

INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E
TECNOLOGIA DE SÃO PAULO

ANA CAROLINA PINTO DA FONSECA;
CARLA CAROLINE PRADO E SILVA;
MILENA OLIVEIRA DIAS

**POTENCIAIS APLICAÇÕES DE COMPLEXOS DE TERRAS RARAS EM
BIOMARCADORES TUMORAIS**

SUZANO

2022

INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E
TECNOLOGIA DE SÃO PAULO

ANA CAROLINA PINTO DA FONSECA;
CARLA CAROLINE PRADO E SILVA;
MILENA OLIVEIRA DIAS

**POTENCIAIS APLICAÇÕES DE COMPLEXOS DE TERRAS RARAS EM
BIOMARCADORES TUMORAIS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à banca do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo – Campus Suzano como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título Bacharelado em Química Industrial. Sob a orientação da Prof^a. Dra. Débora Ayame Higuchi e co-orientação do Prof^o. Dr. Israel Pereira de Assunção.

SUZANO
2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pelo Serviço de Biblioteca e Informação do
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo – Campus Suzano

Fonseca, Ana Carolina Pinto da

Potenciais aplicações de complexos de terras raras em biomarcadores tumorais / Ana Carolina Pinto da Fonseca, Carla Caroline Prado e Silva e Milena Oliveira Dias. -- Suzano, 2022.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química Industrial) – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo – Campus Suzano.

Orientadora: Prof^a Dra. Débora Ayame Higuchi

Descritores: 1. Terras raras. 2. Biomarcadores. 3. Luminescência. 4. Câncer. I. Fonseca, Ana Carolina Pinto da. II. Silva, Carla Caroline Prado e. III. Dias, Milena Oliveira. IV. Título.

CDD 540

ATA N.º 4/2022 - QUI-SZN/DAE-SZN/DRG/SZN/IFSP

Ata de Defesa de Trabalho de Conclusão de Curso - Graduação

Na presente data realizou-se a sessão pública de defesa do Trabalho de Conclusão de Curso intitulado "**POTENCIAIS APLICAÇÕES DE COMPLEXOS DE TERRAS RARAS EM BIOMARCADORES TUMORAIS**" apresentado pelas alunas ANA CAROLINA PINTO DA FONSECA (SZ3003787), CARLA CAROLINE PRADO E SILVA (SZ3003892) e MILENA OLIVEIRA DIAS (SZ3003906), do Curso de **BACHARELADO EM QUÍMICA INDUSTRIAL**, do Câmpus SUZANO. Os trabalhos foram iniciados às 17:00h, na sala 110, do bloco J, pela Professora presidente da banca examinadora, constituída pelos seguintes membros:

Membros	IES	Presença
Profa. Dra. Débora Ayame Higuchi (Presidenta/Orientadora)	IFSP	Sim
Prof Dr. Israel Pereira de Assunção (Coorientador)	IFSP	Sim
Profa. Dra. Cleide Matheus Rizzatto (Examinadora 1)	IFSP	Sim
Profa. Msc. Laura Carvalho da Silva (Examinadora 2)	IFSP	Sim

Observações:

A banca examinadora, tendo terminado a apresentação do conteúdo da monografia, passou à arguição do candidato. Em seguida, os examinadores reuniram-se para avaliação e deram o parecer final sobre o trabalho apresentado pelo aluno, tendo sido atribuído o seguinte resultado:

APROVADO POR UNANIMIDADE

Proclamados os resultados pelo presidente da banca examinadora, foram encerrados os trabalhos e, para constar, eu lavrei a presente ata que assino juntamente com os demais membros da banca examinadora.

Suzano, 07 de dezembro de 2022.

Assinaturas:

Documento assinado eletronicamente por:

- **Rodrigo de Oliveira Marcon, COORDENADOR - FUC1 - QUI-SZN**, em 07/12/2022 18:49:34.
- **Laura Carvalho da Silva, PROF ENS BAS TEC TECNOLOGICO-SUBSTITUTO**, em 07/12/2022 18:52:32.
- **Cleide Matheus Rizzatto, PROFESSOR ENS BASICO TECN TECNOLOGICO**, em 07/12/2022 19:43:06.
- **Debora Ayame Higuchi, PROFESSOR ENS BASICO TECN TECNOLOGICO**, em 08/12/2022 11:57:53.
- **Israel Pereira de Assuncao, PROFESSOR ENS BASICO TECN TECNOLOGICO**, em 08/12/2022 17:54:53.

Este documento foi emitido pelo SUAP em 07/12/2022. Para comprovar sua autenticidade, faça a leitura do QRCode ao lado ou acesse <https://suap.ifsp.edu.br/autenticar-documento/> e forneça os dados abaixo



Código Verificador: 459360
Código de Autenticação: 3045788cd9

Dedicamos esse trabalho a todas as pessoas especiais que passaram por nossas vidas durante todo desenvolvimento deste trabalho.

AGRADECIMENTO

Queríamos agradecer primeiramente a Deus pelo dom da vida e por ter nos dado saúde, força e capacidade para realização do nosso trabalho de conclusão de curso. Aos nossos pais e familiares, que apesar de todas as adversidades durante os anos de faculdade sempre nos apoiaram e nos ajudaram. Nossa querida orientadora prof^a. Dra. Débora Ayame Higuchi e também nosso querido co-orientador prof^o. Dr. Israel Pereira Assunção por todo auxílio, apoio, paciência e amizade ao longo de toda elaboração do projeto. A todos os professores do curso de Bacharel em Química Industrial que por meio de seus ensinamentos nos deram a oportunidade de estarmos aqui concluindo nosso trabalho. E por fim, nossos amigos Beatriz, Gabriel e Yan pelo companheirismo durante os anos da graduação.

“Não há nada a temer na vida, apenas tente entender”

(Marie Curie)

RESUMO

O câncer mata milhões de pessoas no mundo por ano. A prevenção é o método mais eficiente para assegurar a sua cura, logo, vem crescendo as pesquisas sobre novos métodos para o diagnóstico precoce da doença. O estudo de terras raras em relação ao câncer ressalta as suas propriedades luminescentes através do fenômeno chamado efeito antena, o qual aumenta a intensidade da emissão de luz dos complexos formados com íons das terras raras (TR). Esses elementos são usados em diversos dispositivos do nosso dia-dia e em casos mais voltados para área médica, os marcadores biológicos constituídos por eles irradiam luzes condizente ao elemento e a sua observação vai ser uma indicação positiva para a presença de alguma substância, como células cancerígenas no caso de biomarcadores tumorais. Este trabalho procurou pesquisar na literatura moléculas em potencial para uso como biomarcadores tumorais. Foram encontradas moléculas orgânicas como lactato, quitosana complexada ao ácido fólico ligadas no íons TR^{3+} . Outro tipo de molécula pesquisada e que se mostrou promissora são as nanopartículas para conversão ascendente (UCNPs). Pode, então, concluir que existem moléculas orgânicas que apresentam baixa citotoxicidade e emitem luz diferenciadas em tecidos tumorais, possuindo um alto potencial para uso na detecção e prevenção do câncer.

Palavras-chave: Terras raras; Biomarcadores; Luminescência; Câncer.

ABSTRACT

Cancer kills millions of people worldwide each year. Prevention is the most efficient method to ensure its cure, therefore, research on new methods for the early diagnosis of the disease has been growing. The study of rare earths in relation to cancer highlights their luminescent properties through the phenomenon called antenna effect, which increases the intensity of light emission from complexes formed with rare earth ions (RE). These elements are used in various devices in our day-to-day life and in cases more focused on the medical field, the biological markers made up of them radiate lights consistent with the element and their observation will be a positive indication for the presence of some substance, such as cancer cells in the case of tumor biomarkers. This work sought to search the literature for potential molecules for use as tumor biomarkers. Organic molecules such as lactate, chitosan complexed to folic acid linked to RE³⁺ ions were found. Another type of researched molecule that has shown promise is upconverting nanoparticles (UCNPs). It can therefore be concluded that there are organic molecules that have low cytotoxicity and emit differentiated light in tumor tissues, having a high potential for use in the detection and prevention of cancer.

Keywords: Rare earths; Biomarkers; Luminescence; Cancer.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Incidência de câncer, em ambos os sexos em 2020	15
Figura 2- Mortalidade de câncer, em ambos os sexos em 2020	15
Figura 3- Incidência dos diferentes tipos de câncer em ambos os sexos em 2020	16
Figura 4- Mortalidade dos diferentes tipos de câncer em ambos os sexos em 2020	17
Figura 5- Primeira radiografia da história	20
Figura 6- Diagrama dos níveis de energia para os íons terras raras	24
Figura 7- Reservas de terras raras no mundo em 2022	25
Figura 8- Produção de terras raras	26
Figura 9- Dissociação do ácido láctico	34
Figura 10- Imagem do microscópio de varredura a laser confocal de tecidos cerebrais de roedores	36
Figura 11- Representação esquemática da obtenção de quitosana a partir da desacetilação da quitina	37
Figura 12- Escala de nanopartículas com alguns exemplos	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Tipos de exames de imagem	21
Tabela 2- Caracterização dos elementos terras raras	22
Tabela 3- Aplicações dos elementos terras raras	27
Tabela 4- Quantitativo de documentos sobre as aplicações das terras raras	31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DNA - Ácido desoxirribonucleico

LBT's - Lanthanide Binding Tags

RMN - Ressonância magnética nuclear

TR - Terras raras

TR³⁺ - Ions terras raras

UCNPs - Nanopartículas para conversão ascendentes

UVA - Ultravioleta A

UVB - Ultravioleta B

NIR- Luz Infravermelho

MDA-MB-231- Células de mama cancerígenas

T47-D - Células de mama cancerígenas

293T - Células normais

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 Referencial Teórico	14
1.1.1 Câncer	14
1.1.2 Prevenção	17
1.1.3 Uso de imagem para detecção	19
1.1.4 Terras raras - luminescência	22
1.1.5 Aplicações usuais	25
1.1.6 Aplicações biológicas	28
1.1.7 Possibilidade do uso das terras raras como biomarcador tumoral	28
2 OBJETIVOS	29
2.1 Objetivo Geral	29
2.2 Objetivos específicos	29
3 METODOLOGIA	30
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
4.1 Quantitativo de artigos relacionados às aplicações das terras raras	30
4.2 Preparo dos complexos de terras raras e suas interações com as moléculas orgânicas	31
4.2.1 Análise da citotoxicidade	32
4.3 Potenciais complexos de terras raras para biomarcadores tumorais	33
4.3.1 Lactato	33
4.3.2 Quitosana com ácido fólico	36
4.3.3 UCNPs	38
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	40
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41

1 INTRODUÇÃO

Este trabalho de conclusão de curso pretende mostrar potenciais biomarcadores tumorais através de uma revisão bibliográfica, conforme concepções apresentadas nos resultados a fim de verificar se as moléculas de lactato, ácido fólico com quitosana e a nanopartículas para conversão ascendentes (UCNPs), são boas opções quando complexados com os elementos terras raras.

O câncer, é uma coleção de mais de 100 doenças malignas, elas possuem em comum uma alta proliferação das células, as quais são consideradas agressivas e incontroláveis. Podem nascer na maioria dos lugares do corpo, composto por trilhões de células e atingindo pessoas de todo tipo de estereótipo, causando mortes (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2022).

Por ano, milhões de pessoas são diagnosticadas com câncer ao redor do mundo (SUNG *et al.*, 2021). Conforme a pesquisa mais recente do Globocan (2020), no mundo foram registrados mais de 19 milhões de casos e 10 milhões de óbitos.

Devido aos avanços de pesquisa e estudos oncológicos, o diagnóstico precoce, permite a intervenção antes do desenvolvimento do câncer ou em sua fase inicial, pois proporciona o aumento de sobrevida, chance de cura ou a possibilidade de ter um tratamento menos invasivo (ABC DO CÂNCER, 2020).

Os exames de imagem como a radiografia, ultrassonografia, ressonância magnética e tomografia são recursos que auxiliam no diagnóstico de câncer, pois mediante a esses exames, é possível identificar: massas ou nódulos, localização de tumores, evolução quanto ao crescimento, formas de tratamento entre outros pontos (INSTITUTO ONCOGUIA, 2014)

Por conta das suas propriedades, as TR estão sendo muito estudadas e aplicadas no campo biomédico e médico (ASCENZI *et al.*, 2020). As aplicações biológicas de TR possuem bastante importância (DIAMANDIS *et al.*, 1989).

Visando ser aos pacientes de câncer mais uma forma de diagnóstico, os biomarcadores a base de complexos de TR^{3+} , seriam ideais pois contém propriedades como a luminescência quando excitados podem auxiliar no diagnóstico de doenças e também concedem algumas vantagens às limitações de marcadores convencionais (DATAO *et al.*, 2014; BUNZLI, 2010). Os biomarcadores têm inúmeros propósitos na saúde, eles aumentam a precisão do diagnóstico ou prognóstico e observam alterações celulares e moleculares em células normais e cancerígenas (DUGESHWAR *et al.*, 2011).

1.1 Referencial Teórico

1.1.1 Câncer

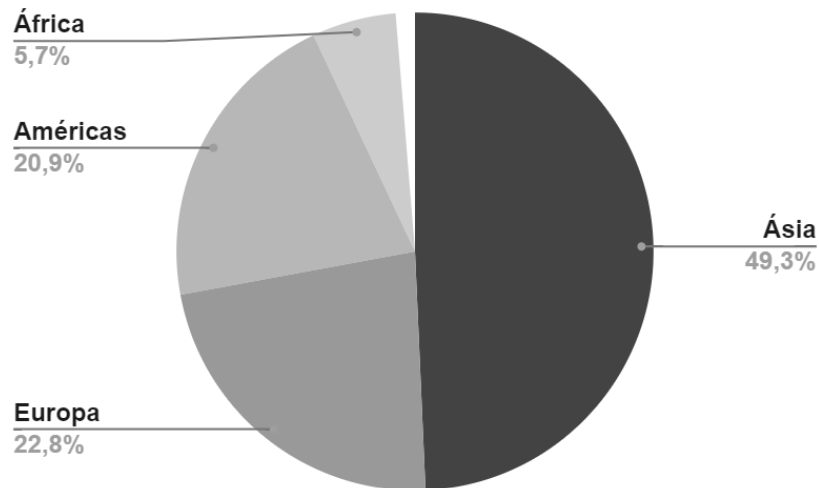
O câncer é uma coleção de mais de 100 doenças malignas, elas possuem em comum uma alta proliferação das células, as quais se espalham pelo corpo (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2022). Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), o câncer surge por ocorrer alteração no DNA da célula, as mutações podem ocorrer nos genes especiais que são inativos em células normais denominados proto-oncogenes. Os genes quando estimulados são encarregados de transformar as células, até então normais, em células cancerosas. Esse processo é chamado de carcinogênese (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2022).

O crescimento desordenado de células anormais podem formar tumores, que são pedaços de tecidos. Os tumores podem ser benignos, ou seja, não cancerosos ou malignos que são considerados cancerosos (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2022).

O tumor maligno, sinônimo de câncer, tem como característica a metástase, que é uma ação em que as células cancerígenas se dispersam pelo corpo criando novas conjunções em lugares diferentes em que teve o princípio do tumor. Assim, esta acaba sendo a causa de morte mais comum em pacientes com o diagnóstico de câncer (BACAC; STAMENKOVIC, 2008).

Em 2020, 19,3 milhões de novos casos de câncer foram diagnosticados no mundo, o número de óbitos da doença registrados no mesmo ano foi de 10 milhões. A figura 1 mostra que o continente asiático obteve as maiores porcentagens de incidências de casos de câncer para ambos os sexos com 49,3%, logo em seguida a europa que foi responsável por 22,8% e em terceiro lugar a américa, continente em que o Brasil se encontra, registrou 20,9% dos casos mundiais da neoplasia maligna. África e Oceania obtiveram uma incidência de câncer de 7% (GLOBOCAN, 2020).

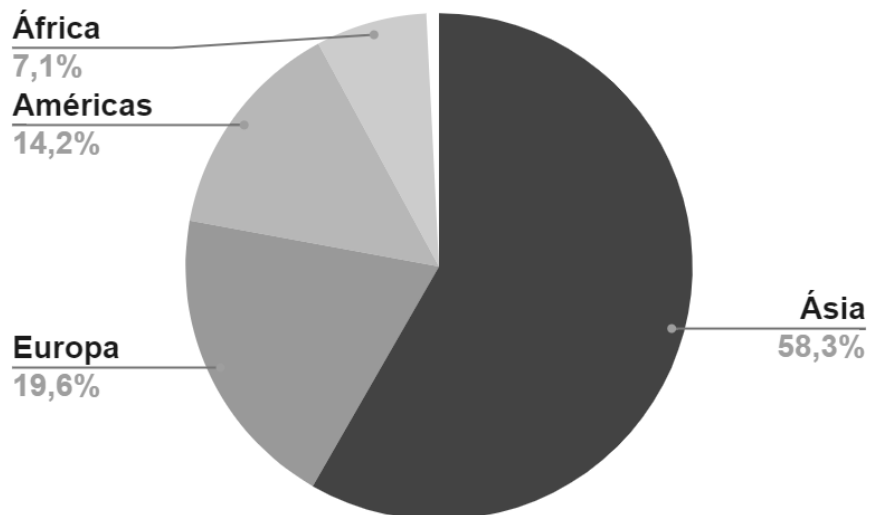
Figura 1- Incidência de câncer, em ambos os sexos em 2020.



Fonte: Adaptado de (GLOBOCAN, 2020).

Na figura 2 mostra as porcentagens de óbitos de câncer no mesmo ano, em primeiro lugar encontra-se novamente a Ásia com as maiores porcentagens de incidências de óbitos entre ambos os sexos com 58,3%, em segundo lugar a Europa que foi responsável 19,6% das mortes e em terceiro lugar a América com 14,2%. (GLOBOCAN, 2020)

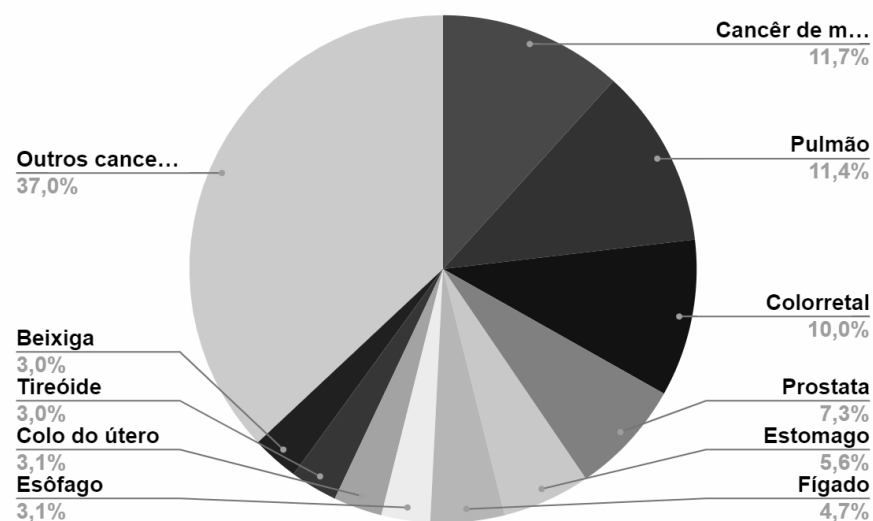
Figura 2- Mortalidade de câncer, em ambos os sexos em 2020.



Fonte: Adaptado de (GLOBOCAN, 2020).

O câncer mais diagnosticado entre homens e mulheres excluindo a neoplasia maligna de pele é o câncer de mama feminino com 11,7% dos casos mundiais, logo após vem o câncer de pulmão 11,4% e colorretal com 10% (GLOBOCAN, 2020). A figura 3 expressa os tipos de câncer mais diagnosticado no mundo.

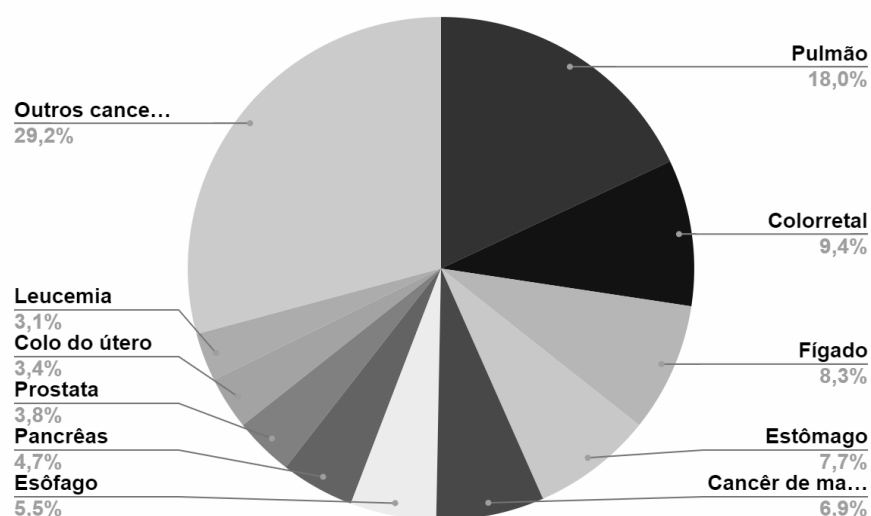
Figura 3- Incidência dos diferentes tipos de câncer em ambos os sexos em 2020.



Fonte: Adaptado de (GLOBOCAN, 2020).

Entretanto, o câncer de pulmão é a principal causa de morte com 18% dos casos, colorretal e fígado vem logo em seguida com 9,4% e 8,3% (GLOBOCAN, 2020). Apesar do câncer de mama ser o segundo tipo de câncer mais diagnosticado no mundo, de acordo com a GLOBOCAN (2020), observa-se, na figura 4, que mortalidade para este tipo de câncer está no 5º lugar, mesmo considerando a agressividade desse tipo de tumor maligno. Pode ser observado no Brasil e no mundo muitas ações públicas para a prevenção do câncer de mama e que se mostra efetivo pela mortalidade reduzida e diagnóstico precoce (OMS, 2020).

Figura 4- Mortalidade dos diferentes tipos de câncer em ambos os sexos em 2020.



Fonte: Adaptado de (GLOBOCAN, 2020).

1.1.2 Prevenção

Em relação ao câncer, para detecção em estágio inicial, os exames podem ser clínicos, no qual, o paciente ou médico tenta localizar alguma lesão cancerígena e também laboratorial, em exame de imagem ou exame de sangue, responsável por detectar a doença antes dela se desenvolver completamente. As chances de cura estão associadas ao tempo que o câncer é detectado de modo que quanto mais rápido for diagnóstico maior é a possibilidade do tratamento ser efetivo (INCA, 2021).

As taxas de sobrevivência, é uma estimativa da porcentagem de pacientes que seriam esperados para sobreviver aos efeitos da doença após o diagnóstico. Usadas pelos médicos como uma maneira padrão de falar sobre o prognóstico de um paciente, porém não tem como antever o que acontece com todos os pacientes. Diante disso, a estatística de sobrevivência de câncer refere-se a um grande número de pacientes com diagnóstico, que se presume compreender a probabilidade de sucesso de cada tratamento (ACS, 2021).

A melhor estratégia para lutar contra o câncer é a prevenção, baseada em reduzir ou anular os riscos. A análise desses riscos decorre das condições sociais, ambientais, políticas, econômicas e características biológicas dos indivíduos que também é fundamental para analisar possíveis formas de prevenção. Existem os riscos não modificáveis que são divididos em idade, gênero, etnia/raça e herança genética ou hereditariedade. Apesar de não poder afastar a hipótese do acontecimento da neoplasia maligna, os dois últimos são considerados riscos raros. Também tem os riscos modificáveis que são o sedentarismo, consumo de álcool, alimentação inadequada, poluição ambiental, radiação ultravioleta ou/e

ionizante, obesidade, situação socioeconômica, uso de drogas hormonais e outros (ABC DO CÂNCER, 2020).

O fator modificável depende completamente do comportamento do indivíduo e dos contextos sociais, como ações populacionais, comunitárias, normativas e regulatórias, sendo capaz de ser modificado e diminuindo a ameaça de desenvolver o câncer. Entretanto o ambiente social e econômico que se vive é verificado como prenunciador das condições de saúde e nutrição, limitando o poder de compra de famílias de baixa renda, comprometendo o acesso ao saneamento básico, desigualdade social a serviço de saúde, pouca possibilidade de compra dos alimentos naturais por conta dos altos preços e os obstáculos para a prática de exercícios físicos. Essas barreiras conferem o padrão de morbidade aos indivíduos, caracterizado por altas taxas de doenças, a desnutrição proteica calórica e as carências específicas de micronutrientes, apesar de ser uma realidade presente na vida das maioria das pessoas (PINTO *et al.*, 2011).

Os riscos causados pelo meio ambiente, como a exposição à radiação, ressalta a importância da proteção contra o sol até em dias nublados com o uso de filtros solares, chapéus e óculos de sol. Evitar sair durante o sol das 10h da manhã até às 16h da tarde também é um fator importante para se proteger das radiações UVA e UVB que são prejudiciais à pele e causadoras do câncer de pele (AC CAMARGO, 2019).

Inúmeras substâncias normalmente são encontradas no ambiente de trabalho em formas naturais e provocam efeito nocivo à saúde humana, alguns exemplos são o asbesto, arsênico, benzeno, sílica, radiação, agrotóxico, fumaça e a poeira de madeira e couro, expondo graves riscos ao câncer ocupacional, sendo o mais comum o de pulmão. As estratégias para reduzir esse risco se aplicam no armazenamento, transporte, uso e descarte de forma segura, a fim de minimizar os efeitos à saúde humana. Ações que podem ser feitas são as seguintes: não utilizar combustíveis com alto teores de enxofre, utilizar a reciclagem em processo industrial para minimizar produção de resíduos perigosos, estabelecer regulamentações que tem como finalidade reduzir a exposição a produtos químicos, incluindo a restrição ou a proibição de substâncias tóxicas. É importante a fiscalização da regulamentação para tornar a ação efetiva (GOMES, 2021).

A prevenção secundária é realizada através de ação de rastreamento e exames diagnósticos precoce da doença (DE CARVALHO, 2021). A primeira ação é realizada em população assintomática, e dividida em rastreamento organizado, que é quando o indivíduo por iniciativa própria procura o serviço médico como cuidado clínico cotidiano e observar possíveis sinais da doença. Ainda a respeito da primeira ação, o rastreamento organizado

também pode ser notado quando alguma instituição convida um público-alvo previamente definido com monitoramento periódico para a realização de exames à procura de sinais da doença (INCA; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

O diagnóstico precoce é feito com o propósito de descobrir com antecedência uma doença através dos sintomas e/ou sinais clínicos relatados pelo paciente. O conhecimento dos sinais, sintomas e fatores de risco do câncer pelos profissionais de saúde é importante quando existe uma suspeita de neoplasia. Constatar o tumor em estágio inicial melhora a sobrevida (ABC DO CÂNCER, 2020).

1.1.3 Uso de imagem para detecção

Em 1895 o físico alemão Wilhelm Conrad Roentgen foi responsável pela primeira radiografia com tubo de crookes, foi observado que, quando o físico colocou um charuto em exposição dos raios catódicos foi revelado uma imagem sombreada dos ossos da sua mão segurando o mesmo charuto. Wilhelm se certificou sobre a descoberta quando captou a mão de sua esposa Anna Bertha Roentgen na chapa de fotografia, mostrado na figura 5 e percebeu que os raios passavam por objetos de densidade menor e eram absorvidos por objetos com maior densidade, esse fenômeno desconhecido foi denominado mais tarde como Raio X (ROSENTHAL, 1995).

O nome raio-x foi dado pois existia o desconhecimento do que realmente se tratava, sendo que X simboliza uma incógnita na matemática. A descoberta do raio-x foi revolucionária para medicina na época, em razão de tornar possível visualizar algumas partes do interior dos pacientes. Atualmente inúmeros equipamentos de exame de imagem surgiram, devido à exploração dessa importante inovação (SEIXAS, 2021).

Figura 5- Primeira radiografia da história.



Fonte: (SANTOS *et al.*, 2022).

Atualmente no mundo existem diversos tipos de exame de imagem, sua utilização dependerá do tipo de caso apresentado pelo paciente e da área afetada, não sendo de uso exclusivo para pacientes com diagnóstico de câncer. Os exames de imagem tornam possível a visualização do corpo humano internamente e permite que os profissionais da área da saúde possam tomar condutas através de recursos como: raio-x, ondas sonoras, partículas radioativas e campos magnéticos (FILHO, 2022).

Os exames de imagem permitem que organismos humanos sejam analisados de forma indolor. Os exames de imagem são recursos fundamentais para o diagnóstico de câncer, porque é através desses exames que a doença e o local afetados são confirmados para que se dê andamento ao tratamento de maneira correta (SOARES, 2010).

Através desses recursos, é possível identificar: doenças em estados iniciais, diagnóstico de massa ou nódulos, tumores, localização de tumores, estadiar doenças (determinar a modalidade de tratamento adequado com base na extensão da doença), planejamento de tratamentos, verificar atividade de tumores (se cresceram ou diminuíram), efetividade de tratamento entre outros (INSTITUTO ONCOGUIA, 2014). A tabela 1

apresenta as definições dos principais e mais conhecidos exames de imagens utilizados.

Tabela 1-Tipos de exames de imagem.

Exame	Definição
Ultrassom	Imagem é realizada pela emissão de ondas sonoras a qual é refletida ao atingir o tecido, não emprega radiação, o diagnóstico é rápido concede acompanhamento de tratamento.
Tomografia	Imagem do paciente em fatias transversais em um processamento computadorizado, por imagem e raio X, fornece imagens de ótima qualidade.
Ressonância	Imagem detalhada de uma parte do corpo realizada por ondas de rádio na presença de um forte campo magnético usado em algumas circunstâncias como primeiro diagnóstico ou complementar em outros exames.
Raio X	Imagem das partes internas do corpo que emprega uma pequena quantidade de radiação.
PET CT	Imagem através de substâncias que liberam radiação, indicado para corpo inteiro.
Mamografia	Imagem das glândulas mamárias e regiões axilares, indicados para mulheres saudáveis dos 40 anos a fim de detectar câncer no estágio inicial.
Ecocardiograma	Imagens do coração através de ondas sonoras para detecção de possíveis doenças cardíacas.
Densitometria	Imagem do esqueleto por meio de sensor capaz de detectar radioatividade, avalia a perda de massa óssea.

Fonte: Adaptado de (INSTITUTO ONCOGUIA, 2020).

A falta de equidade dentro de um mesmo país evidencia que as características do contexto social em que se vive é um obstáculo já que prejudica o acesso à saúde. Os fatores socioeconômicos de regiões empobrecidas exibem menor investimento na saúde, menor demanda em assistência médica tanto privada como pública, menor concentração de médicos e menor acesso aos procedimentos de imagem (INCA, 2019).

A desigualdade social no Brasil enfatiza caracterizar importantes determinantes da disparidade de renda nas macrorregiões, é capaz de cooperar para averiguar as políticas públicas e pode contribuir para avaliar as políticas públicas adotadas pelo governo, a fim de, verificar se essas políticas estão gerando efeito significativo sobre a desigualdade, ou, se devem ser alocados em outras medidas cujo impacto seja maior (LIEBEL *et al.*, 2021).

Como mostrado anteriormente, hoje em dia existem muitas técnicas utilizando imagens que podem facilitar a detecção de tumores malignos, entretanto o custo ainda é alto. Através dessa informação é possível observar que essa tecnologia não chega para toda a população, logo, a mortalidade continua alta. Por conta disso, tecnologias mais baratas e

acessíveis são estudadas para facilitar a detecção de neoplasias como o câncer (SOARES *et al.*, 2010)

1.1.4 Terras raras - luminescência

De acordo com a União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC) as Terras Raras (TR) representam uma série de 17 elementos químicos formados pelos lantanídeos (La, Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb e Lu) acrescidos do escândio (Sc) e o ítrio (Y) (IUPAC, 2005). As suas siglas, número atômico, massa atômica e configuração eletrônica são descritas na tabela 2.

Tabela 2- Caracterização dos elementos terras raras.

Elementos	Símbolo	Número atômico	Massa atômica	Configuração Eletrônica
Escândio	Sc	21	44.956	[Ar] 3d 4s
Ítrio	Y	39	88.906	[Kr] 4d 5s
Lantânio	La	57	138.905	[Xe] 5d 6s
Cério	Ce	58	140.116	[Xe] 5d 6s
Praseodímio	Pr	59	140.908	[Xe] 5d 6s
Neodímio	Nd	60	144.242	[Xe] 5d 6s
Promécio	Pm	61	[145]	[Xe] 5d 6s
Samário	Sm	62	150.36	[Xe] 5d 6s
Európio	Eu	63	151.964	[Xe] 5d 6s
Gadolínio	Gd	64	157.25	[Xe] 5d 5d 6s
Térbio	Tb	65	158.925	[Xe] 5d 6s
Disprósio	Dy	66	162.5	[Xe] 5d 6s
Hólmio	Ho	67	164.930 32	[Xe] 5d 6s
Érbio	Er	68	167.259	[Xe] 5d 6s
Túlio	Tm	69	168.934	[Xe] 5d 6s
Itérbio	Yb	70	173.04	[Xe] 5d 6s
Lutécio	Lu	71	174.967	[Xe] 5d 5d 6s

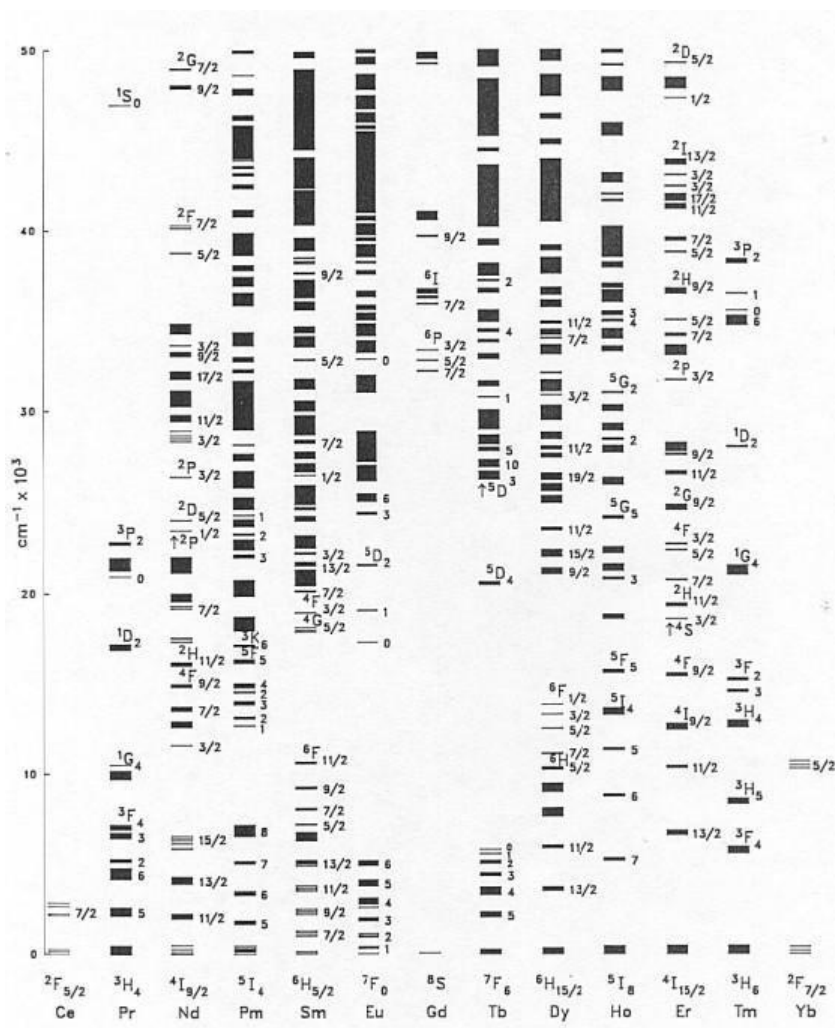
Fonte: Adaptado de (CORREIA *et al.*, 2014).

Durante os séculos XVII e XIX as Terras Raras começaram a ser descobertas e a sua denominação possui um teor histórico (SOUZA FILHO; SERRA, 2014). Em Ytterby, Suécia no ano de 1788 um mineiro encontrou um mineral preto, que em 1794 visto novamente foi estudado e assim dando origem a um novo tipo de “terra”, visto que, os óxidos metálicos usavam o termo “terra” (GREINACHER, 1981). Através de um estudo foram identificados os elementos cério, lantânio e ítrio no mineral, como esses elementos não foram mais encontrados e nem estudados novamente surgiu a sua denominação “terras raras” (KLINGER, 2015). Entretanto, sabe-se que esse termo é um equívoco, visto que, “terras” não é uma expressão apropriada para denominar os lantanídeos e também não são consideradas “raras” já que esses elementos podem ser encontrados em abundância em alguns lugares do mundo (ABRÃO, 1994).

A característica que mais se sobressai nas terras raras é o fato desses elementos possuírem propriedades químicas extremamente semelhantes e as diferenças que se encontram são pequenas e comumente relacionadas à reatividade do íons TR^{3+} , devido aos diferentes raios iônicos (DE SOUZA FILHO *et al.*, 2006; ABRÃO, 1994). A separação desses elementos acontece a partir da exploração das pequenas diferenças de propriedades químicas, de forma grosseira as pequenas diferenças de solubilidade das TR concederam as primeiras separações destes elementos (SASTRI *et al.*, 2003; GUPTA; KRISHNAMURTHY, 2004). Os íons terras raras no estado trivalente são os mais estáveis e comuns, os estados divalente (Eu^{2+} e Yb^{2+}) e tetravalente (Ce^{IV} e Tb^{IV}) podem também ser encontrados em algumas espécies, porém são menos comuns que o trivalente. Quando as espécies apresentam subnível totalmente vazio (Ce^{IV}), semipreenchido (Eu^{2+} e Tb^{IV}) ou totalmente preenchido (Yb^{2+}), são capazes de ser visto com certa estabilidade (ASSUNÇÃO, 2017).

Os elétrons da camada de valência, subnível 4f, dos lantanídeos são eficientemente blindados do ambiente químico das camadas externas 5s e 5p. Logo as transições intra-configuracionais $4f^N - 4f^N$ possuem caráter atômico, banda fina no espectro de emissão e absorção, assim faz com que os níveis de energia íons TR^{3+} sejam característicos e bem definidos para cada íons (SOUZA *apud* THOMPSON, 1979). A figura 6 mostra o diagrama dos níveis de energia para os íons terras raras lantanídeos trivalentes baseado nas energias do campo cristalino para os TR^{3+} dopados na matriz LaF_3 .

Figura 6- Diagrama dos níveis de energia para os íons terras raras.



Fonte: Adaptado de (CARNALL *et al.*, 1988).

A União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC) descreve a luminescência como emissão espontânea de radiação de uma espécie excitada eletronicamente ou vibracionalmente que não esteja em equilíbrio térmico com seu ambiente. Os íons Sc^{3+} , Y^{3+} , La^{3+} , Gd^{3+} e Lu^{3+} não exibem comportamento luminescente porque não apresentam elétrons 4f ou apresentam a camada 4f completa, dessa maneira não possuem níveis de energia eletrônicos para os processos de excitação e de emissão da luminescência. Em contrapartida, os orbitais 4f dos íons TR^{3+} do Ce^{3+} ao Yb^{3+} são parcialmente preenchidos, dessa forma cada um dos íons apresenta níveis de energia característicos, à vista disso exibem propriedades luminescentes na região UV-Vis e infravermelho. Dessa forma, muitos desses íons como Y^{3+} , Gd^{3+} , La^{3+} e Lu^{3+} são usados como hospedeiros e íons com característica luminescente são dopados (ADACHI, 1980).

Em virtude de suas baixas absorvidades molares, a intensidade da radiação emitida

pelos íons terras raras trivalentes (TR^{3+}) é pequena, quando excitados diretamente nos níveis 4f (camada de valência). (LIU *et al.*, 2010). Dessa forma é necessário que um ligante seja escolhido e o mesmo absorva energia e transfira para os íons TR^{3+} , que prontamente a emite (DE SÁ *et al.*, 2000). Esse desenvolvimento é chamado de efeito antena (WEISSMANN, 1942). Segundo Weissmann (1942) o efeito antena é a transferência de energia no meio intramolecular. Esse fenômeno consiste basicamente na absorção de energia por parte do ligante e sua consequente transferência para os íons TR^{3+} . Desta forma, o íon metálico emite radiação absorvida de acordo com a estrutura de seus níveis de energia.

1.1.5 Aplicações usuais

Conforme os dados de 2022 da United States Geological Service (USGS) mundialmente as maiores reservas que são comprovadas de terras raras estão localizadas na China, em torno de 44 milhões de toneladas. O país que vem logo em seguida é o Vietnã, com 22 milhões de toneladas, logo depois os países Brasil e Rússia com 21 milhões de toneladas, Índia com 6,9 milhões e Austrália com 4 milhões de toneladas. Os dados são mostrados na figura 7.

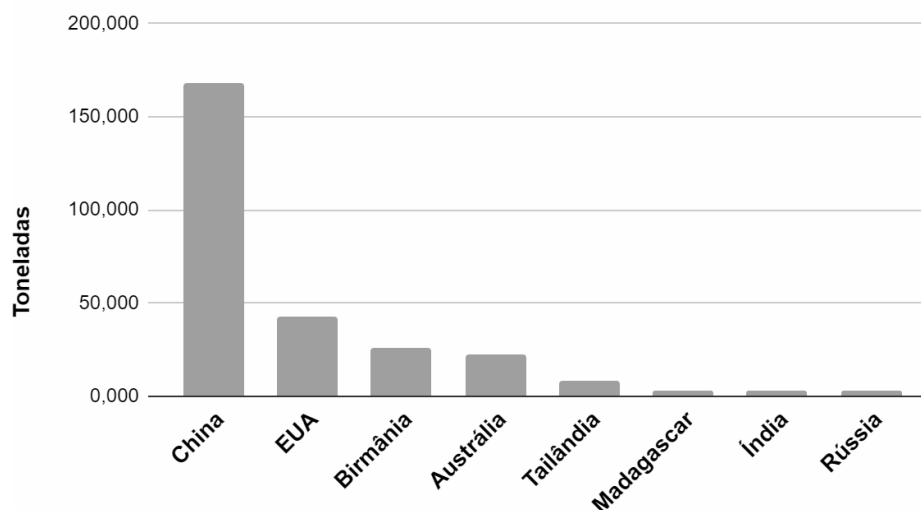


Fonte: Adaptado de (USGS, 2022).

Até a década de 1980, os Estados Unidos era o maior produtor de terras raras, logo após a China tornou-se a maior referência, desde então consequentemente continua sendo a principal no ramo (HAXEL, 2005). Na figura 8 mostra que em 2022, a China continua na primeira colocação, visto que sua produção foi de 168,000 toneladas, logo após vem os EUA

com 43,000 toneladas, seguido da Birmânia com 26,000 toneladas e Austrália com 22,000 toneladas (USGS, 2022).

Figura 8- Produção de terras raras.



Fonte: Adaptado de (USGS, 2022).

Os elementos terras raras, até a década de 80 era utilizado principalmente em produtos de rotina como pigmentos, cerâmica, polimento de vidros e craqueamento do petróleo para catálise automotiva, são algumas utilizações que abriram campo para um universo muito amplo de tecnologias que fazem parte do nosso cotidiano como: lâmpadas fluorescentes, carros, computadores, televisores e celulares, entretanto as aplicações de terras raras não estão restritas somente à tecnologia (FERREIRA; NASCIMENTO, 2013).

Na verdade as aplicações são bem mais amplas, tem seu potencial em aplicações biológicas, como em marcadores ópticos (FERREIRA; NASCIMENTO, 2013). As propriedades presentes nesses elementos são importantes para o crescimento de tecnologia verde, produzindo um processo mais sustentável e em busca de um processo mais limpo na produção de turbinas eólicas e na fabricação de carros (GUPTA.; KRISHNAMURTHY, 2005).

A primeira aplicação industrial que se tem conhecimento com uso de terras raras foram as camisas de lâmpões a gás, Carl Auer Von Welsbarh obteve muito sucesso em seu projeto, uma vez que, melhorou a iluminação artificial a gás, o método utilizado servia para obter Misch metal (mistura de elementos de transição interna, normalmente composta por Ce, La, Nd e Pr) empregando eletrólise de sal fundido de cloreto de terras raras. Atualmente

ainda utiliza-se manta de gás em local em que a eletricidade é irregular e também em ferrovias (GUPTA, KRISHNAMURTHY, 2005).

Com o tempo, o aumento do estudo sobre as terras raras acarreta em vários setores industriais como: metalúrgico, siderúrgico, centros de pesquisa do setor nuclear, em órgãos militares, universitários, no setor privado e nos ministérios da ciência, tecnologia e inovação (LAPIDO, 2013). Um resumo das principais aplicações em setores industriais das TR são descritas na tabela 3 abaixo:

Tabela 3- Aplicações dos elementos terras raras.

Terras Raras	Aplicações
Lantânio	Ligas para bateria, ligas metálicas, catálise automotiva, refino do petróleo, pó para polimento, aditivo para vidros, fósforo (materiais luminescentes), cerâmicas e ótica.
Cério	Ligas para bateria, ligas metálicas, catálise automotiva, refino do petróleo, pó para polimento, aditivo para vidros, fósforo e cerâmicas.
Praseodímio	Ligas para bateria, ligas metálicas, catálise automotiva, pó para polimento, aditivo para vidros e cerâmicas coloridas.
Neodímio	Imãs permanentes, ligas para bateria, ligas metálicas, catálise automotiva, aditivo para vidros e cerâmicas.
Promécio	Relógios, marcadores e pesquisa.
Samário	Imãs, cerâmicas e radioterapia.
Európio	Fósforo.
Gadolínio	Cerâmicas, energia nuclear e aplicações médicas.
Térbio	Lâmpadas fluorescentes, imãs para alta temperaturas e aplicações militares.
Disprósio	Imãs permanentes.
Hólmio	Imãs permanentes, energia nuclear e equipamentos de micro-ondas.
Érbio	Energia nuclear, comunicação por fibra óptica e corante de vidros.
Túlio	Lasers e imagens de raios X medicinais.
Itérbio	Tratamento de câncer e aço inoxidável.
Lutécio	Refino do petróleo e datação.
Ítrio	Ligas para bateria, fósforo e cerâmica.
Escândio	Ligas metálicas leves e altamente resistentes com alumínio.

Fonte: Adaptado de (CORREIA *et al.*, 2014).

1.1.6 Aplicações biológicas

Por conta de suas propriedades peculiares que são difíceis de serem encontradas em outros metais, as TR ao longo dos anos vem sendo usadas em séries de aplicações no campo biomédico e médico (ASCENZI *et al.*, 2020). As aplicações biológicas de TR têm extrema importância no estudo das propriedades em biomoléculas tanto em seres humanos e animais, através de marcadores luminescentes e denominado fluoroimunoensaio. Também usado na investigação de enzimas, anticorpos, células e hormônios (DIAMANDIS *et al.*, 1989).

Um exemplo de aplicação biológica de TR é o Lanthanide Binding Tags (LBT) que são compostos por aminoácidos codificados (BUNZLI, 2004). Como os íons Ln^{3+} , não são necessariamente estáveis, dependo do ligante e do meio biológico no qual o complexo será inserido. Majoritariamente os LBT's são utilizados como sondas fluorescentes para estudos *in vitro* e purificação de proteínas, dessa forma usando em particular a propriedade luminescente do Eu^{3+} e Tb^{3+} , nesse contexto os complexos estão estáveis dessa forma extremamente importantes em investigações bioquímicas e biofísicas (LIMA, 2018). Além do mais, as propriedades magnéticas dos íons terras raras paramagnéticos também são usadas em aplicações biológicas em ressonância magnética nuclear (RMN) e citometria de massa (LOU *et al.*, 2007).

Utilizado como meio de contraste injetável em pacientes submetidos a RMN, graças ao seu alto momento magnético, o uso gadolínio neste dispositivo permite reduzir os tempos de relaxamento e assim aumentar o sinal lido pelo o equipamento para melhorar as imagens, o enchimento parcial particularmente estável dos orbitais 4f permite aplicações como hospedeiro inerte para materiais luminescentes (BERTINI *et al.*, 1993).

Os cintiladores, são materiais utilizados em física nuclear para a detecção de partículas através de um sensor eletrônico. As TR, como já dito, são emissores de luz muito eficientes quando excitados em diversas fontes e são muito úteis nos cintiladores. Os cintiladores são usados em diagnósticos médicos de imagem, no campo da segurança, defesa e outras (ASCENZI, 2020).

1.1.7 Possibilidade do uso das terras raras como biomarcador tumoral

A demanda por biomarcadores tumorais tem crescido ao longo do tempo e a partir desse fato, temos um aumento da busca por compostos orgânicos ou inorgânicos que tenham maior sensibilidade óptica, seletividade, não tóxicos e biocompatíveis, que facilitem o

diagnóstico do câncer (REIS, 2015).

Os biomarcadores tumorais são substâncias encontradas em células cancerígenas ou até mesmo em células normais, essas substâncias estão presentes no sangue, urina, tecidos, ou fluidos corporais, mas é encontrado em maior quantidade nas células cancerígenas (CAPELOZZI, 2001 *apud* PNEUMOL, 2001).

A aplicação de biomarcadores à base de complexos de terras raras, aumentam a precisão do diagnóstico ou prognóstico uma vez que a fotoluminescência graças a sensibilidade, alta seletividade e estabilidade melhora a qualidade da imagem para auxiliar no diagnóstico de doenças. Utilização de TR^{3+} em biomarcadores é excelente por conta de sua emissões monocromáticas e estreitas, luminescência com tempo de vida de estado excitado longo, alta estabilidade química, resistência à fotodegradação, região de excitação que pode coincidir com a janela biológica e propriedades que proporcionam vantagens as limitações de marcadores convencionais (DATAO *et al.*, 2014; BUNZLI, 2010).

Diversos tipos de biomarcadores de terras raras têm sido pesquisados e testados, os três principais de acordo com sua estrutura são: nanopartículas poliméricas coordenadas as TR^{3+} , nanopartículas conjugadas com complexo de TR^{3+} e nanopartículas de conversão ascendente dopado com TR^{3+} . Essas nanopartículas são desenvolvidas por diferentes tipos de mecanismos (CARLOS *et al.*, 2011).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Realizar levantamento bibliográfico sobre potenciais moléculas orgânicas complexadas com TR para uso na detecção de tumores.

2.2 Objetivos específicos

- Quantificar literaturas relacionadas ao tema.
- Estudar as fotoluminescência dos complexos de TR^{3+} por meio das suas propriedades espectroscópicas.
- Obter informações sobre as estruturas e ligantes que podem ser coordenados aos íons TR^{3+} .
- Observar moléculas para complexação com TR e uso na detecção de tumores.

3 METODOLOGIA

Durante a realização deste trabalho, as seguintes bases de dados eletrônicos foram consultadas: “GOOGLE ACADÊMICO”, “PUBMED” e “SCIENCE DIRECT” para que através da sua literatura científica as pesquisas fossem realizadas. Além disso, alguns livros e revistas digitais foram utilizadas e todas as pesquisas foram realizadas entre os meses de fevereiro a novembro de 2022. As palavras chaves "Câncer", "Biomarcadores" e " Terras raras" e suas traduções para inglês e espanhol foram as principais palavras pesquisadas nas bases de dados eletrônicos. No decorrer das pesquisas, os títulos de cada literatura foram lidos, logo depois os seus resumos para ver se seriam adequados para o conteúdo do trabalho. Os artigos e revisões escolhidos foram os que apresentaram maior coerência com o assunto proposto nesta revisão bibliográfica, para que informações mais conexas fossem utilizadas.

Para realização da tabela sobre o “Quantitativo de documentos sobre as aplicações das terras raras” novamente as três bases de dados eletrônicas citadas no parágrafo anterior foram utilizadas e as frases subsequentes foram pesquisadas:

- Aplicações das terras raras;
- Aplicações biológicas das terras raras;
- Biomarcadores tumorais de terras raras.

Após realizada a pesquisa, o número de artigos encontrados foram observados e acrescentados na tabela, por fim, foi feito um percentual do número de literaturas encontradas entre as frases.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Quantitativo de artigos relacionados às aplicações das terras raras

O trabalho aqui realizado foi embasado em uma extensa revisão bibliográfica, considerando os termos relacionados, como: câncer, prevenção, detecção, uso de TR como possibilidade de uso como marcador. Considerando essa pesquisa, fez-se um quantitativo da literatura, na tabela 4 pode-se observar o quantitativo de documentos, artigos e trabalhos publicados relacionados às aplicações das terras raras. Partindo desse ponto, analisando os dados observa-se que quando pesquisada apenas a frase “aplicações das terras raras” nos três sites de pesquisas acadêmicas utilizados, o número de artigos é extremamente maior em comparação a frase que encontra-se em segundo lugar “aplicações biológicas das terras raras”. Completando a tabela, a frase “biomarcadores tumorais de terras raras” mostra-se ser uma

área ainda pouco explorada e estudada, uma vez que o número de trabalhos relacionados a esse tema foi muito baixo. A porcentagem das pesquisas de biomarcadores em relação às aplicações das terras raras é de 0,61%, logo, o assunto demonstra ser algo ainda bem desconhecido do grande público.

Tabela 4- Quantitativo de documentos sobre as aplicações das terras raras.

Frases pesquisadas	Google Acadêmico	Pubmed	ScienceDirect
Aplicações das terras raras	3.330.000	6.558	184.025
Aplicações biológicas das terras raras	60.100	1.876	40.480
Biomarcadores tumorais de terras raras	19.300	705	1.372

Fonte: Elaborada pelos autores.

4.2 Preparo dos complexos de terras raras e suas interações com as moléculas orgânicas

Os elementos terras raras são encontrados na forma de compostos de óxidos, haletos, carbonatos, boratos, fosfatos, arsenatos e ainda na forma de silicatos (JHA *et al.*, 2016). Na forma de óxidos, é necessário que sejam produzidos sais de TR^{3+} , uma vez que sais são solúveis, deixando as TR^{3+} livres para interagir com os ligantes, no caso de complexos. Como exemplo, os sais produzidos a partir dos íons nitrato (NO_3^-), cloretos (Cl^-) e fluoretos (F^-) (JUSTINO, 2018). Esses sais possibilitam a sintetização dos complexos, considerando o espectro de absorção de luminescência de determinado íon lantanídeo em uma determinada matriz inorgânica ou orgânica (SÁ *et al.*, 2000).

Dois fatores principais explicam a intensificação da luminescência quando as terras raras entram em contato com ligantes orgânicos. O primeiro fator é uma relaxação da regra de Laporte, que proíbe transições entre estados de mesma paridade. O segundo fator, são os níveis emissores característicos dos íons terras raras que são menos populados por irradiação direta do que quando comparado à transferência de energia via ligante, uma vez que o ligante é mais eficientemente excitado que o íon TR^{3+} (SIGOLI, 2012; LOPES, 2019).

Além disso, a retirada das moléculas de H_2O dos complexos de TR^{3+} , ou utilizando a substituição dessas moléculas por ligantes orgânicos gera um maior número de elétrons disponíveis na molécula, aumentando a desordem do sistema tornando o complexo

entropicamente favorável aos possíveis ligante, aumentando assim a eficiência e a estabilidade térmica do complexo (FAUKNER; RICHARDSON, 1978).

Pela teoria de Pearson, os íons terras raras são ácidos duros, recebem elétrons de um ligante considerado uma base dura, que são doadores de elétrons, portanto, coordenam preferencialmente bases que contêm oxigênio e nitrogênio como átomos doadores (MONTEIRO, 2014). Os ligantes orgânicos mais utilizados na formação de complexos de acordo com a literatura são: β -dicetonas, ácidos carboxílicos, heteroaromáticos como bipyridina e 1-10-fenantrolina ou ligantes monodentados oxigenados como fosfinóxidos e sulfóxidos (BINNEMANS, 2005; BETTENCOURT-DIAS, 2007; REDDY; SIVAKUMAR, 2013; BÜNZLI, 2010).

A formação de um complexo entre o metal e o ligante, por ser na maioria das vezes lipossolúveis, se dissolvem em uma fase orgânica, pois contém sua parte lipofílica o ligante e hidrofílica no caso o metal (NUNES, 2019). Aumentar o caráter lipofílico do átomo central do metal, aumenta o caráter de lipossolubilidade do complexo possibilitando a sua permeação através dos lípidos (ABRÃO, 1994).

Também existe a funcionalização, que por sua vez, aumenta a seletividade dos marcadores, permitindo acoplar à superfície da partícula algumas moléculas como proteínas, péptidos, anticorpos, entre outras que interagem com receptores na superfície da célula tumoral (NOGUEIRA, 1988). Neste trabalho foi estudado a aplicação de possíveis ligantes para a formação de complexos com as terras raras, são eles: lactato e quitosana com ácido fólico. Temos também a apresentação das nanopartículas para conversão ascendente de energia (UCNPs) que podem conter complexos em seu interior ou em sua superfície.

4.2.1 Análise da citotoxicidade

A citotoxicidade é determinada como a toxicidade motivada pela ação dos agentes quimioterápicos nas células vivas e é pelo seu teste que determina se um composto é bom ou ruim para a utilização biomédica. A avaliação pode acontecer de maneira qualitativa ou quantitativa, a primeira acontece pelo exame microscópico para observar se acontece alguma alteração na morfologia geral, vacuolização, destacamento, lise celular ou de membrana e desta maneira pode ser classificada como atóxica, leve, moderada ou severa citotoxicidade. Já na análise quantitativa, a morte celular, a proliferação celular ou formação de colônias celulares é medida para obter informações sobre o nível de citotoxicidade presente (ROGERO *et al.*, 2003).

Quanto à citotoxicidade dos complexos terras raras, a informação ainda é muito controversa entre os estudos. As terras raras podem ser consideradas citotóxicas quando expostas a esses elementos em forma de partículas de pó, como um exemplo: afetando o tecido pulmonar (PALASZ *et al.*, 2000). Entretanto, outras pesquisas mostram que as terras raras podem ser muito benéficas para o organismo animal. Porém, a utilização destes elementos na área clínica depende da forma em que os efeitos colaterais são contornados (REDLING, 2006). Logo, uma alternativa para as aplicações biológicas são as formações dos complexos, uma vez que, dependendo do ligante orgânico em que os íons terras raras se ligam, formam um complexo estável e dessa forma raramente acontece a liberação de íons no meio celular. As aplicações *in vivo* de terras raras tem um potencial considerável, uma vez que os experimentos já realizados demonstram que as propriedades ópticas das TR³⁺ são notáveis e sua ausência de toxicidade fornecem possibilidades para que ocorra o desenvolvimento instrumental necessário, que poderão contribuir para diagnósticos de imagem. Sua alta fotoestabilidade permite diferentes aplicações para detecção de biomoléculas e imagens *in vitro*, em células vivas ou em animais de pequeno porte (BOUZIGUES *et al.*, 2011).

4.3 Potenciais complexos de terras raras para biomarcadores tumorais

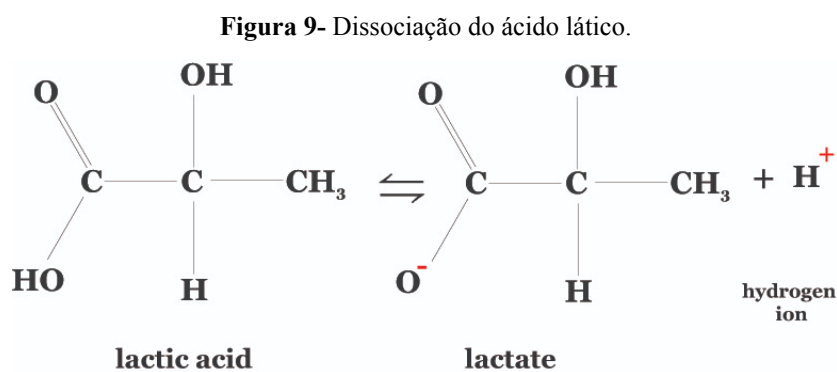
Os complexos a seguir foram escolhidos para fazer parte desta revisão bibliográfica por apresentarem excelentes resultados quanto à emissão de luz no visível quando entram em contato com células cancerígenas (KAKKAR *et al.*, 2017; ARCINIEGA, 2018; WU *et al.*, 2015) e além disso, seus testes de citotoxicidade foram satisfatórios (KAKKAR *et al.*, 2017; XUE *et al.*, 2010).

Por conta das suas propriedades excepcionais, principalmente a luminescência, os íons TR³⁺ vem sendo bastante utilizados em estudos para aplicações biológicas e a detecção do câncer se inclui dentro desse grupo. Esses íons são extremamente importantes para marcadores e detecção de funções celulares, dessa forma apresentando grandes expectativas para futuras pesquisas (MOTTA *et al.*, 2004).

4.3.1 Lactato

Quimicamente o lactato é o resultado da doação de íons de hidrogênio (H⁺) do ácido láctico, formando uma base conjugada (BROOKS, 2000). Em condições fisiológicas, acontece a dissociação do ácido láctico criando o lactato como uma forma de energia, logo,

essa é a forma que encontra-se em imensa maioria no corpo humano. Apesar de ambos apresentarem diferenças, os termos ácido láctico e lactato são utilizados indistintamente (PHYBERS; TOM PIERCE, 2006). Na figura 9 pode-se observar a dissociação do ácido láctico formando o lactato.



Fonte: (PHYBERS; TOM PIERCE, 2006)

O lactato possui um importante papel em ciclos metabólicos do corpo humano (WATERHOUSE, 1974). O ciclo de Cori é um desses casos, que resumidamente é quando o piruvato pode ser transformado em lactato e transportado para o sangue que em seguida é metabolizado no fígado pela gliconeogênese (SALWAY, 2017). Um outro exemplo que pode ser citado é o ciclo de Krebs (ADDABBO *et al.*, 2009).

Normalmente o lactato detém uma concentração normal de 0,3 a 1 mM no plasma sanguíneo humano, dessa forma uma alteração superior a esses valores indicam um possível erro no metabolismo (PHYBERS; TOM PIERCE, 2006). Na ação clínica os níveis de lactatos são usados para observar a gravidade de doenças e para poder medir a eficácia de alguns tratamentos (FILLENZ, 2005).

Segundo o centro de oncologia integrada e prevenção (COIP, 2017) a molécula de lactato é fundamental na formação de células cancerosas. Atualmente a tomografia por emissão de pósitrons em conjunto com um marcador radioativo de glicose fluordesoxiglicose (^{18}F) é utilizada para identificar a quantidade de lactato na região afetada pelo câncer (BLESSING *et al.*, 1995). É nessa parte que entram os elementos terras raras e seus estudos para área biomédica (FAULKNER *et al.*, 2005).

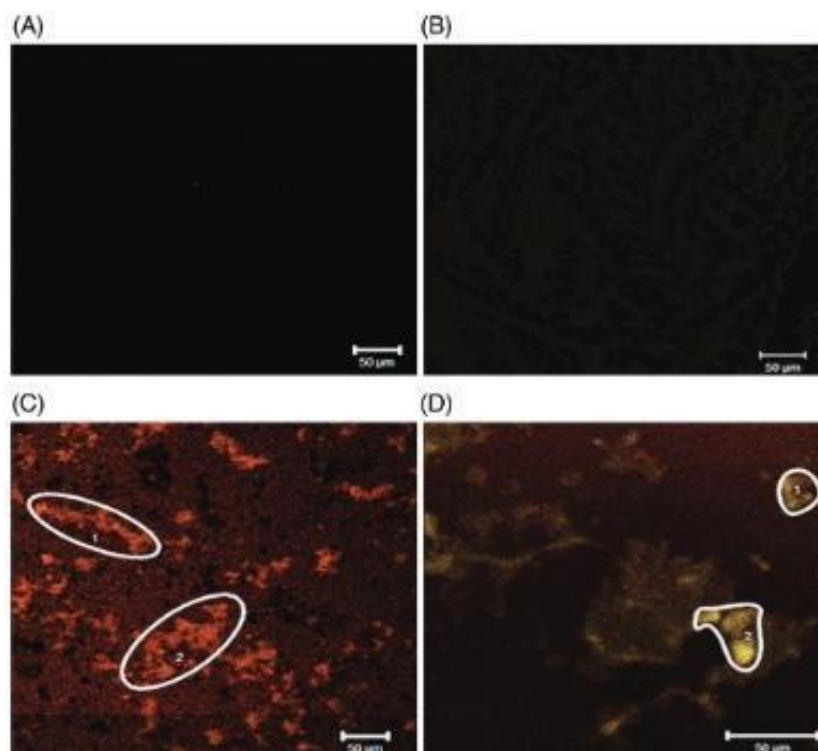
Guoxin *et al* (2010) relatou a formação de complexos de lactatos com algumas terras raras, dois exemplos seriam o európio (III) (Eu^{3+}) e o neodímio (III) (Nd^{3+}). Os complexos de Eu^{3+} com a utilização de bandas de emissão no comprimento de onda vermelho (613 nm) são apontados como uma maneira de quantificar concentrações de ânions, incluindo o lactato. Por

conta da hipersensibilidade nas transições do Eu^{3+} , este elemento sofre forte influência do ambiente químico e é possível observar pelas mudanças no perfil das bandas de emissão (número de picos, intensidades relativas e um pouco na posição de bandas) (OLEA-ROMÁN *et al.*, 2015).

Kakkar *et al* (2017) por sua vez promoveu um estudo expondo uma nova metodologia para analisar os íons Eu^{3+} conjugados com ácido láctico em tecidos cerebrais de roedores através da intensidade fotoluminescente, utilizando os comprimentos de onda vermelho e amarelo. Na análise da medição de lactato o isômero L-lactato foi utilizado. A pesquisa obteve alguns resultados, o primeiro deles ocorreu através da avaliação da citotoxicidade do nitrato de európio [$\text{Eu}(\text{NO}_3)_3$] nas células humanas, que com uma concentração até $1000\mu\text{M}$ é totalmente segura e não acarreta nenhum dano às células. Por fim, a análise de medição de lactato feita, mostra que a origem da fotoluminescência do Eu^{3+} é relatada pelo L-lactato como uma ferramenta de bioimagem e também pode ser estendida para diagnóstico precoce de doenças crônicas como o câncer.

Na figura 10 é possível observar quatro imagens do microscópio de varredura a laser confocal de tecidos cerebrais de roedores com as seguintes aplicações, na imagem A o ácido láctico (controle) foi aplicado, já na B é o tecido cerebral homogeneizado sem Eu^{3+} , por sua vez, a C possui o ácido láctico conjugado com Eu^{3+} como aplicação e a última é a D tecido cerebral homogeneizado conjugado com Eu^{3+} .

Figura 10- Imagem do microscópio de varredura a laser confocal de tecidos cerebrais de roedores.



Fonte: (KAKKAR *et al.*, 2017).

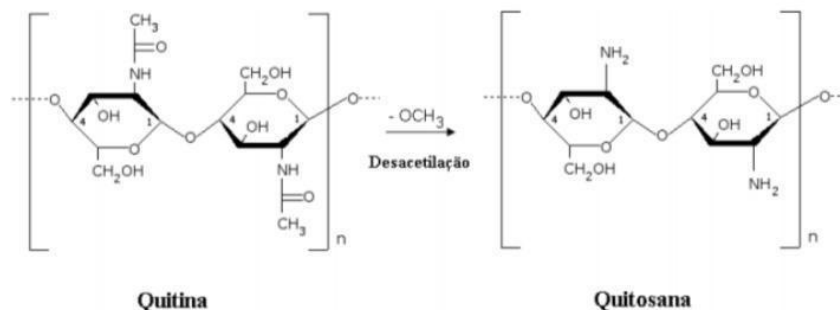
Pode ser observado na figura 10 que nas amostras com a presença de Eu^{3+} a luminescência é visualmente detectada, ilustrando na imagem C e D a aplicação destes elementos como marcadores tumorais.

4.3.2 Quitosana com ácido fólico

A quitosana é um polissacarídeo catiônico, quimicamente parecida à fibra vegetal conhecida como celulose, mas diferente da celulose que contém o grupo funcional a hidroxila (OH), a quitosana tem o grupos amino (NH_2), suas características são a solubilidade em solvente orgânicos e em meio aquoso, biodegradabilidade e baixa toxicidade. É obtida através da desacetilação da quitina em meio alcalino da constituída parede celular dos fungos e do exoesqueleto dos artrópodes, como carapaça de crustáceos (DEVI, 2017). Encontram-se coordenados aos íons terras raras através do grupo amino (MARTINS, 2004). Os receptores de folato (FR) são proteínas de ligação de afinidade muito alta, que envolvem uma endocitose mediada por receptor. As nanopartículas incorporam ligantes a sua estrutura, devido seu grupo amino que tem afinidade a se ligar ao ácido fólico dando maior especificidade a molécula

(ZHAO *et al.*, 2016). Na figura 11 é possível observar a obtenção da quitosana.

Figura 11- Representação esquemática da obtenção de quitosana a partir da desacetilação da quitina.



Fonte: (ALMEIDA, 2009).

Ácido fólico (ácido pteroil-L-glutâmico) conhecido como vitamina B9 ou também como AF pertence à família do complexo B e é extremamente importante para alimentação, porém não é sintetizado pelo corpo humano. É encontrado em vegetais de folhas escuras, cereais integrais, em fígados de animais e é vendido comercialmente. Sua composição possui o composto de folatos que é um grupo de compostos com funcionalidade vitamínica. Macrófagos ativados uma valiosa célula do sistema imunológico que são receptores para vitamina B9, permitindo a internalização por endocitose (BALUK *et al.*, 2002). A alta concentração de AF promove o crescimento de neoplasias pré-existent (STOLZENBERG-SOLOMON *et al.*, 2006).

O íon Ce^{3+} tem alta eficiência quântica, elevado índice de refração, boa estabilidade térmica e química. O Cério foi encapsuladas com quitosana e funcionalizada com o ácido fólico, uma vez que, alguns tipos de câncer superexpressam os receptores de folato, logo tem maior afinidade com células cancerígenas e são eficientes para biocompatibilidade (ARCINIEGA, 2018).

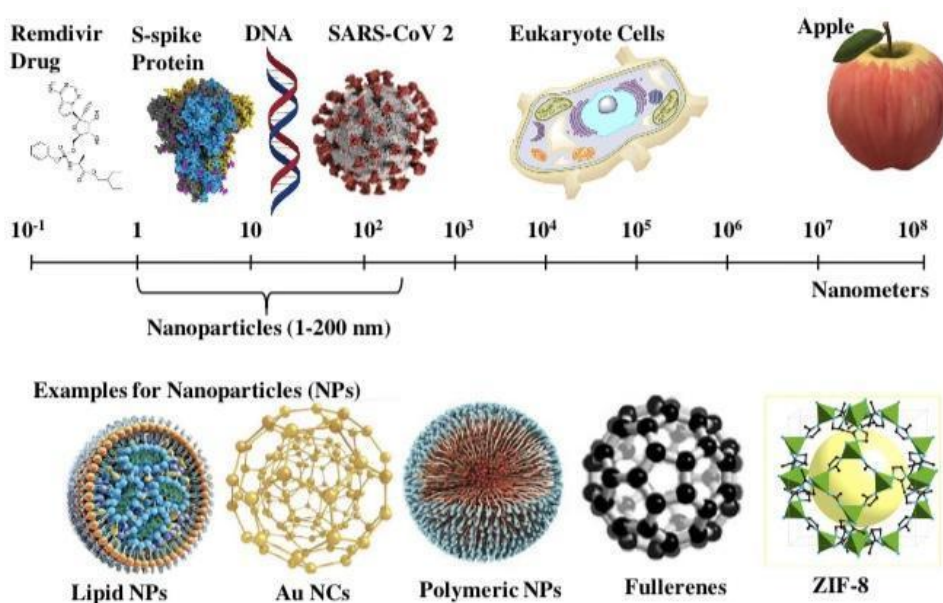
Arciniega (2018) em seu trabalho estudou um complexo utilizando a quitosana e a vitamina B9, e testados em células tumorais de mama cancerígenas MDA-MB-231 e T47-D e as células normais 293T. Os resultados indicam uma incorporação das nanopartículas funcionalizadas em células normais de 75%, em comparação com linhagem tumoral a linhagem o T47-D foi aproximadamente 90% e a MDA-MB-231 com mais de 80%. Deduz-se que a captação celular consegue ser melhorada com a utilização do ligante ácido fólico, que foram localizados em maior porcentagem nas linhagens de células tumorais. Em relação a propriedade luminescente, houve uma diminuição de mais de 15% na intensidade das nanopartículas com quitosana, ainda sim foi alto o suficiente para estudar a viabilidade

celular, verificando as alterações celulares das células MDA-MB-231 e T47-D. Em 24, 48 e 72h, alcançou viabilidade celular sempre acima de 80%, em relação com os dados citados no parágrafo anterior houve uma diminuição de 5% da viabilidade celular, apesar de não serem significativos, podem ser considerados promissores.

4.3.3 UCNPs

Nanopartículas se caracterizam como partículas da ordem nanométrica (BAKER *et al.*, 2017) com variação de tamanho de 1 a 100nm (MAGDALENA *et al.*, 2021). Seu prefixo “nano” significa a escala de medida em que um nanômetro representa um bilionésimo do metro ou um milionésimo do milímetro, ou seja, potência negativa de dez (CHAU *et al.*, 2007; BAKER *et al.*, 2017). Com dimensões nanométricas as partículas apresentam propriedades exclusivas, diferentes do tamanho macrométrico e este fato está relacionado a elevada área superficial específica (ASSIS *et al.*, 2012). As suas aplicações também tem uma direta relação com as propriedades, dado que, possuem alta capacidade de se ligarem a outros materiais, tornando eles materiais multifuncionais que podem ser aproveitados de várias maneiras (MAGDALENA, 2021). A figura 12 mostra uma escala de nanopartículas e alguns exemplos, incluindo as UCNPs.

Figura 12- Escala de nanopartículas com alguns exemplos.



Fonte: (ABDELHAMID; BADR, 2021).

Diante das variadas formas de aplicações das nanopartículas, as UCNPs, ou melhor, nanopartículas para conversão ascendente de energia ganham um grande destaque (NIGOGHOSSIAN, 2020). Sua emissão acontece através do processo anti-Stokes no qual a emissão se dá em energia maior do que a da radiação incidente, por exemplo quando fótons de menor energia podem ser combinados gerando fótons de maior energia (AUZEL, 1990). A composição específica das UCNPs é um material matriz, íons sensibilizadores e ativadores (ZHAO *et al.*, 2016). Os íons ativados fornecem centros luminescentes e os íons sensibilizados absorvem na maioria dos casos a luz infravermelha (Near Infrared - NIR), essa luz é absorvida e tem como possibilidade ser transferida para os íons ativados, acontecendo uma facilitação da emissão de luz. Já o material matriz fica responsável por ser uma estrutura de rede hospedeira cristalina para ambos os íons (CHEN *et al.*, 2018). As vantagens de utilização das UCNPs é o fato das mesmas permitirem a utilização de uma fonte de radiação menos danosa ao tecido humano ou menos danosa às células, por se tratarem de fontes de menor energia (normalmente infravermelho), também permitem a observação da emissão em comprimentos de onda na região do visível (BUNZLI, 2010; SHAN *et al.*, 2013; ZHENG *et al.*, 2015).

As UCNPs vêm sendo estudadas frequentemente nos últimos anos, uma vez que, através dos compostos dopados por um íon lantanídeo (Ln^{3+}) apresentam um fenômeno chamado upconversion, isto é, emitem luzes que podem ser visíveis, obtidas sob excitação no infravermelho (TAO; SUN, 2020). Atualmente, o fluoreto de sódio e ítrio dopado $\text{NaYF}_4:\text{Yb}$, e co-dopados com $\text{Er}^{3+}/\text{Tm}^{3+}/\text{Tb}^{3+}$ são os mais usados como matriz hospedeira, íon sensibilizador e ativador, respectivamente (LU *et al.*, 2014).

Vários métodos sintéticos foram feitos para preparar UCNPs dopadas com os lantanídeos. Os métodos mais utilizados para sintetizar as nanopartículas são a síntese hidrotermal/solvotermal, métodos de sol-gel e métodos à base de líquido iônico pois as nanopartículas UCNPs menores que 100nm na maioria das vezes acabam exibindo um ótimo desempenho biológico para aplicações biomédicas (WANG *et al.*, 2009). As UCNPs são sintetizadas estrategicamente em fases hidrofóbicas e por conta disso é necessária a pós-síntese para que haja modificações da superfície capazes de torná-las hidrofílicas e estáveis sob condições fisiológicas. Dessa maneira os revestimentos superficiais funcionam como âncoras funcionais para a bioconjugação e na diminuição da toxicidade (ERATHODIYIL; YING, 2011).

Entre as aplicações biológicas das nanopartículas para conversão ascendente de energia, a imagem por segmentação, que é a divisão da imagem digital em múltiplas regiões,

se evidencia, uma vez que, elas possuem a possibilidade de melhorar a qualidade da imagem. Essa tecnologia para as biomoléculas foi muito eficiente e também teve uma toxicidade muito baixa e por conta de suas propriedades ópticas, as UCNPs são em sua maioria usadas em imagens voltadas a tumores (XUE *et al.*, 2010). Uma situação exemplificada da aplicação são os nanocristais sintetizados NaYF₄:Yb, Er-SiO₂ aplicados diretamente no local em que as células cancerígenas MCF-7 estavam localizadas, como uma excitação de aproximadamente 980nm. Assim, através de microscopia confocal a luminescência verde nas células foi observada (WU *et al.*, 2015). Desse modo, foi mostrado que as UCNPs quando utilizadas para o diagnóstico de tecido tumoral obtêm-se resultados extremamente positivos (LIANG *et al.*, 2020).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O interesse em estudar as TRs em sistemas biológicos e bioquímicos têm aumentado ao longo dos anos e a área de biomarcadores tumorais apresentam um grande potencial para o futuro, entretanto, ainda é pouco explorada em pesquisas e na literatura. Em virtude do que foi apresentado, este trabalho teve o objetivo de conduzir uma revisão bibliográfica representando os resultados quanto à formação de complexos de terras raras com potenciais ligantes orgânicos lactato e ácido fólico. E apresentar as UCNPs que possuem em seu interior os complexos de terras raras.

Na literatura existe um grande acervo quanto às aplicações das terras raras, entretanto quando o assunto muda para suas aplicações biológicas foi possível observar uma diminuição considerável, mostrando que o assunto ainda é pouco explorado. E quando o assunto vira algo específico como os biomarcadores tumorais de terras raras o número de literatura novamente sofre uma queda, mostrando novamente ser uma área de pesquisa pouco conhecida.

A citotoxicidade das terras raras foi analisada e através da revisão bibliográfica foi possível concluir que há conflitos em seus resultados, mostrando que quando se fala sobre citotoxicidade os estudos precisam apresentar mais pesquisas sobre esse assunto para que resultados mais concretos sobre o tema sejam apresentados. Dessa forma, uma alternativa para as aplicações biológicas são as formações dos complexos, uma vez que, dependendo do ligante orgânico em que os íons terras raras se ligam, os complexos ficam estáveis, assim não ocorre a liberação dos íons nas células.

Com a formação do complexo, o ligante que foi utilizado promove uma maior especificidade ao câncer e devido a esse acontecimento os marcadores tumorais são estudados

para desenvolvimento de novas formas de diagnóstico da neoplasia maligna. Os potenciais complexos foram examinados a respeito das propriedades ópticas dos íons TR^{3+} que irradiam luz com diferentes comprimentos de ondas, a emissão indica positivo para a presença de alguma substância, assim serve como um excelente biomarcador.

Os potenciais complexos foram testados em células tumorais e os resultados podem ser considerados promissores. As aplicações *in vivo* de biomarcadores à base de TR^{3+} tem um potencial considerável, uma vez que os experimentos já realizados demonstram que para que ocorra o desenvolvimento instrumental necessário, que futuramente poderão contribuir para diagnósticos de imagem.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

A.C. CAMARGO CANCER CENTER. **Centro de referências de tumores cutâneos.**

Disponível em: <

https://www.accamargo.org.br/sites/default/files/2020-08/cartilha_melanoma.pdf>. Acesso em: 18/08/2021.

ABDELHAMID, Hani Nasser; BADR, Gamal. Nanobiotechnology as a platform for the diagnosis of COVID-19: a review. **Nanotechnology for Environmental Engineering**, v. 6, n. 1, p. 1-26, 2021.

ABRÃO, A. **Química e tecnologia das terras-raras.** Rio de Janeiro: CETEM/MCT, 1994.

ADACHI. **Luminescence of divalent europium complexes with crown ethers and polyethylene glycols.** Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, n. 19, p. 914-915, 1980.

ADDABBO, Francesco; MONTAGNANI, Monica; GOLIGORSKY, Michael S. **Mitochondria and reactive oxygen species.** Hypertension, v. 53, n. 6, p. 885-892, 200.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer Facts & Figures 2021.** Disponível em: <www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2021.html>. Acesso em: 18/08/2021.

ARCINIEGA, R. A. O. **Síntesis y caracterización de nanopartículas luminiscentes funcionalizadas como bioetiquetadores de células cancerosas, 2018**

ASCENZI, P. et al. **Rare earth elements (REE) in biology and medicine.** Rendiconti Lincei.

Scienze Fisiche e Naturali, v. 31, n. 3, p. 821-833, 2020.

ASSIS, Leticia Marques de et al. **Characteristics of nanoparticles and their potential applications in foods.** Brazilian Journal of food technology, v. 15, p. 99-109, 2012.

ASSUNÇÃO, I. P. **O efeito odd-even dos ligantes dicarboxilatos de cadeia alifática sobre a fotoluminescência dos complexos de terras raras.** Diss. Universidade de São Paulo, 2017.

ATTY, Adriana et al. **ABC do Câncer, Abordagens Básicas para o Controle do Cancer.** Rio de Janeiro, v.06, p.13-111, jun.2020. Disponível em: <www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/livro_abc_6ed_0.pdf>. Acesso em: 18/08/2021.

AUZEL, F. **Upconversion processes in coupled ion systems.** Journal of Luminescence, v. 45, n. 1-6, p. 341-345, 1990.).

BACAC, Marina; STAMENKOVIC, Ivan. **Metastatic Cancer Cell. The Annual Reviews of Pathology: Mechanisms of Disease.** Switzerland, v.03, p. 221-247, set. 2007. Disponível: <www.researchgate.net/profile/Marina-Bacac/publication/5617885_Metastatic_Cancer_Cell/inks/57b19c0f08ae0101f17a3536/Metastatic-Cancer-Cell.pdf>. Acesso em: 18/08/2021.

BAKER, Colin C. et al. **Nanoparticle doping for high power fiber lasers at eye-safer wavelengths.** Optics express, v. 25, n. 12, p. 13903-13915, 2017.

BALUZ, K.; CARMO, M.; ROSAS, G. **O papel do ácido fólico na prevenção e na terapêutica oncológica: revisão, 2002.**

BERTINI, Ivano; TURANO, Paola; VILA, Alejandro J. **Nuclear magnetic resonance of paramagnetic metalloproteins.** Chemical reviews, v. 93, n. 8, p. 2833-2932, 1993.

BETTENCOURT-DIAS, M. and GLOVER, D.M.. **Centrosome Biogenesis and Function: Centrosomes Brings New Understanding.** Nature Reviews, Molecular Cell Biology, 8, 451-463, 2007.

BINNEMANS, K. **Rare-Earth Beta-Diketonates.** In: Vitalij, P. and Bunzli, J.-C., Eds., Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths, Elsevier, Amsterdam, 107-272, 2005. [https://doi.org/10.1016/S0168-1273\(05\)35003-3](https://doi.org/10.1016/S0168-1273(05)35003-3).

BLESSING, Charlotte et al. **Positron emission tomography and ultrasonography: a comparative retrospective study assessing the diagnostic validity in lymph node metastases of malignant melanoma.** Archives of dermatology, v. 131, n. 12, p. 1394-1398, 1995 .

BOUZIGUES, Cedric; GACOIN, Thierry; ALEXANDROU, Antigoni. **Biological applications of rare-earth based nanoparticles.** ACS nano, v. 5, n. 11, p. 8488-8505, 2011.

BROOKS, George A. **Intra-and extra-cellular lactate shuttles.** Medicine and science in sports and exercise, v. 32, n. 4, p. 790-799, 2000.

BÜNZLI.; SVETLANA, V.; JEAN-CLAUDE, G. **Lanthanide luminescence for functional materials and bio-sciences.** Chemical Society Reviews, v. 39, n. 1, p. 189-227, 2010.

GUPTA, C. K.; KRISHNAMURTHY, N. **Extractive metallurgy of rare earths, International Materials.** Reviews, 37:1, 1992. Disponível em: <DOI:10.1179/imr.1992.37.1.197>.

CAPELOZZI, V. L. **Entendendo o papel de marcadores biológicos no câncer de pulmão.** J.Pneumol., v. 27, n. 6, p. 321-328, nov./dez. 2001.

CARLOS, Luís D. et al. **Progress on lanthanide-based organic–inorganic hybrid phosphors.** Chemical Society Reviews, 2011.

CARNALL, Ronette. **The application of the computer to writing and reading in the classroom.** 1988.

CARVALHO FILHO, Sinval de. **Aplicações da física da medicina.** 2022.

CHAU, C-F.; WU, S-H.; YEN, G-C. **The development of regulations for food nanotechnology.** Trends in Food Science & Technology, Amsterdam, v. 18, n. 5, p. 269-280, 2007. [http:// dx.doi.org/10.1016/j.tifs.2007.01.007](http://dx.doi.org/10.1016/j.tifs.2007.01.007).

CHEN, Xiao song et al. **A paper-supported aptasensor based on upconversion luminescence resonance energy transfer for the accessible determination of exosomes.** Biosensors and Bioelectronics, v. 102, p. 582-588, 2018.

COELHO, Larissa et al. **Educação em Saúde na Prevenção ao Câncer de Mama em uma Estratégia de Saúde da Família em Belém-PA.** Research, Society and Development, Belém,

v.10, n.04, p.1-8, Abril, 2021. Disponível em:
<<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/13810/12496>>. Acesso em: 21/08/2021.

COIP (CENTRO DE ONCOLOGIA INTEGRATIVA E PREVENÇÃO). **O papel do lactato na formação de células cancerosas**. Disponível em:
<<https://www.coip.med.br/revista-eletronica/o-papel-do-lactato-na-formacao-de-celulas-cancerosas/>>. Acesso em: 19/08/2022.

CORREIA, L. Vanessa Monteiro. **Breve revisão bibliográfica dos processos de lixiviação de minérios e concentrados de terras-raras**. 2014.

COTTON, S. **It provides a general background, which can then be used to study any fields of interest"**. Physical Sciences Educational Reviews, 2006.

DE CARVALHO, Andre Ywata et al. **Risk Factors and Outcomes of Postoperative Neck Hematomas: An Analysis of 5,900 Thyroidectomies Performed at a Cancer Center**. International archives of otorhinolaryngology, v. 25, p. 421-427, 2021.

DE SÁ, G.; MALTA, O.; DE MELLO DONEGÁ, C.; SIMAS, A.; LONGO, R.; SANTA-CRUZ, P.; DA SILVA, E. **Spectroscopic properties and design of highly luminescent lanthanide coordination complexes**. Coordination Chemistry Reviews, 2000.

DEVI, D. **Preparation and characterization of chitosan-bentonite nanocomposite films for wound healing application**. International journal of biological macromolecules, 2017.

DIAMANDIS, Eleftherios P. et al. **Multiple fluorescence labeling with europium chelators**. Application to time-resolved fluoroimmunoassays. Analytical chemistry, v. 61, n. 1, p. 48-53, 1989.

ERATHODIYIL, N.; YING, J.Y. **Functionalization of inorganic nanoparticles for bioimaging applications**. Acc Chem Res. 2011 Oct 18;44(10):925-35. doi: 10.1021/ar2000327. Epub 2011 Jun 7. PMID: 21648430.

FAUKNER T. R.; RICHARDSON, F. S. **Vibronic coupling model for intensities of f-f transitions in octahedral lanthanide (III) complexes**. Molecular Physics.V.35, 1978.

FAULKNER, Stephen; POPE, Simon JA; BURTON-PYE, Benjamin P. **Lanthanide complexes for luminescence imaging applications**. Applied Spectroscopy Reviews, v. 40, n. 1, p. 1-31, 2005.

FERREIRA, Flávia Alves; NASCIMENTO, Marisa. **Terras Raras: Aplicações atuais e reciclagem**, 2013.

FILLENZ, Marianne. **The role of lactate in brain metabolism**. *Neurochemistry international*, v. 47, n. 6, p. 413-417, 2005.

GLOBAL CANCER OBSERVATORY. **About cancer today**. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/today/about>>. Acesso em: 18/08/2021.

GREINACHER, E. **History of Rare Earth Applications, Rare Earth Market Today**. 1981.

Haxel, J. H. **Evidence of explosive seafloor volcanic activity from the Walvis Ridge, South Atlantic Ocean**. *Geophysical Research Letters*, 32 (13). doi:10.1029/2005gl023205, 2005.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Como surge o câncer?** Disponível em: <www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/como-surge-o-cancer>. Acesso em: 18/08/2021.

INSTITUTO ONCOGUIA. **O que são exames de imagem?** Disponível em: <www.oncoguia.org.br/conteudo/o-que-sao-exames-de-imagem/6790/842/>. Acesso: 19/04/2022.

JHA, M. K. et al. **Review on hydrometallurgical recovery of rare earth metals**. *Hydrometallurgy*, v. 165, p. 2–26, 2016.

JUSTINO, Larissa Gonçalves. **Desenvolvimento de nanopartículas dopadas com íons terras raras visando aplicação em sistemas biológicos**. Diss. Universidade de São Paulo, 2018.

KAKKAR, T.; THOMAS, N.; KUMI-BARIMAH, E.; JOSE, G.; SAHA, S. **Photoluminescence intensity ratio of Eu-conjugated lactates-A simple optical imaging technique for biomarker analysis for critical diseases**. *J Biophotonics*. 2018 May;11(5):e201700199. doi: 10.1002/jbio.201700199. Epub 2017 Dec 18. PMID: 29094801.

KLINGER, M. et al. **Multiplex Identification of Antigen-Specific T Cell Receptors Using a Combination of Immune Assays and Immune Receptor Sequencing**. 2015 Oct 28. Disponível em: <doi: 10.1371/journal.pone.0141561>.

LE BORGNE, T.; ALTMANN, P.; ANDRÉ, N.; BÜNZLI, J. C.; BERNARDINELLI, G.;

MORGANTINI, P. Y.; WEBER, J.; PIGUET, C. **Tuning facial-meridional isomerisation in monometallic nine-co-ordinate lanthanide complexes with unsymmetrical tridentate ligands.** Dalton Trans. 2004 Mar 7;(5):723-33. doi: 10.1039/b316035a. Epub 2004 Jan 30. PMID: 15252492.

LIANG, Gaofeng et al. Recent progress in the development of upconversion nanomaterials in bioimaging and disease treatment. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 18, n. 1, p. 1-22, 2020.
LIEBEL, GRAZIELA et al. **Análise dos gastos com diagnóstico por imagem no Brasil.** Cadernos Saúde Coletiva, v. 29, p. 453-463, 2021.

LIMA, F. **Uso da autofluorescência e de sondas fluorescentes como potencial ferramenta de detecção precoce do câncer bucal: uma revisão sistemática.** 2018.

LIU, Q.; CHEN, Y.; KUBOTA, F.; PAN, J.J.; MURAKAMI, T. **Expression of protocadherin-19 in the nervous system of the embryonic zebrafish.** Int J Dev Biol. 2010;54(5):905-11. Disponível em: <doi: 10.1387/ijdb.092882ql. PMID: 19757381>.

LOPES, A. **Modificação superficial de fosfatos de terras raras com funcionalização de ligantes orgânicos para aumento de eficiência luminescente na região do visível.** 2019.

LOU, X.; ZHANG, G; HERRERA, I.; KINACH, R.; ORNATSKY, O; BARANOV, V.; NITZ,M.; WINNIK, M. **Polymer-based elemental tags for sensitive bioassays.** Angew Chem Int Ed Engl. 2007; 46(32):6111-4. Disponível em: <doi: 10.1002/anie.200700796>.

LOUREIRO, F. E. L.; SANTOS, R. L. C. **O Brasil e a reglobalização da indústria das terras raras.** Rev. Prof. Iran Ferreira Machado . Rio de Janeiro: CETEM/MCTI, 2013. 216p.

LU, Y.; ZHAO,J.; ZHANG,R.; LIU, Y. LIU,D. GOLDYS, E.M.; YANG, X.; PENG, X.; SUNNA, A.; JIE, L. **Tunable lifetime multiplexing using luminescent nanocrystals.** Nat Photonics. 2014.

MAGDALENA, A.; G.SILVEIRA, M. L. D. C.; SILVA, I. M. B.; **Synthesis and characterization of Fe₃O₄-NH₂ and Fe₃O₄-NH₂-chitosan nanoparticles.** Cerâmica, v. 67, p. 295-300, 2021.

MARTINS, Tereza da Silva. **Síntese, caracterização, estudo espectroscópico e termoanalítico de complexos de picratos de terras raras OU e aminoácidos.** São Paulo, 2004.

MONTEIRO, J. H. S. K. **Propriedades fotofísicas de complexos de íons lantanídeos no**

estado sólido e em solução aquosa: imageamento e atividade citotóxica. 2014.

MOTTA, F. D. et al. **Lanthanide isothiocyanate complexes with cis-1,3-dithiane-1,3-dioxide (cis-DTS`O IND. 2')**. 2004, Anais. São Carlos: IQSC, 2004. Acesso em: 21 nov. 2022.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **What is cancer?** Disponível em: < www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer >. Acesso em: 18/08/202.

NIGOGHOSSIAN, Karina et al. Upconversion 3D printed composite with multifunctional applications for tissue engineering and photodynamic therapy. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 31, p. 638-652, 2020.

NOGUEIRA, P.; NETO, F. ;**Processos de Produção de Terras Raras.** In: XVII Encontro Nacional de Tratamento de Minérios e Metalurgia Extrativa da ABM, 23 agosto, 1998. p. 291-307.

NOVA, Suzana P. Vila et al. **Síntese, caracterização e propriedades espectroscópicas de criptatos de lantanídeo do tipo [Ln^{III}(bipy) 2py (CO₂Et) 2 (3+)].** Química Nova, v. 27, p. 709-714, 2004.

NUNES, Shirlle Katia da Silva. **Remoção conjugada de metais e óleo de água produzida.** 2009. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

OLEA-ROMÁN, D et al. **Spectroscopic studies of lanthanide complexes of varying nuclearity based on a compartmentalised ligand.** Dalton Transactions, v. 44, n. 39, p. 17175-17188, 2015.)

OPAS (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE). **Câncer.** Disponível em: < www.paho.org/pt/topicos/cancer >. Acesso em: 18/08/2021.

PAŁASZ, A.; CZEKAJ, P. ;Toxicological and cytophysiological aspects of lanthanides action. **Acta Biochimica Polonica**, v. 47, n. 4, p. 1107-1114, 2000.

PHYPERS, Barrie; PIERCE, JM Tom. Lactate physiology in health and disease. **Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain**, v. 6, n. 3, p. 128-132, 2006.

PINTO, Sônia Lopes et al. Prevalência de pré-hipertensão e de hipertensão arterial e avaliação de fatores associados em crianças e adolescentes de escolas públicas de Salvador, Bahia,

Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, p. 1065-1075, 2011.

REDLING, Kerstin. **Rare earth elements in agriculture with emphasis on animal husbandry**. 2006.

REIS, C. A. **Glycosylation in cancer: mechanisms and clinical implications**. Nature Reviews Cancer, 2015.

ROGERO, Sizue Ota et al. Teste in vitro de citotoxicidade: estudo comparativo entre duas metodologias. **Materials Research**, v. 6, p. 317-320, 2003.

ROSENTHAL, Elias. **Cem anos da descoberta dos raios X 1895-1995**. Editora Massao Ohno. São Paulo, 1995, 151 p.

SÁ, G. F. et al. **Spectroscopic properties and design of highly luminescent lanthanide coordination complexes**. Coordination Chemistry Reviews, 2000.

SALWAY, T.; Gilbert, M.; Shoveller, J. **Online interventions to address HIV and other sexually transmitted and blood-borne infections among young gay, bisexual and other men who have sex with men: a systematic review**. J Int AIDS Soc. 2017 Nov;20(3):e25017. doi: 10.1002/jia2.25017. PMID: 29091340; PMCID: PMC5810340.

SASTRI, V. R. et al. **Modern Aspects of Rare Earth and their Complexes**. Elsevier: Amsterdam, 2003.

SEIXAS, Maria Cristinne Pereira. **A contribuição das mulheres para a física moderna: uma proposta de material de apoio para docentes do Ensino básico**. 2022. 119 f. Dissertação (Mestrado Nacional Profissional em Ensino em Física) – Instituto de Física, Programa de Pós-Graduação em Mestrado Nacional Profissional em Ensino, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2021. Disponível em: <www.repositorio.ufal.br/jspui/bitstream/123456789/8961/1/A%20contribui%20para%20a%20f%20sica%20moderna%20uma%20proposta%20de%20material%20de%20apoio%20para%20docentes%20do%20Ensino%20b%20sico.pdf>. Acesso em: 25/10/2021

SHAN, Q. et al. Targeted genome modification of crop plants using a CRISPR-Cas system. **Nature biotechnology**, v. 31, n. 8, p. 686-688, 2013.

SIVAKUMAR, K.; THIRUVENKADAN, A. K.; KUMAR, V. R. S.; et al, 2013. **Analysis of production and reproduction performances of Soviet Chinchilla and White Giant**

rabbits in tropical climatic conditions of India. World Rabbit Sci., 21.

SOARES JUNIOR, J. et al. **Lista de recomendações do Exame PET/CT com 18F-FDG em Oncologia: consenso entre a Sociedade Brasileira de Cancerologia e a Sociedade Brasileira de Biologia, Medicina Nuclear e Imagem Molecular.** Radiologia Brasileira, v. 43, p. 255-259, 2010.

SOUSA FILHO, P. de; e SERRA, O. Antonio. **Terras raras no Brasil: histórico, produção e perspectivas.** Química Nova, v. 37, n. 4, p. 753-760, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5935/0100-4042.20140121>>. Acesso em: 17 nov. 2022.

SOUZA, R.; SIGOLI, F.; **Princípios fundamentais e modelos de transferência de energia inter e intramolecular.** Química Nova, v. 35, p. 1841-1847, 2012.

STOLZENBERG-SOLOMON, R. Z.; CHANG, S-C.; LEITZMANN, M. F., et al. **Folate intake, alcohol use, and postmenopausal breast cancer risk in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial.** Am. J. Clin. Nutr., v. 83, p. 895-904, 2006.

TAO, K.; SUN, K.; SEOK, K.; **Upconversion nanocrystals for near-infrared-controlled drug delivery.** In: Photonanotechnology for Therapeutics and Imaging. Elsevier, 2020. p. 345-371.

TU, DATAO et al. Luminescent biodetection based on lanthanide-doped inorganic nanoprobos. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 273, p. 13-29, 2014.

United States Geological Service, 2022. **Rare Earths Statistics and Information.** Disponível em:<<http://www.usgs.gov/centers/national-minerals-information-center/rare-earths-statistics-and-information>>. Acesso em: 22, abril e 2022.

WANG, M.; MI, C. C.; ZHANG, Y. X.; LIU, J. L. LI, F.; MAO, C. B.; XU, S. K. **NIR-responsive silica-coated NaYbF₄:Er/Tm/Ho upconversion fluorescent nanoparticles with tunable emission colors and their applications in immuno-labeling and fluorescent imaging of cancer cells.** J Phys Chem C. 2009.

WATERHOUSE, C. **Lactate metabolism in patients with cancer.** Cancer. 1974 Jan;33(1):66-71. Disponível em: <doi: 10.1002/1097-0142(197401)33:1<66::aid-cncr2820330113>3.0.co;2-0>.

WEISSMAN, S. I. Intramolecular Energy Transfer. **The Fluorescence of Complexes of Europium.** Journal of Chemical Physics, 1942.

WHAN, R.E. & CROSBY, G.A. **Estudos de luminescência de complexos de terras raras: quelatos de benzoilacetato e dibenzoilmetídeo.** Journal of Molecular Spectroscopy, 1962.

WU, X.; TAO, S.; ZHANG, Y.; ZHANG, S.; TAO, F. **Low Physical Activity and High Screen Time Can Increase the Risks of Mental Health Problems and Poor Sleep Quality among Chinese College Students.** 2015.PLoS ONE 10(3): e0119607.
doi:10.1371/journal.pone.0119607.

XUE, Z.; HOU,Z.; WANG,S.; XIAODAH, H.; HAORAN L.; NIU, C.; WANG, H. **Research progress of up-conversion tellurite glass.** Ordnance Mater Sci Eng. 2010.

ZHAO *et al.* **Fabricating a novel label-free aptasensor for acetamiprid by fluorescence resonance energy transfer between NH₂-NaYF₄: Yb, Ho@ SiO₂ and Au nanoparticles.** Biosensors and Bioelectronics, v. 80, p. 398-404, 2016.

ZHAO, J et al. Drug delivery function of carboxymethyl- β -cyclodextrin modified upconversion nanoparticles for adamantine phthalocyanine and their NIR-triggered cancer treatment. **Dalton Transactions**, v. 45, n. 9, p. 3853-3862, 2016.

ZHENG, Wei et al. **Lanthanide-doped upconversion nano-bioprobes: electronic structures, optical properties, and biodetection.** Chemical Society Reviews, v. 44, n. 6, p. 1379-1415, 2015.