco, maior eficiência de retenção e estabilidade física durante o armazenamento². Essas nanopartículas podem aumentar a solubilidade aparente, controlar a taxa de liberação e melhorar a biodisponibilidade de compostos lipofílicos encapsulados, características que garantem seu amplo uso como sistema de administração para cosméticos, produtos farmacêuticos orais e dérmicos e alimentos funcionais². Nanopartículas carregadas com quercetina foram desenvolvidas e testadas experimentalmente quanto à sua capacidade antioxidante e anti-inflamatória^{3,4,5}. Estudos recentes avaliaram a capacidade antioxidante da quercetina no tratamento de lesões musculoesqueléticas com e sem o ultrassom terapêutico de baixa intensidade (sonoforese)^{3,6}.

As implicações terapêuticas do ultrassom são devidas aos efeitos térmicos, não térmicos (mecânicos) e físicos, que surgem da absorção da energia ultrassônica⁷ e seus efeitos biológicos dependem de parâmetros de aplicação⁸. Os principais parâmetros de aplicação compreendem a forma de onda (contínua ou pulsada), a frequência de onda (1 ou 3 MHz), a intensidade (0,1 a 3 W/cm²), o ciclo de trabalho (%) e o tempo de aplicação^{8,9,10}. Entre os efeitos biológicos estão o aumento e a proliferação celular no reparo tecidual¹¹, a redução da inflamação^{3,11,12,13}, a atenuação da peroxidação lipídica após lesão muscular¹¹ e a melhora da função endotelial^{8,9,10,13}.

O ultrassom terapêutico também é usado para

administração de medicamentos^{7,14}, onde o transporte e a distribuição de medicamentos ou compostos terapêuticos através da pele e tecidos moles, ocorrem durante ou após a influência de uma perturbação ultrassônica, sendo denominado sonoforese^{14,15}. A incidência de ondas ultrassônicas na pele causa uma variação de pressão (expansão, contração e distorção de bolhas de gás, pré-existent em um meio líquido), o que leva à cavitação acústica¹⁶. Essas propriedades físico-químicas aumentam a administração transdérmica dos medicamentos^{14,15}. Para que isso ocorra, os princípios ativos são incorporados a um gel, que é usado como meio de acoplamento para a transmissão da onda ultrassônica na pele¹⁴.

A cavitação acústica aliada às propriedades físico-químicas dos fármacos contidos nos géis podem melhorar a administração transdérmica do princípio ativo¹⁴. Isso ocorre de forma não inercial (a bolha sofre oscilações repetitivas sob a ação de um campo acústico, mas não colapsa) e inercial (a bolha oscila sob a ação de um campo acústico com amplitudes maiores e colapsa)⁷. A cavitação acústica inercial pode interferir nas propriedades das nanopartículas⁷ e na consequente administração do fármaco^{15,17}. A probabilidade desse fenômeno ocorrer depende da frequência do ultrassom, da forma de aplicação, do tipo de onda, da intensidade média temporal, do tamanho do transdutor e do tamanho e formato da bolha¹⁷. Até o momento, não foram realizados estudos avaliando a interação de diferentes intensidades do ultrassom terapêutico pulsado (PTU) de 1 MHz em NLCs. Este estudo teve como objetivo avaliar se diferentes intensidades do ultrassom terapêutico pulsado (PTU) de 1 MHz alteram as características físico-químicas (pH, temperatura, tamanho das partículas, índice de polidispersão e a concentração do ingrediente ativo) de carreadores lipídicos nanoestruturados carregados com quercetina (NLC-Q) imersos em um gel.

MÉTODOS

O presente estudo laboratorial controlado foi conduzido no Laboratório de Produção de Nanomateriais da Universidade Franciscana (UFN), do estado do Rio Grande do Sul/Brasil. As coletas de dados foram divididas em duas partes: a primeira foi o desenvolvimento dos géis NLC-B (branco) e NLC-Q, e a segunda foi a avaliação da ação do PTU sobre essas nanopartículas.

Os carreadores lipídicos nanoestruturados carregados com quercetina (NLC-Q) foram desenvolvidos de acordo com a metodologia^{3,18}. O método de alta taxa de cisalhamento utilizou um Ultraturrax® (T-18, IKA®, Brasil) para produzir o NLC-Q. 100 mL de NLC-Q foram produzidos de acordo com a composição descrita na fase orgânica (Inwitor 900K; 0,8 g [IOI Óleo GmbH Alemanha]; Crodamol®: 4,2 g [IPP Phar-

ma, Brasil]; Span 60: 1,0 g [ZTCC, China]; Quercetina: 0,1 g [YTBIO, China]) e na fase aquosa (Tween 80: 2,0 g [INLAB, Brasil]; MilliQ Water: 92 mL). A quercetina foi adicionada aos demais componentes da fase orgânica e deixada em agitação por 5 minutos. Após os demais componentes da fase aquosa foram adicionados sobre a fase orgânica e agitados por 10 minutos. O NLC-Q foi levado ao Ultraturrax® (T-18, IKA®, Brasil) a 18000 rpm por 30 min, e a formulação foi resfriada à temperatura ambiente e acondicionada em frascos âmbar de 100 mL.

Após, foi preparado um volume de 100 mL de Gel-NLC-Q pelo método de dispersão. Inicialmente, foram pesados 0,4 g de Carbopol ETD 2020® (Lubrizol, Brasil) (0,4%), 0,3 g de Germall (115 Ashland, Brasil) (0,3%) e 0,25 g de Trietanolamina (Adcos professional, Brasil) (0,25%). Essas substâncias foram misturadas manualmente uma a uma utilizando um pistilo em um cadinho de porcelana na seguinte ordem: Carbopol ETD 2020® (Lubrizol, Brasil) 0,4 g, Germall™ 115 (Ashland, Brasil), 0,3 g e a solução emoliente de Trietanolamina (Adcos professional, Brasil) 0,25 g. Após isso, foram adicionados 99,05 mL do NLC-Q à mistura sendo agitado manualmente com o pistilo até sua completa homogeneização. Após a preparação, três amostras do gel NLC-Q (8 g) foram submetidas ao teste de centrifugação em tubos de ensaio (centrífuga modelo TDL 80-2B, China) por 30 min a 3000 rpm. Este teste provoca um aumento na força da gravidade, aumentando a mobilidade das partículas, o que pode causar separação de fases, formação de sedimentos ou sobrenadantes e coalescência. Qualquer sinal de instabilidade indica a necessidade de reformulação do produto^{3,18}.

O equipamento de ultrassom terapêutico (Prosevem 977, Quark Medical Products, Brasil), 1 MHz, forma de onda pulsada (2:8 ms) com ERA (área efetiva de radiação) de 3,8 cm² foi utilizado. Quatro recipientes redondos medindo 5 cm de diâmetro por 1 cm de altura cada, receberam 10 g de gel. O transdutor do PTU foi acoplado em contato com o gel, na parte superior do recipiente, ficando imóvel durante o experimento. A distância do transdutor até o fundo do poço foi de 3 mm, e o tempo de aplicação foi de 5 min. A forma de onda pulsada foi utilizada com um ciclo de trabalho de 20%, o que representou uma intensidade espacial média-temporal (^{SATA}) de 0,1, 0,2, 0,4 e 0,6 W/cm² ^{SATA} (respectivamente, as potências espaciais média-pico temporal (^{SPTA}) utilizadas foram 0,5, 1,0, 2,0 e 3,0 W/cm² ^{SPTA}). Essas intensidades são baseadas em um estudo anterior com modificações^{8,9,10}. Os dados para cada potência foram coletados em triplicatas. Imediatamente após a irradiação com PTU, as amostras dos géis foram pre-

paradas para testes de caracterização. Uma porção de 2 g de gel foi retirada da porcentagem da placa a ser preparada e encaminhada para análise em Zetasizer - Nano - ZS (Malvern, EUA) e CLAE (Shimadzu, Japão).

O pH do gel NLC-Q foi medido diretamente no gel com um medidor de pH (Ultra Basic, UB-10, EUA) previamente calibrado com água MilliQ pH 6,80. Essas medições foram realizadas antes e depois da aplicação do PTU. Para determinar o tamanho das partículas e o índice de polidispersão (Pdl), uma amostra em branco (NLC-B) e três NLC-Q (G1, G2, G3) foram analisadas em triplicata. Em seguida, as leituras foram feitas pelo espalhamento de luz dinâmico, (Zetasizer - Nano - ZS Malvern, EUA), em um ângulo fixo de espalhamento de 90° a temperatura de 25 °C. As amostras foram diluídas 500 vezes (v.v) em água MilliQ e filtradas em um filtro de 0,45 µm, para obter um espalhamento adequado, e os resultados foram expressos em nanômetros¹⁸.

Para a determinação da concentração, as amostras foram pesadas (0,2044 g), receberam 4 mL de acetonitrila grau HPLC e colocadas por 10 min em agitador ultrassônico. Em seguida, foram adicionados 0,48 mL de água MilliQ (pH 2,8 e 0,72 mL de acetonitrila grau HPLC) e completou-se com um volume final de 10 mL de um balão com acetonitrila, que foram colocados por 10 min no vortex (Phoenix AP 56 - Brasil), na velocidade 5. Após 10 min no ultrassom (USC-5000, Unique, Brasil), e 8 min, a 3000 rpm na centrífuga (Centrifuge TDL 80-2B, China) foi filtrado com filtro de celulose regenerada de 45 µm e colocado em vials identificados. Estes foram analisados em quadruplicata no CLAE (Shimadzu, Japão), equipado com desgaseificador (DGU-20 HT), bomba quaternária (LC-20 AT), injetor automático (SIL-20 HT), forno de coluna cromatográfica (CTO-20A) e sistema de detecção por arranjo de fotodiodos (SPD-M20A)¹⁸.

A temperatura foi medida em °C (termômetro digital TP 101, China) antes e imediatamente após a aplicação da PTU, em Temperatura inicial °C (antes da PTU) e Temperatura final °C (depois da PTU). As temperaturas foram expressas pelos deltas (Δ) das diferenças das temperaturas (Δ : antes da aplicação do PTU °C - após aplicação do PTU °C).

Os dados são apresentados em média e desvio padrão (\pm DP). A distribuição das variáveis foi testada pelo teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Os dados com distribuição simétrica foram comparados por ANOVA de uma via seguido pelo *post hoc* de Tukey. As diferenças entre os grupos são apresentadas pela diferença média (DM), intervalo de confiança de 95% (IC 95%) e suas respectivas porcentagens. O nível de significância foi de 5% ($P < 0,05$).

RESULTADOS

A Tabela 1 mostra os resultados de pH durante o estudo. O pH não mudou durante o estudo ($P = 0,993$).

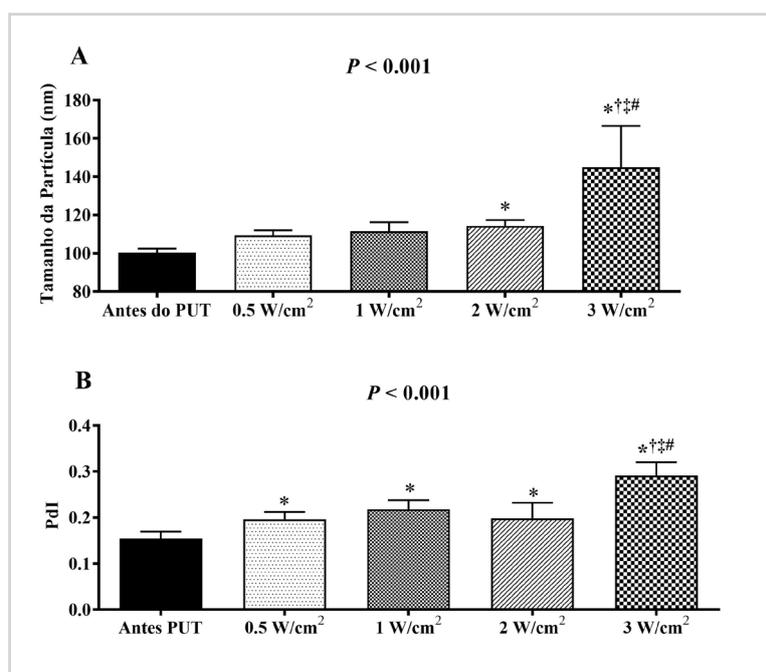
Tabela 1 - Dados do pH nas diferentes formulações dos géis antes e após a aplicação das diferentes intensidades do ultrassom terapêutico pulsado (Santa Maria, RS/Brasil, 2021).

Variáveis	Intensidade (W/cm^2 ^{SATA})	pH
Gel NLC-B antes PTU	0.0	5.37 ± 0.02
Gel NLC-Q antes PTU	0.0	5.35 ± 0.02
	0.1	5.40 ± 0.02
	0.2	5.37 ± 0.03
Gel NLC-B após PTU	0.4	5.32 ± 0.02
	0.6	5.33 ± 0.02
	0.1	5.31 ± 0.07
	0.2	5.32 ± 0.02
Gel NLC-Q após PTU	0.4	5.34 ± 0.06
	0.6	5.34 ± 0.01

Dados apresentados em média e desvio padrão (\pm DP). pH: Potencial de hidrogênio; SATA: intensidade espacial média-temporal; PTU: Ultrassom terapêutico pulsado; NLC-B: Gel com carreador lipídico nanoestruturado branco; Gel NLC-Q: Gel com carreador lipídico nanoestruturado com quercetina.

Os resultados do tamanho das partículas antes e após a aplicação das diferentes intensidades do PTU são mostrados na Figura 1A. O gel NLC-B antes da aplicação do PTU ($107,4 \pm 2,1$ nm) apresentou um aumento ($P < 0,001$) de 14% no tamanho após a aplicação da intensidade de $0,4 W/cm^2$ ^{SATA} (DM: 14; IC 95%: 2 a 26 nm) e de 44% na intensidade de $0,6 W/cm^2$ ^{SATA} (DM: 45; IC 95%: 32 a 57 nm). A intensidade de $0,6 W/cm^2$ ^{SATA} apresentou um aumento no tamanho das partículas do gel NLC-Q ($P < 0,001$), em relação às intensidades de $0,1 W/cm^2$ ^{SATA} (DM: 36; IC 95%: 23 a 49 nm), $0,2 W/cm^2$ ^{SATA} (DM: 34; IC 95%: 20 a 46 nm) e $0,4 W/cm^2$ ^{SATA} (DM: 31; IC 95%: 18 a 44 nm), respectivamente de 32%, 30% e 27%.

Figura 1 - Dados do tamanho das partículas e do índice de polidispersão (Pdl) do gel NLC-Q antes e após a aplicação de diferentes intensidades do ultrassom terapêutico pulsado (Santa Maria, RS/Brasil, 2021).



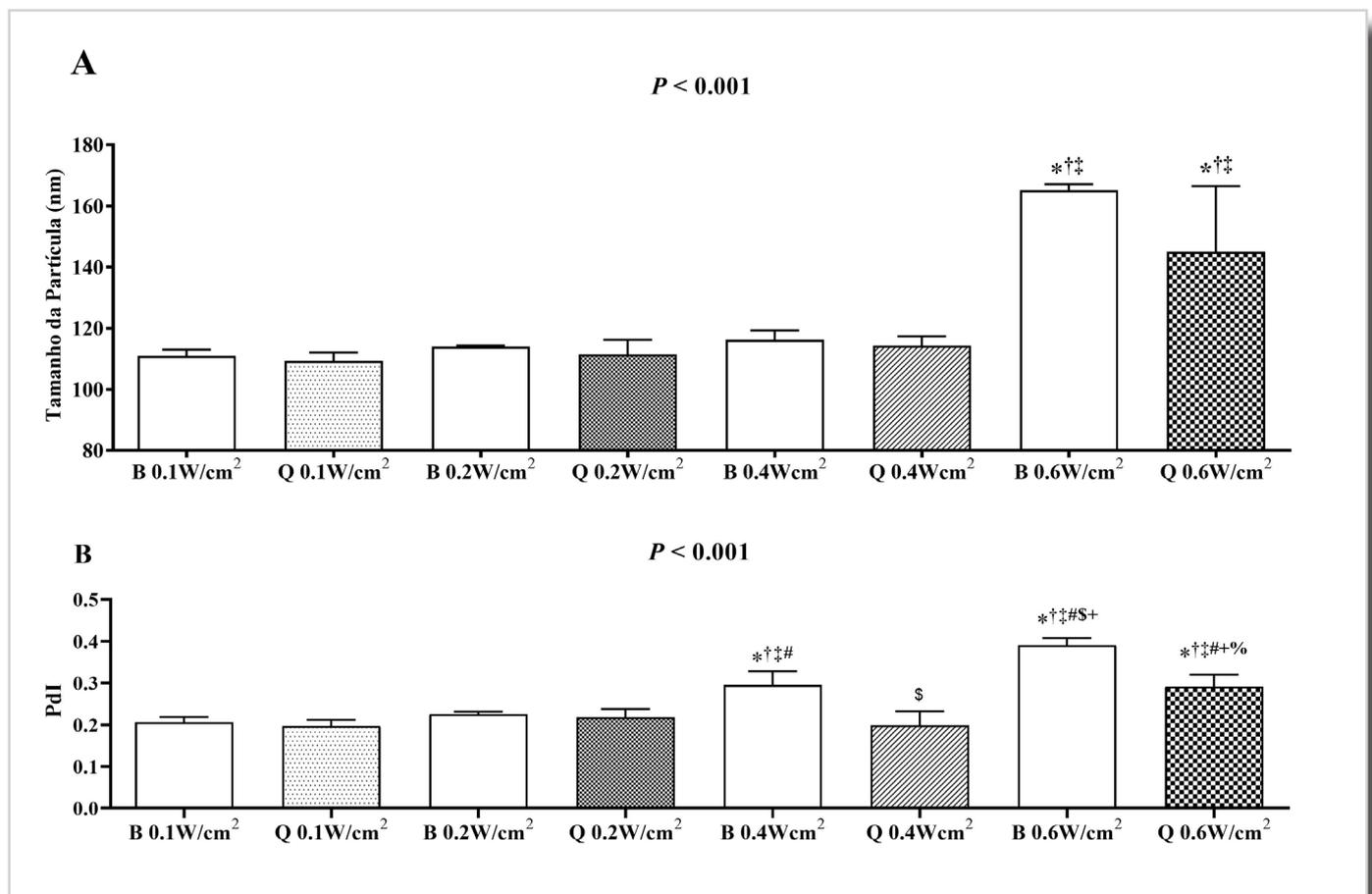
Dados apresentados em média e desvio padrão (\pm DP). Pdl: Índice de polidispersão; SATA: intensidade espacial média-temporal. * $P < 0,05$ vs Gel com quercetina antes da aplicação do PTU; † $P < 0,05$ vs Gel com quercetina após aplicação do PTU a $0,1 W/cm^2$ ^{SATA}; ‡ $P < 0,05$ vs Gel com quercetina após aplicação do PTU a $0,2 W/cm^2$ ^{SATA}; # $P < 0,05$ vs Gel com quercetina após aplicação do PTU a $0,4 W/cm^2$ ^{SATA}.

Os resultados do índice de polidispersão (Pdl), antes e após as aplicações de diferentes intensidades do PTU, são mostrados na Figura 1B. A aplicação do PTU aumentou o Pdl ($P < 0,001$) em 27% na intensidade de $0,1 \text{ W/cm}^2 \text{ SATA}$ (DM: 0,06; IC 95%: 0,01 a 0,07), 41% em $0,2 \text{ W/cm}^2 \text{ SATA}$ (DM: 0,04; IC 95%: 0,03 a 0,09), 28% em $0,4 \text{ W/cm}^2 \text{ SATA}$ (DM: 0,04; IC 95%: 0,01 a 0,7) e 88% em $0,6 \text{ W/cm}^2 \text{ SATA}$ (DM: 1,14; IC 95%: 0,11 a 0,17). A intensidade de $0,6 \text{ W/cm}^2 \text{ SATA}$ aumentou o Pdl em 48% ($0,1 \text{ W/cm}^2 \text{ SATA}$), 33% ($0,2 \text{ W/cm}^2 \text{ SATA}$) e 47% ($0,4 \text{ W/cm}^2 \text{ SATA}$) em relação as outras intensidades do PTU.

Os resultados do tamanho das partículas e do Pdl dos géis NLC-B e NLC-Q após aplicação de

diferentes intensidades do PTU são demonstrados na Figura 2. O tamanho das partículas contida nos géis NLC-B e NLC-Q não mudou após a aplicação do ultrassom nas intensidades de $0,1 \text{ W/cm}^2 \text{ SATA}$, $0,2 \text{ W/cm}^2 \text{ SATA}$ e $0,4 \text{ W/cm}^2 \text{ SATA}$. Entretanto, a aplicação do PTU na intensidade de $0,6 \text{ W/cm}^2 \text{ SATA}$ aumentou ($P < 0,001$) o tamanho das partículas contidas nos géis NLC-B e NLC-Q sobre a composição das outras intensidades avaliadas. Esse aumento foi de aproximadamente 50% para o gel NLC-B e de 35% para o gel NLC-Q, mas não houve diferença entre esses géis ($P > 0,05$, DM: 20,1; IC 95%: -1,3 a 41,5 nm) em relação a essa intensidade (Figura de dados 2A).

Figura 2 - Dados do tamanho das partículas e índice de polidispersão (Pdl) de carreadores lipídicos nanoestruturados com gel branco (NLC-B) e carreadores lipídicos nanoestruturados com gel de quercetina (NLC-Q) após aplicação de diferentes intensidades do ultrassom terapêutico pulsado (Santa Maria, RS/ Brasil, 2021).



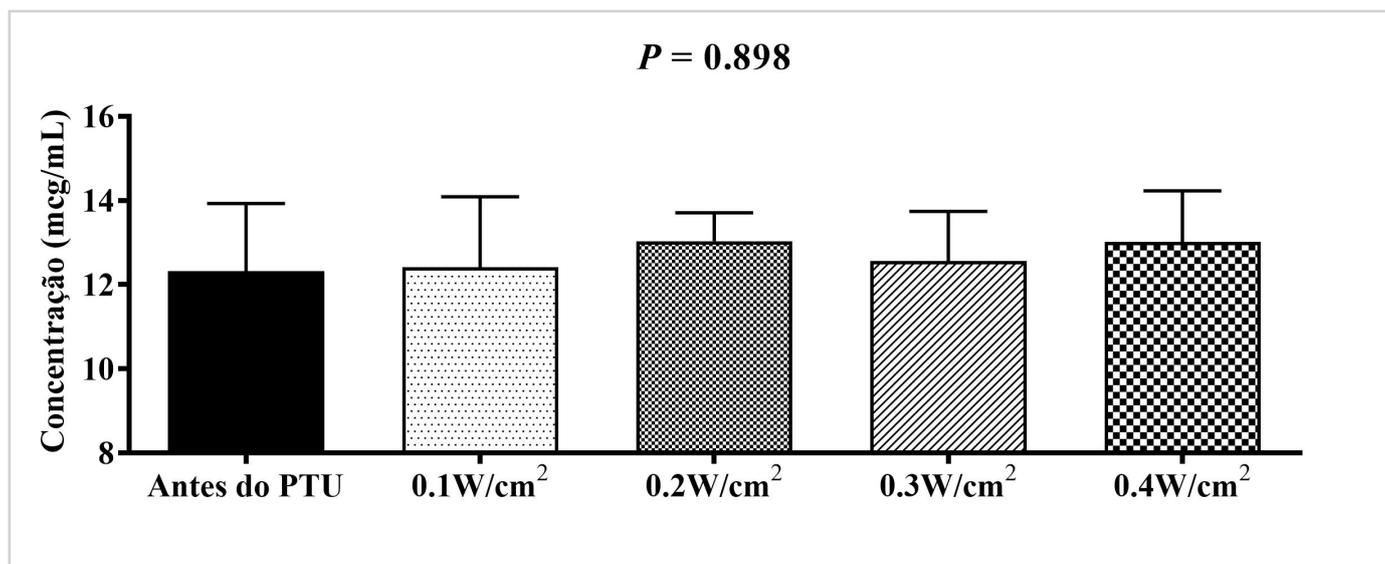
Dados apresentados em média e desvio padrão (\pm DP). Intensidade do PTU em ^{SATA}: intensidade média-temporal espacial. NLC-B: Carreadores Lipídicos Nanoestruturados com Gel Branco; NLC-Q: Carreadores Lipídicos Nanoestruturados com Gel de Quercetina. Pdl: índice de polidispersão; * $P < 0,05$ vs Gel Branco (com NLC-B) após aplicação do ultrassom a $0,1 \text{ W/cm}^2 \text{ SATA}$; † $P < 0,05$ vs Gel de Quercetina (com NLC-Q) após aplicação do ultrassom a $0,1 \text{ W/cm}^2 \text{ SATA}$; ‡ $P < 0,05$ vs Gel Branco (com NLC-B) após aplicação do ultrassom a $0,2 \text{ W/cm}^2 \text{ SATA}$; # $P < 0,05$ vs Gel de Quercetina (com NLC-Q) após aplicação do ultrassom a $0,2 \text{ W/cm}^2 \text{ SATA}$; \$ $P < 0,05$ vs Gel Branco (com NLC-B) após aplicação do ultrassom a $0,4 \text{ W/cm}^2 \text{ SATA}$; + $P < 0,05$ vs Gel de Quercetina (com NLC-Q) após aplicação do ultrassom a $0,4 \text{ W/cm}^2 \text{ SATA}$; % $P < 0,05$ vs Gel Branco (com NLC-B) após aplicação do ultrassom a $0,6 \text{ W/cm}^2 \text{ SATA}$.

O Pdl não se alterou após a aplicação do PTU nas intensidades de 0,1 e 0,2 W/cm² SATA. No entanto, isso mostrou um aumento ($P < 0,001$) nas intensidades de 0,4 W/cm² SATA (NLC-B) e 0,6 W/cm² SATA (NLC-B e NLC-Q), respectivamente de aproximadamente 40%, 85% e 40%, em relação às outras intensidades dos géis avaliados. O Pdl da intensidade de 0,4 W/cm² SATA PTU do gel NLC-B foi 40% maior ($P < 0,05$) do que o gel NLC-Q. Isso também ocorreu com a intensidade do ultrassom pulsado de 0,6 W/cm² SATA, em que o NLC-B foi 75% maior do que o

gel NLC-Q. A intensidade de 0,6 W/cm² SATA do gel NLC-B foi 75% maior que a de 0,4 W/cm² SATA do mesmo gel. No entanto, não houve diferença entre as intensidades de 0,4 W/cm² SATA do gel NLC-B e 0,6 W/cm² SATA do gel NLC-Q ($P > 0,05$) (Figura de dados 2B).

As concentrações de quercetina nas nanopartículas antes e depois da aplicação de PTU são mostradas na Figura 3. As diferentes intensidades do PTU não modificaram ($P = 0,898$) as concentrações de quercetina (mcg/mL) nas NLC-Q.

Figura 3 - Dados do tamanho das partículas e do índice de polidispersão (Pdl) do gel NLC-Q antes e após a aplicação de diferentes intensidades do ultrassom terapêutico pulsado (Santa Maria, RS/Brasil, 2021).

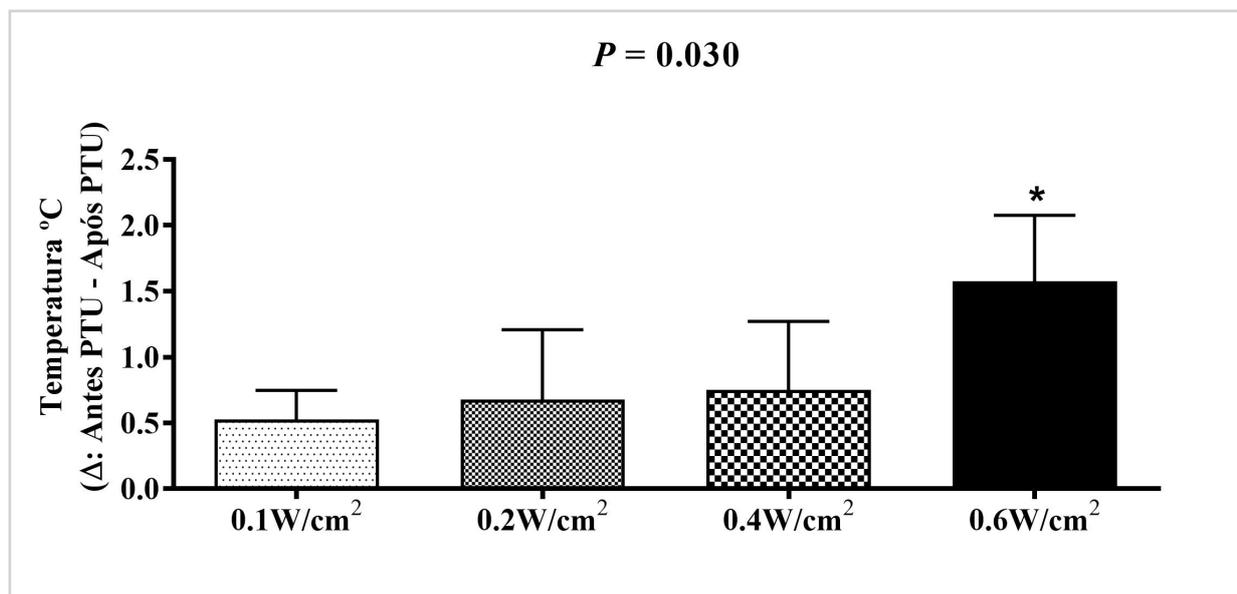


Dados apresentados em média e desvio padrão (\pm DP). NLC-Q: gel contendo transportadores lipídicos nanoestruturados carregados com quercetina; PTU: ultrassom terapêutico pulsado; SATA: intensidade espacial média-temporal.

Os dados da variação da temperatura são apresentados na Figura 4. As intensidades de 0,1, 0,2 e 0,4 W/cm² SATA não modificaram as temperaturas do gel NLC-Q. Entretanto, a intensidade de 0,6 W/cm² SATA aumentou

aproximadamente três vezes o delta de variação da temperatura do gel NLC-Q em comparação a 0,1 W/cm² SATA (DM: 1; IC 95%: 0,1 a 2,1 °C; $P < 0,030$), mas não diferiu das demais intensidades avaliadas (0,2 e 0,4 W/cm² SATA).

Figura 4 - Dados da variação (Δ : antes da aplicação do PTU – após a aplicação do PTU) da temperatura após a aplicação de diferentes intensidades do ultrassom pulsado. (Santa Maria, RS/Brasil, 2021).



Dados apresentados em média e desvio padrão (\pm DP). NLC-Q: transportadores lipídicos nanoestruturados carregados com quercetina; PTU: ultrassom terapêutico pulsado; SATA: intensidade espacial média-temporal. * $P < 0,05$ vs aplicação do PTU $0,1 W/cm^2$ SATA.

DISCUSSÃO

As diferentes intensidades do PTU de 1 MHz em um gel contendo nanopartículas lipídicas carregadas com quercetina (NLC-Q) avaliadas, não modificaram o pH e as concentrações de quercetina contidas no gel. No entanto, as intensidades de $0,4 W/cm^2$ SATA e $0,6 W/cm^2$ SATA (respectivamente, $2 W/cm^2$ SPTA e $3 W/cm^2$ SPTA) aumentaram o tamanho das partículas e o Pdl. Essas mudanças são mais pronunciadas na intensidade de $0,6 W/cm^2$ SATA. Esta intensidade também aumentou a temperatura do gel LNC-Q.

O valor do pH do gel NLC-Q encontrado no presente estudo variou de 5,31 (mínimo) a 5,37 (máximo). Esses valores são próximos aos encontrados na pele humana (entre 5,4 e 5,9), o que é desejado em preparações para uso dérmico ou transdérmico para evitar efeitos irritantes¹⁹. A pressão gerada pelas ondas ultrassônicas media fenômenos químicos²⁰ podendo modificar o pH²¹, o que não ocorreu no presente estudo, demonstrando a estabilidade do gel NLC-Q nas diferentes intensidades do PTU de 1 MHz investigada ($0,1, 0,2, 0,4$ e $0,6 W/cm^2$ SATA). As concentrações de quercetina contidas no gel NLC-Q não se alteraram após a aplicação das diferentes intensidades de PTU. Pode-se inferir que essas intensidades do PTU causaram cavitação não inercial, pois o estresse de cisalhamento não rompeu a camada lipídica do NLC⁷. Além

disso, as concentrações de quercetina dentro das NLCs não mudaram no presente estudo.

O tamanho das partículas e o Pdl são variáveis que influenciam a estabilidade, solubilidade, taxa de liberação e desempenho biológico do NLC²². No presente estudo, as intensidades de $0,1 W/cm^2$ SATA e $0,2 W/cm^2$ SATA não alteraram o tamanho das partículas do gel NLC-Q, o que demonstra a estabilidade do gel NLC-Q nessas intensidades. No entanto, as intensidades do PTU de $0,4 W/cm^2$ SATA e $0,6 W/cm^2$ SATA aumentaram o tamanho das partículas do gel NLC-Q. Para uso cutâneo, o tamanho das partículas deve estar entre 50 e 300 nm, pois essas medidas permitem fácil passagem através da barreira cutânea, maior absorção pelas células e ação rápida²². No presente estudo, embora as maiores intensidades modifiquem o tamanho das partículas (tamanho antes da aplicação do PTU: $100,4 \pm 2,1$ nm; após o PTU de $0,4 W/cm^2$ SATA: $114 \pm 2,3$ nm; após o PTU de $0,6 W/cm^2$ SATA: $145 \pm 21,5$ nm), o valor recomendado para uso cutâneo não foi ultrapassado²².

A intensidade das ondas ultrassônicas é uma das variáveis que causará efeitos térmicos e/ou mecânicos (não térmicos), que influenciarão as respostas terapêuticas⁷. Esses efeitos interagirão como bolhas de gás provocando sua contração e expansão, causando o

fenômeno da cavitação acústica¹⁶. A oscilação das bolhas pode gerar calor, microfluxo de fluido e tensões de cisalhamento no meio por onde o campo acústico está passando^{7,16}. No presente estudo, as maiores intensidades (0,4 e 0,6 W/cm² ^{SATA}) causaram cavitação acústica e alteraram o tamanho das partículas do NLC-Q. O aumento da temperatura, que foi encontrado na intensidade de 0,6 W/cm² ^{SATA}, também contribuiu para a alteração da estrutura lipídica do NLC. A temperatura local depende da área do feixe de ultrassom em relação à sua frequência, intensidade, tempo de exposição e a capacidade do tecido de remover calor¹⁷. A aplicação do transdutor de forma estacionária é outro fator que pode contribuir para o aumento da temperatura¹⁷. A intensidade do ultrassom para administração do ingrediente ativo deve estar entre 0,3 e 3 W/cm²¹⁹ quando contínua, mas a forma de onda pulsada pode atenuar os efeitos térmicos²¹. Nesse sentido, a aplicação da forma de onda pulsada parece ser mais adequada na aplicação da sonoforese, pois a onda contínua favorece um maior aumento da temperatura, o que modifica o tamanho das partículas do NLC-Q no gel.

As diferentes intensidades do PTU avaliadas no presente estudo modificaram o Pdl do gel NLC-Q. O Pdl é uma forma de avaliar a estabilidade de uma nanopartícula e seu valor deve estar entre 0,1 e 0,25²². No entanto, o PTU causou um aumento do Pdl em três intensidades menores, que não ultrapassaram os parâmetros recomendados pela literatura²². Por outro lado, a intensidade de 0,6 W/cm² ^{SATA} (Pdl: 0,29 ± 0,03) ficou acima do recomendado²². Baseado neste parâmetro, esta intensidade não é aconselhada para aplicação em sonoforese com gel NLC-Q, pois desestabiliza esta nanopartícula. Ressalta-se que a avaliação do tamanho das partículas e do Pdl foram menores no NLC-Q em comparação ao NLC-B, sugerindo que o princípio ativo contido dentro da nanopartícula lipídica, neste caso, a quercetina, interfere nestas variáveis. A quercetina possui ações antioxidantes^{5,23}, a qual pode atenuar os produtos moleculares pro-oxidantes derivados da pirólise ou termólise que ocorrem na aplicação do PTU em altas intensidades^{24,25}.

Os efeitos térmicos e mecânicos causados pelas

ondas ultrassônicas nas NLCs no presente estudo influenciam o tamanho das partículas e o Pdl. Acreditamos que essas alterações sejam devidas à cavitação acústica inercial, pois as intensidades mais altas podem ter induzido o colapso das bolhas de ar⁷. O que define o tipo de cavitação acústica é a amplitude e a frequência das ondas ultrassônicas, bem como as propriedades do material da bolha e do tamanho das partículas²⁴. Kooiman e colaboradores²⁵ investigaram a interação do ultrassom com as células e sugeriram que a cavitação é o principal núcleo da terapia e da administração do princípio ativo. A exposição ao ultrassom aumenta a pressão dentro da bolha, tornando-a altamente responsiva, resultando em efeitos mecânicos, térmicos e químicos no ambiente da bolha, mediando os efeitos terapêuticos²⁴. Essas moléculas podem sofrer efeitos químicos durante a fase de expansão da bolha, que são reações de pirólise ou termólise, devido ao aumento da temperatura, gerando radicais H⁺ e OH⁻ (radical hidroxil). Estes podem sofrer combinação, gerando produtos moleculares como H₂O₂ (peróxido de hidrogênio), H₂ ou H₂O²¹. Por outro lado, as ações antioxidantes da quercetina sobre as espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, pode neutralizar esses produtos moleculares, em especial o OH⁻^{5,23}, demonstrando que este princípio ativo protege as NLCs nas intensidades inferiores a 0,4 W/cm² ^{SATA} do PTU. No presente estudo, a intensidade de 0,6 W/cm² ^{SATA} aumentou a temperatura, o que favoreceu o aumento do tamanho das partículas e do Pdl do NLC-Q, especificamente do Pdl, esses valores ficaram acima (0,25) do que é recomendado na literatura²². Esse aumento de temperatura após a aplicação do ultrassom depende dos parâmetros de aplicação^{8,9} e já foi relatado em estudos anteriores^{7,17}.

Entre as limitações do estudo, estão a utilização de apenas uma frequência da onda ultrassônica (1 MHz), uma forma de onda (pulsada), a utilização de apenas um princípio ativo contido nas nanopartículas (quercetina), a aplicação do transdutor parado e o tempo fixo de aplicação do equipamento (5 min). Estudos posteriores que avaliem as interações do PTU com diferentes géis de nanopartículas orientarão a escolha de parâmetros apropriados para a aplicação clínica da sonoforese.

CONCLUSÃO

As intensidades de 0,1 W/cm² ^{SATA} (0,5 W/cm² ^{SPTA}) e 0,2 W/cm² ^{SATA} (1 W/cm² ^{SPTA}) do ultrassom terapêutico pulsado (PTU) não alteraram as propriedades físico-químicas das NLC-Q, que foram avaliadas pelas alterações no pH, o tamanho das partículas, o Pdl e as concentrações de quercetina encontradas nas NLCs. A intensidade de 0,4 W/cm² ^{SATA} (2 W/cm² ^{SPTA}) modificaram o tamanho das partículas e o Pdl, mas sem alterar a capacidade de penetração cutânea das NLC-Q. Por outro lado, a intensidade de 0,6 W/cm² ^{SATA} (3 W/cm² ^{SPTA}) modificou

o tamanho das partículas e o Pdl, causando instabilidade no gel com NLC-Q e pode dificultar a penetração do princípio ativo na pele, não sendo adequado para a aplicação de sonoforese. Portanto, intensidades do PTU acima de 0,4 W/cm² ^{SATA} (2 W/cm² ^{SPTA}) não são recomendadas na sonoforese com a aplicação de gel com NLC-Q. Em pesquisas clínicas ou experimentais com a utilização da sonoforese, esta interação entre a intensidade do PTU e o princípio ativo contido nas NLCs deve ser previamente avaliada.

Declaração do autor CRediT

Administração do projeto: Moraes, JPM; Signori, LU; Rech, VC. Análise formal: Moraes, JPM; Signori, LU; Rech, Mussoi, TD; Franco, C; Rambo, BVV. Conceituação: Moraes, JPM; Signori, LU; Rech, VC. Metodologia: preparação: Moraes, JPM; Rambo, BVV; Mussoi, TD; Franco, C. Coleta de dados: Moraes, JPM; Puntel, GO; Rambo, BVV; Mussoi, TD; Franco, C. Validação: Moraes, JPM; Puntel, GO; Rambo, BVV; Mussoi, TD; Franco, C. Análises estatísticas: Signori, LU; Puntel, GO. Curadoria de dados: Moraes, JPM; Signori, LU. Recursos: Moraes, JPM; Signori, LU; Puntel, GO; Rambo, BVV; Rech, VC. Escrita – primeira redação; Escrita – revisão e edição: Moraes, JPM; Signori, LU.

Todos os autores leram e concordaram com a versão publicada do manuscrito.

Declaração de conflito de interesse

Os autores declaram que não têm interesses financeiros concorrentes ou relações pessoais conhecidas que possam ter influenciado o trabalho relatado neste artigo.

REFERÊNCIAS

1. Saedi A, Rostamizadeh K, Parsa M, Dalali N, Ahmadi N. Preparation and characterization of nanostructured lipid carriers as drug delivery system: Influence of liquid lipid types on loading and cytotoxicity. *Chem Phys Lipids*. 2018;216:65–72. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2018.09.007>
2. Shamsuddin NAM, Zulfakar MH. Nanostructured Lipid Carriers for the Delivery of Natural Bioactive Compounds. *Curr Drug Deliv*. 2023;20(2):127-143. <http://dx.doi.org/10.2174/1567201819666220324094234>.
3. Moraes JP de, et al Sonophoresis with nanostructured lipid carrier gel containing quercetin for muscle injury treatment in rats. *MLTJ*. 2025;15(1):113-120. <http://dx.doi.org/10.32098/mltj.01.2025.13>
4. Pivetta TP, et al. Topical formulation of quercetin encapsulated in natural lipid nanocarriers: Evaluation of biological properties and phototoxic effect. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2019; 53, 101148. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101148>
5. Alharbi HOA, Alshebremi M, Babiker AY, Rahmani AH. The role of quercetin, a flavonoid in the management of pathogenesis through regulation of oxidative stress, inflammation, and biological activities. *Biomolecules*. 2025;15(151):1-56 <https://doi.org/10.3390/biom15010151>
6. Sousa Filho LF, Santos MMB, Menezes P dos P, Lima BS, Araújo AAS, Oliveira ED. A novel quercetin/ β -cyclodextrin transdermal gel, combined or not with therapeutic ultrasound, reduces oxidative stress after skeletal muscle injury. *RSC Adv*. 2021;11:27837–27844. <https://doi.org/10.1039/D1RA04708F>
7. Izadifar Z, Babyn P, Chapman D. Mechanical and biological effects of ultrasound: a review of present knowledge. *Ultrasound Med Biol*. 2017;43(6):1085–1104. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2017.01.023>
8. Hauck M, et al. Intensity-dependent effect of pulsed and continuous therapeutic ultrasound on endothelial function: A randomised crossover clinical trial. *Int J Ther Rehabil*. 2019; 26(12):1-12. <https://doi.org/10.12968/ijtr.2018.0049>
9. Hauck M, et al. Comparison of the effects of 1 MHz and 3 MHz therapeutic ultrasound on endothelium-dependent vasodilation of humans: a randomised clinical trial. *Physiotherapy (United Kingdom)*. 2019;105(1):120–125. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2017.08.010>
10. Signori LU, et al. Effects of therapeutic ultrasound on endothelial function of patients with type 2 diabetes mellitus randomized clinical trial. *Brazilian J Med Biol Res*. 2023; 56, 1–8. <https://doi.org/10.1590/1414-431X2023e12576>
11. Martins CN, et al. Effects of cryotherapy combined with therapeutic ultrasound on oxidative stress and tissue damage after musculoskeletal contusion in rats. *Physiotherapy (United Kingdom)*. 2016;102(4):377-383. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2015.10.013>
12. Belk JW, Kraeutler MJ, Houck DA, Goodrich JA, Dragoo JL, McCarty EC. Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Sports Med*. 2021;49(1): 249–260. <https://doi.org/10.1177/0363546520909397>
13. Cruz JM, et al. Effects of different therapeutic ultrasound waveforms on endothelial function in healthy volunteers: a randomized clinical trial. *Ultrasound Med Biol*. 2016;42(2):471–480. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301562915005888>
14. Marathe D, Bhuvanashree VS, Mehta CH, Ashwini T, Nayak UY. Low-Frequency Sonophoresis: A Promising Strategy for Enhanced Transdermal Delivery. *Adv Pharmacol Pharm Sci*. 2024;5:1247450. <https://doi.org/10.1155/2024/1247450>
15. Azagury A, Khoury L, Enden G, Kost J. Ultrasound mediated transdermal drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014;72:127–143. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2014.01.007>
16. Seah BCQ, Teo BM. Recent advances in ultrasound-based transdermal drug delivery. *Int J Nanomedicine*. 2018;13:7749–7763. <http://dx.doi.org/10.2147/IJN.S174759>
17. Park D, Park H, Seo J, Lee S. Sonophoresis in transdermal drug deliveries. *Ultrasonics*. 2014;54(1):56–65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultras.2013.07.007>
18. Moraes JP de, et al. Development and stability of a nanostructured lipid carrier loaded with quercetin incorporated in a gel for transdermal use. *Discip Sci - Ciências Nat e Tecnológicas*. 2021;22(3),113–134. <https://doi.org/10.37779/nt.v22i3.4108>
19. Czajkowska-Kośnik A, Szekealska M, Winnicka K. Nanostructured lipid carriers: A potential use for skin drug delivery systems. *Pharmacol Reports*. 2019; 71(1):156–166. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2018.10.008>
20. Chowdhury SM, Abou-Elkacem L, Lee T, Dahl J, Lut AM. Ultrasound and microbubble mediated therapeutic delivery: Underlying mechanisms and future outlook. *J Control Release*. 2020; 10(326):75–90. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.06.008>
21. Yusof NSM, Babgi B, Alghamdi Y, Aksu M, Madhavan J, Ashokkumar M. Physical and chemical effects of acoustic cavitation in selected ultrasonic cleaning applications. *Ultrason Sonochem*. 2016;29:568–576. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultsonch.2015.06.013>
22. Khosa A, Reddi S, Saha RN. Nanostructured lipid carriers for site-specific drug delivery. *Biomed Pharmacother*. 2018;103:598–613. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.055>
23. Lesjak M, Beara I, Simin N, Pintać D, Majkić T, Bekvalac K, Orčić D, Mimica-Dukić N. Antioxidant and anti-inflammatory activities of quercetin and its derivatives. *Journal of Functional Foods*. 2018;40:68-75. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.10.047>
24. Sirsi SR, Borden MA. State-of-the-art materials for ultrasound-triggered drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014;72:3–14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2013.12.010>
25. Kooiman K, et al. Ultrasound-Responsive Cavitation Nuclei for Therapy and Drug Delivery. *Ultrasound Med Biol*. 2020;46(6):1296–1325. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2020.01.002>

Como citar este artigo: Moraes, J.P., Signori, L.U., Puntel, G.O., Rambo, B.V.C., Mussoi, T.D., Franco, C., Rech, V.C. (2025). Ultrassom terapêutico altera as propriedades físico-químicas de carreadores lipídicos nanoestruturados. *O Mundo Da Saúde*, 49. <https://doi.org/10.15343/0104-7809.202549e17162025P>. *Mundo Saúde*. 2025,49:e17162025.