



**UNIVERSIDADE DA INTEGRAÇÃO INTERNACIONAL
DA LUSOFONIA AFRO-BRASILEIRA
INSTITUTO DE ENGENHARIAS E DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENERGIA E AMBIENTE**

ANTONIO ÁTILA MENEZES FERREIRA

**MODELAGEM COMPUTACIONAL DA TRANSFERÊNCIA DE MASSA DE
NANOPARTÍCULAS EM MEIOS FISIOLÓGICOS OCULARES SOB AÇÃO DE
ULTRASSOM**

**REDENÇÃO – CE
2025**

Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Sistema de Bibliotecas da UNILAB
Catalogação de Publicação na Fonte.

Ferreira, Antonio Átila Menezes.

F383m

Modelagem computacional da transferência de massa de nanopartículas em meios fisiológicos oculares sob ação de ultrassom / Antonio Átila Menezes Ferreira. - Redenção, 2026.
86f: il.

Dissertação - Curso de Mestrado Acadêmico Em Energia e Ambiente, Programa de Pós-graduação em Energia e Ambiente, Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, Redenção, 2026.

Orientador: Prof. Dr. John Hebert da Silva Felix.

Coorientador: Prof^a Dr^a Maria Cristiane Martins de Souza.

1. Ultrassom. 2. Simulação computacional. 3. Nanopartículas.
4. Meios oculares. I. Título

CE/UF/BSCA

CDD 616.07543

ANTONIO ÁTILA MENEZES FERREIRA

**MODELAGEM COMPUTACIONAL DA TRANSFERÊNCIA DE MASSA DE
NANOPARTÍCULAS EM MEIOS FISIOLÓGICOS OCULARES SOB AÇÃO DE
ULTRASSOM**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Energia e Ambiente (PGEA), da Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (UNILAB), como requisito final para a obtenção do título de Mestre em Energia e Ambiente.

Linha de pesquisa 1: Processos Sustentáveis, Inovação e Difusão Tecnológica. **Subárea:** Ótica, Instrumentação e Computação para Energia.

Orientador: Prof. Dr. John Hebert da Silva Felix

Co-orientadora: Prof^a Dr^a Maria Cristiane Martins de Souza

REDENÇÃO – CE

2025

ANTONIO ÁTILA MENEZES FERREIRA

**MODELAGEM COMPUTACIONAL DA TRANSFERÊNCIA DE MASSA DE
NANOPARTÍCULAS EM MEIOS FISIOLÓGICOS OCULARES SOB AÇÃO DE
ULTRASSOM**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Energia e Ambiente (PGEA), da Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (UNILAB), como requisito final para a obtenção do título de Mestre em Energia e Ambiente.

Aprovado em: 27 / 11 / 2025

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. John Hebert da Silva Felix (Orientador)
Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (UNILAB)

Prof. Dr. José Cleiton Sousa dos Santos
Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (UNILAB)

Prof. Dr. Antonio Alisson Pessoa Guimarães
Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (UNILAB)

Prof. Dr. Pierre Basílio Almeida Fchine
Universidade Federal do Ceará (UFC)

REDENÇÃO – CE

2025

RESUMO

As doenças oculares representam desafio global agravado pelas limitações dos métodos convencionais de administração de fármacos, que enfrentam biodisponibilidade inferior a 5% devido às complexas barreiras anatômicas e fisiológicas do olho. A nanotecnologia emergiu como estratégia promissora, e o ultrassom terapêutico como modalidade não-invasiva para amplificar penetração tecidual e dissolução controlada de nanocarreadores. Este trabalho desenvolveu framework computacional multifísico integrando cinética de dissolução com dependência térmica, transporte browniano tridimensional, efeitos acústicos (forças de radiação, streaming, cavitação), termodinâmica de aquecimento e eletroquímica de dupla camada para investigação sistemática de nanopartículas biocompatíveis em meios oculares. O espaço paramétrico abrangeu 800 configurações combinando dez materiais (β -TCP, CaO, CaCO₃, ZnO, Au, Pt, SiO₂, TiO₂, PEG, PEO), cinco meios fisiológicos (água, salina, humor aquoso, humor aquoso glaucomatoso, humor vítreo), dois tamanhos de partícula (5 nm e 50 nm), quatro intensidades acústicas (0,0-1,0 W/cm²) e duas janelas temporais (10 s e 60 s). Os resultados revelaram dissolução rápida e uniforme para β -TCP (66-78% em 60 s, 1,0 W/cm²) independente do meio, alta estabilidade de ZnO (<1%), e mobilidade significativa de materiais inertes confirmando separação entre efeitos físicos e químicos do ultrassom. A amplificação da dissolução escalou linearmente com intensidade acústica enquanto elevações térmicas permaneceram 35× inferiores ao limite de segurança ($\Delta T < 30$ mK) e variações de pH desprezíveis ($\Delta pH < 0,04$). A validação de cinética de primeira ordem, comportamento difusivo e escalamento de forças acústicas demonstrou consistência com teorias estabelecidas. O framework desenvolvido estabelece base metodológica para design racional de sistemas de entrega oftálmica mediados por ultrassom, identificando janelas terapêuticas seguras e materiais com perfis de dissolução/transporte adequados para segmentos anterior e posterior do olho.

Palavras-chaves: Ultrassom; Nanopartículas; Simulação Computacional; Dissolução; Transporte Browniano; Meios Oculares.

ABSTRACT

Ocular diseases represent a global challenge exacerbated by limitations of conventional drug administration methods, which face bioavailability below 5% due to complex anatomical and physiological barriers of the eye. Nanotechnology has emerged as a promising strategy, and therapeutic ultrasound as a non-invasive modality to enhance tissue penetration and controlled dissolution of nanocarriers. This work developed a multiphysics computational framework integrating dissolution kinetics with thermal dependence, three-dimensional Brownian transport, acoustic effects (radiation forces, streaming, cavitation), heating thermodynamics, and double-layer electrochemistry for systematic investigation of biocompatible nanoparticles in ocular media. The parametric space encompassed 800 configurations combining ten materials (β -TCP, CaO, CaCO₃, ZnO, Au, Pt, SiO₂, TiO₂, PEG, PEO), five physiological media (water, saline, aqueous humor, glaucomatous aqueous humor, vitreous humor), two particle sizes (5 nm and 50 nm), four acoustic intensities (0.0-1.0 W/cm²), and two time windows (10 s and 60 s). Results revealed rapid and uniform dissolution for β -TCP (66-78% at 60 s, 1.0 W/cm²) regardless of medium, high stability of ZnO (<1%), and significant mobility of inert materials confirming separation between physical and chemical effects of ultrasound. Dissolution amplification scaled linearly with acoustic intensity while thermal elevations remained 35 \times below safety limits ($\Delta T < 30$ mK) and pH variations negligible ($\Delta \text{pH} < 0.04$). Validation of first-order kinetics, diffusive behavior, and acoustic force scaling demonstrated consistency with established theories. The developed framework establishes methodological foundation for rational design of ultrasound-mediated ophthalmic delivery systems, identifying safe therapeutic windows and materials with dissolution/transport profiles suitable for anterior and posterior eye segments.

Keywords: Ultrasound; Nanoparticles; Computational Simulation; Dissolution; Brownian Transport; Ocular Media.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma lógico do código.....	53
Figura 2: Evolução temporal completa da dissolução – comparação entre simulações de 10s e 60s para materiais reativos.....	55
Figura 3: Resposta da dissolução à intensidade do ultrassom – comparação entre simulações de 10s e 60s.....	56
Figura 4: Influência do tamanho da partícula na dissolução – comparação entre 5 e 50 nm..	57
Figura 5: Mapa de calor bidimensional – dissolução em função do material e intensidade acústica.....	58
Figura 6: Mapa de calor bidimensional – dissolução em função do material e meio de dispersão para intensidade de 1.0 W/cm ²	59
Figura 7: Fator de aumento percentual induzido por ultrassom em função da intensidade acústica.....	60
Figura 8: Efeitos diferenciados do ultrassom sobre dissolução e transporte para materiais reativos e inertes.....	60
Figura 9: Evolução temporal da temperatura sob diferentes intensidades acústicas.....	62
Figura 10: Mapa de calor sistemático do aquecimento em função de intensidade acústica e meio ocular para duas durações de exposição.....	62
Figura 11: Evolução temporal do deslocamento RMS para materiais reativos sob diferentes intensidades acústicas.....	63
Figura 12: Evolução temporal do deslocamento para materiais inertes mostrando efeitos puramente físicos do ultrassom.....	64
Figura 13: Análise multidimensional do deslocamento quadrático médio como função de múltiplos parâmetros.....	65
Figura 14: Magnitude média da força de radiação acústica em função da intensidade para diferentes meios fisiológicos (partículas de 5 nm, 60 s).....	66
Figura 15: Mapa de calor da força acústica média como função do meio e da intensidade....	67
Figura 16: Ratio entre força acústica e força browniana em função da intensidade.....	67
Figura 17: Força acústica média em função do tamanho de partícula (5 nm vs. 50 nm) para diferentes meios sob intensidade de 1,0 W/cm ²	68
Figura 18: Decomposição das componentes da força acústica (5 nm, 1.0 W/cm ² , 60s).....	69
Figura 19: Linearização cinética para validação do modelo de primeira ordem.....	70
Figura 20: Diagrama de dispersão mostrando correlação entre MSD e variação de pH.....	70

Figura 21: Mapa de calor mostrando dissolução nula para materiais inertes em todos os meios testados.....	71
Figura 22: Mapa de calor confirmando dissolução nula para materiais inertes em todas as intensidades acústicas.....	72
Figura 23: Painel integrado apresentando dissolução por material e meio, aquecimento por intensidade, e variação de pH acumulada.....	73
Figura 24: Painel integrado para materiais inertes mostrando ausência de dissolução e efeitos puramente físicos.....	74

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Espaço paramétrico de simulação.....	45
Tabela 2: Parâmetros físico-químicos dos materiais investigados.....	46
Tabela 3: Propriedades dos meios fisiológicos simulados.....	48
Tabela 4: Dissolução de nanopartículas (5 nm, 60 s, 1,0 W/cm ²) em diferentes meios.....	55
Tabela 5: Aquecimento acústico em meios oculares para diferentes intensidades e tempos..	61

LISTA DE SIGLAS

Materiais

- β -TCP: β -Fosfato Tricálcico
- Au: Ouro
- AuNPs: Nanopartículas de Ouro
- CaCO_3 : Carbonato de Cálcio
- CaO: Óxido de Cálcio
- CaP: Fosfato de Cálcio
- MNPs: Nanopartículas Magnéticas
- NPs: Nanopartículas
- PEG: Polietilenoglicol
- PEO: Óxido de Polietileno
- Pt: Platina
- PtNPs: Nanopartículas de Platina
- SiO_2 : Dióxido de Silício
- TiO_2 : Dióxido de Titânio
- ZnO: Óxido de Zinco

Meios e Estruturas Oculares

- BHR: Barreira Hemato-Retiniana
- EPR: Epitélio Pigmentado da Retina
- HA: Humor Aquoso
- HAG: Humor Aquoso Glaucomatoso
- HV: Humor Vítreo

Técnicas e Parâmetros

- DLVO: Derjaguin-Landau-Verwey-Overbeek
- LSPR: Ressonância Plasmônica de Superfície Localizada
- MI: Índice Mecânico
- MRP: Proteínas de Resistência a Múltiplos Fármacos
- MSD: Deslocamento Quadrático Médio
- P-gp: P-glicoproteína
- RMS: Root Mean Square (Raiz Quadrática Média)

- SPT: Single-Particle Tracking (Rastreamento de Partícula Individual)

Organizações e Normas

- FDA: Food and Drug Administration
- NCRP: National Council on Radiation Protection

LISTA DE SÍMBOLOS

Símbolos Gerais

- c : Velocidade do som (m/s)
- C : Concentração atual (mol/m³)
- C_s : Concentração de saturação (mol/m³)
- d : Distância (m)
- D : Coeficiente de difusão (m²/s)
- e : Carga elementar ($1,602 \times 10^{-19}$ C)
- f : Frequência (Hz ou MHz)
- f_{diss} : Fração dissolvida (adimensional)
- h : Distância entre superfícies (m)
- I : Intensidade acústica (W/cm²)
- m : Massa da partícula (kg)
- M : Massa molar (kg/mol)
- n : Número de mols (mol)
- n_0 : Número de mols inicial (mol)
- N_A : Número de Avogadro ($6,022 \times 10^{23}$ mol⁻¹)
- N_p : Número de partículas (adimensional)
- r : Raio da partícula (m)
- R : Constante universal dos gases (8,314 J/(mol·K))
- $R(t)$: Raio da bolha (m)
- S_p : Área superficial (m²)
- T : Temperatura absoluta (K)
- v : Velocidade (m/s)
- v_{drift} : Velocidade de deriva (m/s)
- v_s : Velocidade de streaming (m/s)
- V_{meio} : Volume do meio (m³)
- V_{part} : Volume da partícula (m³)

Símbolos Gregos

- α : Coeficiente de absorção acústica (Np/m)
- β : Capacidade tamponante (mol/(L·ΔpH))
- γ : Coeficiente de arrasto de Stokes (kg/s)

- Δn : Variação do número de mols (mol)
- ΔpH : Variação de pH (adimensional)
- ΔT : Variação de temperatura (K)
- Δt : Intervalo de tempo (s)
- ϵ_0 : Permissividade do vácuo ($8,854 \times 10^{-12}$ F/m)
- ϵ_r : Permissividade relativa (adimensional)
- η : Viscosidade dinâmica (Pa·s)
- κ : Inverso do comprimento de Debye (m^{-1})
- λ_D : Comprimento de Debye (m)
- μ : Viscosidade dinâmica (Pa·s)
- ξ : Vetor de deslocamentos aleatórios (m)
- ξ_{US} : Fator de intensificação acústica (adimensional)
- ρ : Densidade (kg/m^3)
- ρ_{liq} : Densidade do líquido (kg/m^3)
- ρ_{meio} : Densidade do meio (kg/m^3)
- ρ_p : Densidade da partícula (kg/m^3)
- σ : Tensão superficial (N/m)
- σ_{dest} : Desvio padrão do deslocamento (m)
- ψ_0 : Potencial zeta (V)
- ζ : Potencial zeta (mV)
- ζ_0 : Potencial zeta inicial (mV)

Forças e Energias

- A_0 : Fator pré-exponencial ($mol/(m^2 \cdot s)$)
- A_H : Constante de Hamaker (J)
- C_p : Capacidade calorífica específica ($J/(kg \cdot K)$)
- $C_{p,meio}$: Capacidade calorífica específica do meio ($J/(kg \cdot K)$)
- dn/dt : Taxa de dissolução (mol/s)
- E_a : Energia de ativação (J/mol)
- f_1, f_2 : Coeficientes de contraste acústico (adimensional)
- F : Força acústica total (N)
- F_{DL} : Fator de correção da dupla camada (adimensional)
- F_{elec} : Força eletrostática (N)
- F_{ext} : Força externa (N)

- F_{random} : Força estocástica (N)
- F_{vdw} : Força de van der Waals (N)
- F_x, F_y, F_z : Componentes da força acústica (N)
- FI : Força iônica (mol/m³)
- K : Módulo de compressibilidade (Pa)
- $k(T)$: Constante de taxa de dissolução (mol/(m²·s))
- k_B : Constante de Boltzmann ($1,38 \times 10^{-23}$ J/K)
- K_{sp} : Produto de solubilidade (adimensional)
- P_∞ : Pressão ambiente (Pa)
- $P_g(t)$: Pressão interna do gás (Pa)
- P_{neg} : Pressão rarefacional de pico (MPa)
- Q : Produto iônico (adimensional)
- ΔH_{diss} : Entalpia de dissolução (J/mol)
- ∇p : Gradiente de pressão acústica (Pa/m)
- ∇v : Gradiente de velocidade (s⁻¹)

Coordenadas

- x, y, z : Coordenadas cartesianas (m)
- x_s, y_s, z_s : Posição da fonte sonora (m)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	18
1.1 OBJETIVOS.....	23
1.1.1 Objetivo Geral.....	23
1.1.2 Objetivos Específicos.....	23
1.2 PRODUÇÃO CIENTÍFICA.....	23
1.2.1 Artigos Publicados em Periódicos.....	24
1.2.2 Capítulo de Livro.....	24
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	25
2.1 FUNDAMENTOS E PROPRIEDADES DAS NANOPARTÍCULAS.....	25
2.1.1 Metais Nobres.....	26
2.1.2 Óxidos Metálicos.....	27
2.1.3 Carbonatos e Fosfatos.....	27
2.1.4 Sílica e Polímeros Hidrofílicos.....	28
2.1.5 Segurança biológica e limites fisiológicos.....	28
2.2 PROPULSÃO DE NANOPARTÍCULAS.....	30
2.2.1 Propulsão passiva.....	31
2.2.2 Propulsão ativa.....	32
2.3 MOVIMENTO BROWNIANO E TRANSPORTE DE MASSA.....	34
2.3.1 Transporte de massa, movimento browniano e difusão.....	34
2.3.2 Moduladores do transporte.....	36
2.4 DISSOLUÇÃO DE NANOPARTÍCULAS.....	37
2.4.1 Modelo cinético.....	37
2.4.2 Tratamento da área superficial e da concentração.....	38
2.4.3 Aceleração da dissolução por ultrassom.....	39
2.4.4 Química de dissolução.....	40
2.5 FORÇAS ACÚSTICAS.....	41
3 METODOLOGIA.....	44
3.1 ABORDAGEM COMPUTACIONAL.....	44
3.2 PARÂMETROS GERAIS PARA AS NANOPARTÍCULAS.....	44
3.3 PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS DOS MATERIAIS.....	45
3.4 PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS DOS MEIOS.....	47
3.5 IMPLEMENTAÇÃO DO MODELO DE DISSOLUÇÃO.....	48

3.5.1 Estrutura de integração temporal.....	48
3.5.2 Módulo de cinética e morfologia dinâmica.....	49
3.5.3 Módulo de transporte e difusão browniana.....	49
3.5.4 Módulo acústico.....	50
3.5.5 Módulo térmico.....	50
3.5.6 Módulo eletroquímico e forças DLVO.....	51
3.5.7 Módulo de equilíbrio químico.....	51
3.5.8 Estratégia de amostragem e estrutura de saída.....	52
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	54
4.1 CINÉTICA DE DISSOLUÇÃO DE NANOPARTÍCULAS.....	54
4.2 INFLUÊNCIA DO MEIO FISIOLÓGICO OCULAR.....	57
4.3 AMPLIFICAÇÃO DA DISSOLUÇÃO POR ULTRASSOM.....	59
4.4 AQUECIMENTO ACÚSTICO E SEGURANÇA TÉRMICA.....	60
4.5 DINÂMICA DE TRANSPORTE E MOBILIDADE DE PARTÍCULAS.....	62
4.6 FORÇAS ACÚSTICA E REGIME DE TRANSPORTE.....	65
4.7 VALIDAÇÃO CINÉTICA E CORRELAÇÕES MULTIVARIADAS.....	69
4.8 MATERIAIS INERTES: CONTROLE NEGATIVO.....	70
4.9 SÍNTESE INTEGRADA E IMPLICAÇÕES.....	72
5 DESAFIOS E LIMITAÇÕES.....	75
6 PERSPECTIVAS E TRABALHOS FUTUROS.....	76
7 CONCLUSÃO.....	77
REFERÊNCIAS.....	79

1 INTRODUÇÃO

As doenças oculares representam um desafio significativo para a saúde pública global, afetando milhões de pessoas e, em muitos casos, levando à cegueira irreversível que compromete severamente a qualidade de vida dos pacientes (Bachu et al., 2018). Os métodos convencionais de administração de fármacos ao olho, como colírios tópicos e injeções intravítreas, enfrentam limitações substanciais devido às complexas barreiras anatômicas e fisiológicas oculares, resultando em biodisponibilidade inferior a 5% para a maioria dos compostos terapêuticos (Gaudana et al., 2010). Neste contexto, a nanotecnologia emergiu como uma estratégia revolucionária para superar essas limitações, oferecendo sistemas de entrega de fármacos com capacidade de penetração tecidual aprimorada, liberação controlada e direcionamento específico (Bachu et al., 2018).

Entre os nanomateriais investigados para aplicações oftálmicas, óxidos inorgânicos como óxido de cálcio (CaO), óxido de zinco (ZnO), dióxido de titânio (TiO₂) e dióxido de silício (SiO₂) têm demonstrado propriedades únicas para entrega de fármacos. O CaO e o ZnO, classificados como óxidos reativos, exibem dissolução dependente de pH que resulta na liberação de íons Ca²⁺ e Zn²⁺, os quais possuem funções fisiológicas relevantes na homeostase celular e regeneração tecidual (Chapy et al., 2016). O TiO₂, tradicionalmente conhecido por suas propriedades fotocatalíticas e semicondutoras, tem sido explorado como carreador de fármacos devido à sua estabilidade química, biocompatibilidade e facilidade de funcionalização superficial (Haghighi et al., 2023). O dióxido de silício (SiO₂) destaca-se como material nanoparticulado devido à sua excelente biocompatibilidade, baixa toxicidade e estabilidade química em meio fisiológico, além de permitir funcionalização superficial versátil para conjugação de biomoléculas e ajuste de propriedades de superfície (Huang et al., 2022). Adicionalmente, nanopartículas de SiO₂ apresentam biodegradabilidade controlada, sendo metabolizadas em ácido silícico solúvel e eliminadas pelos rins, o que minimiza riscos de acúmulo tecidual e toxicidade crônica (Manzano; Vallet-Regí, 2020).

O olho é um órgão altamente especializado com arquitetura anatômica e fisiológica complexa que impõe múltiplas barreiras à penetração e biodisponibilidade de agentes terapêuticos (Del Amo et al., 2022). Para o segmento anterior (córnea, conjuntiva, câmara anterior, íris e cristalino), as principais barreiras incluem: (i) a rápida remoção de colírios pela produção lacrimal (turnover de 16% por minuto) e reflexo de piscar, resultando em tempo de residência de apenas 1-2 minutos na superfície ocular (Patton, 1975); (ii) a barreira epitelial

corneal composta por 5-7 camadas de células com junções apertadas que restringem a passagem de moléculas hidrofílicas com peso molecular superior a 500 Da (Mun et al., 2014); e (iii) a drenagem nasolacrimal que desvia aproximadamente 80% do fármaco administrado topicamente para a circulação sistêmica, aumentando o risco de efeitos adversos e reduzindo a eficácia terapêutica local (Del Amo et al., 2022).

Para o segmento posterior (humor vítreo, retina, coróide e nervo óptico), as barreiras são ainda mais desafiadoras. A barreira hemato-retiniana (BHR), análoga à barreira hematoencefálica, é constituída por duas componentes: (i) a BHR externa, formada pelas junções apertadas entre células do epitélio pigmentado da retina (EPR); e (ii) a BHR interna, formada pelas junções entre células endoteliais dos capilares retinianos, ambas expressando transportadores de efluxo como P-glicoproteína (P-gp) e proteínas de resistência a múltiplos fármacos (MRP) que ativamente expulsam xenobióticos (Chapy et al., 2016). Conseqüentemente, a administração sistêmica de fármacos requer doses extremamente elevadas para alcançar concentrações terapêuticas no segmento posterior, resultando em toxicidade sistêmica inaceitável (Ranganath et al., 2020). Alternativamente, injeções intravítreas diretas, embora eficazes, são invasivas, associadas a riscos de endoftalmite (Ong et al., 2023), descolamento de retina e hemorragia vítrea (Brown *et al.*, 2021), além de exigirem administrações frequentes que comprometem a adesão do paciente e a qualidade de vida (Meng et al., 2019).

Além das barreiras físicas, a matriz extracelular do humor vítreo representa um obstáculo adicional à difusão de nanopartículas. O vítreo é um hidrogel viscoelástico composto por ~99% de água (Angi et al., 2012), mas estruturado por uma rede tridimensional de fibrilas de colágeno tipo II (Angi et al., 2012), entrelaçadas com proteoglicanos de ácido hialurônico (peso molecular 1-4 MDa), criando um tamanho de poro efetivo de aproximadamente 50-100 nm (Penkova et al., 2020). Essa malha limita a mobilidade de nanopartículas maiores que 20 nm e gera viscosidade dinâmica elevada (0,5-2,0 Pa·s), retardando a difusão passiva e segregando espacialmente os carreadores de fármacos de seus alvos terapêuticos na retina (Penkova et al., 2020). Adicionalmente, a degradação enzimática por hialuronidases e collagenases endógenas, além da renovação fisiológica do vítreo (taxa de turnover de 1-2% ao dia em humanos), contribuem para a depuração prematura de nanoformulações e redução da janela terapêutica (Huang et al., 2018).

A carga superficial e propriedades físico-químicas das nanopartículas também influenciam criticamente sua interação com tecidos oculares. Nanopartículas catiônicas, embora apresentem maior adesão eletrostática às superfícies oculares negativamente carregadas (mucina, glicocálice), podem induzir citotoxicidade por interação excessiva com membranas celulares e desestabilização de bicamadas lipídicas, por outro lado, nanopartículas neutras ou aniônicas exibem menor toxicidade, mas apresentam clearance acelerado devido à reduzida bioadesão, o que torna o equilíbrio entre mucoadesão, penetração tecidual e biocompatibilidade um desafio fundamental no design racional de nanocarreadores oftalmológicos (Ouellette et al., 2018).

Nesse sentido, o ultrassom terapêutico emergiu como uma modalidade promissora e não-invasiva para superar as barreiras oculares e potencializar a entrega de nanopartículas aos tecidos intraoculares, ao contrário de métodos físicos alternativos como iontoforese que requer aplicação de corrente elétrica e pode causar desconforto, ou microagulhas que envolvem ruptura tecidual controlada, o ultrassom opera por mecanismos puramente mecânicos e térmicos que modulam reversivelmente a permeabilidade de barreiras biológicas sem comprometer permanentemente a integridade da sua estrutura (Kashkooli et al., 2023). Os efeitos bioativos do ultrassom decorrem de dois fenômenos físicos principais: cavitação acústica e streaming acústico, que são correntes de fluido induzidas por gradientes de pressão acústica (Azagury, 2014).

A cavitação acústica ocorre quando microbolhas de gás dissolvido nos fluidos biológicos são submetidas a ciclos alternados de compressão e rarefação durante a passagem de ondas ultrassônicas, descrito matematicamente pela equação de Rayleigh-Plesset que governa a dinâmica radial de bolhas esféricas em meio líquido (Plesset, 1949). O streaming acústico refere-se ao movimento de massa unidirecional de fluido induzido pela atenuação e absorção de momentum das ondas ultrassônicas durante sua propagação através de meios viscosos (Kashkooli et al., 2023).

Além dos efeitos mecânicos, o ultrassom induz aquecimento acústico localizado proporcional ao coeficiente de absorção do tecido e à intensidade acústica (Kashkooli et al., 2023). Elevações de temperatura da ordem de 2-5°C são suficientes para: (i) aumentar a fluidez de membranas lipídicas por transição de fase gel-líquido cristalino, facilitando endocitose e transporte transcelular de nanopartículas (Kashkooli et al., 2023); (ii) acelerar cinéticas de dissolução química de nanopartículas reativas (CaO, ZnO, CaCO₃) via relação de

Arrhenius, onde aumentos modestos de temperatura resultam em incrementos exponenciais na constante de taxa (Libretexts, 2024); e (iii) reduzir a viscosidade de fluidos vítreos conforme a lei de Arrhenius para viscosidade, melhorando a mobilidade difusiva de nanocarreadores (Penkova et al., 2020).

Apesar dos avanços significativos na nanotecnologia oftálmica e das evidências crescentes sobre os benefícios do ultrassom para entrega de fármacos, persiste uma lacuna crítica de conhecimento sobre como diferentes classes de nanomateriais — com mecanismos de dissolução e propriedades físico-químicas distintas — respondem à estimulação acústica em ambientes fisiológicos oculares específicos (Kashkooli et al., 2023). Estudos anteriores focaram predominantemente em nanopartículas poliméricas ou lipídicas, com investigações limitadas de materiais inorgânicos e metálicos (Kagkellaris; Panayiotakopoulos; Georgakopoulos, 2022), e raramente consideraram o efeito simultâneo de múltiplos parâmetros (tamanho de partícula, temperatura, pH, intensidade de ultrassom) em meios que mimetizam realisticamente o humor vítreo ou fluido salino intraocular (Kashkooli et al., 2023). Este trabalho utiliza modelagem computacional *in silico* de sistemas oculares humanos — especificamente, meios representativos do humor vítreo e humor aquoso — em contraste com abordagens puramente experimentais, cuja alta variabilidade inter-laboratorial e custos proibitivos limitam a exploração sistemática de espaços paramétricos extensos.

Diante disso, o problema de pesquisa que motiva este trabalho pode ser formulado com base nos seguintes questionamentos principais: Como o ultrassom influencia a dissolução e mobilidade de nanopartículas em meios fisiológicos? De que forma o tamanho das nanopartículas afeta seu movimento e estabilidade com estímulo ultrassônico? O ultrassom pode ser usado com segurança para modular o comportamento de nanopartículas em ambiente ocular? A resposta a essas questões é fundamental para a criação de novas nanoformulações oftálmicas ativadas por ultrassom.

A hipótese central desta pesquisa é que a simulação computacional multifísica e multiquímica, incorporando modelos validados de ultrassom, termodinâmica, movimento Browniano, pode elucidar padrões quantitativos de dissolução específicos para cada classe de nanomateriais e identificar condições ótimas de entrega mediada por ultrassom. Espera-se que materiais com diferentes mecanismos de dissolução — iônico reativo (CaO, ZnO, CaCO₃, β -TCP), e inerte estável (Au, Pt, TiO₂, SiO₂, PEG, PEO) — apresentem sensibilidades distintas

aos parâmetros de entrada, revelando janelas terapêuticas personalizadas e estratégias de modulação que não seriam acessíveis por abordagens experimentais isoladas.

Portanto, para realizar o teste dessa hipótese de maneira mais prática, frente às alternativas exclusivamente experimentais, adotou-se a abordagem computacional/numérica *in silico*. O espaço paramétrico a ser explorado - múltiplos materiais, meios fisiológicos, janelas temporais e faixas contínuas de tamanho, temperatura, pH e intensidade ultrassônica - rapidamente ultrapassa a casa de milhões de cenários, tornando inviável cobri-los exaustivamente em bancada por tempo, custo e impacto ambiental (Kashkooli et al., 2023). Ao contrário, simulações bem estruturadas permitem varrer esse hiper-espaço com recursos modestos e custo reduzido, ao mesmo tempo em que reduzem o uso de animais (Abughalia et al., 2025), aspecto fundamental para a ética em pesquisa biomédica. Importante salientar que as simulações computacionais não envolvem ensaios experimentais com humanos ou animais, tratando-se exclusivamente de modelagem matemática e numérica. Além disso este trabalho constitui etapa inicial investigando cinética de dissolução e transporte, sem modelar penetração tecidual ou captação celular, aspectos que podem ser discutidos em trabalhos futuros.

Simulações fornecem controle causal total, rastreabilidade de parâmetros e capacidade de aprendizado contínuo para refinamento de hipóteses, o que é limitado em ambientes experimentais ruidosos. Além disso, o caráter modular do framework em Python facilita a incorporação futura de novos materiais, geometrias ou fenômenos físicos — como acoplamento com modelos de campo acústico de alta resolução — sem necessidade de recomeçar o desenvolvimento do zero (LAMMPS, 2023). Essa arquitetura aberta e extensível é particularmente valiosa em um campo dinâmico como a nanotecnologia terapêutica, onde novos nanomateriais e mecanismos de ação surgem continuamente. A validação experimental posterior dos resultados computacionais, embora não seja escopo do presente estudo, representa uma próxima etapa natural e desejável para consolidação translacional.

Diante de tudo o que foi exposto, o presente trabalho está estruturado da seguinte forma: o Capítulo 2 apresenta o referencial teórico abordando fundamentos das nanopartículas, mecanismos de propulsão, transporte browniano, dissolução cinética e forças acústicas; o Capítulo 3 descreve a metodologia computacional, incluindo espaço paramétrico, propriedades dos materiais e meios, e implementação dos módulos físico-químicos acoplados; o Capítulo 4 expõe os resultados e discussões sobre cinética de dissolução, influência dos

meios fisiológicos, amplificação por ultrassom, segurança térmica, dinâmica de transporte, forças acústicas e validações; os Capítulos 5 e 6 abordam, respectivamente, os desafios e limitações do estudo e as perspectivas para trabalhos futuros; finalmente, o Capítulo 7 apresenta as conclusões consolidando as principais contribuições e implicações desta investigação para o design racional de sistemas de entrega oftálmica mediados por ultrassom.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Desenvolver e aplicar um sistema de simulação computacional multifísico para investigação sistemática da dissolução, transporte e segurança de nanopartículas em meios fisiológicos oculares sob influência de ultrassom terapêutico.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Implementar modelo matemático acoplado integrando cinética de dissolução com dependência térmica, transporte browniano tridimensional, efeitos acústicos, termodinâmica de aquecimento e eletroquímica de dupla camada;
- Quantificar a influência da intensidade acústica, tamanho de partícula, tipo de material e composição do meio sobre a taxa de dissolução e mobilidade de nanopartículas através de varredura paramétrica sistemática;
- Validar a consistência do modelo através de verificação de cinética de primeira ordem, comportamento difusivo browniano;
- Avaliar a segurança fisiológica dos parâmetros investigados mediante comparação de elevações térmicas e variações de pH.

1.2 PRODUÇÃO CIENTÍFICA

Durante o desenvolvimento desta dissertação, foram produzidos três artigos científicos e um capítulo de livro, todos relacionados à aplicação de nanotecnologia em diferentes áreas, conforme listado a seguir:

1.2.1 Artigos Publicados em Periódicos

- FERREIRA, Antonio Átila Menezes; FELIX, John Hebert da Silva; LIMA, Rita Karolinny Chaves de; SOUZA, Maria Cristiane Martins de; SANTOS, José Cleiton Sousa dos. Advancements and Prospects in Nanorobotic Applications for Ophthalmic

Therapy. **ACS Biomaterials Science & Engineering**, [S. l.], v. 11, n. 2, p. 958-980, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.4c02368>.

- AIRES, Francisco Izaias da Silva; FREITAS, Isabelly Silveira; SANTOS, Kaiany Moreira dos; VIEIRA, Rodrigo da Silva; DARI, Dayana Nascimento; SOUSA JUNIOR, Paulo Gonçalves de; SERAFIM, Leonardo Farias; FERREIRA, Antonio Átila Menezes; SILVA, Carlos Galvão da; SILVA, Éverton Deângelos Lopes da; OLIVEIRA, Lucia Andrea Sindeaux de; CASTRO, Larysse Maria Santiago de; OLIVEIRA, Larissa Araújo; SANTOS, Maria Tayane Barroso dos; FELIX, John Hebert da Silva; SOUSA, Patrick da Silva; SIMÃO NETO, Francisco; SANTOS, José Cleiton Sousa dos. Sugarcane Bagasse as a Renewable Energy Resource: A Bibliometric Analysis of Global Research Trends. **ACS Sustainable Resource Management**, [S. l.], v. 2, n. 8, p. 1551-1561, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1021/acssusresmgt.5c00253>.
- ALVES, Larissa Araújo Oliveira; FELIX, John Hebert da Silva; FERREIRA, Antônio Átila Menezes; SANTOS, Maria Tayane Barroso dos; SILVA, Carlos Galvão da; CASTRO, Larysse Maria Santiago de; SANTOS, José Cleiton Sousa dos. Advances and Applications of Micro- and Mesofluidic Systems. **ACS Omega**, [S. l.], v. 10, n. 13, p. 12817-12836, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsomega.4c10999>.

1.2.2 Capítulo de Livro

- SANTOS, Maria Tayane Barroso dos; FELIX, John Herbert da Silva; SOBRINHO, Cícero Saraiva; OLIVEIRA, Larissa Araújo; SILVA, Carlos Galvão da; CASTRO, Larysse Maria Santiago de; FERREIRA, Antônio Átila Menezes; SANTOS, José Cleiton Sousa dos. Biopolymeric Nanotheranostics in Cancer Therapy. In: **Nanotheranostics**. 1. ed. [S. l.]: CRC Press, 2025. p. 1-25.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 FUNDAMENTOS E PROPRIEDADES DAS NANOPARTÍCULAS

As nanopartículas são estruturas com dimensões entre 1 e 100 nanômetros em pelo menos uma direção espacial, situando-se na interface entre materiais atômicos e macroscópicos, essa escala dimensional confere propriedades físico-químicas únicas que diferem substancialmente das observadas no material *bulk* correspondente (Pozzi *et al.*, 2024). A elevada razão superfície/volume característica dessas estruturas resulta em maior reatividade química, pontos de fusão reduzidos e comportamento quântico mais pronunciado (Yang *et al.*, 2021).

As propriedades fundamentais das nanopartículas incluem efeitos de superfície amplificados, alterações nas características magnéticas, mecânicas e catalíticas, além de comportamento de transporte diferenciado (Sanitá; Carrese; Lamberti, 2020; Stiufiuc; Stiufiuc, 2024). A estabilidade coloidal, governada por interações de van der Waals, repulsão eletrostática e impedimento estérico, determina a dispersibilidade em diferentes meios (Mo *et al.*, 2016). Essas propriedades emergentes viabilizam aplicações em biomedicina (Sanitá; Carrese; Lamberti, 2020; Vasic, Knez, Litbeg, 2024; Soliman *et al.*, 2024), catálise, remediação ambiental (Shirinova *et al.*, 2016), eletrônica e desenvolvimento de materiais avançados (Jeyaraj *et al.*, 2019). A funcionalização superficial permite modular propriedades como hidrofiliabilidade, biocompatibilidade e especificidade de interação, expandindo o potencial de aplicação dessas estruturas em sistemas complexos (Veerapandian; Yun, 2011).

São essas diferentes composições e propriedades funcionais que auxiliam na categorização das NPs. Para uma varredura abrangente das tecnologias aplicáveis ao ambiente oftalmológico, este estudo se concentra nas seguintes classes: Nanopartículas de Metais Nobres (ouro e platina), que são plataformas consolidadas para terapias e diagnósticos ópticos devido à sua inerente biocompatibilidade (Fan; Cheng; Sun, 2020). Óxidos Metálicos (zinco, titânio e cálcio), importantes pela sua capacidade de reatividade interfacial e como fonte de íons bioativos, apesar de alguns, como o óxido de cálcio (CaO), apresentarem desafios de formulação em ambientes fisiológicos específicos (Augustine; Mathew; Sosnik, 2017). Materiais à base de Cálcio (carbonato e fosfatos), essenciais devido à sua biodegradabilidade e mimetização do componente mineral de tecidos biológicos (Rao *et al.*, 2020). Por fim, Sílica e Polímeros Hidrofílicos (PEG e PEO), cruciais para a estabilização, controle de liberação e

formação de revestimentos que superam as barreiras oculares (Sun *et al.*, 2020; Chen *et al.*, 2024).

2.1.1 Metais Nobres

Nanopartículas de metais nobres, especialmente ouro (Au) e platina (Pt), destacam-se na nanomedicina devido as propriedades físico-químicas únicas que permitem aplicações terapêuticas e diagnósticas avançadas (Dreaden *et al.*, 2012). Essas nanopartículas exibem biocompatibilidade excepcional, baixa toxicidade sistêmica e capacidade de funcionalização superficial versátil, tornando-as plataformas ideais para entrega controlada de fármacos e intervenções direcionadas (Sanità; Carrese; Lamberti, 2020).

As nanopartículas de ouro (AuNPs) apresentam propriedades significativas para aplicações biomédicas, principalmente, pelo fenômeno de ressonância plasmônica de superfície localizada (LSPR), onde elétrons de condução oscilam coletivamente em resposta à luz incidente (Wang; Nancollas, 2009; Santamaria *et al.*, 2018). Esta ressonância, tipicamente situada na faixa de 500-550 nm para nanoesferas de 20-50 nm, pode ser modulada precisamente através do controle de tamanho, forma e composição (Erathodiyil; Ying, 2011). Outras propriedades como a razão superfície-volume elevada permite a funcionalização deste material nanoparticulado com biomoléculas terapêuticas como peptídeos, anticorpos, dentre outros, facilitando o reconhecimento de alvos celulares (Sanità; Carrese; Lamberti, 2020; Stiufiuc; Stiufiuc, 2024). Em aplicações oftalmológicas, AuNPs com diâmetros na faixa dos 2 a 20 nm demonstram capacidade de atravessar barreiras biológicas complexas mantendo estabilidade coloidal em meios fisiológicos, característica essencial para transporte em fluidos oculares (Masse *et al.*, 2019).

Nanopartículas de platina (PtNPs) complementam as propriedades das AuNPs através de atividade catalítica intrínseca e capacidade de coordenação com agentes quimioterápicos, a configuração eletrônica da platina possibilita a formação de complexos estáveis com grupos presentes em proteínas e ácidos nucleicos, mediando interações biológicas específicas (Sinitsyna *et al.*, 2018). Além disso, PtNPs com dimensões entre 5 e 15 nm exibem propriedades antioxidantes protegendo células da retina contra estresse oxidativo (Cavalli, 2022). A combinação de estabilidade química, modificabilidade superficial e clearance renal eficiente (para partículas < 5 nm) torna os metais nobres candidatos privilegiados em sistemas de liberação nanométricos para ambientes fisiológicos complexos como o humor vítreo e aquoso (Xu *et al.*, 2017).

2.1.2 Óxidos Metálicos

Óxido de zinco (ZnO) combina propriedades ópticas, antimicrobianas e anticancerígenas com dissolução fortemente dependente de pH, área superficial específica e tamanho de partícula, o que influencia diretamente a taxa de liberação de íons Zn^{2+} e a resposta biológica subsequente (Dey *et al.*, 2025). Em meios ácidos ($pH \lesssim 5$), a dissolução acelera significativamente, fator crítico para formulações que atravessam microambientes distintos como superfícies inflamadas ou compartimentos endossomais (Asif; Amir; Fatma, 2023).

Óxido de cálcio (CaO), apesar de apresentarem boa biocompatibilidade e ser estudado para aplicações em biomateriais, têm uso limitado para liberação ocular devido à sua alcalinidade sendo mais adequado para aplicações biomédicas em regeneração óssea (Anantharaman; Ramalakshmi; George, 2016), agentes antibacterianos (Liang *et al.*, 2022), onde suas propriedades reativas e de liberação de íons cálcio são benéficas para processos de mineralização e cicatrização (Vemuri *et al.*, 2020).

Dióxido de titânio (TiO_2) apresenta resposta fotocatalítica dependente de fase cristalina (anatásio/rutilo), dopagem e área específica, sendo amplamente utilizado em fotocatalise para degradação de poluentes, atividade antimicrobiana e aplicações biomédicas (Wang *et al.*, 2022). A dopagem com nitrogênio e redução assistida por magnésio estabilizam vacâncias de oxigênio, aumentando a fotoatividade na região do visível e melhorando a eficiência em terapia fotodinâmica antibacteriana (Zhao *et al.*, 2024; Hammadi; Al-Maliki; Al-Oubidy, 2019).

2.1.3 Carbonatos e Fosfatos

Carbonato de cálcio ($CaCO_3$) atua como carreador biocompatível e biodegradável com sensibilidade ao pH, dissolvendo-se rapidamente em ambientes ácidos ($pH < 6$) e permitindo liberação controlada de fármacos (Dizaj *et al.*, 2015). A dissolução de $CaCO_3$ em meio ácido gera CO_2 e íons Ca^{2+} , promovendo efeito auto-tamponante e triggered release, com aplicações recentes em teranóstica e tratamento de câncer (Popova *et al.*, 2021; Dizaj *et al.*, 2015).

Fosfato de cálcio (CaP), especificamente o β Fosfato Tricálcio (β -TCP), incluindo hidroxiapatita e fosfato tricálcico, apresentam composição química similar ao componente mineral ósseo, garantindo biocompatibilidade superior e biodegradabilidade fisiológica (Kollenda, 2020). CaP-NPs podem encapsular moléculas orgânicas, ácidos nucleicos e

fármacos anticâncer, com aplicações em entrega gênica, imageamento por ressonância magnética e terapia combinada (Levingstone; Herbaj; Dunne, 2019).

2.1.4 Sílica e Polímeros Hidrofílicos

Nanopartículas de Sílica (SiO_2) apresentam alta área superficial específica e superfície facilmente funcionalizável, possibilitando adsorção e encapsulamento de moléculas hidrofóbicas e hidrofílicas, além da co-entrega de agentes terapêuticos em sistemas responsivos a estímulos (pH, luz, redox) (Karimi *et al.*, 2016).

Polietilenoglicol (PEG) e óxido de polietileno (PEO) são polímeros hidrofílicos biocompatíveis que formam revestimentos "stealth" ao redor de nanopartículas, reduzindo adsorção proteica, opsonização e depuração por macrófagos, prolongando o tempo de circulação plasmática (Harris; Chess, 2003). Em aplicações oculares, hidrogéis de PEG injetáveis ampliam liberação sustentada e melhoram adesão mucoadesiva, aumentando a biodisponibilidade de fármacos (Sabbagh *et al.*, 2025).

2.1.5 Segurança biológica e limites fisiológicos

A aplicação segura de nanopartículas em ambientes fisiológicos, particularmente no tecido ocular, requer conhecimento preciso dos limites de tolerância biológica para parâmetros críticos que governam a viabilidade celular e resposta inflamatória (Murphy *et al.*, 2008). Esta seção estabelece os limiares quantitativos de segurança para pH, concentrações iônicas e temperatura, parâmetros fundamentais para prever biocompatibilidade de sistemas nanométricos reativos.

O pH fisiológico do humor vítreo e aquoso situa-se entre 7,0-7,4, com o fluido lacrimal mantendo pH médio de 7,4 devido à capacidade tamponante de sistemas bicarbonato e fosfato (Wang; Nancollas, 2008). Desvios de pH superiores a $\pm 0,7$ unidades ($\text{pH} < 6,7$ ou $\text{pH} > 8,1$) induzem irritação leve reversível, enquanto exposição a $\text{pH} > 9,0$ por períodos acima de 5 minutos causa dano celular moderado com redução de viabilidade para $\sim 75\%$ (Kotreka; Davis; Adeyeye, 2017). Alcalinização severa ($\text{pH} \geq 11,0$) resulta em necrose tecidual progressiva devido à saponificação de membranas lipídicas e desnaturação proteica, representando risco crítico para materiais que liberam íons OH^- , como CaO (Ahmed; Chaudhuri, 1988). Assim, nanopartículas reativas devem ser formuladas com sistemas tampão ou revestimentos poliméricos que mantenham o pH local entre 7,2-7,8 durante a dissolução, evitando excursões alcalinas que comprometem integridade epitelial da córnea e retina (Singh; Nayak, 2023).

Para o caso de nanopartículas compostas por cálcio, a concentração extracelular fisiológica de Ca^{2+} no humor vítreo é 1,2 mM (0,0012 M), correspondendo ao intervalo plasmático de 1,15-1,30 mmol/L para cálcio ionizado (Kim; Choi, 2007). Elevações moderadas até 2,5 mM são toleradas por mecanismos homeostáticos celulares, mas concentrações superiores a 5 mM desencadeiam sobrecarga mitocondrial de cálcio, levando à ativação de vias apoptóticas com viabilidade celular reduzida para 50% (Khachaturian, 1989). Por causa disso, nanopartículas à base de cálcio (CaO , CaCO_3 , β -TCP) devem ser projetadas para liberação controlada que mantenha Ca^{2+} local abaixo do limiar citotóxico de 5 mM, preferencialmente através de encapsulação lipossomal ou matrizes poliméricas biodegradáveis (Maciulevičius, 2023).

No que se refere as partículas constituídas por zinco, íons Zn^{2+} , liberados por dissolução de ZnO , apresentam concentração fisiológica de 10 μM , com limiar citotóxico estabelecido em 100 μM (0,1 mM) devido à interferência com metaloproteínas e geração de espécies reativas de oxigênio (Kao *et al.*, 2012). Embora ZnO possua atividade antibacteriana desejável mediada por liberação de Zn^{2+} e produção de ROS, concentrações superiores a 500 μM induzem toxicidade severa com disfunção mitocondrial e morte celular (Li, Y *et al.*, 2020).

Fosfatos (PO_4^{3-}), produtos da dissolução de β -TCP, mantêm concentração extracelular fisiológica de aproximadamente 1.0–1.45 mmol/L. Concentrações acima de 1.3 mmol/L estão associadas a disfunção renal progressiva e formação de partículas cristalinas de fosfato de cálcio no lúmen tubular renal. Em contextos agudos, concentrações superiores a 5 mmol/L representam hiperfosfatemia severa com risco de hipocalcemia e precipitação de apatita em tecidos moles (Rubio-Aliaga; Krapf, 2022). Já os metais nobres (Au, Pt) apresentam toxicidade negligenciável em concentrações terapêuticas devido à estabilidade química intrínseca (Murphy *et al.*, 2008; Simpson *et al.*, 2013).

Além do controle químico e iônico, a variação térmica representa outro parâmetro crítico para a segurança em sistemas nanoparticulados aplicados ao olho. Em meios fisiológicos, a temperatura normal situa-se em torno de 36,5 – 37,0 °C, e elevações superiores a 1,5 °C já podem alterar a fluidez das membranas, a taxa metabólica e a estabilidade das proteínas intracelulares (Haar, 2010). Estudos conduzidos pela American Institute of Ultrasound in Medicine e confirmados por análises clínicas em tecidos oculares indicam que exposições térmicas que mantenham o aumento de temperatura abaixo de 1,5 °C acima do

valor basal (isto é, $\Delta T \leq 1,5 \text{ }^\circ\text{C}$) são consideradas seguras e reversíveis, sem indução de dano histológico ou inflamação detectável (Barnett *et al.*, 2000). Já incrementos prolongados acima de $2 \text{ }^\circ\text{C}$ podem comprometer a transparência da córnea e da lente, favorecer a desnaturação proteica e iniciar cascatas inflamatórias locais (Haar *et al.*, 2010). Portanto, em simulações envolvendo ultrassom terapêutico ou reações exotérmicas associadas à dissolução de nanopartículas reativas, deve-se assegurar que o balanço térmico mantenha ΔT inferior a $1 \text{ }^\circ\text{C}$, e pH com limiar conservador de $\pm 0,5$, garantindo margens fisiológicas de segurança e prevenindo disfunções ópticas ou celulares.

Diante disso, sistemas de liberação controlada baseados em revestimentos poliméricos (PEG, PLGA, por exemplo) podem ser pensado como alternativas para auxiliar na redução da toxicidade em 60-85% ao modular cinética de dissolução e manter parâmetros locais dentro de limites fisiológicos (Jan *et al.*, 2023).

2.2 PROPULSÃO DE NANOPARTÍCULAS

A movimentação de nanopartículas em meios aquosos é um fator chave para aplicações que englobam desde a liberação controlada até a remediação ambiental. A propulsão das NPs pode ser influenciada por mecanismos passivos e ativos, sendo os primeiros dominados pela difusão Browniana e interações com gradientes de concentração, campos elétricos e térmicos, enquanto os mecanismos ativos dependem de processos internos ou reações químicas para gerar movimento autônomo (Shrestha; Cruz, 2024). Além disso, NPs revestidas com enzimas ou catalisadores podem utilizar reações químicas para impulsionar seu movimento em meio aquoso, demonstrando um comportamento semelhante ao de micromotores naturais (Patiño *et al.*, 2024). Mecanismos físico-químicos como gradientes térmicos e acústicos também podem gerar propulsão de NPs, sendo o ultrassom um método particularmente eficaz para induzir movimento direcional, dependendo da geometria da partícula e da frequência aplicada (Voß; Wittkowski, 2020).

A compreensão dos mecanismos que governam a propulsão de NPs em diferentes meios é essencial para otimizar sua aplicação prática. Esses conhecimentos possibilitam o aprimoramento da eficiência do transporte de NPs em sistemas complexos, como fluidos biológicos e ambientes porosos, melhorando sua utilização em processos de engenharia e saúde (Xu *et al.*, 2015). Nos próximos subtópicos, serão abordados os principais métodos de propulsão das NPs.

2.2.1 Propulsão passiva

Os mecanismos de propulsão passiva são aqueles em que as NPs se movem em resposta a forças externas naturais, sem necessidade de um motor interno ou consumo de energia química. Entre esses mecanismos, destacam-se a eletroforese, a magnetoforese, a termoforese, a sedimentação gravitacional e a difusoforese, cada um ocorrendo devido a interações específicas com o meio.

A eletroforese é um dos mecanismos fundamentais para a manipulação e separação de NPs em sistemas biológicos e industriais, sendo amplamente utilizada para direcionar seu movimento sob a influência de um campo elétrico aplicado. Esse fenômeno ocorre devido à interação entre a carga superficial das partículas e o campo elétrico, gerando um deslocamento ao longo das linhas de força. O movimento eletroforético das NPs depende de fatores como o potencial zeta (ζ), força iônica do meio e viscosidade da solução, influenciando diretamente seu comportamento em diferentes (Kuo; Lin, 2006).

A magnetoforese é um mecanismo de propulsão no qual as nanopartículas magnéticas (MNPs) são guiadas por campos magnéticos externos. Esse fenômeno ocorre devido à interação entre o momento magnético das partículas e o gradiente do campo aplicado, permitindo seu direcionamento em soluções aquosas sem necessidade de propulsão ativa (Leong *et al.*, 2020).

A termoforese é um fenômeno no qual as NPs se movem em resposta a um gradiente de temperatura em um meio fluido. Esse efeito ocorre devido à assimetria na transferência de momento entre moléculas do fluido e a superfície da nanopartícula, onde moléculas na região mais quente possuem maior energia cinética e exercem um empuxo diferencial sobre a partícula, forçando-a a se mover em direção à região mais fria (Ramachandran; Sobhan; Peterson, 2020).

A sedimentação gravitacional é um mecanismo de propulsão passiva que ocorre devido à diferença de densidade entre as NPs e o meio em que ela está dispersa. Esse fenômeno é regido pela equação de Stokes para esferas em fluido viscoso, onde a velocidade terminal de sedimentação é diretamente proporcional ao diâmetro da partícula e à diferença de densidade entre a NP e o meio, mas inversamente proporcional à viscosidade do fluido (Midelet *et al.*, 2017).

Já a difusoforese é um mecanismo de transporte no qual as NPs se movem devido a gradientes de concentração de solutos no meio circundante. Esse fenômeno ocorre porque a

diferença na interação entre as moléculas do soluto e a superfície da partícula gera uma força resultante que impulsiona as NPs em direção às regiões de menor ou maior concentração do soluto, dependendo da natureza da interação fluido-partícula (Shim, 2022).

Todos esses tipos de propulsão passiva apresentam aplicações variadas. A eletroforese tem papel essencial na separação de biomoléculas, no transporte controlado de NPs em microfluídica e na entrega de fármacos, sendo otimizada por efeitos hidrodinâmicos e eletrocinéticos para maior mobilidade em meios complexos (Nguyen *et al.*, 2021). A magnetoforese, por sua vez, é explorada em biomedicina, principalmente na terapia direcionada, liberação de fármacos, diagnóstico molecular e separação celular, tornando-se um método versátil para manipulação de NPs magnéticas (Remer *et al.*, 2017). A termoforese é amplamente utilizada na separação de biomoléculas e no controle da mobilidade de NPs em sistemas microfluídicos, permitindo aplicações em experimentos com fluidos complexos (Ye; Tong; Fetters, 1998). No caso da sedimentação, seu impacto na estabilidade coloidal das NPs é relevante tanto em sistemas biológicos, onde pode comprometer a biodisponibilidade e eficácia de nanomedicamentos, quanto em aplicações industriais, como tintas e revestimentos, onde a sedimentação pode afetar a qualidade do produto (González; Odriozola; Leone, 2004). Por fim, a difusoforese se destaca na manipulação de partículas em microfluídica, sendo utilizada na separação seletiva de biomoléculas e na concentração de solutos em soluções complexas, promovendo um controle preciso da dinâmica das NPs nesses sistemas (Seo *et al.*, 2020).

2.2.2 Propulsão ativa

A propulsão ativa de nanopartículas refere-se ao fenômeno em que estas são capazes de se movimentar autonomamente em meios fluidos devido a assimetrias químicas ou físicas em sua estrutura (Ma *et al.*, 2016), abrangendo diversos mecanismos que convertem diferentes formas de energia em movimento, proporcionando novas possibilidades de aplicações. Dentre elas destacam-se a propulsão química, autoeletroforese, propulsão interfacial, propulsão por gradiente de luz (fotoforese), propulsão acústica.

Entre essas estratégias, a propulsão química de nanopartículas baseia-se na conversão de energia química em movimento, utilizando reações catalíticas para gerar gradientes de concentração ou bolhas de gás que impulsionam as nanopartículas (NPs). Os sistemas mais comuns são baseados em nanopartículas nobres, como platina e ouro, que catalisam a decomposição do peróxido de hidrogênio (H_2O_2), produzindo oxigênio gasoso, isto é, gerando

bolhas de oxigênio que, ao se desprenderem da superfície da NP promovem um empuxo, movendo-a na direção oposta (Santiago *et al.*, 2018).

Outro mecanismo de propulsão eficiente é a autoeletroforese, baseado na geração de gradientes de potencial elétrico ao longo da superfície das NPs, permitindo sua movimentação em soluções iônicas. Esse fenômeno ocorre quando uma NP catalisa uma reação assimétrica, resultando em um fluxo diferencial de íons que gera um campo elétrico local, impulsionando-a na direção oposta ao fluxo (Turk; Adhikari; Singh, 2024). Nanopartículas parcialmente revestidas de platina ou ouro são frequentemente utilizadas como sistemas modelo para autoeletroforese.

A propulsão interfacial de nanopartículas ocorre devido ao desequilíbrio de tensão superficial em uma interface líquida, resultante de processos como reconfiguração química ou absorção diferencial de moléculas. Esse fenômeno permite que NPs se desloquem sobre superfícies líquidas de maneira controlada e eficiente (Lin *et al.*, 2020). O efeito Marangoni é um dos principais mecanismos que impulsionam essa propulsão. Esse efeito ocorre quando há um gradiente de tensão superficial ao longo da interface líquida, levando a um fluxo direcionado do fluido e, conseqüentemente, ao movimento das nanopartículas. Estudos demonstram que nanopartículas podem ser projetadas para modular esses gradientes, permitindo controle sobre sua trajetória e velocidade (Mohanty *et al.*, 2023).

Já a propulsão por gradiente de luz, também chamada de fotoforese, ocorre quando NPs são impulsionadas por variações de intensidade luminosa, criando um diferencial de temperatura entre os lados iluminados e sombreando a partícula. Esse mecanismo gera um fluxo gasoso ou líquido ao redor da NP, promovendo seu movimento direcional (Porfirev; Dubman, 2020).

Por fim, a propulsão acústica utiliza ondas ultrassônicas para induzir movimento direcional em NPs. As ondas ultrassônicas criam forças acústicas que influenciam a trajetória das nanopartículas por meio de efeitos como radiação acústica e cavitação (Voß; Wittkowski, 2022). Além disso, a utilização de ondas ultrassônicas estacionárias permite a manipulação precisa de nanopartículas, agrupando-as em padrões regulares (Neer; Rasidovic; Volker, 2013).

Todos os tipos de propulsão ativa discutidos apresentam aplicações promissoras em diversas áreas. A propulsão química tem sido amplamente explorada na entrega direcionada de fármacos, aumentando a eficiência terapêutica e reduzindo efeitos colaterais, além de

aplicações na remoção ativa de contaminantes ambientais e na micromanipulação de materiais em soluções aquosas (Santiago *et al.*, 2018).

A autoeletroforese se destaca na manipulação de nanopartículas em fluidos iônicos, sendo aplicada no transporte de fármacos e na remoção de poluentes, com o diferencial de permitir um controle preciso da mobilidade das partículas por meio de gradientes elétricos gerados localmente (Turk; Adhikari; Singh, 2024; Lv *et al.*, 2020).

A propulsão interfacial, impulsionada por gradientes de tensão superficial, tem demonstrado potencial para remoção de contaminantes em superfícies líquidas e na entrega de fármacos em interfaces biológicas, permitindo a organização controlada de partículas em sistemas microfluídicos e nanoestruturados (Lin *et al.*, 2020; Mohanty *et al.*, 2023).

A fotoforese tem se destacado na manipulação de nanopartículas em sistemas microfluídicos e na engenharia de cristais bidimensionais, além de aplicações biomédicas como a entrega direcionada de moléculas terapêuticas e o posicionamento preciso de partículas absorventes de luz em processos nanotecnológicos (Mena-Giraldo *et al.*, 2024).

Por fim, a propulsão acústica surge como uma abordagem inovadora para entrega direcionada de fármacos, aproveitando ondas ultrassônicas para movimentação precisa de nanopartículas em tecidos biológicos, além de ser utilizada em terapias de cavitação ultrassônica para destruição seletiva de células tumorais e em nanotecnologia para manipulação controlada de partículas em meios fluídicos (Yildirim *et al.*, 2016).

2.3 MOVIMENTO BROWNIANO E TRANSPORTE DE MASSA

2.3.1 Transporte de massa, movimento browniano e difusão

O movimento de partículas em um meio fluido é fundamentalmente governada pelo movimento Browniano, resultante das colisões aleatórias com as moléculas do solvente (Schilling, 2014). Tanto o movimento browniano quanto transporte de nanopartículas em meios fisiológicos é governado pela difusão browniana, um processo estocástico resultante das colisões térmicas aleatórias entre as partículas e as moléculas do fluido circundante. O coeficiente de difusão D para uma partícula esférica em regime de baixo número de Reynolds é dado pela relação de Stokes-Einstein (Einstein, 1905):

$$D = \frac{k_B T}{6 \pi \eta r} \quad (1)$$

onde $k_B = 1,38 \cdot 10^{-23} \text{ J/K}$ é a constante de Boltzmann, T é a temperatura absoluta (K), η é a viscosidade dinâmica do meio (Pa.s), e r é o raio da partícula (m). Esta equação estabelece que partículas menores em meios menos viscosos exibem maior mobilidade difusiva.

A evolução temporal da posição de uma partícula browniana pode ser descrita pela equação de Langevin (Langevin 1908):

$$m \frac{dv}{dt} = -\gamma v + F_{ext} + F_{random} \quad (2)$$

onde m é a massa da partícula $\gamma = 6\pi\eta r$ é o coeficiente de arrasto de Stokes, F_{ext} representa forças externas determinísticas (acústicas, eletrostáticas e etc), e F_{random} é a força estocástica que representa colisões térmicas com moléculas do solvente.

Considerando um espaço tridimensional, o deslocamento browniano durante um intervalo de tempo Δt é descrito por um processo estocástico gaussiano com desvio padrão (Langevin, 1908):

$$\sigma_{desl} = \sqrt{2D\Delta t} \quad (3)$$

A posição da partícula evolui segundo:

$$x(t+\Delta t) = x(t) + v_{drift}\Delta t + \xi \quad (4)$$

onde v_{drift} é a velocidade de deriva induzida por forças externas (acústicas, DLVO), e ξ é um vetor de deslocamentos aleatórios com componentes $\xi_i \sim N(0, \sigma_{desl})$ independentes para $i = x, y, z$.

A partir das trajetórias simuladas, o comportamento difusivo é validado e quantificado através do Deslocamento Quadrático Médio (MSD), que mede o espaço explorado pela partícula ao longo do tempo (Spagnolo; Luin, 2024). O MSD é calculado como:

$$MSD(t) = \langle |r(t)|^2 \rangle = \langle x(t)^2 + y(t)^2 + z(t)^2 \rangle \quad (5)$$

A validação de implementações computacionais do movimento browniano é realizada através da análise do deslocamento quadrático médio (MSD, do inglês mean squared displacement). Para difusão pura tridimensional, a teoria prevê relação linear (Michalet, 2010):

$$MSD(t) = \langle |r(t) - r(0)|^2 \rangle = 6Dt \quad (6)$$

Esta relação fundamental permite verificar a correta implementação da dinâmica browniana: gráficos de MSD versus tempo devem apresentar linearidade com coeficiente angular

6D. Desvios da linearidade indicam presença de forças externas (acústicas, DLVO), confinamento espacial, ou erros numéricos.

Estudos de single-particle tracking (SPT) demonstram que a análise de MSD permanece a abordagem mais amplamente utilizada para extração de coeficientes de difusão experimentais (Michalet, 2010; Ernst; Köhler, 2013). A precisão de 10% no coeficiente de difusão requer trajetórias com aproximadamente 1000 pontos de dados (Ernst; Köhler, 2013).

A aplicação desta metodologia em humor vítreo foi demonstrada por Shafaie *et al.* (2018), que utilizaram análise de MSD para caracterizar difusão de nanopartículas em substitutos de humor vítreo *in vitro*.

2.3.2 Moduladores do transporte

A interação entre nanopartículas e superfícies (ou só entre partículas) em meio aquoso é descrita pela teoria DLVO (Derjaguin-Laudau-Verwey-Overbeek), que combina forças atrativas de van der Waals e forças eletrostáticas repulsivas (Derjaguin; Laudau, 1941); Verwey; Overbeek, 1948).

A força total DLVO é expressa como:

$$F_{DLVO} = F_{vdW} + F_{elec} \quad (7)$$

A componente de van der Waals, atrativa para a partícula de mesma composição, é dada pela aproximação de Derjaguin para esferas (Hunter, 2001):

$$F_{vdW} = -\frac{A_H r}{6 h^2} \quad (8)$$

onde A_H é a constante de Hamaker (J), r é o raio da partícula (m), e h é a distância entre superfícies (m).

A força eletrostática repulsiva, resultante da sobreposição das duplas camadas elétricas, é expressa por (Glueckauf, 1969):

$$F_{elec} = 64 \pi \epsilon_r \epsilon_0 r \left(\frac{k_B T}{e} \right)^2 \gamma^2 \kappa \exp(-\kappa h) \quad (9)$$

onde ϵ_r é a permissividade relativa do meio, $\epsilon_0 = 8,854 \cdot 10^{-12} F/m$ é a permissividade do vácuo, $e = 1,602 \cdot 10^{-19} C$ é a carga elementar, $\kappa = \frac{1}{\lambda_D}$ é o inverso do comprimento de

Debye, e $\gamma = \tanh\left(\frac{e \psi_0}{4 k_B T}\right)$ é o parâmetro de carga superficial, sendo ψ_0 o potencial zeta (V).

O comprimento de Debye caracteriza a extensão da dupla camada elétrica e é dado por:

$$\lambda_D = \sqrt{\frac{\epsilon_r \epsilon_0 k_B T}{2 N_A e^2 F_I}} \quad (10)$$

onde $N_A = 6,022 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$ é o número de Avogadro e F_I é a força iônica do meio (mol/m^3). Em meios de alta força iônica, λ_D é reduzido, resultando em maior blindagem eletrostática e menor alcance das forças repulsivas.

A presença da dupla camada elétrica ao redor de partículas carregadas modula a taxa de dissolução ao criar uma barreira eletrostática para o transporte iônico. A taxa efetiva de dissolução é corrigida por um fator adimensional f_{DL} (Hunter, 2001):

$$\left. \frac{dn}{dt} \right|_{efetiva} = f_{DL} \cdot \left. \frac{dn}{dt} \right|_{base} \quad (11)$$

onde f_{DL} incorpora os efeitos de carga superficial e espessura da dupla camada, com valores típicos entre 0,1 e 1,0 dependendo do potencial zeta e da força iônica do meio.

2.4 DISSOLUÇÃO DE NANOPARTÍCULAS

2.4.1 Modelo cinético

A modelagem da cinética de dissolução é fundamental para descrever a evolução temporal da concentração do soluto no meio. O ponto de partida para a descrição da taxa de transferência reside na equação que se baseia na teoria de filmes e incorpora o conceito de *driving force* para a transferência de massa (Siepmann; Siepmann, 2013). A taxa de dissolução mássica, dn/dt , é diretamente proporcional à área superficial disponível para a dissolução e à diferença entre a concentração de saturação e a concentração atual, podendo ser expressa de acordo com a formulação de Noyes-Whitney/Nernst-Brunner:

$$\frac{dn}{dt} = -k(T) \cdot S_p \cdot \left(1 - \frac{C}{C_s} \right) \quad (12)$$

onde n representa o número de mols do soluto, S_p é a área superficial das partículas (m^2), C é a concentração atual no meio (mol/m^3), e C_s é a solubilidade de saturação do soluto (mol/m^3). O termo $(1 - C/C_s)$ representa a força motriz para a dissolução. A constante de taxa de dissolução, $k(T)$, é uma função da temperatura absoluta T (K) que descreve a dependência cinética do processo, sendo modelada pela equação de Arrhenius:

$$k(T) = A_0 \exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right) \quad (13)$$

onde A_0 é o fator pré-exponencial (mol/(mol².s)), E_a é a energia de ativação (J/mol), que representa a barreira energética que as moléculas precisam superar para dissolver, e $R=8,314 \text{ J/(mol}\cdot\text{K)}$ é a constante universal dos gases (Laidler, 1984).

2.4.2 Tratamento da área superficial e da concentração

A taxa de dissolução é intrinsecamente ligada às propriedades morfológicas do material, especificamente à sua área superficial (Grulke *et al.*, 2019). Assumindo que as partículas no sistema são esféricas e de raio r , a área superficial total é dada pela soma das áreas de todas as partículas:

$$S_p = 4\pi r^2 N_p \quad (14)$$

onde N_p é o número de partículas presentes no sistema em um dado instante (Takano *et al.*, 2009). O número de partículas, por sua vez, está diretamente relacionado à quantidade de mols do soluto, n , e às propriedades das partículas individuais (densidade ρ e volume da partícula V_{part}), sendo calculado por:

$$N_p = \frac{n \cdot M}{\rho \cdot V_{part}} = \frac{3n \cdot M}{4\pi r^3 \rho} \quad (15)$$

onde M é a massa molar do material (kg/mol). É válido notar que tanto o número de partículas quanto a área superficial evoluem ao longo do tempo à medida que a dissolução progride (Badawy; Hussain, 2007). A concentração C no meio é determinada pela razão entre o número de mols do soluto dissolvido e o volume do meio (V_{meio}), expressa por:

$$C(t) = \frac{n_{dissolvido}(t)}{V_{meio}} \quad (16)$$

Por fim, o progresso do processo de dissolução é quantificado pela fração dissolvida f_{diss} , que compara a quantidade de soluto dissolvida no tempo t com a quantidade inicial de mols (n_0), conforme a expressão (Kumar; Khaddour; Gupta, 2010):

$$f_{diss}(t) = \frac{n_0 - n(t)}{n_0} = 1 - \frac{n(t)}{n_0} \quad (17)$$

2.4.3 Aceleração da dissolução por ultrassom

O ultrassom em frequência terapêutica (0,5 – 2MHz) e intensidades moderadas (0,03 – 0,5 W/cm²) (Delaney *et al.*, 2022) pode intensificar significativamente a dissolução de nanopartículas através de múltiplos mecanismos físicos independentes.

A cavitação ocorre quanto microbolhas de gás no fluido oscilam sob o campo acústico, gerando microjatos de alta velocidade e ondas de choque durante o colapso das bolhas, que aumentam o transporte de massa na região interfacial (Mason; Lorimer, 2002). A formação e colapso de microbolhas gasosas em campos acústicos é descrita pela equação de Rayleigh-Plesset (Brennen, 1995):

$$\rho_{liq} \left(R \ddot{R} + \frac{3}{2} \dot{R}^2 \right) = P_g(t) - P_\infty - \frac{2\sigma}{R} - \frac{4\mu \dot{R}}{R} \quad (18)$$

onde $R(t)$ é o raio da bolha, ρ_{liq} é a densidade do líquido, $P_g(t)$ é a pressão interna do gás, P_∞ é a pressão ambiente, σ é a tensão superficial, e μ é a viscosidade dinâmica.

O colapso inercial de bolhas gera condições extremas localizadas. Medições espectroscópicas demonstram temperaturas de até 5100K durante sonoluminescência multibolha (McNamara; Didenko; Suslick, 1999) e pressões superiores a 300 bar (Suslick; Flannigan, 2008). Os microjatos formados durante colapso assimétrico próximo a superfícies sólidas atingem velocidades superiores a 100 m/s, proporcionando impacto mecânico direto sobre nanopartículas (Brujan *et al.*, 2001).

A intensidade de cavitação é quantificada pelo Índice Mecânico (MI), definido pela FDA como (FDA 2023):

$$MI = \frac{P_{neg}}{\sqrt{f}} \quad (19)$$

onde P_{neg} é a pressão rarefacional de pico em MPa e f é a frequência central em MHz.

O streaming acústico produz fluxos convectivos estacionários que reduzem a camada limite de difusão ao redor das partículas, intensificando a renovação do soluto na interface sólido-líquido (Lighthill, 1978). A absorção de momento acústico em meio viscoso gera fluxo estacionário unidirecional, fenômeno conhecido como streaming acústico. A teoria de Eckart (ECKART, 1948), desenvolvida posteriormente por Nyborg (NYBORG, 1958; NYBORG, 1965), prevê velocidades de streaming:

$$v_s = \frac{\alpha I}{2\rho c} \quad (20)$$

onde α é o coeficiente de absorção acústica, I é a intensidade acústica, ρ é a densidade do meio, e c é a velocidade do som.

Já o efeito combinado desses mecanismos pode ser quantificado por um fator de intensificação ξ_{US} (adimensional), que multiplica a taxa de dissolução basal:

$$\left. \frac{dn}{dt} \right|_{US} = \xi_{US} \cdot \left. \frac{dn}{dt} \right|_{base} \quad (21)$$

O fator de intensificação depende da intensidade acústica I_{ac} (W/cm²) e da frequência ultrassônica f (MHz), podendo atingir valores entre 1,5 e 15 para intensidades terapêuticas de 0,03 a 0,5 W/cm² (Mason; Lorimer, 2002). Adicionalmente o aquecimento acústico eleva a temperatura local, acelerando a cinética via relação de Arrhenius (eq. 13), embora para intensidades seguras ($I_{ac} < 0,5$ W/cm²) o aumento térmico seja limitado a $\Delta T < 1 K$, resultando em regime predominantemente mecânico e não térmico (Cobbold, 2007). Estudos documentam correlações empíricas onde a intensificação escala aproximadamente com a raiz quadrada da intensidade e apresenta dependência inversa da frequência (Mason; Lorimer, 2002).

Outra influência do ultrassom no meio é o aquecimento acústico, a absorção de energia gera aquecimento local, governado pela equação de biotransferência de calor de Pennes (Pennes, 1948):

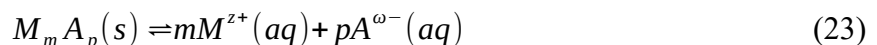
$$\frac{dT}{dt} = v_s = \frac{2\alpha I}{\rho C_p} \quad (22)$$

onde C_p é a capacidade calorífica específica.

2.4.4 Química de dissolução

O mecanismo químico de dissolução varia conforme a natureza do material. Materiais iônicos reativos, como CaO, ZnO, CaCO₃ e β -TCP, reagem por processos de hidrólise e equilíbrio ácido-base, liberando íons metálicos (Ca^{2+} , Zn^{2+}) e espécies aniônicas (CO_3^{2-} , OH^- , PO_4^{3-}) no meio aquoso. A dissolução desses materiais é frequentemente dependente do pH, como CaO e CaCO₃ favorecidos em meios ácidos, enquanto ZnO apresenta caráter anfotérico (Stumm; Morgan, 1996).

A reação de dissolução genérica para um sal inorgânico $M_m A_p$ pode ser representada por:



onde o equilíbrio é governado pelo produto de solubilidade K_{sp} :

$$K_{sp} = [M^{z+}]^m [A^{\omega-}]^p \quad (24)$$

A força motriz termodinâmica para dissolução é expressa pela razão entre o produto iônico atual Q e o K_{sp} . Quando $Q < K_{sp}$, o meio encontra-se subsaturado e a dissolução prossegue; quando $Q \geq K_{sp}$, o equilíbrio é atingido e a dissolução cessa (Stumm; Morgan, 1996).

Para materiais considerados inertes no contexto das escalas temporais estudadas – como Au, Pt, TiO₂, SiO₂, PEG e PEO – a dissolução iônica é negligenciável em condições fisiológicas (pH 6,5 – 7,5 e T = 310 K), e tais materiais foram tratados como $k(T) \approx 0$ nas simulações (House; Hickinbotham, 1992; Zhu et al., 2019).

Alguns materiais reativos geram calor de dissolução (ΔH_{diss}) durante o processo, produzindo uma variação de temperatura local ΔT dada por:

$$\Delta T = \frac{\Delta H_{diss} \cdot \Delta n}{\rho_{meio} \cdot C_{p,meio} \cdot V_{meio}} \quad (25)$$

onde ρ_{meio} é a densidade do meio (kg/m³), $C_{p,meio}$ é a capacidade calorífica específica (J/(kg.K)), e Δn é a quantidade de mols dissolvida (Long et al., 2023). Esse efeito térmico retroalimenta a cinética através da dependência de $k(T)$ com a temperatura (eq. 2), embora seja de magnitude reduzida para nanopartículas em meio diluído (Franke; Ernst; Meyerson, 1987; Tester et al., 1994).

2.5 FORÇAS ACÚSTICAS

As ondas sonoras são perturbações mecânicas que se propagam através de um meio material devido à compressão e rarefação sucessivas das partículas desse meio (Margulies; Schwarz, 1985). Diferente das ondas eletromagnéticas, que podem viajar no vácuo, as ondas acústicas necessitam de um meio material, como gases, líquidos ou sólidos, para se deslocarem. A velocidade com que o som se propaga depende das propriedades físicas do meio, como sua densidade e compressibilidade, sendo definida pela equação fundamental:

$$c = \sqrt{\frac{K}{\rho}} \quad (26)$$

onde c é a velocidade do som, K representa o módulo de compressibilidade do meio e ρ é sua densidade (Ahuja, 1973). Em meios líquidos, como a água ou o humor vítreo, a velocidade do

som é significativamente maior do que no ar devido à maior rigidez do meio e à proximidade das moléculas, o que facilita a transmissão das oscilações mecânicas (Godin, 2011).

A interação entre ondas acústicas e partículas suspensas em fluidos dá origem a forças que podem ser utilizadas para manipular e controlar o movimento dessas partículas. Essas forças, denominadas forças acústicas primárias, emergem devido às diferenças nas propriedades acústicas da partícula e do fluido circundante, resultando em um efeito de radiação acústica que pode atrair ou repelir partículas de regiões específicas do campo sonoro (Qiao; Zhang; Zhang, 2017). Tal capacidade de controle torna as forças acústicas ferramentas essenciais em diversas aplicações científicas e tecnológicas, como a separação seletiva de partículas, a manipulação de células vivas e a levitação acústica (Doinikov, 2001).

A natureza da força acústica que atua sobre uma partícula esférica depende de dois fenômenos fundamentais: a compressibilidade relativa entre a partícula e o fluido e a diferença de densidade entre ambos. Esses efeitos são descritos quantitativamente pelos coeficientes adimensionais f_1 e f_2 , que determinam a intensidade e a direção da força resultante (Winckelmann; Bruus, 2023).

O coeficiente f_1 expressa a razão entre a compressibilidade do fluido e da partícula, sendo definido como:

$$f_1 = 1 - \frac{\rho c^2}{\rho_p c_p^2} \quad (27)$$

onde ρ é a densidade do fluido, ρ_p a densidade da partícula, c a velocidade do som no fluido e c_p a velocidade do som na partícula. O referido coeficiente é responsável por determinar como a pressão acústica afeta a partícula, e sua magnitude indica se a partícula será atraída para regiões de alta ou baixa pressão dentro do campo acústico.

O segundo coeficiente, f_2 , está relacionado às diferenças de densidade entre a partícula e o fluido, sendo expresso por:

$$f_2 = \frac{2(\rho_p - \rho)}{2\rho_p + \rho} \quad (28)$$

Com um pouco mais de detalhes, o termo f_2 influencia a interação da partícula com o gradiente de velocidade acústica. Dependendo da relação entre ρ e ρ_p , esse coeficiente pode assumir valores positivos ou negativos, determinando se a partícula será empurrada para regiões de maior ou menor velocidade do fluido oscilante (Mo *et al.*, 2020).

A força acústica total exercida sobre uma partícula pode então ser descrita pela seguinte expressão:

$$F = \left| \frac{4\pi r^3}{3} \left(\frac{1}{2} f_1 \cdot \nabla p - \rho f_2 \cdot \nabla v \right) \right| \quad (29)$$

Nesta equação, os termos ∇p e ∇v representam, respectivamente, o gradiente de pressão acústica e o gradiente da velocidade do fluido induzido pela onda sonora. A força resultante depende diretamente do raio r da partícula, indicando que partículas maiores experimentam forças acústicas mais intensas, o que influencia a eficiência de manipulação em experimentos que envolvem misturas de partículas de diferentes tamanhos (Bruus, 2014).

Além da intensidade da força, a direção também desempenha um papel importante na dinâmica da partícula. A força acústica pode ser decomposta em componentes nas três direções do espaço cartesiano, sendo expressa da seguinte maneira:

$$F_x = F \frac{x - x_s}{d} \quad (30)$$

$$F_y = F \frac{y - y_s}{d} \quad (31)$$

$$F_z = F \frac{z - z_s}{d} \quad (32)$$

onde (x_s, y_s, z_s) representa a posição da fonte sonora, (x, y, z) é a posição da partícula distância entre ambos. Essas expressões mostram que a força atua na direção radial a partir da fonte de emissão acústica (Doinikov; Fankhauser; Dual, 2021). Se a relação entre os coeficientes f_1 e f_2 favorecer o deslocamento da partícula para regiões de alta pressão, ela será empurrada para pontos de compressão máxima da onda sonora. Caso contrário, será atraída para regiões de rarefação.

3 METODOLOGIA

3.1 ABORDAGEM COMPUTACIONAL

O presente trabalho emprega simulação computacional multi-física para investigar o comportamento de nanopartículas biocompatíveis em meios oculares sob ação de ultrassom terapêutico. A metodologia integra cinco módulos físico-químicos acoplados: (i) cinética de dissolução com dependência de temperatura e saturação, (ii) transporte Browniano tridimensional, (iii) efeitos acústicos incluindo forças de radiação primária, streaming e cavitação transiente, (iv) termodinâmica de aquecimento por absorção acústica, e (v) eletroquímica de dupla camada com potencial zeta dinâmico.

A implementação foi desenvolvida em linguagem Python (versão 3.10+) de forma modular, permitindo adição incremental de fenômenos físicos sem necessidade de reescrita do código base. O passo de tempo foi fixado em $\Delta t = 10^{-5}$ s (10 microssegundos) para garantir estabilidade numérica do algoritmo de integração explícita e resolução adequada de processos difusivos em escala nanométrica. A escolha deste passo foi baseada no critério de Courant-Friedrichs-Lewy para difusão Browniana, garantindo que o deslocamento médio por passo seja inferior à dimensão característica da partícula (Choe; Kim, 2000).

3.2 PARÂMETROS GERAIS PARA AS NANOPARTÍCULAS

O espaço paramétrico foi definido para cobrir sistematicamente as principais variáveis que governam a dissolução e transporte de nanopartículas em aplicações oftalmológicas. As simulações foram organizadas em varredura fatorial completa abrangendo as seguintes dimensões: Tipo de material, raio da partícula, meio de dispersão, intensidade acústica, tempo de simulação.

Foram selecionados 10 materiais representativos divididos em duas classes funcionais: (a) materiais reativos com dissolução mensurável em pH fisiológico (β -fosfato tricálcico β -TCP, óxido de cálcio CaO, carbonato de cálcio CaCO_3 , e óxido de zinco ZnO), e (b) materiais inertes estáveis em meios biológicos (ouro Au, platina Pt, dióxido de silício SiO_2 , dióxido de titânio TiO_2 , polietilenoglicol PEG, e óxido de polietileno PEO). Esta seleção permite discriminação entre efeitos químicos (dissolução) e físicos (transporte acústico) do ultrassom.

Dois raios iniciais foram investigados: 5 nanômetros e 50 nanômetros, correspondendo a razão de área superficial específica de 10:1. Esta escolha permite avaliar dependência geométrica da cinética de dissolução controlada por reação superficial.

Cinco meios fisiológicos oculares foram simulados com propriedades químicas distintas: (i) água como referência, (ii) humor aquoso normal (HA), (iii) humor aquoso de pacientes com glaucoma (HAG), (iv) humor vítreo (HV), e (v) solução salina fisiológica (NaCl 0,9%). As viscosidades dinâmicas variaram de 0,001 Pa·s (água) a ~0,1 Pa·s (vítreo), representando faixa fisiológica relevante.

Quatro níveis de intensidade foram testados: 0,0 W/cm² (controle sem ultrassom), 0,3 W/cm², 0,5 W/cm² e 1,0 W/cm². Esta faixa cobre aplicações diagnósticas de baixa potência até terapêuticas moderadas, permanecendo abaixo dos limiares de cavitação inercial violenta e dano térmico em tecidos oculares.

Duas janelas temporais foram empregadas: 10 segundos para caracterização de processos iniciais e transitórios, e 60 segundos para avaliação de tendências de longo prazo e aproximação ao equilíbrio químico. A frequência acústica foi mantida constante em 1,0 MHz, típica de aplicações oftalmológicas.

A combinação fatorial completa destes parâmetros resultou em 800 simulações independentes (10 materiais × 2 tamanhos × 5 meios × 4 intensidades × 2 tempos), conforme a Tabela 1 organiza. Cada simulação gerou aproximadamente 5.000 a 50.000 pontos temporais salvos através de amostragem adaptativa com maior resolução nos estágios iniciais.

Tabela 1: Espaço paramétrico de simulação.

Variável	Valores
Materiais da Nanopartícula	10 tipos: Óxidos (CaO, ZnO, TiO ₂ , SiO ₂), Carbonatos/Fosfatos (CaCO ₃ , β-TCP), Metais Nobres (Au, Pt), Polímeros (PEG, PEO).
Raio da Partícula	2 valores: 5 nm e 50 nm.
Meio Biológico	5 tipos: Água (pH 7.0), Solução Salina (pH 7.4), Humor Aquoso (pH 7.4), Humor Aquoso Glaucoma (pH 7.2), Humor Vítreo (pH 7.4).
Intensidade do Ultrassom (US)	4 níveis: 0.0, 0.3, 0.5, 1.0 W/cm ² .
Temperatura Inicial	310,15 K (37°C)
Escalas de Tempo	2 durações: 10 segundos e 1 minuto
Total de Configurações	800 condições.

Fonte: O autor (2025).

3.3 PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS DOS MATERIAIS

A Tabela 2 sumariza os parâmetros físico-químicos fundamentais dos 10 materiais investigados. Todos os valores foram obtidos de literatura peer-reviewed e representam propriedades intrínsecas bem estabelecidas experimentalmente. Para materiais reativos, o produto de solubilidade K_{sp} governa a saturação termodinâmica, enquanto a constante de taxa superficial k_{base} determina a cinética de dissolução em regime longe do equilíbrio.

Tabela 2: Parâmetros físico-químicos dos materiais investigados.

Material	ρ (kg/m ³)	M (g/mol)	K _{sp}	k _{base} (mol/m ² ·s)	ζ_0 (mV)	Referência
β -TCP	3066	310,18	$1,2 \cdot 10^{-29}$	$2,0 \times 10^{-6}$	-28,7	(Ślósarczyk; Piekarczyk, 1999; Bohner; Lemaitre; Ring, 1996; Bohner; Lemaitre; Ring, 1997; Gregory <i>et al.</i> , 1974; Lopes <i>et al.</i> , 1999)
CaO	3360	56,08	$5,5 \cdot 10^{-6}$	$2,75 \times 10^{-6}$	-20,0	(Speziale; Shieh; Duffy, 2006; Justnes <i>et al.</i> , 2020; García; Martínez; Grasa, 2024; Euler, 2025; Al-Maliky; Gzar; Al-Azawy, 2021; Abbas; Aadim, 2022)
CaCO ₃	2710	100,09	$4,8 \cdot 10^{-9}$	$1,56 \times 10^{-2}$	-39,0	(Chen <i>et al.</i> , 2001; Palandri; Kharaka, 2004; Plummer; Busenberg, 1982; Plummer; Wigley; Parkhurst, 1978; Jebri; Khattech; Jemal, 2017; Somasundaran; Al-Mahrouqi; Vinogradov; Jackson, 2017)
ZnO	5610	81,38	$3,5 \cdot 10^{-17}$	$3,1 \times 10^{-8}$	28,8	(Bateman, 1962; Kim <i>et al.</i> , 2014; Reichle; Mccurdy; Helper, 1975; Wang <i>et al.</i> , 2020; Wesolowski; Bénézeth; Palmer, 1998; Yebra <i>et al.</i> , 2006)

Au	19300	196,97	---	---	-31,0	(Pinilla-Torres et al., 2023; Schubert et al., 2019; Wu; Xiang; Gordon, 2017; Hummel; Geier, 1975; Powell et al., 2016)
Pt	21450	195,08	---	---	-15,0	(Nejdl et al., 2017; Xu et al., 2023; Tang et al., 2010; Kim et al., 2013; Engineering Toolbox, 2026)
SiO ₂	2200	60,08	$1,9 \times 10^{-3}$	---	-55,0	(Jameel et al., 2022; Icenhower; Dove, 2000; Morey; Fournier; Rowe, 1964; Gunnarsson; Arnórsson, 2000; Givens et al., 2017; Meissner et al., 2015)
TiO ₂	4230	79,87	---	---	30,0	(Qiao et al., 2012; Zhu et al., 2008; Bright; Readey, 1987; Levchenko et al., 2006; Spanos; Koutsoukos, 1999)
PEG	1130	44,05	---	---	-29,6	(Ensing et al., 2019; Vrandečić et al., 2010; Syal; Chauhan; Chauhan, 2005)
PEO	1210	44,05	---	---	15,8	(Diederichs, 1997; Vrandečić et al., 2010; Aziz et al., 2021; Qureshi et al., 2019; Zhou et al., 2022)

Nota: ρ = densidade; M = massa molar; r_0 = raio inicial; K_{sp} = produto de solubilidade; k_{base} = constante de taxa de dissolução superficial; ζ_0 = potencial zeta inicial. Para materiais inertes, k_{base} não é definido (---) pois não apresentam dissolução mensurável. Valores de K_{sp} não definidos (---) indicam estabilidade termodinâmica extrema, portanto não possui um valor aplicável.

Fonte: O autor (2025).

3.4 PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS DOS MEIOS

Os cinco meios fisiológicos simulados representam ambientes minimamente fisiológicos com complexidade crescente: água deionizada como controle, salina fisiológica, e três meios oculares autênticos — humor vítreo, humor aquoso normal e glaucomatoso. A viscosidade do humor vítreo é 300× maior que a água devido à rede viscoelástica de colágeno/ácido hialurônico, implementada computacionalmente via modelo de Maxwell com

módulos $G' = 5 \text{ Pa}$ e $G'' = 0,5 \text{ Pa}$ (Aglyamov, 2019). A Tabela 3 apresenta as propriedades físicas, químicas e acústicas destes meios.

Tabela 3: Propriedades dos meios fisiológicos simulados.

Meio	Viscosidade (Pa.s)	Densidade (kg/m ³)	Temperatura (K)	pH	Velocidade do som (m/s)	Referência
Água	$8,9 \cdot 10^{-4}$	$9,97 \cdot 10^2$	310,15	7.0	$1,48 \cdot 10^3$	(Czumaj, 1990)
Soro	$1,0 \cdot 10^{-3}$	$1,025 \cdot 10^3$	310,15	7.4	$1,54 \cdot 10^3$	(Romanov, 2021)
H. Vítreo	$3,0 \cdot 10^{-1}$	$1,005 \cdot 10^3$	310,15	7.3	$1,532 \cdot 10^3$	(Begui, 1954; Zengin <i>et al.</i> , 2023)
H. Aquoso	$7,0 \cdot 10^{-4}$	$1,005 \cdot 10^3$	310,15	7.4	$1,530 \cdot 10^3$	(Goel <i>et al.</i> , 2020)
H. Aquoso (glaucoma)	$7,0 \cdot 10^{-4}$	$1,005 \cdot 10^3$	310,15	7.2	$1,530 \cdot 10^3$	(Goel <i>et al.</i> , 2020)

Fonte: O autor (2025).

3.5 IMPLEMENTAÇÃO DO MODELO DE DISSOLUÇÃO

O software desenvolvido para este estudo adota arquitetura modular que integra sete domínios físico-químicos através de uma arquitetura modular que permite acoplamento bidirecional entre processos. São eles: a estrutura de integração temporal e os módulos de cinética, transporte e difusão, acústico, térmico, eletroquímico e de equilíbrio químico. A Figura 1 expressa, em um fluxograma, o funcionamento do código.

3.5.1 Estrutura de integração temporal

O núcleo de integração executa laço iterativo estruturado em cinco estágios a cada passo temporal: (i) cálculo de forças instantâneas — acústicas, eletrostáticas e estocásticas — com base no estado atual do sistema; (ii) atualização de posições e velocidades tridimensionais segundo dinâmica de Langevin (Eq. 2); (iii) cálculo da taxa de reação superficial via modelo de Noyes-Whitney modificado (Eq. 12) incorporando temperatura, saturação química e intensificação acústica; (iv) resolução do equilíbrio químico para determinação do pH instantâneo considerando liberação de íons e capacidade tamponante do meio; (v) integração térmica para atualização da temperatura local por absorção acústica e calor de reação.

Esta estrutura garante acoplamento forte onde alterações em cada domínio físico propagam-se imediatamente aos demais através da dependência explícita das variáveis de estado compartilhadas (temperatura, pH, raio, posição).

3.5.2 Módulo de cinética e morfologia dinâmica

O módulo de cinética de dissolução implementa a formulação de Noyes-Whitney-Nernst-Brunner (Eq. 12) onde a taxa de dissolução molar instantânea é dada por:

$$\frac{dn}{dt} = -k(T) \cdot S_p \cdot \left(1 - \frac{C}{C_S}\right) \cdot \xi_{US} \cdot f_{DL} \quad (33)$$

A constante de taxa $k(T)$ incorpora dependência térmica via lei de Arrhenius (Eq. 13), utilizando valores de constante basal k_{base} e energia de ativação E_a obtidos diretamente de literatura peer-reviewed para cada material investigado.

A morfologia da partícula evolui dinamicamente durante a dissolução. Assumindo geometria esférica, o número de partículas N_p é calculado pela Eq. 15 em função da massa remanescente, permitindo tratamento autoconsistente onde a área superficial total (Eq. 14) diminui continuamente conforme o raio decresce. A concentração do soluto no meio é atualizada pela Eq. 16 e o progresso global quantificado pela fração dissolvida (Eq. 17).

O fator de intensificação acústica ξ_{US} (Eq. 21) quantifica o efeito combinado de cavitação e *streaming* sobre a taxa basal, com valores entre 1,0 (ausência de ultrassom) e 100,0 (cavitação transiente intensa). O fator de correção da dupla camada f_{DL} (Eq. 11) modula a taxa considerando barreiras eletrostáticas ao transporte iônico interfacial. Para materiais inertes (Au, Pt, SiO₂, TiO₂, PEG, PEO) a constante de taxa é estabelecida em aproximadamente zero, desativando a dissolução enquanto mantém ativos os processos de transporte.

3.5.3 Módulo de transporte e difusão browniana

O módulo de transporte implementa difusão browniana tridimensional através do formalismo de Langevin (Eq. 2) no regime de amortecimento supercrítico (*overdamped*), apropriado para nanopartículas em meio viscoso onde a inércia é desprezível. O coeficiente de difusão D é calculado pela relação de Stokes-Einstein (Eq. 1) com dependência explícita da viscosidade dinâmica η e raio instantâneo r .

A cada passo temporal, o deslocamento é decomposto em contribuição determinística (deriva) e estocástica (difusão). A deriva resulta do balanço entre forças externas aplicadas e resistência viscosa de Stokes ($\gamma = 6\pi\eta r$). No regime de baixo Reynolds, a velocidade terminal é atingida instantaneamente, resultando em deslocamento proporcional à força resultante multiplicada pelo passo temporal.

O deslocamento estocástico representa flutuações térmicas oriundas de colisões moleculares. Cada componente cartesiana é extraída de distribuição normal $N(0, 1)$ com desvio padrão dado pela Eq. (3), assegurando consistência com o teorema da flutuação-dissipação. A posição final é calculada pela Eq. (4) integrando deriva com flutuações brownianas. O gerador pseudoaleatório emprega algoritmo Mersenne Twister com semente fixa para reprodutibilidade.

A validação da implementação é conduzida através do deslocamento quadrático médio (MSD) definido pela Eq. (5). Para difusão pura tridimensional, a teoria prevê proporcionalidade linear com o tempo (Eq. 6), permitindo verificação quantitativa. Desvios da linearidade indicam presença de forças direcionais ou confinamento espacial.

3.5.4 Módulo acústico

O módulo acústico calcula três fenômenos simultâneos: forças de radiação primária, streaming acústico e regime de cavitação.

As forças de radiação primária são computadas segundo teoria de Gor'kov no regime de Rayleigh ($ka \ll 1$), expressa pela Eq. (23) incorporando gradientes de pressão acústica e velocidade de partícula do fluido. Os coeficientes de contraste f_1^2 (Eq. 21) e f_2 (Eq. 22) quantificam diferenças de compressibilidade e densidade entre partícula e meio. A decomposição vetorial nas direções cartesianas é implementada através das Eqs. (24-26), assumindo campo acústico com perfil Gaussiano e decaimento radial de intensidade.

O *streaming* acústico é modelado pela teoria de Eckart-Nyborg, fornecendo velocidade unidirecional calculada pela Eq. (20). O coeficiente de absorção acústica α depende da viscosidade e frequência do meio. A velocidade de *streaming* é orientada na direção de propagação acústica, fornecendo contribuição convectiva adicional ao transporte.

O regime de cavitação é classificado através do Índice Mecânico (MI) definido pela Eq. (19). Valores $MI < 0,7$ caracterizam cavitação estável (oscilação não-inercial), enquanto $MI > 0,7$ indica cavitação transiente com colapso inercial. A dinâmica de microbolhas segue a equação de Rayleigh-Plesset (Eq. 18), embora sua solução explícita seja substituída por fator de intensificação empírico que quantifica o efeito combinado sobre a dissolução.

3.5.5 Módulo térmico

O módulo térmico implementa balanço de energia para quantificação do aquecimento por absorção acústica e calor de reação. A elevação de temperatura por absorção acústica é calculada pela Eq. (22), onde o coeficiente de absorção α é função da viscosidade e

frequência. A implementação assume ausência de perdas térmicas por condução durante as escalas temporais investigadas (≤ 60 s), hipótese justificada pela pequena dimensão do sistema e tempo limitado de exposição.

Para materiais reativos, o calor de dissolução contribui adicionalmente. A liberação ou absorção de energia é calculada como produto da entalpia de dissolução ΔH_{diss} pela quantidade de mols dissolvidos, convertida em elevação de temperatura através de relação calorimétrica considerando densidade e capacidade calorífica específica do meio. O acoplamento termo-cinético é bidirecional: aquecimento eleva temperatura, que acelera dissolução via dependência exponencial de Arrhenius (Eq. 13).

3.5.6 Módulo eletroquímico e forças DLVO

O módulo eletroquímico calcula potencial zeta dinâmico através de modelo simplificado baseado em tangente hiperbólica. O potencial zeta relaciona-se à diferença entre ponto isoelétrico e pH do meio através de função $\zeta = \zeta_0 \tanh[\Delta pH \cdot F / (2 RT)]$, incorporando fator de *screening* iônico que reduz o potencial em meios de alta força iônica através de dependência $1/(1 + 0.33\sqrt{I})$.

O comprimento de Debye λ_D (Eq. 10) caracteriza a extensão da dupla camada elétrica, com valores típicos de 1-3 nm em humor vítreo e aquoso. As forças DLVO totais (Eq. 7) são calculadas como superposição de van der Waals atrativa (Eq. 8) e eletrostática repulsiva (Eq. 9). A componente de van der Waals emprega aproximação de Derjaguin com constante de Hamaker específica do material. A componente eletrostática incorpora dependência exponencial da distância através do comprimento de Debye.

O efeito da dupla camada sobre a cinética de dissolução é quantificado pelo fator de correção f_{DL} (Eq. 11), que modula a taxa basal. Valores típicos situam-se entre 0,1 e 1,0 dependendo do potencial zeta e força iônica, refletindo barreira eletrostática ao transporte iônico interfacial.

3.5.7 Módulo de equilíbrio químico

O módulo de equilíbrio químico determina pH instantâneo através de modelo de Henderson-Hasselbalch linearizado. Para sistemas tamponados, a variação de pH é calculada como $\Delta pH = \Delta[base] / 2.303 \cdot \beta$, onde β é a capacidade tamponante em mol/(L· Δ pH) e $2.303 = \ln(10)$. Esta formulação linearizada é válida para pequenas perturbações químicas características da dissolução de nanopartículas em meios fisiológicos.

A cada passo temporal, os íons liberados pela dissolução (Ca^{2+} , Zn^{2+} , OH^- , CO_3^{2-} , PO_4^{3-}) são adicionados ao balanço químico. Para materiais básicos (óxidos), a concentração de OH^- acumulada é rastreada continuamente desde o início da simulação, evitando subestimação do pH em dissolução prolongada. Para materiais anfotéricos que dissolvem em ácido (ZnO), o consumo de H^+ é contabilizado simetricamente.

A força iônica é calculada dinamicamente e o produto iônico é comparado ao produto de solubilidade K_{sp} para determinação da driving force termodinâmica. Quando $Q \geq K_{sp}$, o meio atinge saturação e a dissolução cessa. Para sistemas carbonatados e fosfatados, fatores de especiação química definem a fração de ânions na forma completamente desprotonada no pH do meio.

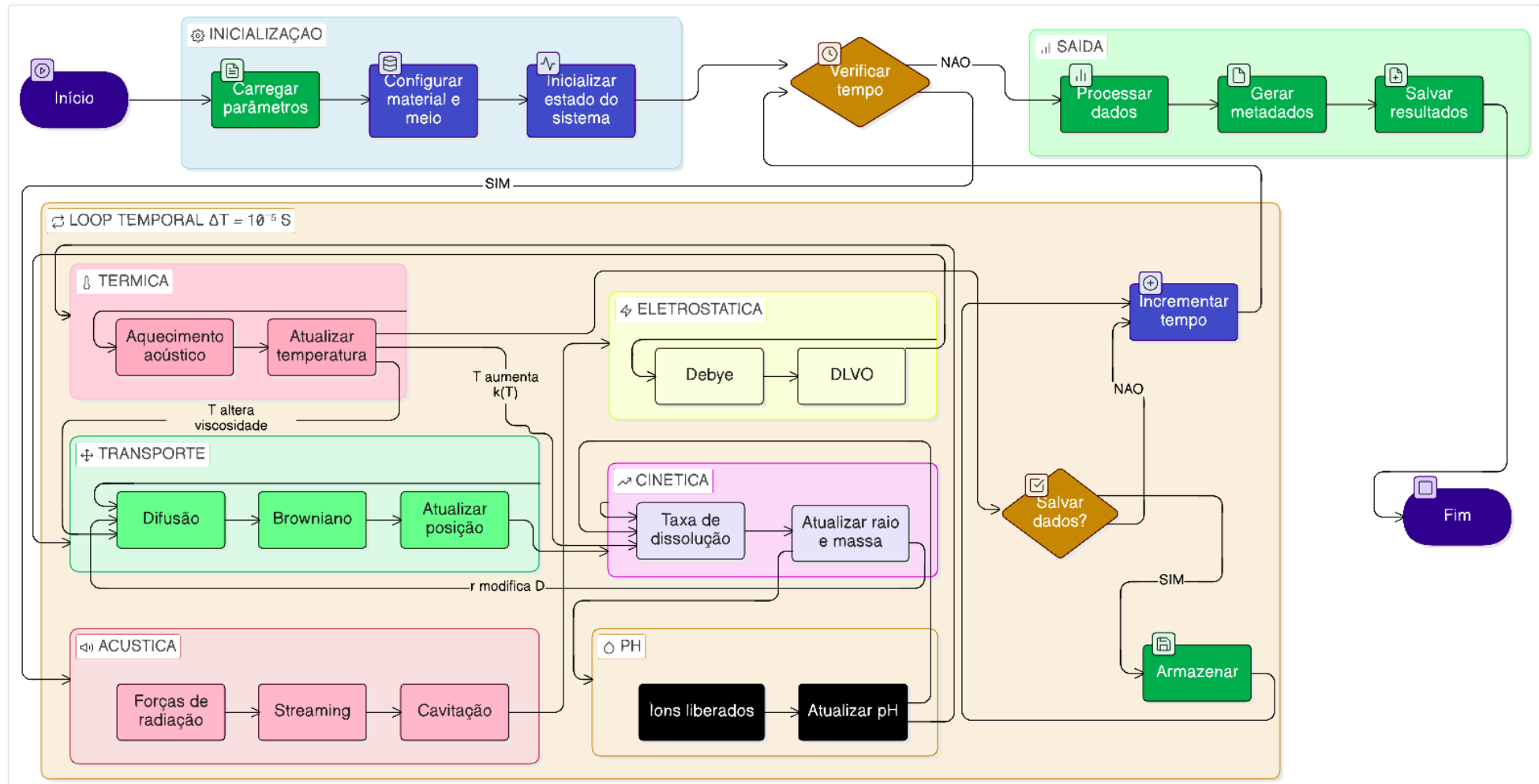
3.5.8 Estratégia de amostragem e estrutura de saída

Para otimização do armazenamento mantendo resolução adequada, implementou-se estratégia de amostragem temporal adaptativa estruturada em três estágios: estágio inicial (0-1% do tempo) com dados salvos a cada 1.000 passos temporais (0,01 s), capturando transientes iniciais; estágio intermediário (1-10%) com intervalo de 10.000 passos (0,1 s) para caracterização de processos de dinâmica moderada; estágio final ($\geq 10\%$) com intervalo de 100.000 passos (1,0 s) para monitoramento de tendências de longo prazo.

Esta estratégia reduz o volume de dados em aproximadamente 95% comparado à amostragem uniforme, gerando tipicamente 5.000-10.000 pontos temporais por simulação de 60 s, quantidade suficiente para análises estatísticas robustas.

Cada execução gera estrutura de dados com séries temporais de 15 variáveis: tempo, posição tridimensional, raio, massa, temperatura, pH, potencial zeta, forças acústicas (3 componentes), velocidades de streaming (3 componentes), deslocamento quadrático médio acumulado, e classificação do regime de cavitação. Arquivo complementar de metadados registra parâmetros de entrada e estatísticas sumárias finais (fração dissolvida, pH final, temperatura máxima, MSD final), facilitando indexação e análise comparativa de grandes conjuntos de simulações.

Figura 1: Fluxograma lógico do código.



Fonte: O autor (2025).

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

O resultado primário deste trabalho consiste no desenvolvimento completo de um *framework* computacional multifísico implementado em linguagem Python, construído integralmente a partir de equações fundamentais e parâmetros físico-químicos extraídos da literatura científica. O *software* estrutura-se em arquitetura modular composta por oito módulos acoplados (*kinetics.py*, *thermal.py*, *acoustic.py*, *electrochemistry.py*, *pH_calculator.py*, *transport.py*, *medium.py*, *main.py*) que implementam, respectivamente, cinética de dissolução com dependência térmica, dinâmica de aquecimento acústico, propagação de ondas ultrassônicas e forças de radiação, eletroquímica de dupla camada, cálculo de equilíbrio químico e pH, transporte browniano tridimensional e forças acústicas, propriedades dos meios fisiológicos, e orquestração da integração temporal. Este *framework* permite exploração sistemática do espaço paramétrico através de 800 simulações independentes cobrindo 10 materiais, 2 tamanhos de partícula, 5 meios fisiológicos, 4 intensidades acústicas e 2 janelas temporais, gerando base de dados quantitativa para análise dos fenômenos físico-químicos governando dissolução e transporte de nanopartículas sob ação de ultrassom. As subseções a seguir apresentam os principais achados obtidos através desta ferramenta computacional.

4.1 CINÉTICA DE DISSOLUÇÃO DE NANOPARTÍCULAS

A Figura 2 apresenta a evolução temporal da dissolução para os quatro materiais reativos em água. Observa-se comportamento heterogêneo entre os materiais. β -TCP, CaO e CaCO_3 apresentaram dissolução rápida e extensiva, enquanto ZnO permaneceu praticamente inalterado durante toda a simulação. A dissolução dos três materiais mais reativos segue trajetória exponencial convergindo para valores próximos ao final da simulação, indicando processos cinéticos similares apesar das diferenças químicas. O ZnO apresenta alta estabilidade termodinâmica em pH neutro, explicando sua resistência à dissolução.

A resposta à intensidade acústica é apresentada na Figura 3. Para os três materiais mais reativos, a dissolução aumenta progressivamente com a intensidade, demonstrando que o ultrassom efetivamente amplifica o processo de dissolução. A Tabela 4 mostra a porcentagem de dissolução dos materiais para todos os meios.

O efeito do tamanho da partícula é expressiva, conforme ilustrado na Figura 4. Partículas menores dissolvem substancialmente mais rápido devido à maior área superficial específica. A comparação entre partículas de cinco e cinquenta nanômetros revela diferenças

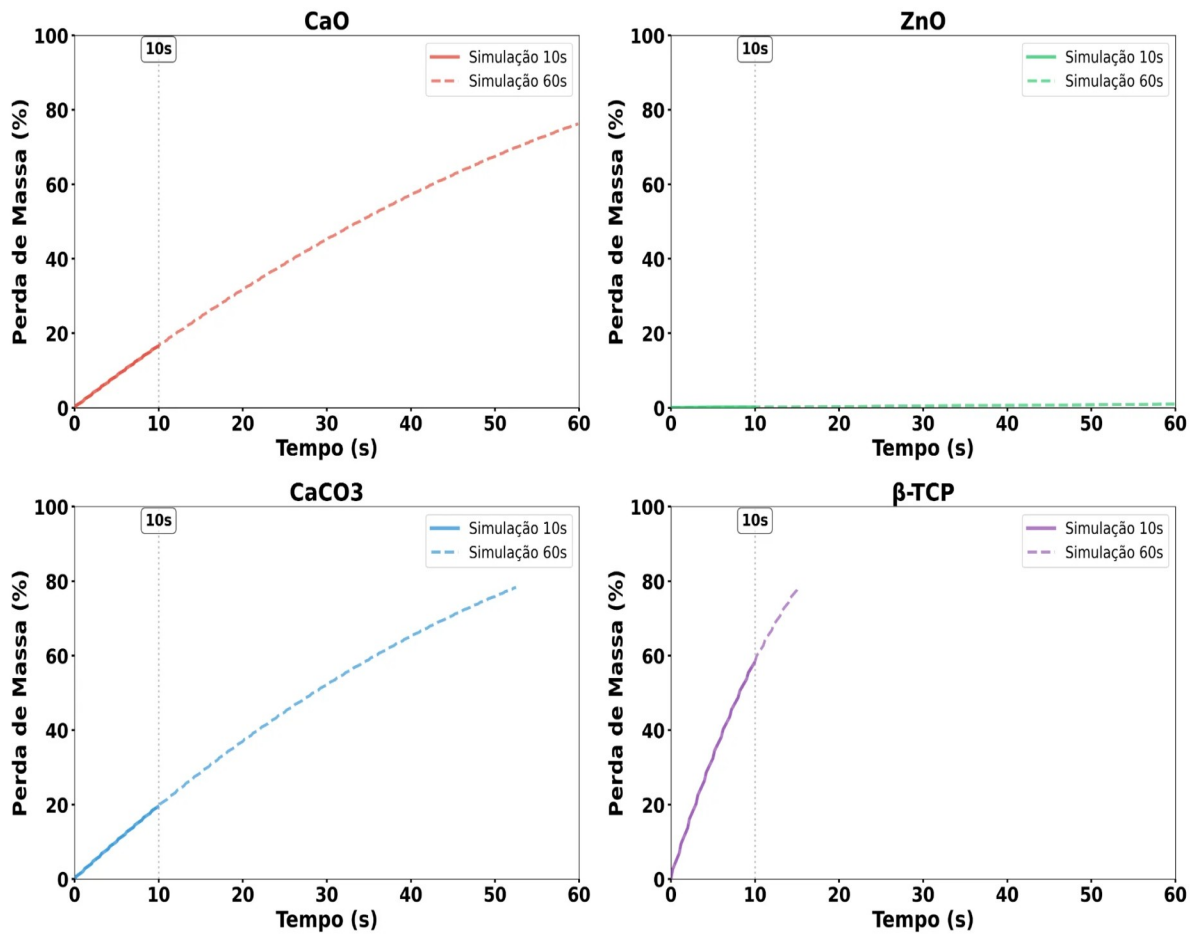
de quase uma ordem de grandeza na dissolução final, com partículas menores apresentando dissolução superior em todos os meios testados. Este resultado tem implicações importantes para design de sistemas terapêuticos, onde o controle de tamanho determina diretamente a taxa de liberação de fármacos.

Tabela 4: Dissolução de nanopartículas (5 nm, 60 s, 1,0 W/cm²) em diferentes meios.

Material	Água	Salina	Aquoso	Glaucoma	Vítreo
CaO	76,2%	19,3%	19,3%	19,3%	19,3%
CaCO ₃	78,3%	25,9%	25,9%	25,9%	25,9%
β-TCP	78,2%	66,3%	0,0%	66,3%	21,3%
ZnO	0,9%	<0,1%	<0,1%	<0,1%	<0,1%

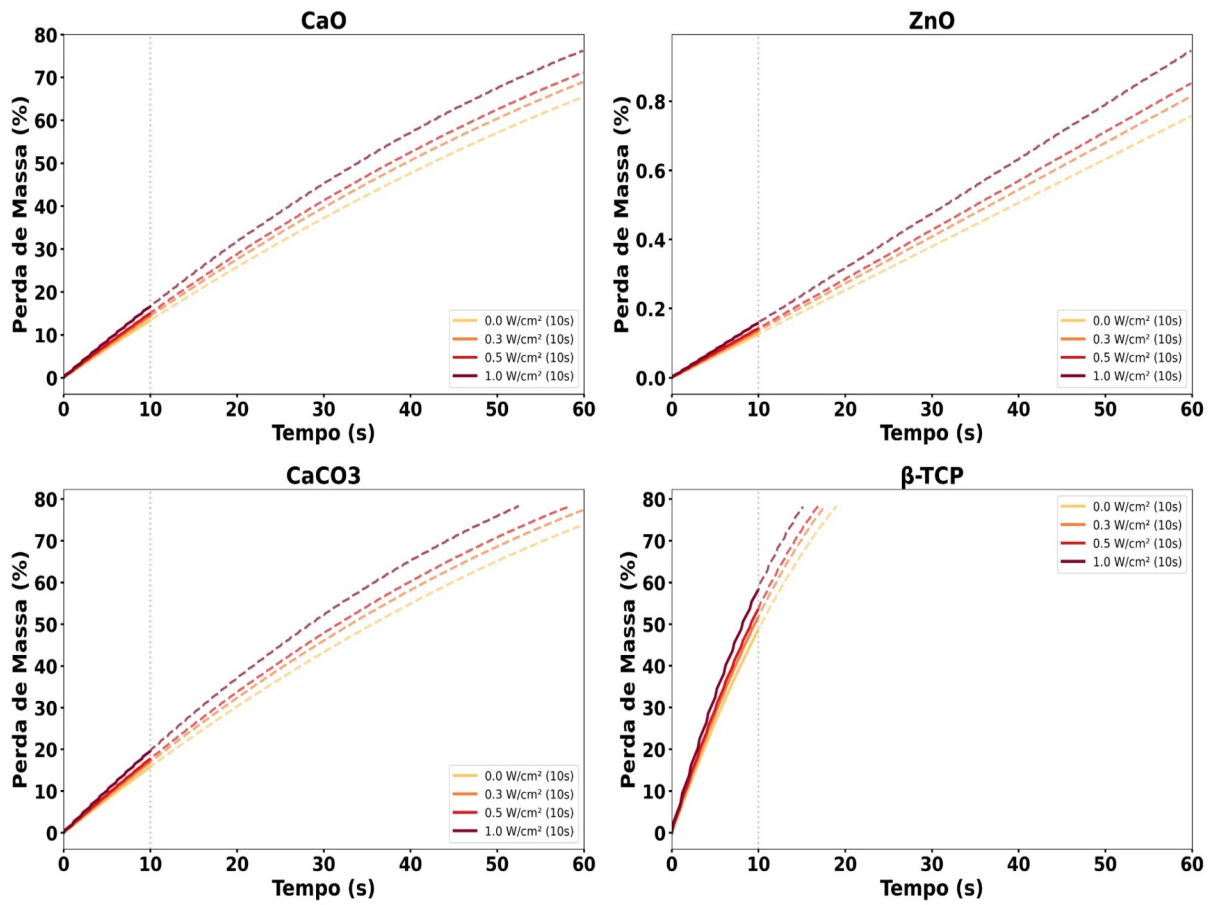
Fonte: O autor (2025).

Figura 2: Evolução temporal completa da dissolução – comparação entre simulações de 10s e 60s para materiais reativos.



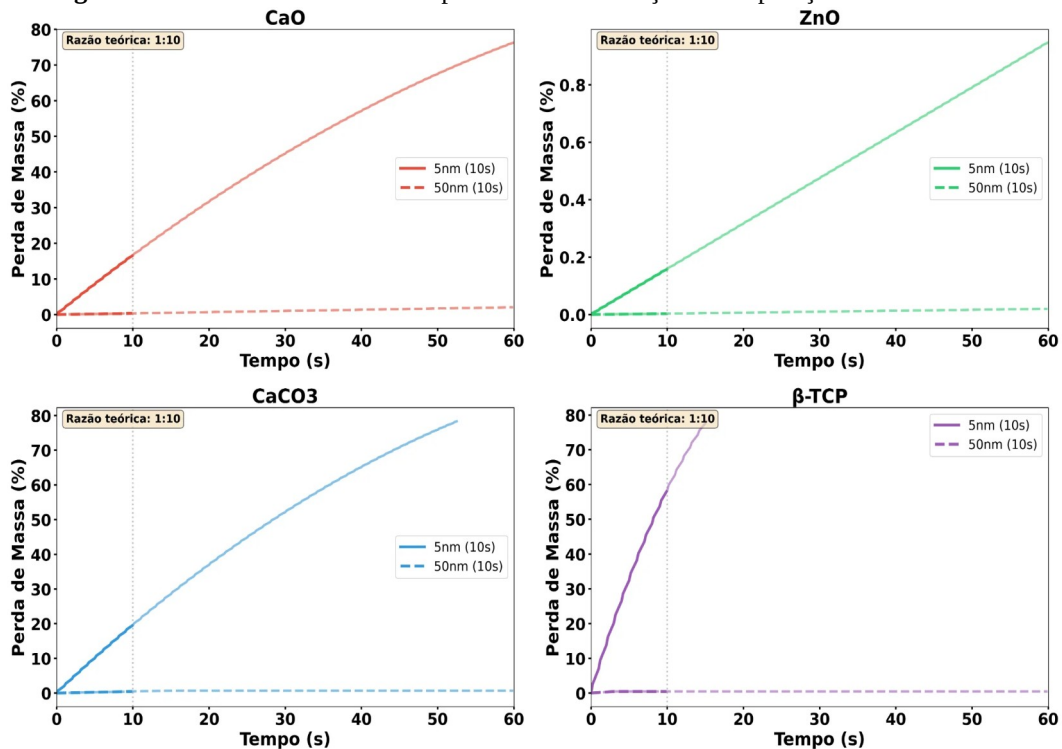
Fonte: O autor (2025).

Figura 3: Resposta da dissolução à intensidade do ultrassom – comparação entre simulações de 10s e 60s.



Fonte: O autor (2025).

Figura 4: Influência do tamanho da partícula na dissolução – comparação entre 5 e 50 nm.



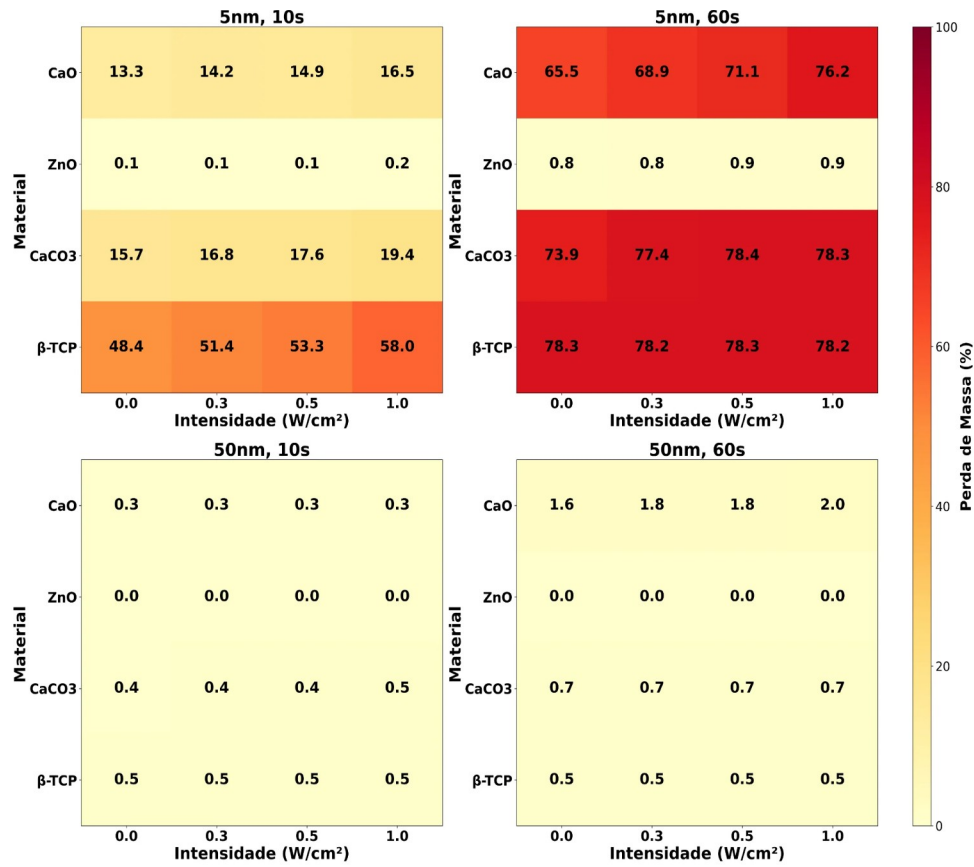
Fonte: O autor (2025).

4.2 INFLUÊNCIA DO MEIO FISIOLÓGICO OCULAR

A composição do meio exerceu influência pronunciada sobre a dissolução. A Figura 5 apresenta mapa de calor revelando hierarquia clara entre os meios. A água apresentou maior dissolução para todos os materiais, seguida por salina, humor aquoso, humor aquoso glaucomatoso e humor vítreo. Esta gradação reflete diferenças em capacidade tampão, viscosidade e força iônica entre os meios. Para β-TCP, a dissolução no vítreo foi substancialmente inferior à observada em água, demonstrando que propriedades do meio são tão importantes quanto propriedades do material.

O meio vítreo apresentou consistentemente menor dissolução devido à combinação de alta viscosidade e elevada capacidade tampão. A viscosidade reduz o coeficiente de difusão das espécies dissolvidas, espessando a camada de difusão interfacial. A capacidade tampão estabiliza o pH local, atenuando fatores que amplificariam a dissolução. Estes detalhes é que tornam o segmento posterior do olho um ambiente particularmente desafiador para sistemas de liberação baseados em dissolução de nanopartículas.

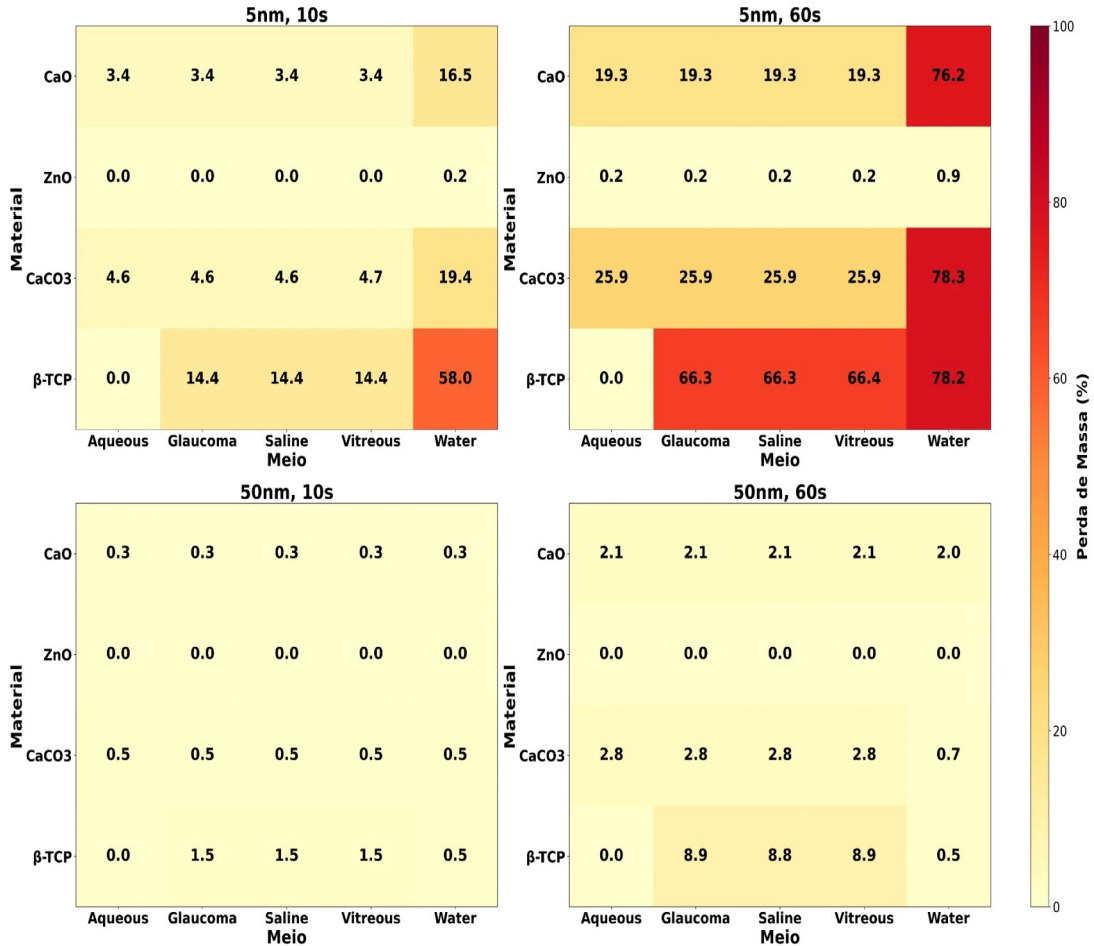
Figura 5: Mapa de calor bidimensional – dissolução em função do material e intensidade acústica.



Fonte: O autor (2025).

A Figura 6 mostra a dependência conjunta de material e intensidade acústica. Cada material apresenta sensibilidade característica ao ultrassom. β-TCP demonstrou maior resposta ao aumento de intensidade, enquanto CaCO₃ apresentou menor sensibilidade relativa. Esta variabilidade sugere que a eficácia do streaming acústico depende de propriedades interfaciais específicas do material, incluindo hidratação superficial e barreiras energéticas para remoção de íons da superfície.

Figura 6: Mapa de calor bidimensional – dissolução em função do material e meio de dispersão para intensidade de 1.0 W/cm².

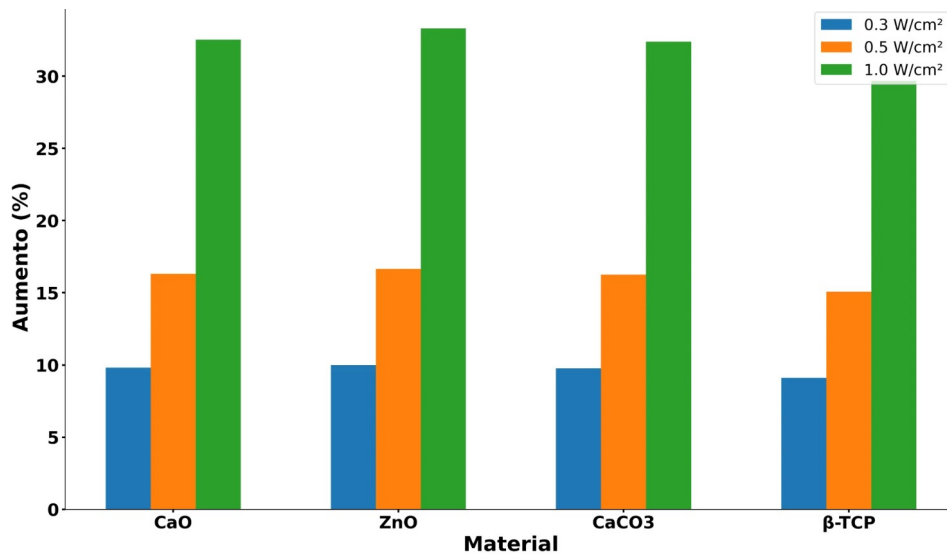


Fonte: O autor (2025).

4.3 AMPLIFICAÇÃO DA DISSOLUÇÃO POR ULTRASSOM

O fator de amplificação quantifica o aumento relativo da dissolução promovido pelo ultrassom. A Figura 7 mostra que CaCO₃ apresentou maior sensibilidade relativa ao ultrassom, seguido por CaO e β-TCP. O escalamento é aproximadamente linear com a intensidade para todos os materiais, confirmando regime de cavitação estável. A ausência de transições abruptas ou saturação indica que intensidades mais elevadas poderiam ser utilizadas sem risco de processos não-lineares destrutivos, mantidos os limites de segurança térmica.

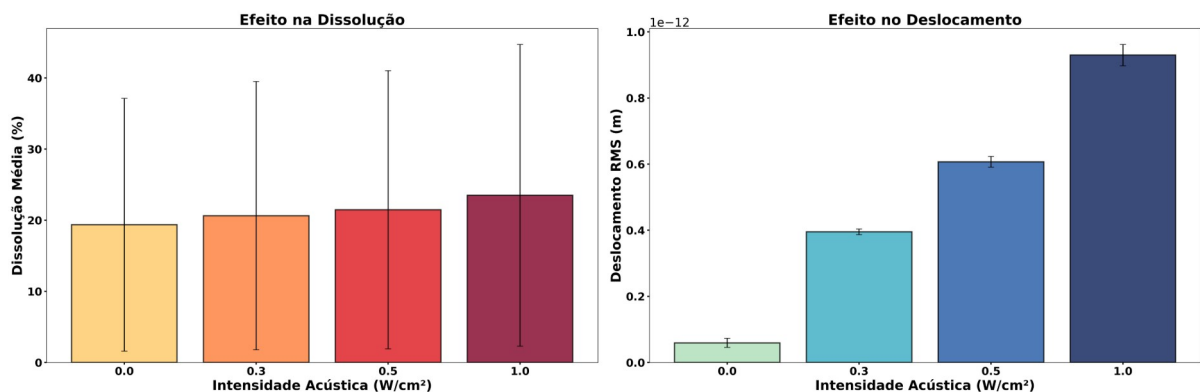
Figura 7: Fator de aumento percentual induzido por ultrassom em função da intensidade acústica.



Fonte: O autor (2025).

A Figura 8 apresenta análise integrada revelando que o ultrassom atua simultaneamente sobre dissolução e transporte. Para materiais reativos, o aumento do transporte foi substancialmente superior ao aumento da dissolução. Para materiais inertes, observou-se aumento significativo do transporte apesar da dissolução nula, confirmando que streaming acústico e forças de radiação são fenômenos universais, independentes da reatividade química.

Figura 8: Efeitos diferenciados do ultrassom sobre dissolução e transporte para materiais reativos e inertes.



Fonte: O autor (2025).

4.4 AQUECIMENTO ACÚSTICO E SEGURANÇA TÉRMICA

O aquecimento tecidual induzido por absorção de energia acústica foi investigado sistematicamente. A Figura 9 mostra a elevação de temperatura em função da intensidade para os cinco meios testados. O humor vítreo apresentou consistentemente maior aquecimento, seguido pelo meio glaucomatoso, meio aquoso, salina e água. Esta hierarquia reflete

diferenças em viscosidade e absorção acústica entre os meios. O vítreo, com viscosidade substancialmente maior, apresenta absorção viscosa aumentada e menor dissipação térmica por convecção.

O escalamento temporal foi aproximadamente linear para todas as condições testadas, sem evidência de saturação térmica. Os valores absolutos de aquecimento permaneceram dezenas de vezes inferiores ao limite de segurança estabelecido para aplicações oftalmológicas, conforme detalhado na Tabela 5. Esta margem confortável permite aumento de intensidade ou duração por fatores significativos antes de aproximar-se dos limiares térmicos, oferecendo amplo espaço para otimização de protocolos terapêuticos.

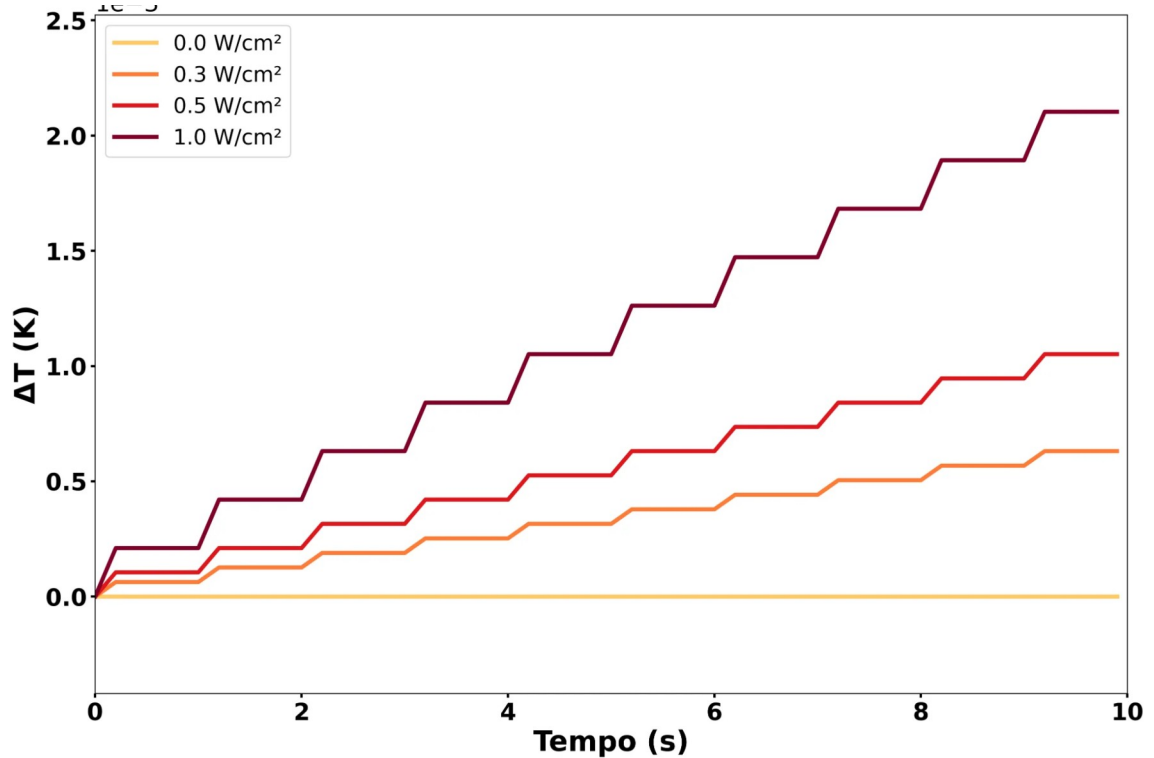
A Figura 10 apresenta visualização sistemática através de mapas de calor bidimensionais cruzando intensidade acústica e meio ocular para duas durações. A análise quantitativa dos gradientes permitiu estimar coeficientes efetivos de absorção acústica para cada meio. A dependência aproximadamente linear com intensidade confirma regime de absorção predominantemente viscosa sem contribuições não-lineares significativas. A comparação entre durações revela proporcionalidade direta, validando o modelo térmico implementado.

Tabela 5: Aquecimento acústico em meios oculares para diferentes intensidades e tempos.

Intensidade	Aquoso (mK)	Glaucoma (mK)	Vítreo (mK)
0,3 W/cm ² (10 s)	1,14	1,28	1,42
0,5 W/cm ² (10 s)	1,90	2,13	2,37
1,0 W/cm ² (10 s)	3,81	4,27	4,74
0,3 W/cm ² (60 s)	6,85	7,69	8,53
0,5 W/cm ² (60 s)	11,4	12,8	14,2
1,0 W/cm ² (60 s)	22,8	25,6	28,4

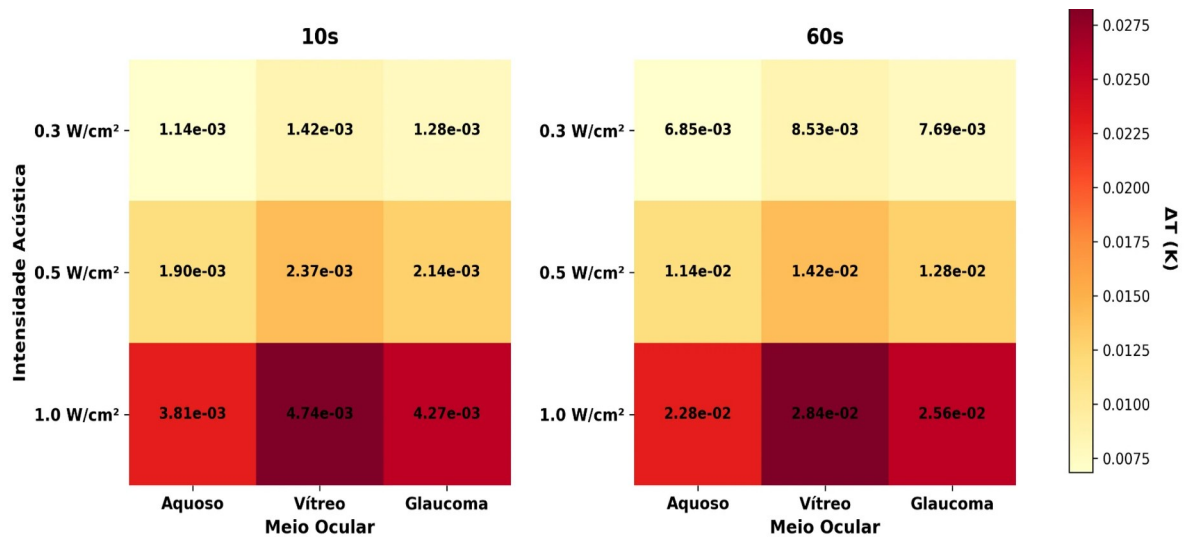
Fonte: O autor (2025).

Figura 9: Evolução temporal da temperatura sob diferentes intensidades acústicas.



Fonte: O autor (2025).

Figura 10: Mapa de calor sistemático do aquecimento em função de intensidade acústica e meio ocular para duas durações de exposição.



Fonte: O autor (2025).

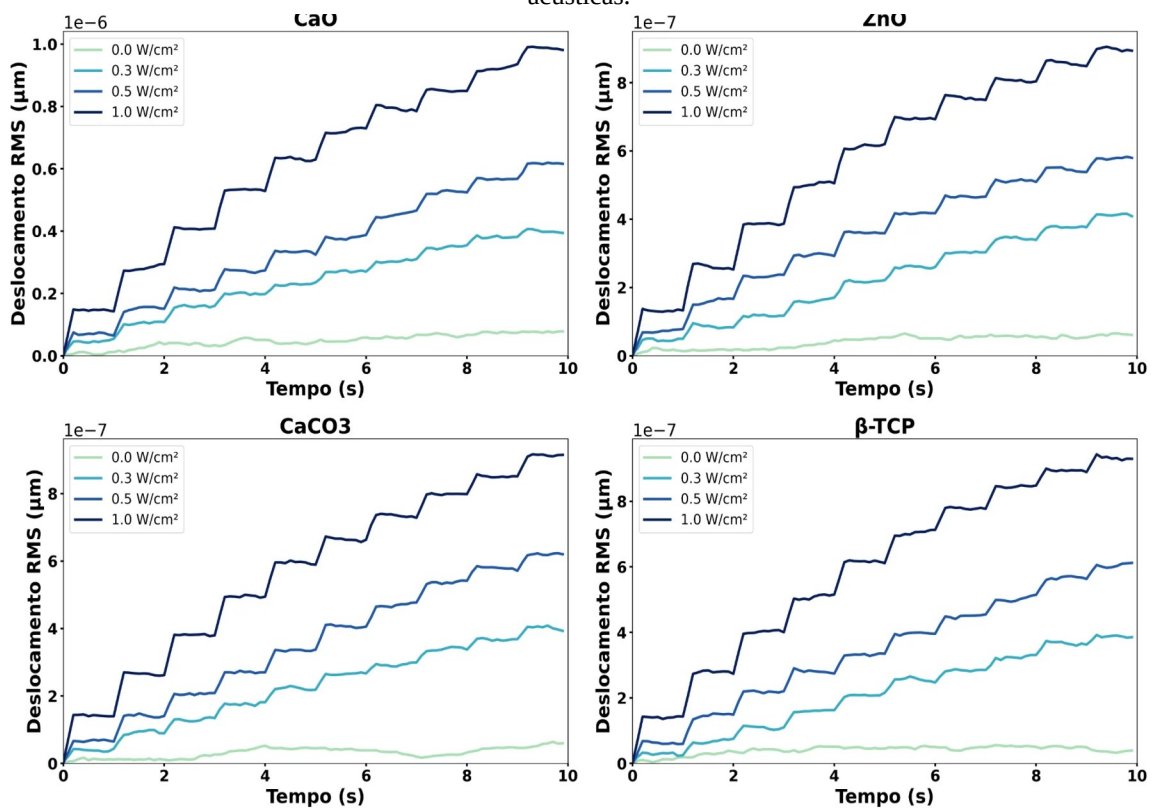
4.5 DINÂMICA DE TRANSPORTE E MOBILIDADE DE PARTÍCULAS

A Figura 11 mostra a evolução temporal do deslocamento para materiais reativos sob quatro intensidades acústicas. As curvas apresentam crescimento aproximadamente linear

com o tempo, caracterizando regime superdifusivo. Este comportamento contrasta com difusão normal Browniana, onde o deslocamento escalaria com a raiz quadrada do tempo. A linearidade reflete dominância de transporte advectivo induzido por streaming acústico sobre difusão térmica. A magnitude do deslocamento escalou com a intensidade, demonstrando controle externo efetivo da mobilidade de partículas.

A comparação entre materiais revelou diferenças sutis. O β -TCP apresentou deslocamento ligeiramente superior aos outros reativos, comportamento atribuível a efeitos convectivos locais gerados pela dissolução assimétrica. Para intensidades elevadas, observou-se leve saturação do deslocamento em tempos longos, possivelmente devido a confinamento espacial efetivo ou início de sedimentação gravitacional.

Figura 11: Evolução temporal do deslocamento RMS para materiais reativos sob diferentes intensidades acústicas.

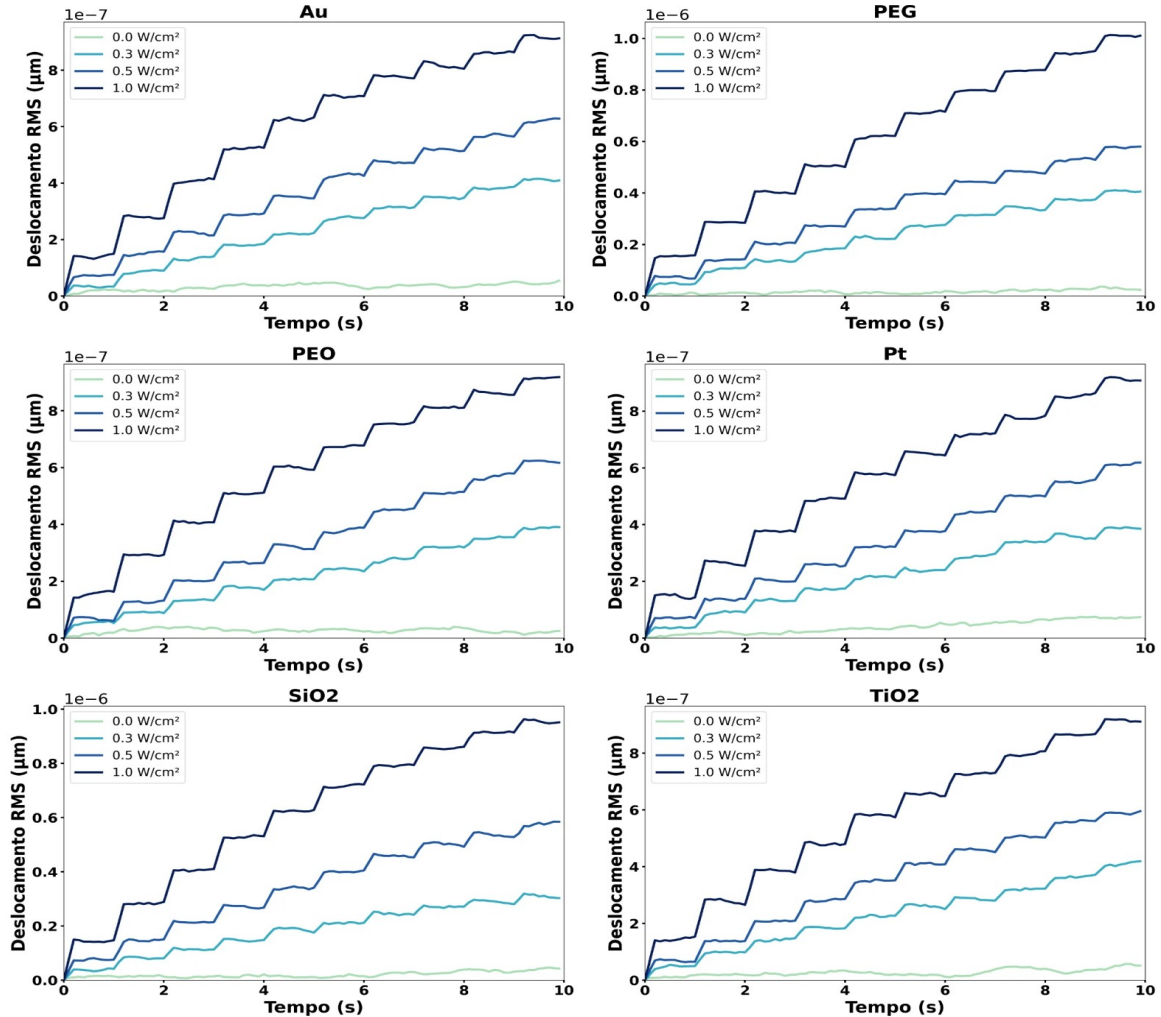


Fonte: O autor (2025).

A Figura 12 apresenta a evolução temporal para materiais inertes. Apesar da dissolução nula, estes materiais apresentaram deslocamento significativo sob ultrassom, com magnitude apenas ligeiramente inferior aos reativos. Esta semelhança confirma que streaming acústico e forças de radiação são fenômenos universais, dependendo primariamente de propriedades físicas independentes da reatividade. Esta separação entre transporte e

dissolução oferece flexibilidade para otimização de sistemas terapêuticos, permitindo escolha de material baseada em requisitos farmacológicos sem comprometer mobilidade.

Figura 12: Evolução temporal do deslocamento para materiais inertes mostrando efeitos puramente físicos do ultrassom.



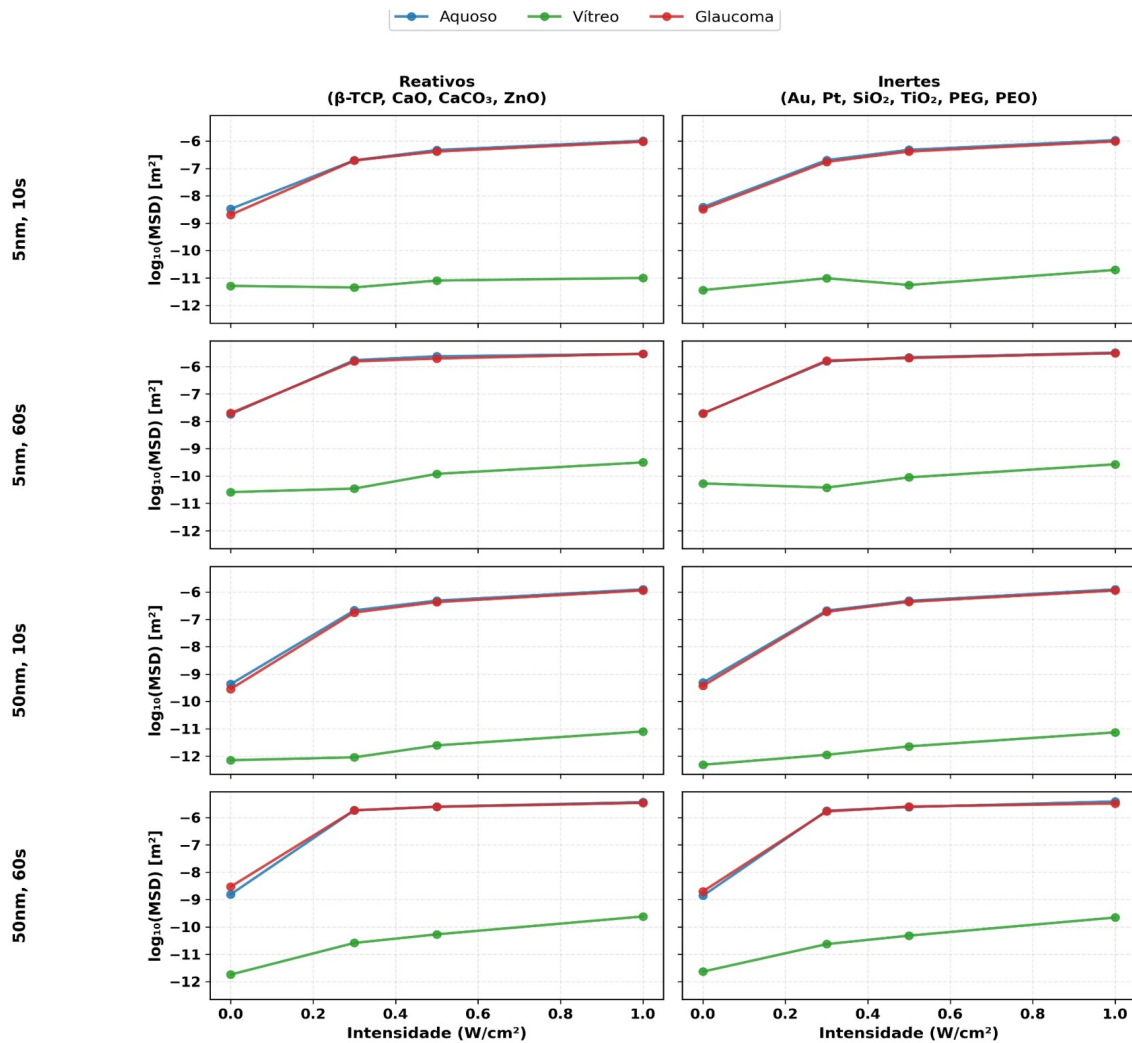
Fonte: O autor (2025).

A análise multidimensional apresentada na Figura 13 revelou hierarquia complexa governada por múltiplos fatores competitivos. Para partículas pequenas sem ultrassom, o deslocamento quadrático médio variou em mais de uma ordem de grandeza dependendo de densidade do material e viscosidade do meio. O ultrassom amplificou o deslocamento por fatores significativos, com ganho relativo maior para partículas pesadas, indicando que forças de radiação escaláveis com densidade dominam sobre *streaming*.

O efeito do tamanho foi dramático, com partículas maiores apresentando mobilidade drasticamente reduzida. O meio vítreo suprimiu o deslocamento por várias ordens de grandeza comparado ao aquoso, confirmando desafio significativo para aplicações no segmento

posterior. A análise revelou que, para maximizar penetração tecidual, deve-se combinar partículas pequenas, materiais densos para aproveitar forças de radiação, e ultrassom de intensidade moderada mantendo segurança térmica.

Figura 13: Análise multidimensional do deslocamento quadrático médio como função de múltiplos parâmetros.

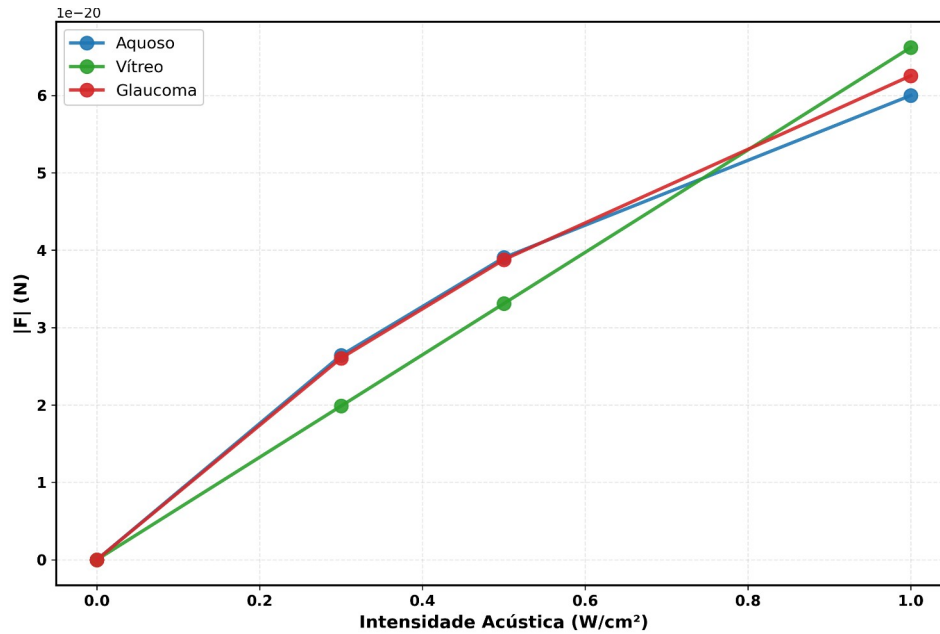


Fonte: O autor (2025).

4.6 FORÇAS ACÚSTICA E REGIME DE TRANSPORTE

A Figura 14 apresenta a magnitude média da força de radiação acústica em função da intensidade para os cinco meios fisiológicos. Observa-se escalamento aproximadamente linear, com o humor vítreo apresentando forças ligeiramente superiores ao meio aquoso. Esta diferença reflete variações em densidade e velocidade do som entre os meios. O escalamento linear confirma regime de baixa amplitude onde teoria de Gor'kov é aplicável, sem efeitos não-lineares significativos.

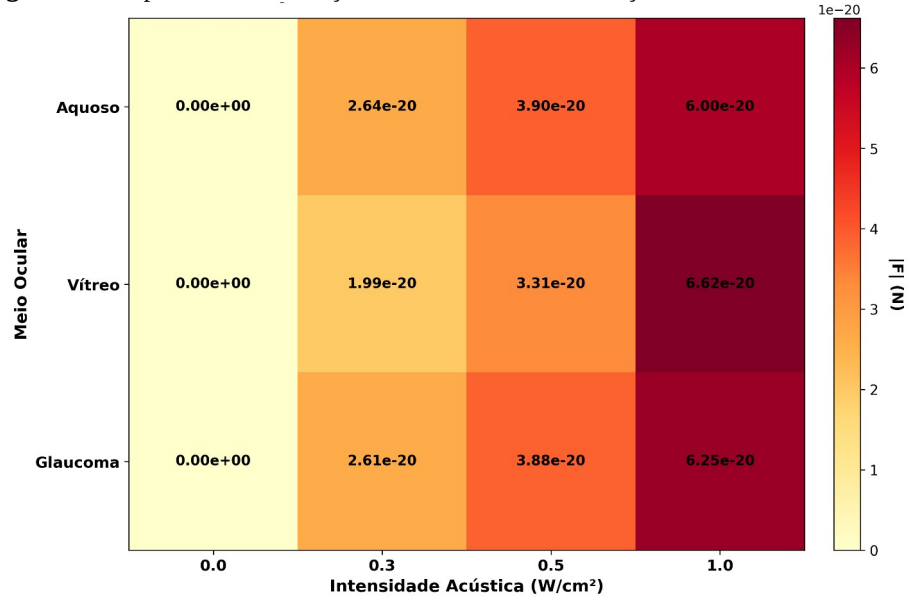
Figura 14: Magnitude média da força de radiação acústica em função da intensidade para diferentes meios fisiológicos (partículas de 5 nm, 60 s).



Fonte: O autor (2025).

A Figura 15 apresenta mapa de calor facilitando identificação de regimes operacionais. Para intensidades baixas, as forças acústicas são comparáveis às forças térmicas brownianas. Para intensidades moderadas-altas, as forças acústicas dominam, atingindo valores uma ordem de grandeza acima das flutuações térmicas. Esta transição define a fronteira entre regimes onde difusão térmica e advecção acústica coexistem versus regimes dominados por forças determinísticas.

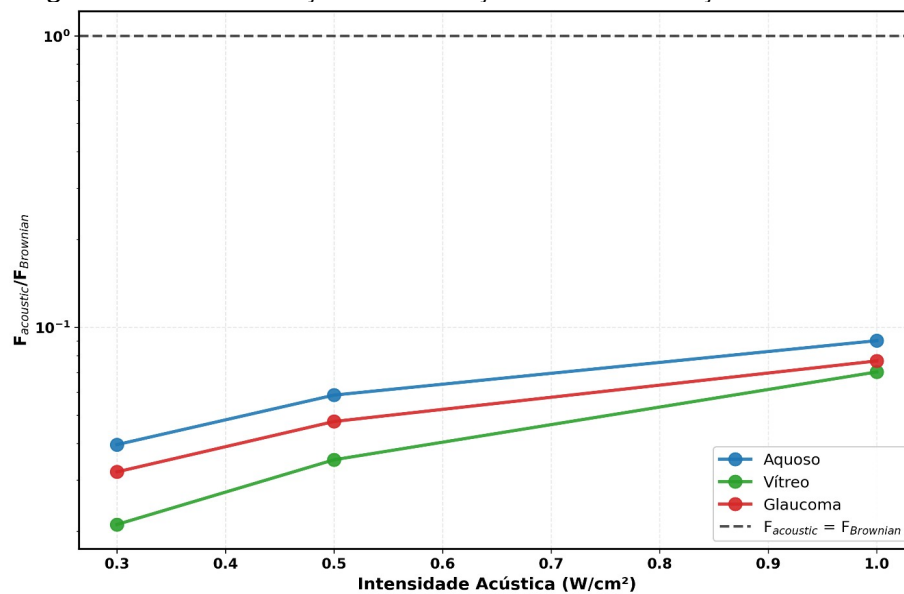
Figura 15: Mapa de calor da força acústica média como função do meio e da intensidade



Fonte: O autor (2025).

O ratio entre força acústica e força browniana, apresentado na Figura 16, quantifica a transição entre regimes. Para intensidades baixas, o ratio permaneceu próximo à unidade, indicando regime misto. Para intensidades moderadas-altas, o ratio atingiu valores superiores, caracterizando regime dominado por forças determinísticas. Esta transição explica o escalamento difusivo observado no deslocamento para intensidades elevadas. A linha horizontal de referência facilita identificação da intensidade crítica onde ocorre a transição.

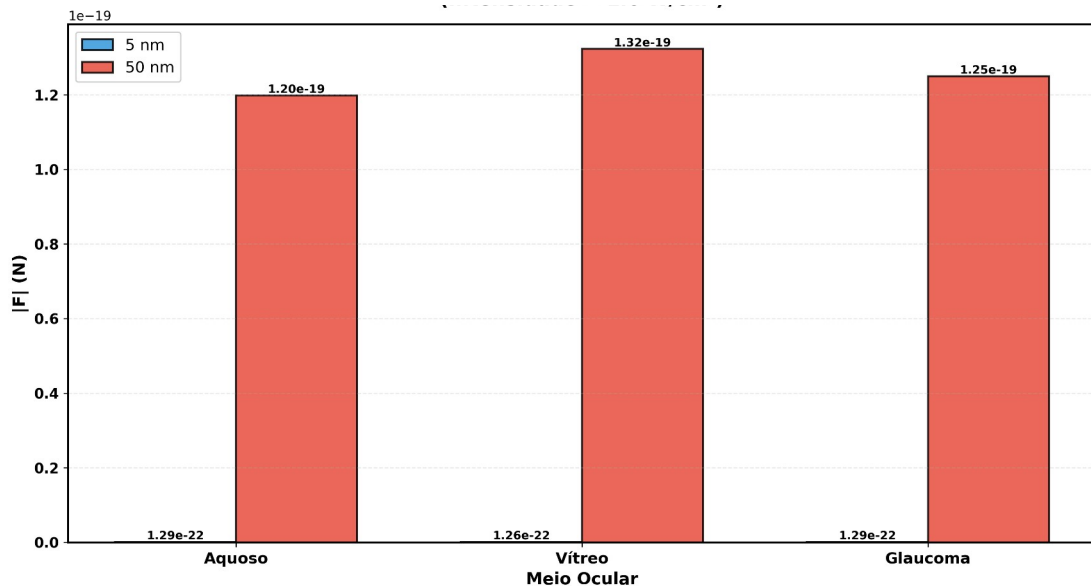
Figura 16: Ratio entre força acústica e força browniana em função da intensidade.



Fonte: O autor (2025).

A Figura 17 demonstra o efeito do tamanho da partícula sobre as forças acústicas. Partículas maiores experimentam forças substancialmente superiores, consistente com dependência cúbica prevista pela teoria para partículas pequenas comparadas ao comprimento de onda acústico. Este resultado explica por que partículas maiores apresentam maior sensibilidade ao ultrassom em termos de velocidade, apesar do coeficiente de difusão diminuir com o tamanho. O meio vítreo apresentou forças consistentemente superiores para ambos os tamanhos.

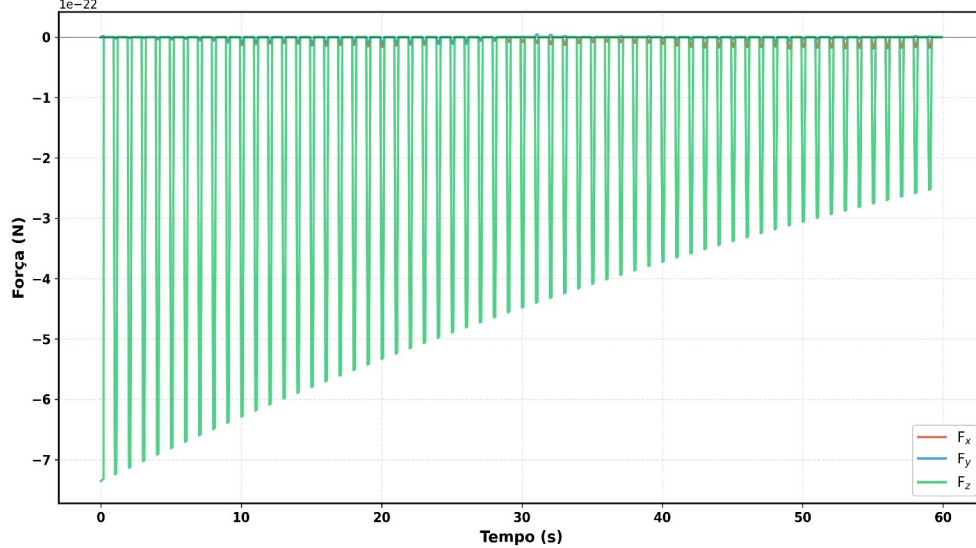
Figura 17: Força acústica média em função do tamanho de partícula (5 nm vs. 50 nm) para diferentes meios sob intensidade de $1,0 \text{ W/cm}^2$.



Fonte: O autor (2025).

A decomposição vetorial das forças acústicas, apresentada na Figura 18, foi analisada para uma condição representativa. As três componentes apresentaram flutuações de alta frequência superpostas a deriva de baixa frequência, refletindo natureza estocástica do movimento Browniano acoplado com advecção determinística. A componente axial apresentou magnitude média superior às componentes transversais, confirmando anisotropia do campo de radiação conforme esperado para feixe focalizado. As flutuações têm amplitude significativa mas não dominam completamente sobre a deriva média, consistente com regime misto identificado pela análise do ratio de forças.

Figura 18: Decomposição das componentes da força acústica (5 nm, 1.0 W/cm², 60s).



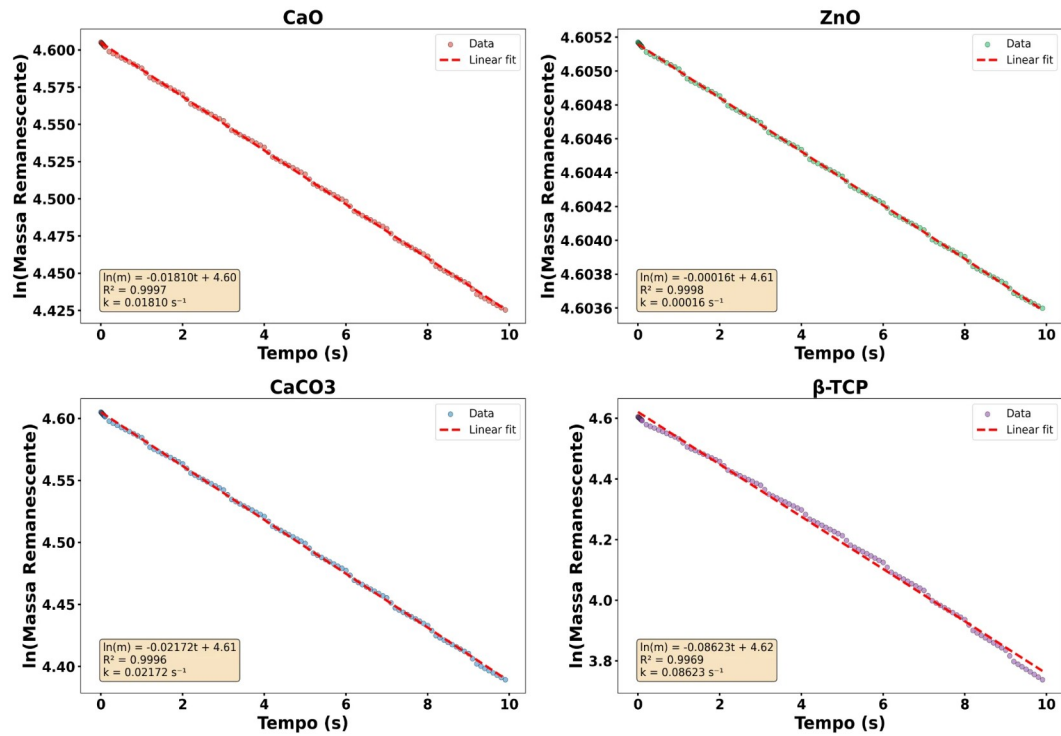
Fonte: O autor (2025).

4.7 VALIDAÇÃO CINÉTICA E CORRELAÇÕES MULTIVARIADAS

A validade do modelo cinético foi testada através de linearização logarítmica. A Figura 19 apresenta gráficos linearizados para os três materiais mais reativos. Observa-se linearidade excelente para os três materiais, confirmando que a dissolução segue cinética de primeira ordem conforme assumido no modelo. A pequena dispersão entre materiais sugere que, apesar das diferenças químicas, o processo limitante é similar, provavelmente controlado por difusão de produtos através da camada interfacial.

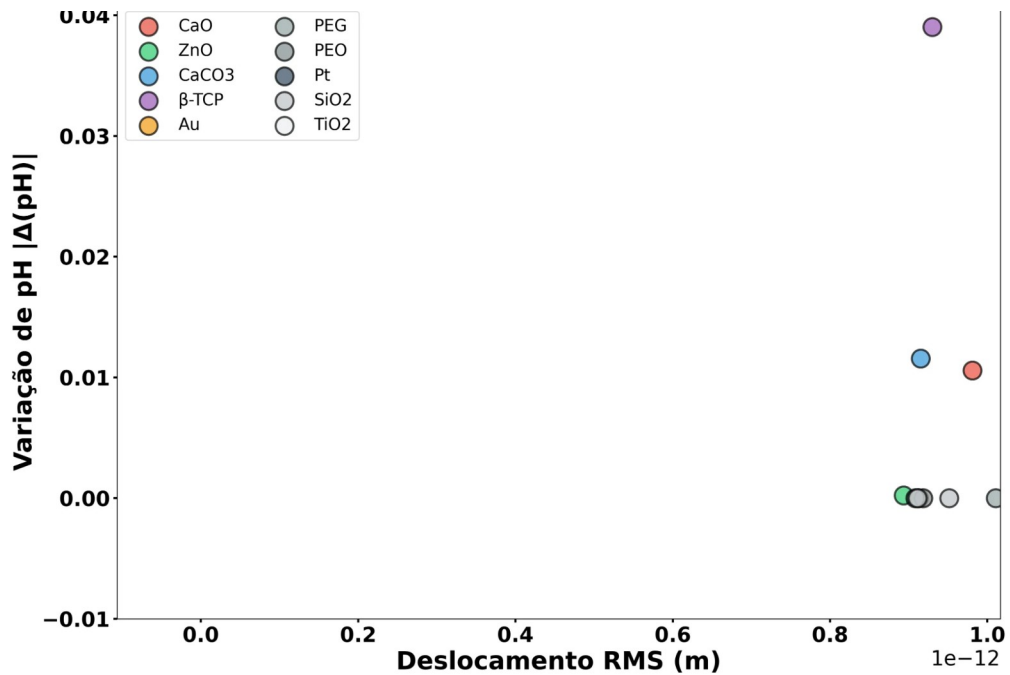
A correlação entre deslocamento e variação de pH foi investigada para identificar possíveis proxies indiretos de transporte. A Figura 20 apresenta diagrama de dispersão cruzando essas variáveis para todas as simulações de materiais reativos. Observa-se correlação positiva moderada, indicando que maior deslocamento tende a associar-se com maior variação de pH. Esta correlação reflete acoplamento físico-químico: maior deslocamento implica maior renovação da camada interfacial, favorecendo dissolução e consequentemente liberação de íons. A dispersão significativa impede uso de pH como proxy quantitativo preciso, mas variações de pH podem servir como indicador qualitativo de mobilidade.

Figura 19: Linearização cinética para validação do modelo de primeira ordem.



Fonte: O autor (2025).

Figura 20: Diagrama de dispersão mostrando correlação entre MSD e variação de pH.

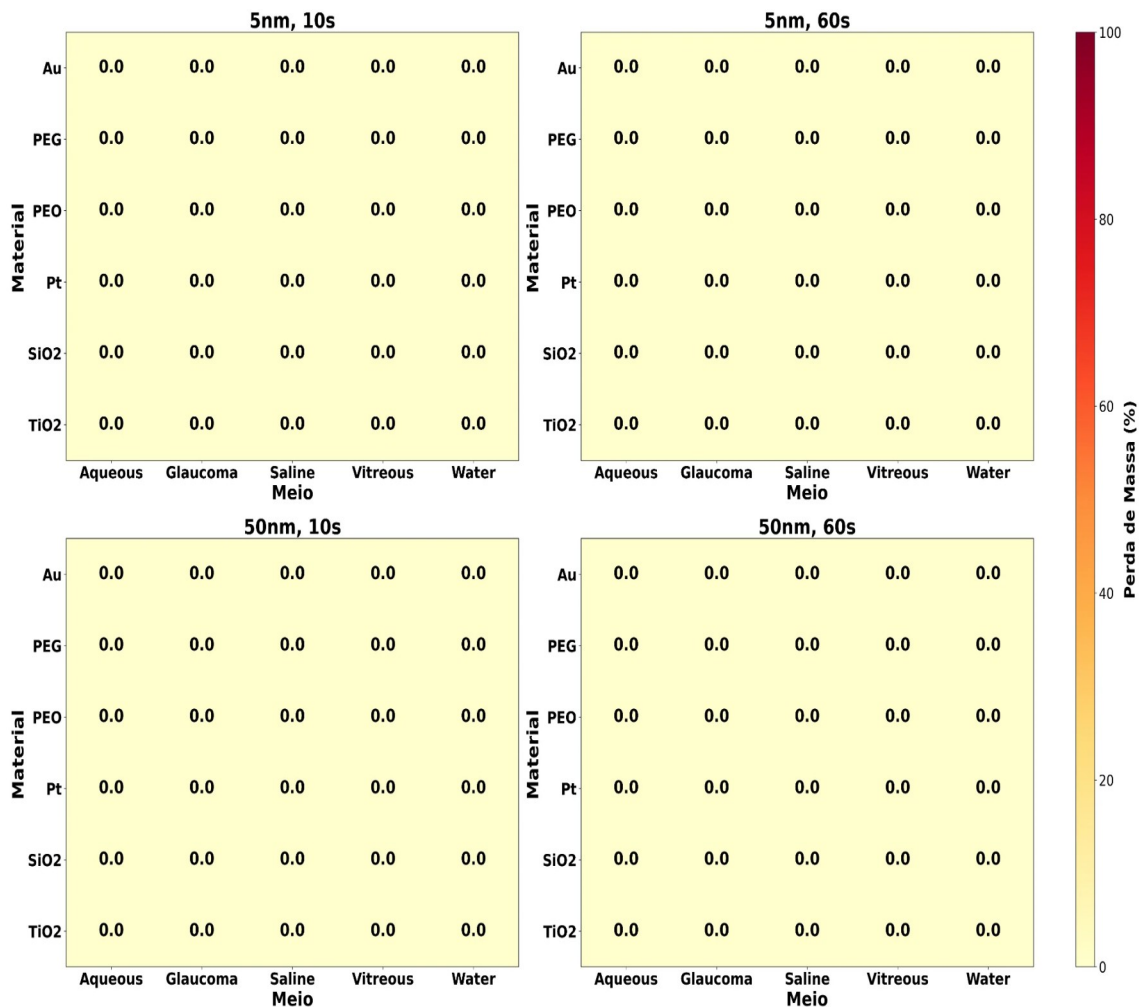


Fonte: O autor (2025).

4.8 MATERIAIS INERTES: CONTROLE NEGATIVO

A inclusão de materiais inertes serviu a duplo propósito: validação do modelo cinético e isolamento de efeitos puramente físicos do ultrassom. A Figura 21 apresenta mapa de calor mostrando dissolução em função do material e do meio. Todos os seis materiais inertes apresentaram dissolução essencialmente nula em todas as condições testadas. Esta uniformidade valida a parametrização do modelo, confirmando ausência de dissolução espúria por artefatos numéricos. Os valores residuais observados estão na ordem da precisão numérica das simulações.

Figura 21: Mapa de calor mostrando dissolução nula para materiais inertes em todos os meios testados.

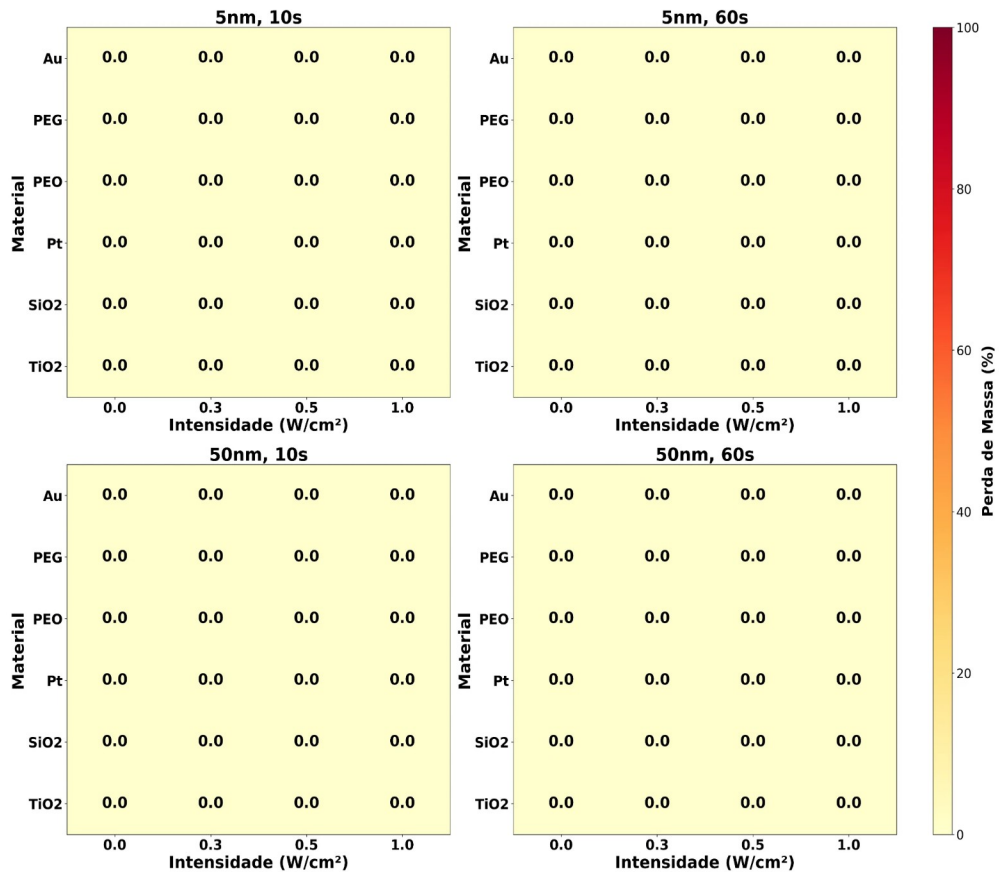


Fonte: O autor (2025).

A Figura 22 mostra dissolução em função de material e intensidade acústica. A uniformidade persiste através de toda a faixa de intensidades, confirmando que efeitos mecânicos do ultrassom não induzem dissolução artificial em materiais termodinamicamente estáveis. Este resultado valida a implementação do enhancement cavitacional no modelo, que

amplifica taxas de reação existentes mas não cria dissolução onde não há driving force termodinâmica.

Figura 22: Mapa de calor confirmando dissolução nula para materiais inertes em todas as intensidades acústicas.



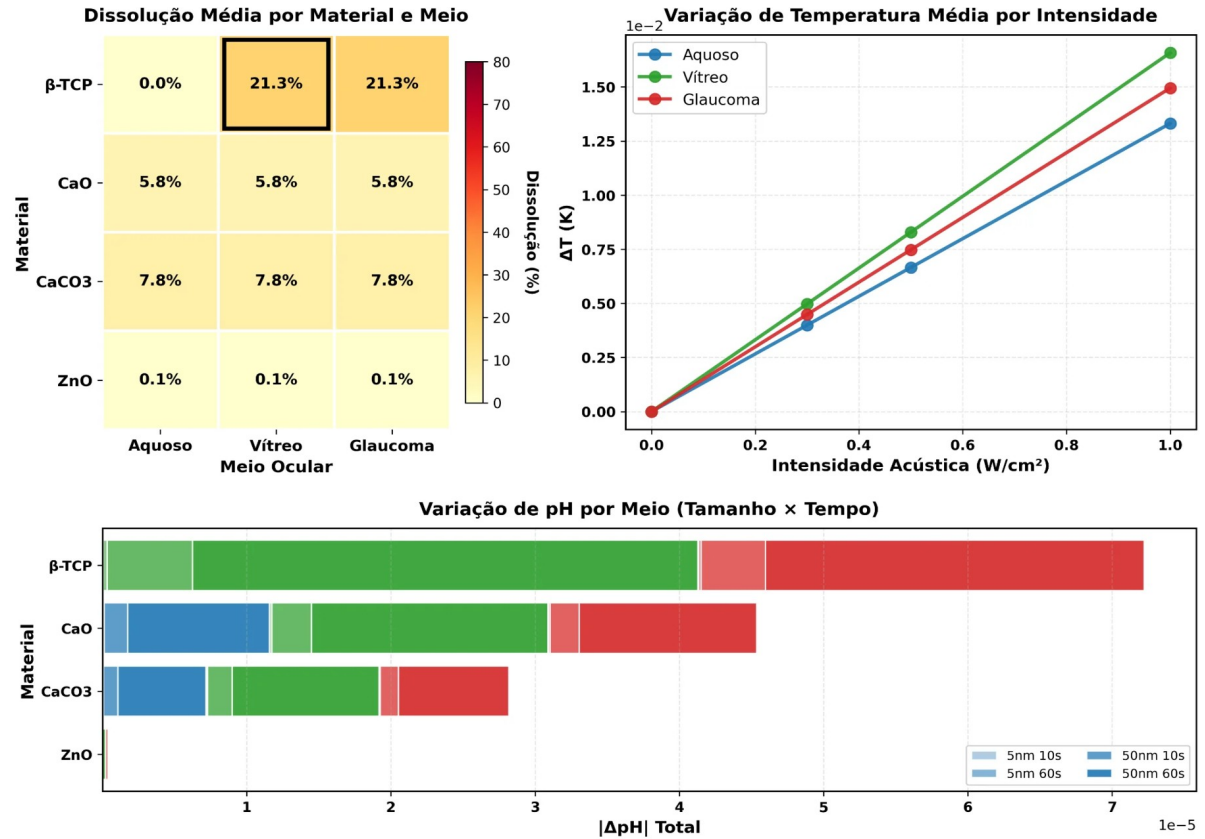
Fonte: O autor (2025).

4.9 SÍNTESE INTEGRADA E IMPLICAÇÕES

A visualização integrada em painéis multimétricos facilitou identificação de padrões não evidentes em gráficos individuais. A Figura 23 consolida três análises para materiais reativos: dissolução por material e meio, aquecimento versus intensidade acústica, e variação de pH acumulada. O painel revela que β -TCP apresenta dissolução relativamente uniforme através dos meios, enquanto CaO e CaCO₃ mostram maior sensibilidade ao meio. Esta uniformidade do β -TCP pode ser vantajosa para aplicações clínicas onde previsibilidade de desempenho é crítica.

A análise de aquecimento revelou separação sistemática entre meios. A análise de pH mostrou que variações permaneceram dentro de faixa estreita mesmo para os materiais mais reativos, confirmando que capacidade tampão dos meios oculares é suficiente para prevenir alterações fisiologicamente significativas nas escalas de dose simuladas.

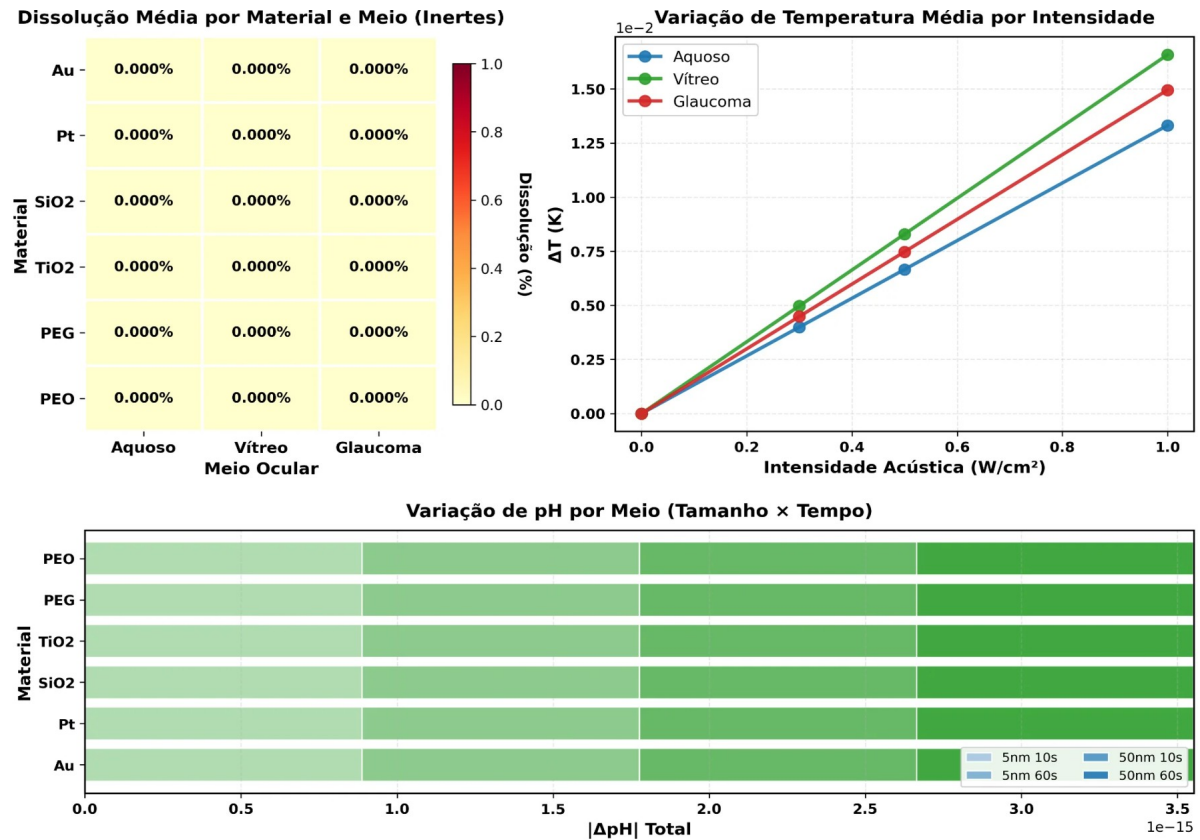
Figura 23: Painel integrado apresentando dissolução por material e meio, aquecimento por intensidade, e variação de pH acumulada



Fonte: O autor (2025).

A Figura 24 apresenta painel equivalente para materiais inertes. A dissolução rigorosamente nula contrasta com aquecimento idêntico aos reativos, validando universalidade dos efeitos térmicos independentes da química. A análise de deslocamento revelou hierarquia consistente refletindo diferenças em densidade e arrasto hidrodinâmico. Partículas metálicas densas apresentaram mobilidade superior aos óxidos e polímeros, consistente com forças de radiação escaláveis com densidade.

Figura 24: Painel integrado para materiais inertes mostrando ausência de dissolução e efeitos puramente físicos



Fonte: O autor (2025).

A análise integrada dos parâmetros revela hierarquias consistentes com implicações diretas. Entre materiais reativos, β-TCP apresentou dissolução relativamente uniforme entre meios (66-78% em 60s, 1,0 W/cm²), enquanto CaO e CaCO₃ mostraram maior sensibilidade ao meio (19-76% para CaO), refletindo diferenças em capacidade tampão e força iônica que modulam equilíbrio químico conforme previsto pela teoria. O aquecimento acústico escalou linearmente com intensidade, atingindo máximo de 28,4 mK no humor vítreo a 1,0 W/cm² por 60s (Tabela 5), valor inferior ao limite de segurança de 1,0 K estabelecido, confirmando ampla margem térmica para intensificação de protocolos. As variações de pH permaneceram abaixo de 0,04 unidades mesmo para os materiais mais reativos (Figura 23). A separação entre efeitos físicos universais (observados igualmente em materiais inertes) e químicos material-específicos confirma que ultrassom opera predominantemente via mecanismos mecânicos, permitindo otimização independente de transporte e dissolução para maximizar penetração tecidual sem comprometer segurança fisiológica.

5 DESAFIOS E LIMITAÇÕES

Este trabalho apresenta limitações inerentes à natureza exploratória e à abordagem puramente computacional adotada. A ausência de validação experimental constitui a principal restrição, embora justificada pelo caráter pioneiro da investigação que abrange simultaneamente dez materiais nanométricos, cinco meios fisiológicos distintos e múltiplas intensidades acústicas em espaço paramétrico de 800 configurações. Estudos experimentais com essa amplitude de variáveis demandariam recursos e tempo incompatíveis com o escopo de uma dissertação de mestrado, além de enfrentarem desafios técnicos substanciais relacionados à caracterização *in situ* de nanopartículas em meios oculares sob ultrassom. A estratégia computacional adotada permitiu varredura sistemática impossível experimentalmente, gerando hipóteses quantitativas que podem orientar validações experimentais focadas nas condições mais promissoras identificadas.

A ausência de análise estatística robusta com replicatas múltiplas representa outra limitação significativa. Cada simulação com 60 segundos de duração e passo temporal de 10 μ s gera aproximadamente 6 milhões de iterações, demandando entre 2-5 horas de processamento em hardware convencional dependendo da complexidade do material e meio. Para análise estatística adequada com 30-50 replicatas por configuração, o conjunto completo de 800 condições paramétricas exigiria entre 48.000-200.000 horas de processamento sequencial, inviável sem acesso a infraestrutura de computação de alto desempenho. A adoção de simulações determinísticas com semente fixa para geração de números pseudoaleatórios garante reprodutibilidade, mas impede quantificação de incerteza e intervalos de confiança para as grandezas calculadas.

Do ponto de vista da implementação computacional, o modelo adotado incorpora simplificações que limitam sua aplicabilidade a cenários mais complexos. A geometria esférica assumida para todas as partículas negligencia efeitos de forma que podem ser relevantes para nanobastões, nanocubos ou estruturas core-shell. A ausência de interações partícula-partícula (agregação, coagulação) limita a validade a sistemas diluídos onde colisões são desprezíveis, condição que pode não ser satisfeita em formulações terapêuticas concentradas. O tratamento do humor vítreo como fluido homogêneo viscoso ignora sua microestrutura viscoelástica de rede de colágeno-hialuronan, que poderia introduzir efeitos de impedimento estérico e difusão anômala não capturados pelo modelo de Stokes-Einstein.

6 PERSPECTIVAS E TRABALHOS FUTUROS

Os resultados obtidos abrem múltiplas direções para extensão e refinamento do framework desenvolvido. A validação experimental prioritária pode focar em materiais com comportamento mais distintivo identificado nas simulações: β -TCP para dissolução rápida, ZnO como controle de estabilidade, e Au/Pt para transporte puramente físico. Experimentos de dissolução *in vitro* em humor vítreo bovino ou porcino *ex vivo*, combinados com rastreamento de partículas individuais via microscopia de fluorescência, permitiriam quantificar coeficientes de difusão efetivos e taxas de dissolução para comparação direta com previsões do modelo. A incorporação de microestrutura realística do vítreo através de modelos de meios porosos ou simulações de dinâmica molecular possibilitaria capturar efeitos de impedimento estérico e heterogeneidade espacial ausentes na abordagem atual. Extensões metodológicas incluem implementação de agregação coloidal via teoria DLVO dinâmica, formação de corona proteica através de modelos de adsorção competitiva multicomponente, e acoplamento com modelos farmacocinéticos de biodisponibilidade ocular para predição de concentrações terapêuticas em tecidos-alvo como retina e coróide.

A transição para aplicações translacionais requer desenvolvimento de modelos multiescala integrando dissolução nanométrica com transporte tecidual macroscópico. Acoplamento do *framework* atual com simulações de elementos finitos de propagação acústica em geometrias oculares realísticas permitiria otimizar posicionamento de transdutores e distribuição espacial de intensidade para maximizar penetração em regiões específicas como mácula ou nervo óptico. A incorporação de modelos de toxicidade baseados em limiares de concentração iônica e variação de pH estabelecidos viabilizaria identificação automatizada de janelas terapêuticas seguras através de algoritmos de otimização multiobjetivo. Investigações de materiais híbridos *core-shell* (núcleo metálico com revestimento polimérico biodegradável) e nanopartículas responsivas a estímulos (liberação por pH, temperatura ou campo magnético) representam fronteiras promissoras onde a modularidade do código desenvolvido facilitaria integração de novos fenômenos físico-químicos sem necessidade de reestruturação fundamental da arquitetura implementada.

7 CONCLUSÃO

Este trabalho desenvolveu *framework* computacional multifísico integrando cinética de dissolução, transporte browniano, efeitos acústicos, termodinâmica e eletroquímica para investigação sistemática de nanopartículas biocompatíveis em meios oculares sob ação de ultrassom terapêutico. A exploração de espaço paramétrico abrangendo dez materiais, cinco meios fisiológicos, múltiplas intensidades acústicas e escalas temporais revelou padrões quantitativos fundamentais: β -TCP apresentou dissolução rápida e uniforme através de diferentes meios, materiais inertes (Au, Pt, SiO₂) exibiram mobilidade significativa sem dissolução confirmando separação entre efeitos físicos e químicos, e o ultrassom amplificou dissolução linearmente com intensidade enquanto manteve elevações térmicas muito inferiores a limites de segurança estabelecidos. A validação de cinética de primeira ordem, comportamento difusivo consistente com teoria de Stokes-Einstein, e escalamento de forças acústicas conforme teoria de Gor'kov demonstram coerência interna do modelo implementado.

Os achados possuem implicações diretas para design racional de sistemas de entrega de fármacos oftálmicos. A identificação de β -TCP como material com dissolução previsível independente do meio sugere aplicabilidade tanto para segmento anterior quanto posterior, enquanto a estabilidade de ZnO em pH fisiológico indica potencial para carreadores de liberação controlada por mudanças locais de pH. A demonstração de que transporte acústico opera efetivamente em materiais inertes valida estratégias de nanocarreadores não-reativos funcionalizados superficialmente, expandindo flexibilidade de design farmacológico. A ampla margem de segurança térmica observada e estabilidade de pH indicam viabilidade de intensificação de protocolos acústicos para amplificação adicional de penetração tecidual sem comprometer integridade fisiológica.

Apesar das limitações inerentes à abordagem puramente computacional e ausência de validação experimental, o *framework* desenvolvido estabelece base metodológica sólida para investigações futuras. A arquitetura modular implementada facilita incorporação de fenômenos adicionais (agregação coloidal, corona proteica, microestrutura viscoelástica) e extensão para outros materiais ou condições clínicas sem reestruturação fundamental do código. Os resultados quantitativos obtidos fornecem hipóteses testáveis que podem orientar experimentos focados, otimizando alocação de recursos para validação das condições mais promissoras identificadas computacionalmente. Este trabalho constitui, portanto, contribuição

inicial para compreensão de interações complexas entre nanopartículas, meios fisiológicos oculares e ultrassom, abrindo caminho para desenvolvimento de terapias oftálmicas mais eficazes e menos invasivas.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, Ibrahim Karim; AADIM, Kadhim Abdulwahid. Synthesis and study of structural properties of calcium oxide nanoparticles produced by laser-induced plasma and its effect on antibacterial activity. **Science and Technology Indonesia**, v. 7, n. 4, p. 427-434, 2022. Disponível em: <https://sciencetechindonesia.com/index.php/jsti/article/view/531>. Acesso em: 22 set. 2025.
- ABUGHALIA, Abedalrahman et al. The use of computational approaches to design nanodelivery systems. **Nanomaterials**, v. 15, n. 17, p. 1354, 2025. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-4991/15/17/1354>. Acesso em: 22 set. 2025.
- AGLYAMOV, Salavat R. The governing theory of elasticity imaging. **Elsevier: Amsterdam, The Netherlands**, p. 17-43, 2019.
- AHMED, Imran; CHAUDHURI, Bhaskar. Evaluation of buffer systems in ophthalmic product development. **International journal of pharmaceutics**, v. 44, n. 1-3, p. 97-105, 1988. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0378517388901056>. Acesso em: 19 set. 2025.
- AL MAHROUQI, Dawoud; VINOGRADOV, Jan; JACKSON, Matthew D. Zeta potential of artificial and natural calcite in aqueous solution. **Advances in colloid and interface science**, v. 240, p. 60-76, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001868616302007>. Acesso em: 07 set. 2025.
- AL-MALIKY, Ebtahal A.; GZAR, Hatem A.; AL-AZAWY, Mohammed G. Determination of point of zero charge (PZC) of concrete particles adsorbents. In: **IOP conference series: materials science and engineering**. IOP Publishing, 2021. p. 012004. Disponível em: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1757-899X/1184/1/012004>. Acesso em: 07 set. 2025.
- ANANTHARAMAN, Ashwini; RAMALAKSHMI, S.; GEORGE, Mary. Green synthesis of calcium oxide nanoparticles and its applications. **Int. J. Eng. Res. Appl**, v. 6, n. 10, p. 27-31, 2016. Disponível em: https://www.ijera.com/papers/Vol6_issue10/Part-1/E06101027031.pdf. Acesso em: 08 set. 2025.
- ANGI, Martina et al. Proteomic analyses of the vitreous humour. **Mediators of inflammation**, v. 2012, n. 1, p. 148039, 2012. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2012/148039>. Acesso em: 08 set. 2025.

ASIF, Nida; AMIR, Mohammad; FATMA, Tasneem. Recent advances in the synthesis, characterization and biomedical applications of zinc oxide nanoparticles. **Bioprocess and Biosystems Engineering**, v. 46, n. 10, p. 1377-1398, 2023. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00449-023-02886-1>. Acesso em: 05 set. 2025.

AUGUSTINE, Robin; MATHEW, Ansuja P.; SOSNIK, Alejandro. Metal oxide nanoparticles as versatile therapeutic agents modulating cell signaling pathways: linking nanotechnology with molecular medicine. **Applied Materials Today**, v. 7, p. 91-103, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2352940716302840>. Acesso em: 15 out. 2025.

AZAGURY, Aharon et al. Ultrasound mediated transdermal drug delivery. **Advanced drug delivery reviews**, v. 72, p. 127-143, 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0169409X14000088>. Acesso em: 22 set. 2025.

AZIZ, Shujahadeen B. et al. Characteristics of PEO incorporated with CaTiO₃ nanoparticles: structural and optical properties. **Polymers**, v. 13, n. 20, p. 3484, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4360/13/20/3484>. Acesso em: 28 nov. 2025.

BACHU, R. D. et al. Ocular drug delivery barriers—role of nanocarriers in the treatment of anterior segment ocular diseases. **Pharmaceutics**, v. 10, n. 1, p. 28, 2018. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4923/10/1/28>. Acesso em: 18 mai. 2025.

BADAWY, Sherif I. Farag; HUSSAIN, Munir A. Microenvironmental pH modulation in solid dosage forms. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 96, n. 5, p. 948-959, 2007. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jps.20932>. Acesso em: 03 jun. 2025.

BARNETT, Stanley B. et al. International recommendations and guidelines for the safe use of diagnostic ultrasound in medicine. **Ultrasound in medicine & biology**, v. 26, n. 3, p. 355-366, 2000. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0301562900002040>. Acesso em: 25 jul. 2025.

BATEMAN, T. B. Elastic moduli of single-crystal zinc oxide. **Journal of Applied Physics**, v. 33, n. 11, p. 3309-3312, 1962. Disponível em: <https://pubs.aip.org/aip/jap/article-abstract/33/11/3309/163618/Elastic-Moduli-of-Single-Crystal-Zinc-Oxide>. Acesso em: 12 set. 2025.

BEGUI, Zia Esmail. Acoustic properties of the refractive media of the eye. **The Journal of the Acoustical Society of America**, v. 26, n. 3, p. 365-368, 1954. Disponível em:

<https://pubs.aip.org/asa/jasa/article-abstract/26/3/365/744510/Acoustic-Properties-of-the-Refractive-Media-of-the>. Acesso em: 29 out. 2025.

BRENNEN, Christopher E. Cavitation and bubble dynamics. Cambridge university press, 2014. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/books/cavitation-and-bubble-dynamics/2D7842E28C6BE1BFB67A62DDD05B416D>. Acesso em: 06 ago. 2025.

BOHNER, Marc; LEMAITRE, Jacques; RING, Terry A. Effects of sulfate, pyrophosphate, and citrate ions on the physicochemical properties of cements made of β -tricalcium phosphate-phosphoric acid-water mixtures. **Journal of the American Ceramic Society**, v. 79, n. 6, p. 1427-1434, 1996. Disponível em: <https://ceramics.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1151-2916.1996.tb08746.x>. Acesso em: 22 mai. 2025.

BOHNER, Marc; LEMAÎTRE, Jacques; RING, Terry A. Kinetics of dissolution of β -tricalcium phosphate. **Journal of colloid and interface science**, v. 190, n. 1, p. 37-48, 1997. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S00219797948463>. Acesso em: 14 jun. 2025.

BROWN, Karen R. et al. Rhegmatogenous retinal detachment after intravitreal injection. **Ophthalmology retina**, v. 5, n. 2, p. 178-183, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2468653020302852>. Acesso em: 08 out. 2025.

BRIGHT, Eric; READEY, Dennis W. Dissolution kinetics of TiO₂ in HF-HCl solutions. **Journal of the American Ceramic Society**, v. 70, n. 12, p. 900-906, 1987. Disponível em: <https://ceramics.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1151-2916.1987.tb04914.x>. Acesso em: 27 jul. 2025.

BRUJAN, Emil-Alexandru et al. Dynamics of laser-induced cavitation bubbles near an elastic boundary. **Journal of Fluid Mechanics**, v. 433, p. 251-281, 2001. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-fluid-mechanics/article/abs/dynamics-of-laserinduced-cavitation-bubbles-near-an-elastic-boundary/51F6F1756B9FBE286212289079C7AE39>. Acesso em: 15 set. 2025.

CAVALLI, Alessio. Platinum nanoparticles therapeutic strategy for the prevention of oxidative stress in retinal dystrophies. 2022. Disponível em: <https://tesidottorato.depositolegale.it/handle/20.500.14242/70093>. Acesso em: 15 set. 2025.

CHANDEL, A.; KANDAV, G. Insights into Ocular Therapeutics: A Comprehensive Review of Anatomy, Barriers, Diseases and Nanoscale Formulations for Targeted Drug Delivery. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 97, p. 105785, 2024. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1773224724004544>. Acesso em: 19 jun. 2025.

CHAPY, H el ene et al. Blood–brain and retinal barriers show dissimilar ABC transporter impacts and concealed effect of P-glycoprotein on a novel verapamil influx carrier. **British journal of pharmacology**, v. 173, n. 3, p. 497-510, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26507673/>. Acesso em: 04 ago. 2025.

CHEN, Chien-Chih et al. Elasticity of single-crystal calcite and rhodochrosite by Brillouin spectroscopy. **American Mineralogist**, v. 86, n. 11-12, p. 1525-1529, 2001. Disponível em: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.2138/am-2001-11-1222/html>. Acesso em: 21 set. 2025.

CHOE, Jong-In; KIM, Byungchul. Determination of proper time step for molecular dynamics simulation. **Bulletin of the Korean Chemical Society**, v. 21, n. 4, p. 419-424, 2000. Disponível em: <http://koreascience.or.kr/article/JAKO200013464476270.page>. Acesso em: 15 mai. 2025.

CZUMAJ, Z. Absorption Coefficient and Refractive Index Measurements of Water in the Millimeter Spectral Range. **Molecular Physics**, v. 69, n. 4, p. 787-790, 1990. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00268979000100591>. Acesso em: 07 out. 2025.

DAVIS, K. E.; RUSSEL, W. B.; GLANTSCHNIG, W. J. Settling suspensions of colloidal silica: observations and X-ray measurements. **Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions**, v. 87, n. 3, p. 411-424, 1991. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/1991/ft/ft9918700411>. Acesso em: 23 jul. 2025.

DEL AMO, Eva M. Topical ophthalmic administration: Can a drug instilled onto the ocular surface exert an effect at the back of the eye?. **Frontiers in drug delivery**, v. 2, p. 954771, 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/drug-delivery/articles/10.3389/fddev.2022.954771/full>. Acesso em: 14 set. 2025.

DELANEY, Lauren J. et al. Making waves: how ultrasound-targeted drug delivery is changing pharmaceutical approaches. **Materials advances**, v. 3, n. 7, p. 3023-3040, 2022. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2022/ma/d1ma01197a>. Acesso em: 08 jun. 2025.

DERJAGUIN, Boris; LANDAU, Lev. Theory of the stability of strongly charged lyophobic sols and of the adhesion of strongly charged particles in solutions of electrolytes. **Progress in Surface Science**, v. 43, n. 1-4, p. 30-59, 1993. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/007968169390013L>. Acesso em: 29 ago. 2025.

DEY, Suddhasattya et al. A critical review on zinc oxide nanoparticles: Synthesis, properties and biomedical applications. **Intelligent Pharmacy**, v. 3, n. 1, p. 53-70, 2025. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2949866X24000893>. Acesso em: 17 mai. 2025.

DIEDERICHS, Rolf. Plastic Material's acoustic properties. **NDT.net**, 1997. Disponível em: <https://www.ndt.net/links/proper.htm#references>. Acesso em: 17 mai. 2025.

DIZAJ, Solmaz Maleki et al. Calcium carbonate nanoparticles as cancer drug delivery system. **Expert opinion on drug delivery**, v. 12, n. 10, p. 1649-1660, 2015. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/17425247.2015.1049530>. Acesso em: 05 out. 2025.

DREADEN, Erik C. et al. The golden age: gold nanoparticles for biomedicine. **Chemical Society Reviews**, v. 41, n. 7, p. 2740-2779, 2012. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2012/cs/c1cs15237h>. Acesso em: 12 jul. 2025.

EINSTEIN, Albert et al. On the motion of small particles suspended in liquids at rest required by the molecular-kinetic theory of heat. **Annalen der physik**, v. 17, n. 549-560, p. 208, 1905. Disponível em: <https://personal.lse.ac.uk/robert49/teaching/ph232/pdf/einstein-brownianmotion.pdf>. Acesso em: 16 ago. 2025.

ENGINEERING TOOLBOX. Speed of sound in solids. Disponível em: https://www.engineeringtoolbox.com/sound-speed-solids-d_713.html. Acesso em: 02 jul. 2025.

ENSING, Bernd et al. On the origin of the extremely different solubilities of polyethers in water. **Nature communications**, v. 10, n. 1, p. 2893, 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-019-10783-z>. Acesso em: 25 set. 2025.

ERATHODIYIL, Nandan; YING, Jackie Y. Functionalization of inorganic nanoparticles for bioimaging applications. **Accounts of chemical research**, v. 44, n. 10, p. 925-935, 2011. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ar2000327>. Acesso em: 11 jun. 2025.

ERNST, Dominique; KÖHLER, Jürgen. Measuring a diffusion coefficient by single-particle tracking: statistical analysis of experimental mean squared displacement curves. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 15, n. 3, p. 845-849, 2013. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2013/cp/c2cp43433d>. Acesso em: 28 mai. 2025.

EULER, Bill. Solubility product constants near 25 °C. University of Rhode Island, [s. d.]. Disponível em: <https://www.chm.uri.edu/weuler/chm112/refmater/KspTable.html>. Acesso em: 19 out. 2025.

FAN, Jianuo; CHENG, Yuqing; SUN, Mengtao. Functionalized gold nanoparticles: synthesis, properties and biomedical applications. **The Chemical Record**, v. 20, n. 12, p. 1474-1504, 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/tcr.202000087>. Acesso em: 04 jul. 2025.

GAUDANA, R. et al. Ocular Drug Delivery. **The AAPS Journal**, v. 12, n. 3, p. 348-360, 2010. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1208/s12248-010-9183-3>. Acesso em: 13 jun. 2025.

GLUECKAUF, Eugen. Electrostatic interactions in electrolyte solutions. Proceedings of the Royal Society of London. A. **Mathematical and Physical Sciences**, v. 310, n. 1503, p. 449-462, 1969. Disponível em: <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rspa.1969.0086>. Acesso em: 27 set. 2025.

GOEL, Manik et al. Aqueous humor dynamics: a review. **The open ophthalmology journal**, v. 4, p. 52, 2010. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3032230/>. Acesso em: 08 ago. 2025.

GONZÁLEZ, A. E.; ODRIOZOLA, G.; LEONE, R. Colloidal aggregation with sedimentation: concentration effects. **The European Physical Journal E**, v. 13, n. 2, p. 165-178, 2004. Disponível em: https://epje.epj.org/articles/epje/abs/2004/02/10189_2004_Article_52/10189_2004_Article_52.html. Acesso em: 15 mai. 2025.

GREGORY, T. M. et al. Solubility of β -Ca₃(PO₄)₂ in the system Ca(OH)₂-H₃PO₄-H₂O at 5, 15, 25, and 37 °C. **Journal of Research of the National Bureau of Standards. Section A, Physics and Chemistry**, v. 78, n. 6, p. 667, 1974. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6715959/>. Acesso em: 22 out. 2025.

GRULKE, Eric A. et al. Surface-controlled dissolution rates: A case study of nanoceria in carboxylic acid solutions. **Environmental Science: Nano**, v. 6, n. 5, p. 1478-1492, 2019. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2019/en/c9en00222g>. Acesso em: 04 jul. 2025.

HAAR, G. ter. Ultrasound bioeffects and safety. **Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine**, v. 224, n. 2, p. 363-373, 2010. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1243/09544119JEIM613>. Acesso em: 19 set. 2025.

HAGHIGHI, Farid Hajareh et al. Surface modification of TiO₂ nanoparticles with organic molecules and their biological applications. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 11, n. 11, p. 2334-2366, 2023. Disponível em:

<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2023/tb/d2tb02576k>. Acesso em: 31 mai. 2025.

HAMMADI, ODAY A.; AL-MALIKI, FIRAS J.; AL-OUBIDY, ESRAA A. Photocatalytic Activity of Nitrogen-Doped Titanium Dioxide Nanostructures Synthesized by DC Reactive Magnetron Sputtering Technique. **Nonlinear Optics, Quantum Optics: Concepts in Modern Optics**, v. 51, 2019. Disponível em:

<https://openurl.ebsco.com/EPDB%3Agcd%3A8%3A3922232/detailv2?>

[sid=ebsco%3Aplink%3Ascholar&id=ebsco%3Agcd%3A136793059&crl=f](https://openurl.ebsco.com/EPDB%3Agcd%3A8%3A3922232/detailv2?sid=ebsco%3Aplink%3Ascholar&id=ebsco%3Agcd%3A136793059&crl=f). Acesso em: 14 out. 2025.

HAN, Seongok; KIM, Chongyoun; KWON, Dongsook. Thermal degradation of poly (ethyleneglycol). **Polymer degradation and stability**, v. 47, n. 2, p. 203-208, 1995.

Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/014139109400109L>.

Acesso em: 14 out. 2025.

HARRIS, J. Milton; CHESS, Robert B. Effect of pegylation on pharmaceuticals. **Nature reviews Drug discovery**, v. 2, n. 3, p. 214-221, 2003. Disponível em:

<https://www.nature.com/articles/nrd1033>. Acesso em: 23 jun. 2025.

HUANG, Di et al. Effects of enzymatic degradation on dynamic mechanical properties of the vitreous and intravitreal nanoparticle mobility. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 118, p. 124-133, 2018. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928098718301386>. Acesso em: 11

ago. 2025.

HUANG, Yanmei et al. Silica nanoparticles: Biomedical applications and toxicity.

Biomedicine & Pharmacotherapy, v. 151, p. 113053, 2022. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332222004425>. Acesso em: 17 mai.

2025.

HUMMEL, R. E.; GEIER, H. J. Activation energy for electrotransport in thin silver and gold films. **Thin Solid Films**, v. 25, n. 2, p. 335-342, 1975. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/004060907590053X>. Acesso em: 06 jul.

2025.

HUNTER, R. J. Foundations of Colloid Science. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2001.

ICENHOWER, Jonathan P.; DOVE, Patricia M. The dissolution kinetics of amorphous silica into sodium chloride solutions: effects of temperature and ionic strength. **Geochimica et Cosmochimica Acta**, v. 64, n. 24, p. 4193-4203, 2000. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0016703700004877>. Acesso em: 12 out. 2025.

JAMEEL, Bassam et al. Ultrasound study of magnetic and non-magnetic nanoparticle agglomeration in high viscous media. **Materials**, v. 15, n. 10, p. 3450, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1996-1944/15/10/3450>. Acesso em: 22 ago. 2025.

JAN, Nasrullah et al. Biomimetic cell membrane-coated poly (lactic-co-glycolic acid) nanoparticles for biomedical applications. **Bioengineering & Translational Medicine**, v. 8, n. 2, p. e10441, 2023. Disponível em: <https://aiche.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/btm2.10441>. Acesso em: 04 jun. 2025.

JEBRI, Sonia; KHATTECH, Ismail; JEMAL, Mohamed. Standard enthalpy, entropy and Gibbs free energy of formation of «A» type carbonate phosphocalcium hydroxyapatites. **The Journal of Chemical Thermodynamics**, v. 106, p. 84-94, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0021961416303433>. Acesso em: 18 set. 2025.

JEYARAJ, Muniyandi et al. A comprehensive review on the synthesis, characterization, and biomedical application of platinum nanoparticles. **Nanomaterials**, v. 9, n. 12, p. 1719, 2019. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-4991/9/12/1719>. Acesso em: 27 mai. 2025.

KAGKELARIS, Konstantinos; PANAYIOTAKOPOULOS, George; GEORGAKOPOULOS, Constantinos D. Nanotechnology-based formulations to amplify intraocular bioavailability. **Therapeutic Advances in Ophthalmology**, v. 14, p. 25158414221112356, 2022. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/25158414221112356>. Acesso em: 18 mai. 2025.

KARIMI, Mahdi et al. Smart mesoporous silica nanoparticles for controlled-release drug delivery. **Nanotechnology Reviews**, v. 5, n. 2, p. 195-207, 2016. Disponível em: <https://www.degruyterbrill.com/document/doi/10.1515/ntrev-2015-0057/html>. Acesso em: 02 jun. 2025.

KAO, Yi-Yun et al. Zinc oxide nanoparticles interfere with zinc ion homeostasis to cause cytotoxicity. **Toxicological Sciences**, v. 125, n. 2, p. 462-472, 2012. Disponível em: <https://academic.oup.com/toxsci/article/125/2/462/1615354>. Acesso em: 27 jun. 2025.

KASHKOOLI, F. M. et al. Integrating therapeutic ultrasound with nanosized drug delivery systems in the battle against cancer. **Technology in Cancer Research & Treatment**, v. 22, p.

15330338231211472, 2023. Disponível em:
<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/15330338231211472>. Acesso em: 11 jul. 2025.

KHACHATURIAN, Zaven S. The role of calcium regulation in brain aging: reexamination of a hypothesis. **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 1, n. 1, p. 17-34, 1989. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF03323872>. Acesso em: 05 ago. 2025.

KIM, Chan Joong; CHOI, Sang Kyung. Analysis of aqueous humor calcium and phosphate from cataract eyes with and without diabetes mellitus. **Korean Journal of Ophthalmology**, v. 21, n. 2, p. 90-94, 2007. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2629704/>. Acesso em: 19 ago. 2025.

KIM, Kyoung-Min et al. Physicochemical properties of surface charge-modified ZnO nanoparticles with different particle sizes. **International journal of nanomedicine**, v. 9, n. sup2, p. 41-56, 2014. Disponível em: <https://www.dovepress.com/physicochemical-properties-of-surface-charge-modified-zno-nanoparticle-peer-reviewed-fulltext-article-IJN>. Acesso em: 03 set. 2025.

KIM, Min-seuk et al. Dissolution behaviour of platinum by electro-generated chlorine in hydrochloric acid solution. **Journal of Chemical Technology & Biotechnology**, v. 88, n. 7, p. 1212-1219, 2013. Disponível em:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jctb.3957>. Acesso em: 22 set. 2025.

KLEMM, Dieter et al. **Comprehensive cellulose chemistry. Volume 1: Fundamentals and analytical methods**. 1998. Disponível em:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527601929>. Acesso em: 08 out. 2025.

KOBAYASHI, Motoyoshi et al. Effects of heat treatment on the aggregation and charging of Stöber-type silica. **Journal of colloid and interface science**, v. 292, n. 1, p. 139-147, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16009370/>. Acesso em: 14 out. 2025.

KOLLEND, Sebastian. **Calcium phosphate nanoparticles for biomedical applications**. Tese de Doutorado. Dissertation, Duisburg, Essen, Universität Duisburg-Essen, 2020. Disponível em: https://duepublico2.uni-due.de/receive/duepublico_mods_00072690. Acesso em: 29 out. 2025.

KOTREKA, Udaya K.; DAVIS, Vicki L.; ADEYEYE, Moji C. Development of topical ophthalmic in situ gel-forming estradiol delivery system intended for the prevention of age-related cataracts. **PloS one**, v. 12, n. 2, p. e0172306, 2017. Disponível em:
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0172306>. Acesso em: 07 mai. 2025.

KUMAR, K. Vasanth; KHADDOUR, Issam A.; GUPTA, Vinod K. A pseudo second-order kinetic expression for dissolution kinetic profiles of solids in solutions. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 49, n. 16, p. 7257-7262, 2010. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ie1010228>. Acesso em: 16 jun. 2025.

KUO, Yung-Chih; LIN, Ta-Wei. Electrophoretic Mobility, Zeta Potential, and Fixed Charge Density of Bovine Knee Chondrocytes, Methyl Methacrylate– Sulfopropyl Methacrylate, Polybutylcyanoacrylate, and Solid Lipid Nanoparticles. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 110, n. 5, p. 2202-2208, 2006. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jp056266f>. Acesso em: 25 jul. 2025.

LAIDER, K. J. Chemical Kinetics. 3rd ed. New York: Harper & Row, 1984.

LAMMPS. LAMMPS Molecular Dynamics Simulator. Disponível em: <https://www.lammps.org>. Acesso em: 25 jul. 2025.

LANGEVIN, P. On the Theory of Brownian Motion. **Comptes Rendus de l'Académie des Sciences**, v. 146, p. 530-533, 1908. Disponível em: <https://www.physik.uni-augsburg.de/theo1/hanggi/History/Langevin1908.pdf>. Acesso em: 19 jun. 2025.

LEONG, S. S. et al. Unified View of Magnetic Nanoparticle Separation under Magnetophoresis. **Langmuir**, v. 36, n. 28, p. 8033–8055, 21 jul. 2020. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.langmuir.0c00839>. Acesso em: 08 jul. 2025.

LEVCHENKO, Andrey A. et al. TiO₂ stability landscape: Polymorphism, surface energy, and bound water energetics. **Chemistry of Materials**, v. 18, n. 26, p. 6324-6332, 2006. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cm061183c>. Acesso em: 25 jul. 2025.

LEVINGSTONE, Tanya J.; HERBAJ, Simona; DUNNE, Nicholas J. Calcium phosphate nanoparticles for therapeutic applications in bone regeneration. **Nanomaterials**, v. 9, n. 11, p. 1570, 2019. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-4991/9/11/1570>. Acesso em: 10 ago. 2025.

LIANG, Xingkun et al. Antibacterial mechanism of biogenic calcium oxide and antibacterial activity of calcium oxide/polypropylene composites. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 650, p. 129446, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0927775722012018>. Acesso em: 28 ago. 2025.

LIBRETEXTS. Implications of the Arrhenius equation. Disponível em:

<https://chem.libretexts.org>. Acesso em: 15 set.2025.

LIN, X. et al. Marangoni Effect-Driven Transfer and Compression at Three-Phase Interfaces for Highly Reproducible Nanoparticle Monolayers. **The Journal of Physical Chemistry Letters**, v. 11, n. 9, p. 3573–3581, 2020. Disponível em:

<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jpcllett.0c01116>. Acesso em: 30 set. 2025.

LV, H. et al. Construction of dendritic Janus nanomotors with H₂O₂ and NIR light dual-propulsion via a Pickering emulsion. **Soft Matter**, v. 16, n. 21, p. 4961–4968, 2020.

Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2020/sm/d0sm00552e>. Acesso em: 12 out. 2025.

MA, X. et al. Bubble-Free Propulsion of Ultrasmall Tubular Nanojets Powered by Biocatalytic Reactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 138, n. 42, p. 13782–13785, 26 out. 2016. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.6b06857>. Acesso em: 12 maio 2025.

MACIULEVIČIUS, Martynas et al. The assessment of calcium and bleomycin cytotoxic efficiency in relation to cavitation dosimetry. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 5, p. 1463, 2023.

Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4923/15/5/1463>. Acesso em: 28 maio 2025.

MANZANO, Miguel; VALLET-REGÍ, María. Mesoporous silica nanoparticles for drug delivery. **Advanced functional materials**, v. 30, n. 2, p. 1902634, 2020. Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/adfm.201902634>. Acesso em: 15 jun. 2025.

MASON, Timothy J.; LORIMER, John P. Applied sonochemistry: the uses of power ultrasound in chemistry and processing. **In: Applied Sonochemistry: The Uses of Power Ultrasound in Chemistry and Process**. Wiley-Blackwell, 2002. p. 1-293.

MCNAMARA III, William B.; DIDENKO, Yuri T.; SUSLICK, Kenneth S. Sonoluminescence temperatures during multi-bubble cavitation. *nature*, v. 401, n. 6755, p. 772-775, 1999.

Disponível em: <https://www.nature.com/articles/44536>. Acesso em: 22 jul. 2025.

MENA-GIRALDO, P. et al. Janus Micromotors for Photophoretic Motion and Photon Upconversion Applications Using a Single Near-Infrared Wavelength. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 16, n. 3, p. 4249–4260, 2024. Disponível em:

<https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acsami.3c16454>. Acesso em: 08 ago. 2026.

MENG, Tuo et al. Therapeutic implications of nanomedicine for ocular drug delivery. **Drug discovery today**, v. 24, n. 8, p. 1524-1538, 2019. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644618304355>. Acesso em: 25 ago. 2025

MICHALET, Xavier. Mean square displacement analysis of single-particle trajectories with localization error: Brownian motion in an isotropic medium. **Physical Review E—Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics**, v. 82, n. 4, p. 041914, 2010. Disponível em: <https://journals.aps.org/pre/abstract/10.1103/PhysRevE.82.041914>. Acesso em: 10 set. 2025.

MIDELET, J. et al. The Sedimentation of Colloidal Nanoparticles in Solution and Its Study Using Quantitative Digital Photography. **Particle & Particle Systems Characterization**, v. 34, n. 10, 2017. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ppsc.201700095>. Acesso em: 27 set. 2025.

MO, R.-Y. et al. Acoustic radiation force on thin elastic shells in liquid*. **Chinese Physics B**, v. 29, n. 9, p. 094301, 1 ago. 2020. Disponível em: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1674-1056/ab943e>. Acesso em: 05 out. 2025.

MOHANTY, D. et al. Thermo-solutal Marangoni convective Darcy-Forchheimer bio-hybrid nanofluid flow over a permeable disk with activation energy: Analysis of interfacial nanolayer thickness. **Open Physics**, v. 21, n. 1, 18 out. 2023. Disponível em: <https://www.degruyterbrill.com/document/doi/10.1515/phys-2023-0119/html>. Acesso em: 18 out. 2025

MOREY, George W.; FOURNIER, Robert Orville; ROWE, J. J. The solubility of amorphous silica at 25 C. **Journal of Geophysical Research**, v. 69, n. 10, p. 1995-2002, 1964. Disponível em: <https://agupubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1029/JZ069i010p01995>. Acesso em: 22 maio 2025.

MUN, Ellina A. et al. On the barrier properties of the cornea: a microscopy study of the penetration of fluorescently labeled nanoparticles, polymers, and sodium fluorescein. **Molecular pharmaceutics**, v. 11, n. 10, p. 3556-3564, 2014. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/mp500332m>. Acesso em: 14 jun. 2025.

MURPHY, Catherine J. et al. Gold nanoparticles in biology: beyond toxicity to cellular imaging. **Accounts of chemical research**, v. 41, n. 12, p. 1721-1730, 2008. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ar800035u>. Acesso em: 30 jun. 2025.

NEER, P. L. M. J. V.; RASIDOVIC, A.; VOLKER, A. W. F. A study of nanoparticle manipulation using ultrasonic standing waves. In: **2013 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS)**. IEEE, 2013. p. 1915-1918. Disponível em: <https://ieeexplore.ieee.org/document/6725133/>. Acesso em: 15 jun. 2025.

NEJDL, Lukas et al. Platinum nanoparticles induce damage to DNA and inhibit DNA replication. **PLoS One**, v. 12, n. 7, p. e0180798, 2017. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0180798>. Acesso em: 22 ago. 2025.

NGUYEN, N. V. T. et al. Electroosmotic flow modulation for improved electrokinetic preconcentration: Application to capillary electrophoresis of fluorescent magnetic nanoparticles. **Analytica Chimica Acta**, v. 1161, p. 338466, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003267021002920>. Acesso em: 07 set. 2025.

OELKERS, Eric H.; SCHOTT, Jacques. Experimental study of anorthite dissolution and the relative mechanism of feldspar hydrolysis. **Geochimica et Cosmochimica Acta**, v. 59, n. 24, p. 5039-5053, 1995. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0016703795003266>. Acesso em: 11 mai. 2025.

ONG, Ariel Yuhan et al. Intravitreal injections as a leading cause of acute postoperative endophthalmitis – a regional survey in England. **Eye**, v. 37, n. 1, p. 163-169, 2023. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41433-021-01886-3>. Acesso em: 28 out. 2025.

OUELLETTE, Mathieu et al. Insights into gold nanoparticles as a mucoadhesive system. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 14357, 2018. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-32699-2>. Acesso em: 03 jul. 2025.

PALANDRI, James L.; KHARAKA, Yousif K. **A compilation of rate parameters of water-mineral interaction kinetics for application to geochemical modeling**. US Geological Survey, 2004. Disponível em: <https://pubs.usgs.gov/publication/ofr20041068>. Acesso em: 17 jun. 2025.

PATTON, Thomas F.; ROBINSON, Joseph R. Influence of topical anesthesia on tear dynamics and ocular drug bioavailability in albino rabbits. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 64, n. 2, p. 267-271, 1975. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1127583/>. Acesso em: 23 set. 2025.

PENKOVA, Anita N. et al. Measurement of the hydraulic conductivity of the vitreous humor. **Journal of porous media**, v. 23, n. 2, 2020. Disponível em: <https://www.dl.begellhouse.com/journals/49dcde6d4c0809db,0e39b0426d3caca9,75a944436bf22cf1.html>. Acesso em: 09 ago. 2025.

PINILLA-TORRES, Ana M. et al. Green synthesis of Mesquite-gum-stabilized gold nanoparticles for biomedical applications: physicochemical properties and biocompatibility

assessment. **Polymers**, v. 15, n. 17, p. 3533, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4360/15/17/3533>. Acesso em: 14 mai. 2025.

PLESSET, Milton S. The dynamics of cavitation bubbles. 1949. Disponível em: <https://authors.library.caltech.edu/48246>. Acesso em: 28 out. 2025.

PLUMMER, L. Niel; BUSENBERG, Eurybiades. The solubilities of calcite, aragonite and vaterite in CO₂-H₂O solutions between 0 and 90 C, and an evaluation of the aqueous model for the system CaCO₃-CO₂-H₂O. **Geochimica et cosmochimica acta**, v. 46, n. 6, p. 1011-1040, 1982. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0016703782900564>. Acesso em: 05 jul. 2025.

PLUMMER, L. Neil; WIGLEY, Tom ML; PARKHURST, David L. The kinetics of calcite dissolution in CO₂-water systems at 5 degrees to 60 degrees C and 0.0 to 1.0 atm CO₂. **American journal of science**, v. 278, n. 2, p. 179-216, 1978. Disponível em: <https://ajsonline.org/article/59968-the-kinetics-of-calcite-dissolution-in-co-2-water-systems-at-5-degrees-to-60-degrees-c-and-0-0-to-1-0-atm-co-2>. Acesso em: 14 set. 2025.

POPOVA, Victoriya et al. Designing pH-dependent systems based on nanoscale calcium carbonate for the delivery of an antitumor drug. **Nanomaterials**, v. 11, n. 11, p. 2794, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-4991/11/11/2794>. Acesso em: 30 out. 2025.

PORFIREV, Alexey P.; DUBMAN, Anna B. Photophoresis-based laser manipulation of airborne particles using structured laser beams. In: **Saratov Fall Meeting 2019: Laser Physics, Photonic Technologies, and Molecular Modeling**. SPIE, 2020. p. 54-60. Disponível em: <https://www.spiedigitallibrary.org/conference-proceedings-of-spie/11458/114580B/Photophoresis-based-laser-manipulation-of-airborne-particles-using-structured-laser/10.1117/12.2557883.short>. Acesso em: 22 jul. 2025.

POWELL, J. A. et al. Temperature dependent solubility of gold nanoparticle suspension/solutions. **Rsc Advances**, v. 6, n. 74, p. 70638-70643, 2016. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2016/ra/c6ra15822f>. Acesso em: 05 out. 2025.

POZZI, D. et al. The Biomolecular Corona of Nanoparticles in Physiological Environments: A Systematic Review. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology**, v. 16, n. 1, p. e1651, 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0958166924000375>. Acesso em: 05 out. 2025.

PRADIP, D. W. The role of inorganic and organic reagents in the flotation separation of rare-earth ores. **International Journal of Mineral Processing**, v. 32, n. 1-2, p. 1-22, 1991.

Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/030175169190016C>. Acesso em: 11 ago. 2025.

QIAO, Weihong et al. Synthesis and surface activity properties of symmetric double chains alkylbetaine surfactants derived from s-triazine. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 405, p. 45-50, 2012. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0927775712002798>. Acesso em: 15 out. 2025.

QURESHI, Dilshad et al. Environment sensitive hydrogels for drug delivery applications. **European Polymer Journal**, v. 120, p. 109220, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014305719314302>. Acesso em: 03 jul. 2025.

REICHLE, Randy A.; MCCURDY, Keith G.; HEPLER, Loren G. Zinc hydroxide: solubility product and hydroxy-complex stability constants from 12.5–75 C. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 53, n. 24, p. 3841-3845, 1975. Disponível em: <https://cdnsiencepub.com/doi/10.1139/v75-556>. Acesso em: 25 set. 2025.

REMMER, Hilke et al. Dynamics of magnetic nanoparticles in viscoelastic media. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 427, p. 331-335, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304885316326312>. Acesso em: 18 out. 2025.

RAMACHANDRAN, Saran; SOBHAN, C. B.; PETERSON, G. P. Thermophoresis of nanoparticles in liquids. **International Journal of Heat and Mass Transfer**, v. 147, p. 118925, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0017931019334271>. Acesso em: 14 mai. 2025.

RANGANATH, Sudhir H. et al. Systemic drug delivery to the posterior segment of the eye: Overcoming blood–retinal barrier through smart drug design and nanotechnology. In: **Immobilization Strategies: Biomedical, Bioengineering and Environmental Applications**. Singapore: Springer Singapore, 2020. p. 219-269. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-15-7998-1_6. Acesso em: 22 jun. 2025.

RAO, Chaohui et al. Preparation and characterization of phosphate-stabilized amorphous calcium carbonate nanoparticles and their application in curcumin delivery. **Materials Chemistry and Physics**, v. 255, p. 123552, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0254058420309147>. Acesso em: 09 ago. 2025.

- ROMANOV, Andrei N. Dielectric properties of water in saline soil and its solonchak vegetation at a frequency of 1.41 GHz. **IEEE Geoscience and Remote Sensing Letters**, v. 18, n. 12, p. 2033-2037, 2020. Disponível em: <https://ieeexplore.ieee.org/document/9169684>. Acesso em: 17 set. 2025.
- RUBIO-ALIAGA, Isabel; KRAPP, Reto. Phosphate intake, hyperphosphatemia, and kidney function. **Pflügers Archiv-European Journal of Physiology**, v. 474, n. 8, p. 935-947, 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00424-022-02691-x>. Acesso em: 30 out. 2025.
- SABBAGH, Farzaneh et al. Hydrogel-based ocular drug delivery systems. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 13, n. 46, p. 14982-15006, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/D5TB01575H>. Acesso em: 17 ago. 2025.
- SANITÁ, G.; CARRESE, B.; LAMBERTI, A. Nanoparticle Surface Functionalization: How to Improve Biocompatibility and Cellular Internalization. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 7, p. 587012, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.587012>. Acesso em: 29 set. 2025.
- SANTAMARÍA, Rafael et al. Increased phosphaturia accelerates the decline in renal function: a search for mechanisms. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 13701, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32065-2>. Acesso em: 12 jun. 2025.
- SANTIAGO, I. et al. Self-propulsion of catalytic nanomotors synthesised by seeded growth of asymmetric platinum–gold nanoparticles. **Chemical Communications**, v. 54, n. 15, p. 1901–1904, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/C7CC09436A>. Acesso em: 04 jul. 2025.
- SCHILLING, René L.; PARTZSCH, Lothar. Brownian motion: an introduction to stochastic processes. **Walter de Gruyter GmbH & Co KG**, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1515/9783110307306>. Acesso em: 21 mai. 2025.
- SCHUBERT, Jonas et al. The role of pH, metal ions and their hydroxides in charge reversal of protein-coated nanoparticles. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 21, n. 21, p. 11011-11018, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/C8CP05946B>. Acesso em: 15 out. 2025.
- SELINIOTAKI, Aikaterini K. et al. Optimizing instilled drug delivery: a scoping review of microdrops in ophthalmology. **Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology**, p. 1-23, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00417-025-06773-1>. Acesso em: 03 out. 2025.

- SEO, M. et al. Continuous and spontaneous nanoparticle separation by diffusiophoresis. **Lab on a Chip**, v. 20, n. 22, p. 4118–4127, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/D0LC00593B>. Acesso em: 26 jul. 2025.
- SHAFAIE, Sara et al. Diffusion through the ex vivo vitreal body–bovine, porcine, and ovine models are poor surrogates for the human vitreous. **International journal of pharmaceutics**, v. 550, n. 1-2, p. 207-215, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.07.070>. Acesso em: 18 set. 2025.
- SHIM, S. Diffusiophoresis, Diffusioosmosis, and Microfluidics: Surface-Flow-Driven Phenomena in the Presence of Flow. **Chemical Reviews**, v. 122, n. 7, p. 6986–7009, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00571>. Acesso em: 14 mai. 2025.
- SHIN, Yong-Il et al. Risk factors for breakthrough vitreous hemorrhage after intravitreal anti-VEGF injection in age-related macular degeneration with submacular hemorrhage. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 10560, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28938-1>. Acesso em: 17 jul. 2025.
- SHIRINOVA, Habiba et al. Synthesis and characterization of magnetic nanocomposites for environmental remediation. **Chemical Engineering Transactions**, v. 47, p. 103-108, 2016. Disponível em: <https://www.aidic.it/cet/16/47/018.pdf>. Acesso em: 03 set. 2025.
- SHRESTHA, A.; OLVERA DE LA CRUZ, M. Enhanced phoretic self-propulsion of active colloids through surface charge asymmetry. **Physical Review E**, v. 109, n. 1, p. 014613, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.109.014613>. Acesso em: 15 jun. 2025.
- SIEPMANN, Juergen; SIEPMANN, FJIJOP. Mathematical modeling of drug dissolution. **International journal of pharmaceutics**, v. 453, n. 1, p. 12-24, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.04.044>. Acesso em: 22 ago. 2025.
- SIMPSON, Carrie A. et al. In vivo toxicity, biodistribution, and clearance of glutathione-coated gold nanoparticles. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 9, n. 2, p. 257-263, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nano.2012.06.002>. Acesso em: 09 mai. 2025.
- SINGH, Jagtar; NAYAK, Pallavi. pH-responsive polymers for drug delivery: trends and opportunities. **Journal of polymer science**, v. 61, n. 22, p. 2828-2850, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/pol.20230403>. Acesso em: 28 out. 2025.
- SINITSYNA, Olga et al. Platinum in biomedical applications. **In: Biomedical applications of metals**. Cham: Springer International Publishing, 2018. p. 151-165. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-319-74814-6_7. Acesso em: 05 jul. 2025.

- SPAGNOLO, Chiara S.; LUIN, Stefano. Trajectory analysis in single-particle tracking: From mean squared displacement to machine learning approaches. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 16, p. 8660, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms25168660>. Acesso em: 14 set. 2025.
- SPEZIALE, Sergio; SHIEH, Sean R.; DUFFY, Thomas S. High-pressure elasticity of calcium oxide: A comparison between Brillouin spectroscopy and radial X-ray diffraction. **Journal of Geophysical Research: Solid Earth**, v. 111, n. B2, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1029/2005JB003823>. Acesso em: 11 mai. 2025.
- SOMASUNDARAN, Ponisseril; AGAR, G. E. The zero point of charge of calcite. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 24, n. 4, p. 433-440, 1967. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0021-9797\(67\)90241-X](https://doi.org/10.1016/0021-9797(67)90241-X). Acesso em: 26 jun. 2025.
- STIUFIUC, Gabriela Fabiola; STIUFIUC, Rares Ionut. Magnetic nanoparticles: synthesis, characterization, and their use in biomedical field. **Applied Sciences**, v. 14, n. 4, p. 1623, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/app14041623>. Acesso em: 17 jul. 2025.
- SUN, Lu et al. Synthesis of polymeric micelles with dual-functional sheddable PEG stealth for enhanced tumor-targeted drug delivery. **Polymer Chemistry**, v. 11, n. 27, p. 4469-4476, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/D0PY00653J>. Acesso em: 03 ago. 2025.
- SUSLICK, K. S.; FLANNIGAN, D. J. Inside a Collapsing Bubble: Sonoluminescence and the Conditions during Cavitation. **Annual Review of Physical Chemistry**, v. 59, p. 659-683, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev.physchem.59.032607.093739>. Acesso em: 22 set. 2025.
- SYAL, V. K.; CHAUHAN, Anita; CHAUHAN, Suvarcha. Ultrasonic velocity, viscosity and density studies of poly (ethylene glycols)(PEG-8,000, PEG-20,000) in acetonitrile (AN) and water (H₂O) mixtures at 25 °C. **Journal of Pure and Applied Ultrasonics**, v. 27, n. 2/3, p. 61, 2005. Disponível em: <http://www.ultrasonicsindia.org/jpau27236169.pdf>. Acesso em: 14 jun. 2025.
- TANG, Lei et al. Electrochemical stability of nanometer-scale Pt particles in acidic environments. **Journal of the American Chemical Society**, v. 132, n. 2, p. 596-600, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ja9071496>. Acesso em: 29 maio 2025.
- TURK, Günther; ADHIKARI, Ronojoy; SINGH, Rajesh. Fluctuating hydrodynamics of an autophoretic particle near a permeable interface. **Journal of Fluid Mechanics**, v. 998, p. A34, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/jfm.2024.661>. Acesso em: 08 out. 2025.

VEERAPANDIAN, Murugan; YUN, Kyusik. Functionalization of biomolecules on nanoparticles: specialized for antibacterial applications. **Applied microbiology and biotechnology**, v. 90, n. 5, p. 1655-1667, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00253-011-3291-6>. Acesso em: 25 jun. 2025.

VRANDEČIĆ, Nataša Stipanelov et al. Kinetic analysis of thermal degradation of poly (ethylene glycol) and poly (ethylene oxide) s of different molecular weight. **Thermochimica Acta**, v. 498, n. 1-2, p. 71-80, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tca.2009.10.005>. Acesso em: 11 set. 2025.

VERWEY, Evert Johannes Willem. Theory of the stability of lyophobic colloids. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 51, n. 3, p. 631-636, 1947. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/j150453a001>. Acesso em: 19 maio 2025.

VOSS, J.; WITTKOWSKI, R. On the shape-dependent propulsion of nano- and microparticles by traveling ultrasound waves. **Nanoscale Advances**, v. 2, n. 9, p. 3890–3899, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/D0NA00099J>. Acesso em: 06 out. 2025.

VOSS, J.; WITTKOWSKI, R. Orientation-Dependent Propulsion of Triangular Nano- and Microparticles by a Traveling Ultrasound Wave. **ACS Nano**, v. 16, n. 3, p. 3604–3612, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsnano.1c02302>. Acesso em: 24 ago. 2025.

WANG, Jinqi et al. Synthesis, modification and application of titanium dioxide nanoparticles: a review. **Nanoscale**, v. 14, n. 18, p. 6709-6734, 2022. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2022/nr/d1nr08349j>. Acesso em: 17 jul. 2025.

WANG, Lijun; NANCOLLAS, George H. Calcium orthophosphates: crystallization and dissolution. **Chemical reviews**, v. 108, n. 11, p. 4628-4669, 2008. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/cr0782574>. Acesso em: 02 set. 2025.

WANG, Xingang et al. Roles of pH, cation valence, and ionic strength in the stability and aggregation behavior of zinc oxide nanoparticles. **Journal of environmental management**, v. 267, p. 110656, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0301479720305880>. Acesso em: 14 maio 2025.

WU, Jian; XIANG, Dao; GORDON, Reuven. Monitoring gold nanoparticle growth in situ via the acoustic vibrations probed by four-wave mixing. **Analytical Chemistry**, v. 89, n. 4, p. 2196-2200, 2017. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.analchem.6b05086>. Acesso em: 28 ago. 2025.

XU, Pengtao et al. Optical method for quantifying the potential of zero charge at the platinum–water electrochemical interface. **Nature Materials**, v. 22, n. 4, p. 503-510, 2023. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41563-023-01474-8>. Acesso em: 16 jun. 2025.

XU, Renliang. Progress in nanoparticles characterization: Sizing and zeta potential measurement. **Particuology**, v. 6, n. 2, p. 112-115, 2008. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1674200108000357>. Acesso em: 03 out. 2025.

XU, Tailin et al. Fuel-free synthetic micro-/nanomachines. **Advanced Materials**, v. 29, n. 9, p. 1603250, 2017. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/adma.201603250>. Acesso em: 21 maio 2025.

YANG, C. M. et al. Melting of micro/nanoparticles considering anisotropy of surface energy. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 19297, 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-98704-3>. Acesso em: 08 out. 2025.

YANG, Y.; LOCKWOOD, A. Topical Ocular Drug Delivery Systems: Innovations for an Unmet Need. **Experimental Eye Research**, v. 218, p. 109006, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014483522000872>. Acesso em: 19 set. 2025.

YANG, Yannan et al. Silica-based nanoparticles for biomedical applications: from nanocarriers to biomodulators. **Accounts of chemical research**, v. 53, n. 8, p. 1545-1556, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.0c00280>. Acesso em: 15 mar. 2025.

YE, X.; TONG, P.; FETTERS, L. J. Colloidal sedimentation in polymer solutions. **Macromolecules**, v. 31, n. 19, p. 6534-6540, 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ma971892z>. Acesso em: 22 jun. 2025.

YILDIRIM, A. et al. Understanding Acoustic Cavitation Initiation by Porous Nanoparticles: Toward Nanoscale Agents for Ultrasound Imaging and Therapy. **Chemistry of Materials**, v. 28, n. 16, p. 5962–5972, 23 ago. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.6b02634>. Acesso em: 08 ago. 2025.

YU, Hong et al. Sprayed PAA-CaO₂ nanoparticles combined with calcium ions and reactive oxygen species for antibacterial and wound healing. **Regenerative biomaterials**, v. 10, p. rbad071, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/rb/rbad071>. Acesso em: 03 mai. 2025.

ZENGIN, Simge et al. Age-related changes on physicochemical properties of the artificial vitreous humor: A practical tool for enhancing ex vivo studies. **Experimental Eye Research**, v. 239, p. 109762, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2023.109762>. Acesso em: 27 set. 2025.

ZHANG, Lisha et al. Nanoparticles in medicine: therapeutic applications and developments. **Clinical pharmacology & therapeutics**, v. 83, n. 5, p. 761-769, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100400>. Acesso em: 14 fev. 2025.

ZHANG, Lei Z.; SUN, Wei; CHENG, Peng. Spectroscopic and theoretical studies of quantum and electronic confinement effects in nanostructured materials. **Molecules**, v. 8, n. 1, p. 207-222, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/80100207>. Acesso em: 19 jul. 2025.

ZHAO, Congling; DING, Qiang; YANG, Zhikuan. Burdens and trends of blindness and vision loss among those aged 55 years and older: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **European Journal of Ophthalmology**, v. 34, n. 6, p. 1852-1864, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/11206721241238878>. Acesso em: 11 abr. 2025.

ZHAO, Yongfeng; SULTAN, Deborah; LIU, Yongjian. Biodistribution, excretion, and toxicity of nanoparticles. In: **Theranostic Bionanomaterials**. Elsevier, 2019. p. 27-53. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815341-3.00002-X>. Acesso em: 25 out. 2025.

ZHOU, Chao et al. Poly (ethylene oxide) Is Positively Charged in Aqueous Solutions. **Gels**, v. 8, n. 4, p. 213, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/gels8040213>. Acesso em: 06 set. 2025.

ZHU, Jie et al. Nano-structured TiO₂ film fabricated at room temperature and its acoustic properties. **Journal of physics D: Applied physics**, v. 41, n. 16, p. 162001, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1088/0022-3727/41/16/162001>. Acesso em: 18 mar. 2025.