

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS CAMPUS A. C. SIMÕES
INSTITUTO DE CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS
CURSO FARMÁCIA

NATALIA MICHELY DA SILVA
VALERIANO

**HIDRÓXIDOS DE TERRAS RARAS LAMELARES E SUAS APLICAÇÕES
BIOTECNOLÓGICAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Maceió, AL.

2024

NATALIA MICHELY DA SILVA
VALERIANO

**HIDRÓXIDOS DE TERRAS RARAS LAMELARES E SUAS APLICAÇÕES
BIOTECNOLÓGICAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Farmácia da
Universidade Federal de Alagoas,
como requisito parcial à obtenção do
título de Bacharelado em Farmácia.

Orientadora: Prof. Dra. Camila Braga
Dornelas

Maceió, AL.

2024

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico
Bibliotecária Myrtes Vieira do Nascimento CRB4/1680

V163h Valeriano, Natalia Michely da Silva
Hidróxidos de terras raras lamelares e suas aplicações biotecnológicas: uma revisão bibliográfica. / Natalia Michely da Silva Valeriano - 2024.
41 f.; il.

Monografia de Graduação em Farmácia (Trabalho de conclusão de curso) – Universidade Federal de Alagoas, Campus Ac. Simões. Maceió, 2024.

Orientação: Dra. Camila Braga Dornelas

Inclui bibliografia

1. Estrutura lamelar. 2. Síntese de HLTR. 3. Bioimagem. I. Título

CDU: 546

Folha de Aprovação

NATALIA MICHELY DA SILVA
VALERIANO

HIDRÓXIDOS DE TERRAS RARAS LAMELARES E SUAS APLICAÇÕES BIOTECNOLÓGICAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Trabalho de Conclusão
de Curso submetido à banca
examinadora do curso de Farmácia da
Universidade Federal de Alagoas e
aprovado em 29/11/2024.



Documento assinado digitalmente

CAMILA BRAGA DORNELAS

Data: 29/11/2024 15:14:39-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dra. Camila Braga Dornelas
Universidade Federal de Alagoas (UFAL)

Banca examinadora:



Documento assinado digitalmente

LUISE LOPES CHAVES

Data: 29/11/2024 10:18:12-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dra. Luise Lopes Chaves
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)



Documento assinado digitalmente

RODRIGO DA SILVA VIANA

Data: 29/11/2024 14:45:42-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Rodrigo Viana
Universidade Federal de Alagoas (UFAL)

Dedico este trabalho
primeiramente a Deus
(maior amor da minha vida)
e à minha família, por
cuidarem de mim e terem
estado ao meu lado desde
sempre, agradeço por tudo!

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Elementos terras raras na tabela periódica.	12
Figura 2 - Modelo esquemático da estrutura dos HLTR.	13
Figura 3 - Reator de teflon com capa metálica selada.	17
Figura 4 - Ilustração do padrão de empilhamento da estrutura cristalina.	19
Figura 5 - Európio (eu^{3+}) e o Térbio (tb^{3+}) usados como fotossensibilizadores na terapia fotodinâmica.	22

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. REVISÃO DE LITERATURA	12
2.1 Hidróxidos Lamelares de Terras Raras	
2.2 Propriedades Gerais	
2.3 Métodos de Síntese	
2.4 Aplicações Biotecnológicas	
3. METODOLOGIA	21
4. RESULTADOS	24
5. DISCUSSÃO	31
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	34
REFERÊNCIAS	36

RESUMO

A presente pesquisa explora a potencialidade dos hidróxidos de terras raras lamelares (HLTR) em aplicações biotecnológicas, com ênfase em suas propriedades únicas, métodos de síntese e avanços recentes na área. Esses materiais, caracterizados por uma estrutura lamelar composta por cátions de terras raras e ânions intercalados, têm se destacado em áreas que exigem alta capacidade de troca iônica, estabilidade térmica e química, e controle sobre a liberação de substâncias, como destaca Yapryntsev et al. (2020) e Huang et al. (2014). A revisão bibliográfica buscou compreender as lacunas na literatura existente e identificar possíveis avanços na aplicação dos HLTR, incluindo suas vantagens em processos de liberação controlada de fármacos e bioimagem, áreas promissoras em biotecnologia. Para tanto, foi realizada uma coleta rigorosa de dados nas bases *Web of Science* e *Scopus*, priorizando artigos recentes e revisados por pares que tratam diretamente das propriedades e aplicabilidades dos HLTR. A busca inicial resultou em 50 artigos, dos quais 18 foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão. Após a análise completa, 32 artigos foram selecionados para compor toda a revisão. Os resultados indicam que, embora esses hidróxidos apresentem grande potencial, desafios ainda persistem, especialmente no que se refere ao controle da síntese e à compreensão aprofundada de suas interações com compostos bioativos. Estudos como os de Hu et al. (2022) sugerem que a capacidade de intercalação de moléculas e a versatilidade estrutural dos HLTR permitem sua utilização em diagnósticos médicos avançados e liberação de medicamentos de forma controlada e eficiente. Em síntese, este trabalho contribui para o aprofundamento do conhecimento sobre os HLTR, ressaltando que a continuidade das pesquisas na área é essencial para superar os desafios metodológicos e viabilizar suas aplicações em larga escala.

Palavras-chave: Estrutura Lamelar; Síntese de HLTR; Liberação Controlada; Intercalação; Bioimagem.

ABSTRACT

The present research explores the potential of layered rare-earth hydroxides (LRH) in biotechnological applications, emphasizing their unique properties, synthesis methods, and recent advancements in the field. These materials, characterized by a layered structure composed of rare-earth cations and intercalated anions, have proven valuable in areas requiring high ion-exchange capacity, thermal and chemical stability, and controlled substance release, as highlighted by Yaprntsev et al. (2020) and Huang et al. (2014). The systematic literature review sought to understand the gaps in the existing body of research and identify potential advancements in the application of LRH, including their advantages in controlled drug release processes and bioimaging, which are promising fields in biotechnology. A rigorous data collection was conducted in the Web of Science and Scopus databases, prioritizing recent, peer-reviewed articles directly addressing the properties and applications of LRH. The initial search resulted in 50 articles, of which 18 were excluded because they did not meet the inclusion criteria. After the complete analysis, 32 articles were selected to compose the whole review. Results indicate that while these hydroxides present great potential, challenges persist, especially regarding synthesis control and in-depth understanding of their interactions with bioactive compounds. Studies such as those by Hu et al. (2022) suggest that the molecule intercalation capacity and structural versatility of LRH enable their use in advanced medical diagnostics and efficient controlled drug release. In summary, this work deepens the understanding of LRH, emphasizing that continued research in this area is essential to overcome methodological challenges and enable large-scale applications.

Keywords: Lamellar Structure; HLTR Synthesis; Controlled Release; Intercalation; Bioimaging.

1 INTRODUÇÃO

Os hidróxidos lamelares de terras raras (HLTRs) constituem uma categoria de materiais inorgânicos com uma estrutura lamelar, com grande potencial em vários campos, particularmente na biotecnologia. A configuração lamelar desses compostos possibilita a inserção de diversos íons, moléculas e biomoléculas entre suas camadas, tornando-os adaptáveis para diversas utilizações. Os elementos químicos conhecidos como terras raras, que englobam a série de elementos que compreendem 17 elementos químicos da tabela periódica, que incluem os 15 lantanídeos, o escândio e o ítrio: Lantânio (La), Cério (Ce), Praseodímio (Pr), Neodímio (Nd), Promécio (Pm), Samário (Sm), Európio (Eu), Gadolínio (Gd), Térbio (Tb), Disprósio (Dy), Hólmio (Ho), Érbio (Er), Túlio (Tm), Itérbio (Yb), Lutécio (Lu), Ítrio (Y) e Escândio (Sc), que proporcionam a esses hidróxidos características exclusivas, como elevada estabilidade térmica e química, habilidade de troca iônica e propriedades luminescentes (Yapryntsev et al., 2020).

Esses materiais são caracterizados por uma estrutura cristalina lamelar, com camadas empilhadas em duas dimensões, onde cátions de terras raras encontram-se ligados covalentemente com grupos hidroxilas (-OH), os quais organizam-se em folhas bidimensionais. Estas folhas são separadas entre si por ânions, como carbonatos, nitratos, fosfatos, além de íons hidróxidos e moléculas de água. Os espaços interlamelares, que podem conter água, íons, moléculas ou outros compostos intercalados, separam essas camadas (Huang et al., 2014).

A capacidade de intercalação de íons e moléculas nas camadas dos HLTR é uma característica especial que permite a modificação de suas propriedades químicas e físicas. Como resultado, os HLTR são particularmente atraentes em uma variedade de contextos, incluindo catálise, adsorção, troca iônica e, mais recentemente, sistemas de liberação controlada de ativos farmacêuticos. O potencial desses materiais de armazenar e liberar espécies moleculares de forma controlada destaca o uso de HLTR na liberação de fármacos. Sua estrutura lamelar e a capacidade de controlar a intercalação dos fármacos entre as lamelas explicam isso. Além disso, os elementos de terras raras podem fornecer características adicionais, como luminescência ou atividade catalítica, que podem ser exploradas para rastreamento ou ativação de fármacos (Hu et al., 2022).

Eles são materiais importantes para uma variedade de usos, sendo possível realizar a síntese desses por meio de uma diversidade de métodos, cada um com suas próprias

vantagens e desvantagens. A escolha de um método de síntese depende das necessidades específicas da aplicação e das características desejadas dos HLTR, podendo também influenciar nas suas propriedades finais (Kumar, V., et al. 2015).

Os hidróxidos lamelares de terras raras são candidatos promissores para futuras inovações tecnológicas devido à sua estrutura versátil e propriedades únicas, que podem ter várias aplicações, incluindo medicina, proteção ambiental e indústrias de alta tecnologia. Contudo, a compreensão detalhada de suas propriedades físicas e químicas e a criação de métodos de síntese eficazes são obstáculos constantes que precisam ser superados, apesar do elevado potencial dos HLTR (Zhou et al., 2020).

1.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão bibliográfica abrangente para discutir a potencialidade dos HLTR em aplicações biotecnológicas, incluindo suas propriedades únicas, métodos de síntese, avanços recentes e possíveis direções futuras de pesquisa, bem como sua relevância no contexto atual da biotecnologia.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Realizar um levantamento dos dados de referências na literatura sobre hidróxidos lamelares de terras raras.
2. Relatar as principais características gerais dos hidróxidos lamelares de terras raras e suas possíveis aplicações biotecnológicas.
3. Analisar os métodos de síntese dos hidróxidos lamelares de terras raras.
4. Avaliar os avanços recentes no desenvolvimento de hidróxidos lamelares de terras raras para biotecnologia.
5. Investigar as propriedades gerais que tornam os hidróxidos lamelares de terras raras adequados para aplicações biotecnológicas.
6. Destacar a importância do tema no contexto atual.

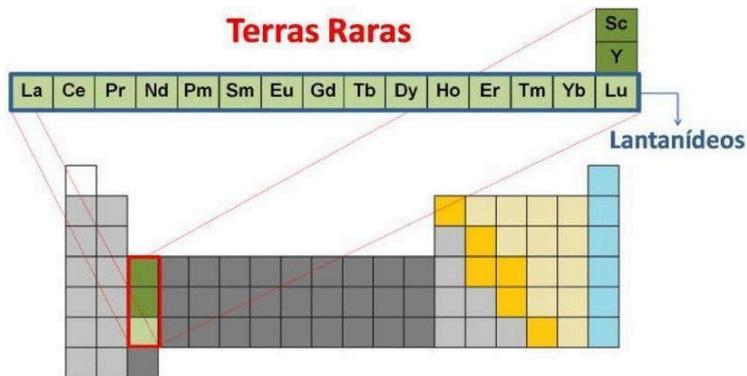
2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 HIDRÓXIDOS DE TERRAS RARAS LAMELARES

Segundo Zhong et al (2017), os hidróxidos lamelares de terras raras, em que a carga da camada hospedeira é compensada por ânions coordenados ou intercalados, têm atraído muita atenção nos últimos dez anos devido às suas propriedades químicas e físicas distintas, bem como à sua ampla gama de aplicações e práticas possíveis.

Ainda, de acordo com Zhong et al (2017), esses materiais são constituídos por lamelas contendo hidróxidos de metais de terras raras, que incluem os 15 lantanídeos, do lantânio (La) ao lutécio (Lu), além de dois outros metais frequentemente associados devido às suas semelhanças químicas: escândio (Sc) e ítrio (Y), como ilustrado na figura 1. Embora escândio e ítrio não façam parte dos lantanídeos, ambos são classificados como terras raras. Essas lamelas apresentam estruturas únicas, combinadas com moléculas de água e ânions, conferindo uma variedade de propriedades úteis a esses materiais.

Figura 1 - Elementos terras raras na tabela periódica.



Disponível em: @cristaljr (2022).

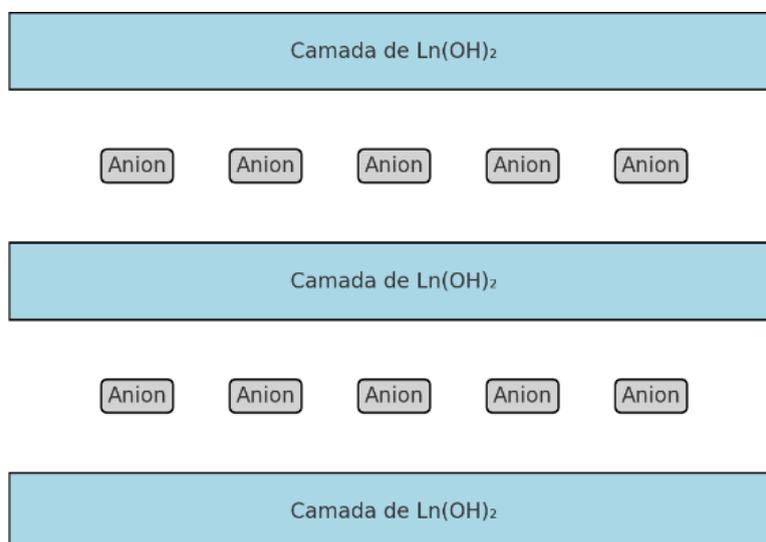
Sabendo disso, Kovanda et al (2006) afirma que os hidróxidos de terras raras têm uma estrutura lamelar semelhante à de outros hidróxidos. Normalmente, suas estruturas são compostas por várias lamelas, com grupos hidroxila ligados diretamente aos íons. Dependendo das condições de síntese e das propriedades particulares do composto, essas lamelas podem se sobrepor ou ser empilhadas de várias maneiras.

Os hidróxidos de terras raras lamelares, como uma série de compostos lamelares, estão se tornando um novo tipo de materiais avançados, os quais suas propriedades são

importantes na composição de catalisadores heterogêneos, dispositivos magnéticos, ópticos, mecânicos, energéticos e biomédicos. Devido às suas propriedades distintas, como sua alta área superficial, capacidade de troca iônica e estabilidade estrutural, os hidróxidos de terras raras em lamelares são capazes de catalisar uma variedade de reações químicas. Eles têm sido estudados em uma diversidade de aplicações catalíticas, incluindo condensação, oxidação, hidrogenação, entre outras reações (Wang et al., 2021).

A maioria das ligações covalentes estabelecidas dentro das lamelas são entre átomos de oxigênio e átomos de metal encontrados nos grupos hidroxila (OH^-), o que ajuda a manter a estrutura lamelar estável. A maioria das vezes, essas ligações covalentes (intralamelares) são formadas pelo compartilhamento de pares de elétrons entre os átomos. As ligações iônicas ocorrem entre as camadas lamelares e os íons hospedeiros; a atração eletrostática entre a carga positiva residual da lamela e os íons negativos, espécies localizadas entre as lamelas, mantêm essas camadas unidas, formando a estrutura lamelar, como mostra na figura 2 (Kovanda et al, 2006).

Figura 2 - Modelo esquemático da estrutura dos HLTR.



Disponível em: RSC Adv. (2016).

Segundo Yaprntsev et al (2020), a fórmula geral de hidróxidos de terras raras lamelares é $\text{Ln}_2(\text{OH})_{6-x}(\text{A}^{m-})_x/m.n\text{H}_2\text{O}$, onde (A^{m-}) é um ânion, $x = 1$ ou 2 , $n = 0 \pm 2$, Ln é um elemento de terras raras.

Diante disso, com base em um rígido conhecimento estrutural, os compostos foram

identificados como uma nova família de sólidos em lamelas. As intercalações químicas e as interações hóspede-hospedeiro estão associadas às propriedades físico-químicas atraentes dos elementos de terras raras. A inserção de íons ou moléculas entre suas camadas é facilitada pela estrutura destes sólidos em lamelas, que facilita a intercalação química. Resumindo, os HLTR têm uma estrutura de camadas em que íons de terras raras (como La^{3+} e Ce^{3+} , por exemplo) estão coordenados com hidróxidos (OH^-); há espaços interlamelares entre essas camadas que podem conter ânions (como CO_3^{2-} e NO_3^-) e moléculas de água (Liang et al., 2015).

Os HLTR estão sendo bastante pesquisados na atualidade para determinadas aplicações no setor industrial. Seu uso está em constante mudança à medida que novas pesquisas e descobertas nos ajudam a entender melhor suas propriedades e possíveis aplicações promissoras em várias áreas (Zhu et al., 2017).

2.2 PROPRIEDADES GERAIS

As propriedades dos hidróxidos lamelares de terras raras (HLTR) são distintas devido à sua estrutura lamelar e à presença de íons de terras raras. Algumas características dos hidróxidos lamelares de terras raras os tornam materiais promissores para uma ampla gama de aplicações, como catálise, adsorção, eletrônica e materiais funcionais (Liang et al., 2014).

A estrutura lamelar, a capacidade de intercalação, as interações eletrostáticas e as propriedades de troca iônica dos HLTR contribuem para suas propriedades excepcionais como, por exemplo, de adsorção. Devido às suas características, esses materiais são adaptáveis e eficazes para uma ampla gama de aplicações ambientais e industriais, incluindo o tratamento de águas residuais e tecnologias de armazenamento de energia e liberação de fármacos. As fronteiras do uso desses materiais estão sendo ampliadas por pesquisas contínuas, que também estão explorando novas possibilidades e melhorando suas capacidades de adsorção (Omwoma et al., 2019).

Outrossim, os HLTR são compostos que exibem propriedades interessantes, incluindo luminescência. A luminescência dos hidróxidos lamelares de terras raras pode ser atribuída às propriedades dos íons trivalentes de terras raras que estão incorporados em sua estrutura. Devido às suas configurações eletrônicas nos orbitais 4f, as transições $f-f$ específicas dos íons de terras raras são conhecidas por gerar uma variedade de fenômenos luminescentes. Esses íons exibem linhas espectrais finas e bem definidas, resultando em transições

eletrônicas que podem emitir luz visível, infravermelha ou, em alguns casos, ultravioleta, dependendo do íon de terra rara escolhido. Essas propriedades tornam os íons de terras raras amplamente utilizados em aplicações ópticas e fotônicas (Liu et al., 2018).

Além dos fatores citados acima, segundo Qingyang Gu et al (2019), devido às propriedades ópticas distintas dos íons de terras raras, a luminescência desses materiais é um campo de estudo intrigante. As características dos HLTR os tornam um material atraente para uma variedade de aplicações, como iluminação, *screens*, sensores e dispositivos ópticos. Dentre essas propriedades luminescentes, podem ser observados os centros de emissão (os íons de terras raras são os principais responsáveis pela luminescência), processo de excitação e emissão (a cor e a eficiência da luminescência dependem do tipo de íon de terra rara presente e do ambiente químico que os rodeia), hospedeiro e sensores (o íon luminescente e a matriz hospedeira podem alterar os níveis de energia, alterando a cor e a intensidade da emissão).

De acordo com Bai et al (2023), além das propriedades de luminescência que pode ser usada em diversas aplicações como em dispositivos de iluminação, *displays* e sensores, os hidróxidos lamelares de terras raras possuem certas propriedades de ressonância magnética, que podem ser influenciadas por uma variedade de fatores, como a composição química, a estrutura cristalina, o tamanho da partícula e as interações magnéticas entre os íons de terras raras. Apesar do fato de que os hidróxidos de terras raras sejam conhecidos ao longo de 20 anos, suas características ópticas e magnéticas parecem ter sido pouco exploradas nestes materiais lamelares; para compreender completamente essas características em um contexto específico, podem ser necessários estudos teóricos e experimentais.

Ademais, devido às suas propriedades distintas, os HLTR têm despertado grande interesse em aplicações de bioimagem. Cátions de terras raras são incorporados dentro da estrutura lamelar desses materiais. A luminescência eficiente, a estabilidade, a biocompatibilidade e o potencial de funcionalização são algumas das propriedades desejáveis dos hidróxidos lamelares de terras raras para aplicações de bioimagem, tornando-os potenciais instrumentos para novos avanços no diagnóstico e tratamento de doenças. Os mesmos podem ser usados em diagnósticos e terapias (teranósticos) simultaneamente devido à sua combinação de propriedades luminescentes e de liberação controlada de fármacos, oferecendo uma abordagem multifuncional para o tratamento de doenças (Escudero et al., 2017).

Segundo Xiao et al (2018), por causa das suas propriedades de adsorção,

biocompatibilidade e funcionalização, os hidróxidos lamelares de terras raras fornecem uma plataforma versátil para uma variedade de aplicações biomédicas. Algumas dessas aplicações que podem ser citadas são liberação controlada de fármacos (têm a capacidade de intercalar moléculas farmacêuticas na forma de ânions em suas estruturas lamelares, permitindo uma liberação controlada e sustentada de medicamentos), imagens médicas (os LREH, especialmente aqueles contendo íons de terras raras como Gadolínio, podem ser usados como agentes de contraste para imagens de ressonância magnética). Em uma imagem de MRI, o gadolínio aparece principalmente em áreas de alto contraste (mais claras) nos tecidos, ajudando a destacar regiões específicas, como vasos sanguíneos, tumores ou órgãos. As propriedades magnéticas desses íons aumentam o contraste das imagens, permitindo uma melhor visualização de estruturas anatômicas e patológicas.

Outros usos recorrente desta classe de materiais ocorre na terapia fotodinâmica (podem ser funcionalizados com moléculas fotossensibilizadoras para aplicações em terapia fotodinâmica, que é usada para tratar câncer e outras doenças), regeneração óssea e tecido (engenharia de tecidos, principalmente na regeneração óssea, promovendo a proliferação celular e a formação óssea), antibacterianos, entre outras. O desenvolvimento contínuo desses materiais pode resultar em avanços significativos em campos como diagnósticos médicos, terapia fotodinâmica, biossensores, engenharia de tecidos e prevenção de infecções (Geng et al., 2008).

2.3 MÉTODOS DE SÍNTESE

Existem vários métodos para a síntese desses materiais, cada uma com suas próprias vantagens e desvantagens em relação ao controle do tamanho das partículas, a homogeneidade do produto final e a complexidade do processo. As propriedades físico-químicas finais dos materiais podem ser afetadas pela escolha do método de síntese. A rota sintética escolhida, o pH, a temperatura e as concentrações dos reagentes são parâmetros de síntese que podem ser alterados para modificar a composição e a estrutura do material final (Fan et al., 2014).

O método solvotérmico ou solvothermal é uma forma de síntese química em que os precursores reagem com um solvente orgânico como etanol, etilenoglicol, metanol ou misturas de água com solventes orgânicos, dependendo do tipo de material desejado, em um reator de teflon com capa metálica selada aquecido a uma temperatura controlada (geralmente entre 100°C e 200°C, por um período de tempo que pode variar de algumas

horas até vários dias), como mostra na figura 3. Devido às características distintas derivadas da estrutura lamelar e das características dos íons de terras raras, os hidróxidos lamelares de terras raras sintetizados por método solvotérmico são utilizados em uma variedade de contextos, como plataformas para a encapsulação de medicamentos, possibilitando uma liberação controlada e direcionada, e também como agentes de contraste em ressonância magnética (Feng et al., 2017).

Figura 3: Reator de Teflon com capa metálica selada, utilizado em uma autoclave para síntese solvotérmica.



Disponível em: eworldtrade.com (2020).

Ainda sobre o método solvotérmico, as reações ocorrem a temperaturas geralmente acima do ponto de ebulição do solvente utilizado, o que também gera altas pressões dentro do recipiente selado; pode-se usar uma variedade de solventes, dependendo da natureza dos precursores e do material desejado e o método permite um controle preciso sobre a morfologia e estrutura dos materiais sintetizados, resultando em camadas organizadas e bem definidas. Essa síntese apresenta um custo alto em relação ao uso de equipamentos especializados, controle rigoroso de temperatura e pressão, a utilização de alguns solventes específicos, e o tempo de processamento pode aumentar os custos operacionais; porém, oferece maior controle sobre as características do material do que métodos de precipitação direta, que são simples e acessíveis. A formação de diferentes morfologias e tamanhos de partículas pode ser promovida por meio desta técnica, apesar de o manuseio desses solventes orgânicos ser complicado e pode haver preocupações quanto ao meio ambiente (Chang et al., 2006).

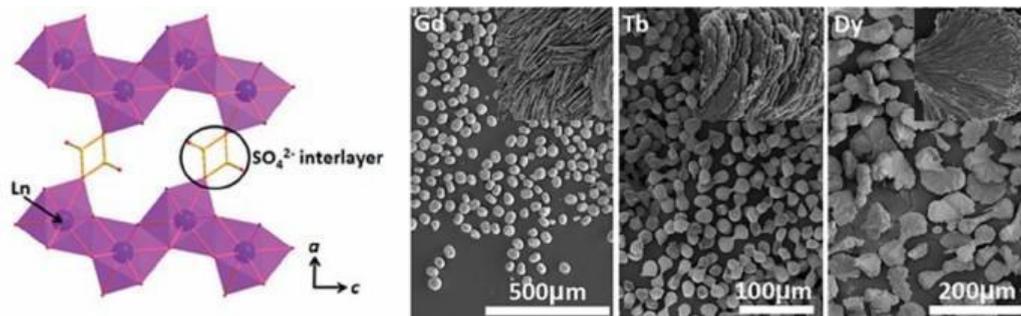
Conforme Taviot-Guého et al (2017), devido à sua facilidade e eficácia na obtenção

de materiais com as propriedades desejadas, a síntese por coprecipitação de hidróxidos lamelares de terras raras é uma técnica amplamente utilizada. É o processo pelo qual vários íons metálicos precipitam simultaneamente em uma solução homogênea, resultando na formação de hidróxidos mistos; o procedimento utiliza uma mistura de sais de diferentes terras raras (por exemplo, lantânio e cério) dissolvidos na mesma solução. Dentre as vantagens que são observadas na utilização desse tipo de método estão: síntese simples, barata, e adequada para a fabricação de materiais que contêm vários componentes. Contudo, existem alguns pontos negativos como a possibilidade de formar produtos com composição que não é estequiométrica; para evitar a separação de fases, é necessário um controle preciso do pH (o mesmo geralmente é elevado acima de 9) para garantir a precipitação efetiva.

Segundo Aleshin et al (2019), quando referido à estrutura lamelar, as camadas de hidróxidos metálicos são separadas por ânions interlamelares, características como alta área superficial e capacidade de intercâmbio iônico são atribuídas a ele. A área superficial dos hidróxidos lamelares pode variar dependendo das condições de síntese, tipo de cátions metálicos presentes e dos ânions interlamelares; os valores de área superficial para hidróxidos lamelares estão na faixa de 100 a 300 m²/g. O tamanho das partículas e o grau de cristalinidade dos hidróxidos lamelares podem ser alterados ajustando as condições de síntese, como pH, temperatura e tempo de maturação.

Outro método de síntese chamado de hidrotérmico ocorre quando os precursores reagem com um solvente (água) em um autoclave sob altas pressões e temperaturas (normalmente entre 100 e 200 °C). Este método funciona bem para obter materiais cristalizados e com morfologia controlada, mas é menos flexível que o método solvotérmico. Entre as características analisadas estão que os produtos têm alta cristalinidade, e controle preciso do tamanho e da morfologia das partículas. Porém, é necessário equipamento especializado, como autoclaves, e a síntese pode levar muito tempo, o que leva à uma desvantagem se comparado a outros tipos de formação (Zhong et al., 2017).

Figura 4: Ilustração do padrão de empilhamento da estrutura cristalina (esquerda) e imagens da Microscopia Eletrônica Varredura dos produtos obtidos via reação hidrotérmica controlada. (direita).



Fonte: Sociedade Real de Química (2017).

De acordo com o autor Wojnarowicz et al (2017), este método envolve o uso de um reator autoclave revestido com Teflon internamente e uma capa metálica externa para criar um ambiente de alta temperatura e alta pressão que facilita a cristalização dos materiais. Na figura 5 acima, pode-se observar a ilustração gráfica do padrão da estrutura cristalina (figura à esquerda), e ao lado imagens da Microscopia Eletrônica de Varredura destes produtos resultantes (hidróxidos lamelares contendo Gadolínio, Térbio, e Disprósio) desse método de síntese. A capa metálica fornece resistência mecânica à pressão, enquanto o teflon é resistente à corrosão química e altas temperaturas. A alta temperatura e pressão melhoram a organização atômica, o que resulta em cristais melhores e com menos defeitos estruturais. Essa técnica é frequentemente usada para obter materiais com características específicas para fins como, por exemplo, catálise e armazenamento de energia.

Um dos exemplos bastante conhecido dessa método é a síntese dos hidróxidos de lantânio ($\text{La}(\text{OH})_3$), no qual os precursores são nitrato de lantânio ($\text{La}(\text{NO}_3)_3$) e uma base (como NaOH ou NH_4OH). Essa metodologia pode ser usada também em carregadores de medicamentos, pois suas características ajustáveis dos materiais produzidos pelo processo hidrotérmico simplificam o ajuste da velocidade de liberação de fármacos (Rodrigues et al., 2012).

2.4 APLICAÇÕES BIOTECNOLÓGICAS

Os HLTR têm atraído atenção por suas características únicas, que podem ser utilizadas em várias aplicações, como adsorção, catálise, armazenamento de gases e íons, entre outras. Sua estrutura em camadas proporciona uma grande área superficial e a capacidade de intercalar diferentes íons ou moléculas entre as camadas, o que pode ser útil em diversas aplicações tecnológicas (Liang et al., 2014).

Segundo Panda et al (2021), a classe de HLTR é uma classe de materiais promissora com várias utilidades, e suas características especiais os permitem se encaixar em várias áreas, como a distribuição de fármacos e diagnósticos médicos, bem como também a regeneração tecidual e a remediação ambiental. Tais aplicações mostram a versatilidade e a importância dos hidróxidos lamelares que podem revolucionar muitas áreas da saúde e da ciência; no entanto, a pesquisa contínua é necessária para maximizar a eficácia e segurança em aplicações práticas.

Devido à sua capacidade de intercalar várias moléculas bioativas entre suas camadas, os hidróxidos lamelares de terras raras podem ser usados como sistemas de liberação controlada de fármacos. Essa característica permite que os fármacos sejam liberados lentamente e sob controle, o que aumenta a eficácia terapêutica e diminui os efeitos colaterais; além disso, essa intercalação permite proteger as moléculas bioativas da degradação precoce e ampliar sua biodisponibilidade. Isso é benéfico em tratamentos que requerem a administração contínua de medicamentos, como terapias contra o câncer ou doenças crônicas. A pesquisa sobre liberação controlada de fármacos é um campo ativo e promissor que pode revolucionar a administração de fármacos. Ainda assim, a transferência dessa tecnologia para uso clínico requer mais buscas sobre segurança a longo prazo, eficiência de liberação e biocompatibilidade (del Arco et al., 2010).

De acordo com Zhang et al (2019) relata sobre a utilização de hidróxidos lamelares de terras raras como nanocarreadores, ou seja, veículos para a entrega de fármacos. Geralmente, os tamanhos das partículas são nanométricos, tipicamente entre 20 nm e 200 nm, o que os torna apropriados para a entrega de fármacos, pois facilitam a internalização celular e a circulação no organismo. Os autores provaram que essas substâncias são capazes de armazenar entre suas camadas e liberar drogas de maneira controlada devido sua estrutura lamelar e alta capacidade de troca iônica, atraindo atenção como nanocarreadores por suas características exclusivas, como biocompatibilidade, toxicidade reduzida e habilidade de reagir a estímulos externos, como variações do pH, o que os torna promissores para a liberação controlada de fármacos. Em organismos vivos, isso pode indicar que a droga é liberada em locais específicos para tratamentos direcionados, como em tecidos cancerosos (que têm pH mais ácido).

O carregamento e entrega de biomoléculas como proteínas, RNA e DNA por meio de hidróxidos lamelares de terras raras (LREH) também é uma estratégia promissora na biotecnologia e na medicina, combinando a capacidade de carregamento de materiais nanométricos com a eficiência de entrega específica de sistemas avançados. Por sua

capacidade de troca iônica e estrutura porosa, os HLTR podem encapsular e proteger essas moléculas até que alcancem seu destino no organismo, oferecendo uma combinação de eficiência de carregamento, proteção e liberação controlada na entrega de genes. A intercalação de ácidos nucleicos nas camadas dos hidróxidos lamelares pode preservar o material genético, protegendo-o da degradação enzimática, e aumentar a eficiência de terapias genéticas e o desenvolvimento de vacinas à base de DNA, graças à compreensão contínua dos mecanismos de transporte de biomoléculas e técnicas de funcionalização (Hossain, et al., 2021).

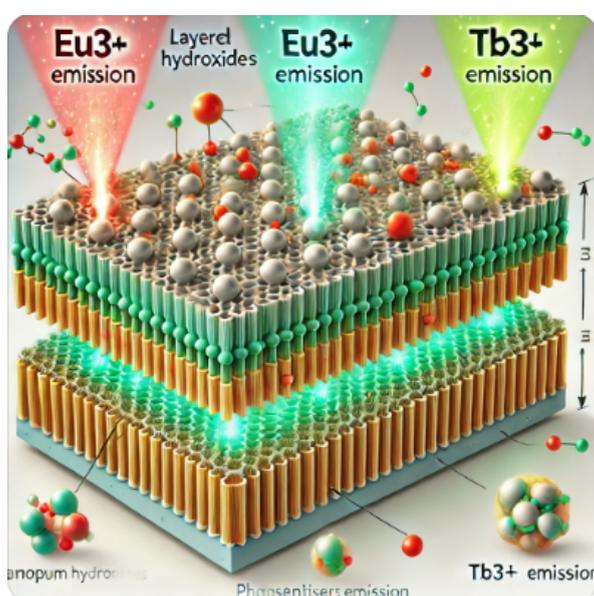
Em conformidade com Bakhti et al (2023), os HLTR podem também ser usados no desenvolvimento de materiais de diagnóstico, como plataformas de detecção e biossensores que detectam biomarcadores de doenças específicas devido à sua capacidade de interagir com biomoléculas. Eles permitem a detecção de biomoléculas (proteínas específicas associadas à doenças oncológicas, cardíacas, e neurológicas) em concentrações muito baixas, aumentando a sensibilidade e seletividade dos dispositivos de diagnóstico, e melhoram a visibilidade das estruturas biológicas em exames de imagem, o que é crucial para o diagnóstico precoce de câncer. Esses materiais têm sido estudados em profundidade devido à sua ampla gama de usos possíveis, com potenciais para inovação em muitas áreas científicas e tecnológicas.

Ademais, graças às suas propriedades únicas e adaptáveis, os hidróxidos lamelares de terras raras têm o potencial de revolucionar a fototerapia (um método clínico que usa luz para tratar uma variedade de condições, incluindo problemas dermatológicos e certos tipos de câncer) e a imagem biomédica (uma técnica importante para o diagnóstico e monitoramento de doenças em procedimentos como ressonância magnética). Contudo, é necessário que essas aplicabilidades sejam concretizadas clinicamente por meio de pesquisas e desenvolvimento tecnológico contínuos (Ji et al., 2017).

Segundo Liu et al (2017), hidróxidos lamelares de terras raras como o európio (Eu^{3+}) e térbio (Tb^{3+}) podem ser usados como fotossensibilizadores na terapia fotodinâmica. A TFD consiste em ativar uma substância (fotossensibilizador) através de luz de um determinado comprimento de onda (normalmente luz no infravermelho), que, por sua vez, origina espécies reativas de oxigênio (ROS). Estas ROS destroem as células-alvo, resultando em sua morte. O tamanho das partículas pode variar bastante, mas é geralmente na escala nanométrica, tipicamente entre 50 e 200 nm, sendo íon európio com emissão característica na região do vermelho e o íon térbio na região do verde, como ilustrado na

figura 7 abaixo. A imagem destaca a estrutura lamelar com pontos de emissão em vermelho e verde para representar a luminescência de Eu^{3+} e Tb^{3+} , respectivamente, e também mostra a interação do material com a luz para ativação. Isso exemplifica como esses materiais são promissores para aplicações em terapia fotodinâmica e quimioterapia combinada, oferecendo uma nova abordagem para tratamentos mais eficazes contra tumores cancerosos.

Figura 5: Európio (Eu^{3+}) e o Tértbio (Tb^{3+}) usados como fotossensibilizadores na terapia fotodinâmica.



Disponível em: [goodreads.com](https://www.goodreads.com) (2023).

3 METODOLOGIA

A seção de metodologia descreve detalhadamente os procedimentos adotados para a realização deste estudo, incluindo o tipo de pesquisa, os métodos de coleta e análise dos dados, além dos critérios de inclusão e exclusão das fontes revisadas. Essa estrutura visa garantir a clareza e a transparência do processo investigativo, permitindo a replicabilidade e a validação dos resultados apresentados. A metodologia adotada foi cuidadosamente planejada para abordar as potencialidades dos hidróxidos de terras raras lamelares, utilizando uma abordagem sistemática e criteriosa que assegura a robustez das conclusões obtidas.

Tipo de Pesquisa

Este estudo caracteriza-se como uma revisão de literatura, um método de pesquisa

qualitativa que permite a análise sistemática e crítica das publicações existentes sobre um determinado tema (Gil, 2008). A revisão de literatura é essencial para mapear e sintetizar o conhecimento já produzido, identificar lacunas e propor novas perspectivas de investigação (Marconi & Lakatos, 2010). O presente estudo concentra-se nos hidróxidos de terras raras lamelares e suas potencialidades para aplicações biotecnológicas, abordando seus aspectos estruturais, propriedades físico-químicas e usos práticos na área da saúde e tecnologia.

Coleta de Dados

A coleta de dados foi realizada por meio de buscas sistemáticas em bases de dados acadêmicas reconhecidas, como *Web of Science*, *Scopus* e *PubMed*. As palavras-chave utilizadas incluíram termos como “Estrutura Lamelar”, “Síntese de HLTR”, “Liberação Controlada”, “Intercalação”, “Bioimagem”, tanto em inglês quanto em português, a fim de abranger um conjunto de publicações relevantes. Apenas artigos publicados entre 2000 e 2023 foram considerados, com prioridade para estudos revisados por pares, garantindo a robustez e a qualidade das informações coletadas (Boote & Beile, 2005).

Critérios de Seleção de Dados

□ Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão foram delineados para selecionar estudos que abordassem diretamente as propriedades estruturais dos hidróxidos de terras raras lamelares e suas aplicações em carregamento e entrega de biomoléculas, bioimagem e terapias de liberação de fármacos. Foram considerados apenas artigos publicados em periódicos científicos revisados por pares e que apresentassem dados empíricos ou revisões abrangentes sobre o tema. Esta abordagem assegura que o material revisado seja relevante e contribua para a compreensão aprofundada do campo de estudo (Creswell, 2014).

□ Critérios de Exclusão

Foram excluídos artigos que não abordassem diretamente os hidróxidos lamelares de terras raras ou que se concentrassem em hidróxidos de metais comuns, sem relação direta com as terras raras. Também foram descartados trabalhos que apresentassem apenas teorias sem embasamento empírico, estudos duplicados e revisões sistemáticas que não fornecessem novas informações relevantes. Este critério rigoroso de exclusão é fundamental para evitar redundância e garantir a qualidade e a originalidade da revisão (Marconi & Lakatos, 2010).

Apresentação dos Resultados

Os resultados desta revisão bibliográfica foram organizados em quadros temáticos, que agrupam as principais descobertas relacionadas às propriedades estruturais e químicas dos hidróxidos lamelares de terras raras e suas aplicações biotecnológicas. A organização dos resultados em quadros facilita a visualização e a comparação das informações, permitindo identificar claramente as áreas de maior inovação e potencial. Cada quadro foi estruturado de forma a destacar os métodos de síntese, as características físico-químicas dos materiais e suas respectivas aplicações práticas, conforme sugerido por Gil (2008).

Análise dos Dados

A análise dos dados foi realizada utilizando a técnica de análise de conteúdo, que envolve a categorização e interpretação dos principais temas abordados nos artigos revisados (Bardin, 2016). Os dados foram divididos em categorias temáticas, como "Métodos de Síntese", "Propriedades Estruturais", e "Aplicações Biomédicas". Em cada categoria, foram analisadas as abordagens metodológicas dos estudos, suas principais contribuições e as limitações apresentadas. Essa análise permite uma compreensão mais profunda e crítica das informações coletadas, destacando os avanços e desafios no uso dos hidróxidos de terras raras lamelares.

Para garantir a validade e a confiabilidade dos resultados, cada artigo foi revisado individualmente e suas informações foram cruzadas com outros estudos da mesma categoria. A síntese das informações foi feita utilizando quadros comparativos, que permitem uma visão clara e estruturada das principais descobertas e tendências observadas. Esse método de análise de conteúdo, conforme proposto por Bardin (2016), é adequado para a revisão de literatura, pois facilita a identificação de padrões e contradições na literatura existente.

Articulação Teórico-Prática

A seção de Articulação Teórico-Prática explora como as propriedades estruturais dos hidróxidos lamelares de terras raras podem ser aplicadas em contextos biotecnológicos específicos. Por exemplo, a capacidade de intercalação desses materiais, conforme descrita por Zhang et al. (2019), permite a liberação controlada de fármacos e genes, potencializando o desenvolvimento de novas terapias médicas. Além disso, as propriedades luminescentes dos íons de terras raras, discutidas por Liu et al. (2018), oferecem novas possibilidades para a bioimagem e o diagnóstico não invasivo de doenças. Ao conectar essas descobertas teóricas com aplicações práticas, este estudo evidencia o impacto potencial dos hidróxidos

lamelares na biotecnologia moderna.

Questões Adicionais da Pesquisa

Este estudo não requer submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), uma vez que não envolve a coleta de dados primários diretamente de participantes humanos ou animais, tampouco manipula informações sensíveis ou pessoais. Segundo a Resolução nº 510, de 7 de abril de 2016, do Conselho Nacional de Saúde (CNS), pesquisas que utilizam dados públicos, disponíveis em bases de dados ou revisão de literatura, estão dispensadas da submissão ao CEP. Esta dispensa permite que a pesquisa avance sem as limitações éticas inerentes a estudos empíricos com seres humanos, focando na análise crítica e teórica das informações disponíveis.

Além disso, é importante destacar que, embora a revisão de literatura ofereça uma visão abrangente do tema, ela não substitui a necessidade de estudos experimentais futuros que explorem as aplicações práticas dos hidróxidos lamelares em ambientes controlados. O desenvolvimento de métodos de síntese otimizados e a investigação de novas propriedades físico-químicas são áreas promissoras para pesquisas futuras, podendo gerar avanços significativos na biotecnologia e em outras áreas correlatas.

4 RESULTADOS

4.1 Análise Comparativa dos Estudos

Nesta seção, realizamos uma análise comparativa dos estudos revisados que abordam a aplicação de HLTR em biotecnologia. A comparação entre diferentes estudos é fundamental para identificar as melhores práticas, metodologias mais eficientes, propriedades mais promissoras e as potenciais aplicações desses materiais em biotecnologia. Focamos nos estudos que utilizam hidróxidos lamelares de terras raras, como por exemplo o gadolínio, para investigar as técnicas de síntese e suas propriedades específicas, evidenciando os avanços que tornam esses materiais ideais para aplicações biotecnológicas. A busca inicial nas bases de dados acadêmicos resultou em 50 artigos utilizando as palavras-chave citadas na metodologia, dos quais 18 foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão. Após a análise completa, 32 artigos foram selecionados para compor toda a revisão.

4.2 Quadro dos Estudos Revisados

Autores e Ano	Título do Estudo	Objetivos do Estudo	Métodos de Síntese	Resultados Principais
Kimura, T. et al. (2021)	Advances in Rare-Earth Layered Hydroxides for Targeted Drug Delivery and Biocompatibility Assessment	Avaliar o potencial de hidróxidos lamelares de terras raras para a entrega direcionada de medicamentos, com foco na biocompatibilidade e eficiência terapêutica.	Precipitação hidrotérmica, com posterior funcionalização para aumentar a compatibilidade biológica.	O estudo destacou a alta eficácia na liberação de fármacos em ambientes específicos e a biocompatibilidade dos materiais, tornando-os promissores para aplicações médicas.
Strimaite et al. (2024)	Layered Rare-Earth Hydroxides as Multi-Modal Medical Imaging Probes: Particle Size Optimisation and Compositional Exploration.	Otimizar a síntese de hidróxidos lamelares de terras raras para uso como sondas de imagem médica multimodal, focando na homogeneidade de tamanho das partículas e na exploração das propriedades de relaxividade magnética e fosforescência.	Síntese hidrotérmica otimizada para produzir partículas uniformes de hidróxido de térbio (LTbH) e outras combinações de terras raras.	O estudo demonstrou uma redução significativa no tempo de relaxação T_2 da água e um aumento substancial no sinal de fosforescência, destacando o potencial do material como sonda de imagem médica multimodal

Oliveira, M. R. et al. (2023)	Layered Rare-Earth Hydroxides for Biosensing Applications	Investigar o uso de hidróxidos lamelares de terras raras em biossensores para detecção de biomoléculas.	Precipitação hidrotérmica com modificação para aumentar a sensibilidade na detecção.	O estudo demonstrou alta precisão e sensibilidade na detecção de biomoléculas específicas, destacando o potencial para diagnósticos médicos.
Liang et al. (2014)	Layered Rare Earth Hydroxides (LREHs): Synthesis and Structure Characterization Towards Multifunctionality.	Investigar a síntese, caracterização estrutural e desenvolvimento de funcionalidades de hidróxidos lamelares de terras raras, com foco em suas aplicações em óptica, catálise e biomedicina.	Utilização de um método de alcalinização homogênea para precipitar íons de terras raras em formas aniônicas específicas.	O estudo revelou comportamentos únicos de desidratação/rehidratação e evolução de fase térmica dos compostos, com potencial para aplicações como trocadores aniônicos e precursores de óxidos funcionais

Mei et al. (2018)	A Bottom-Up Synthesis of Rare-Earth-Hydroxide Monolayer Nanosheets Toward Multimodal Imaging and Synergetic Therapy.	Este estudo desenvolveu nanosheets monolamelares de hidróxidos de terras raras para aplicações em imagem multimodal e terapias sinérgicas, combinando diagnóstico e tratamento em uma única plataforma.	Síntese "bottom-up" de nanosheets monolamelares de hidróxidos de terras raras, com foco na integração de múltiplas modalidades terapêuticas e de imagem.	Os nanosheets mostraram eficácia tanto em aplicações de imagem quanto em terapias sinérgicas, oferecendo uma abordagem inovadora para tratamentos médicos avançados.
Martins, P. H. et al. (2023)	Synthesis and Biomedical Applications of Rare-Earth Layered Hydroxides: A Focus on pH-Responsive Drug Delivery	Explorar o potencial de hidróxidos lamelares de terras raras para a liberação controlada de medicamentos, sensíveis a mudanças de pH, e avaliar a eficácia em ambientes biológicos.	Método solvotérmico, com modificação das superfícies para resposta a pH e análise da eficiência de liberação de fármacos.	O material apresentou alta eficiência na liberação de medicamentos sob condições fisiológicas ácidas, sendo considerado promissor para aplicações em tratamentos direcionados, como terapia de câncer.

Almeida, R. S. et al. (2022)	Functionalized Rare-Earth Layered Hydroxides: Synthesis and Application in Biosensors	Desenvolver hidróxidos lamelares de terras raras funcionalizados para o uso em biossensores, visando alta sensibilidade e seletividade.	Co-precipitação, seguida de modificação superficial para melhorar a interação com biomoléculas-alvo.	Os materiais mostraram excelente desempenho na detecção de biomoléculas específicas, com alta estabilidade e precisão, indicando aplicações promissoras em diagnósticos biomédicos.
Liu et al. (2017)	Aplicação de hidróxidos lamelares dopados com terras raras em terapia fotodinâmica	Avaliar a aplicação de hidróxidos lamelares dopados com terras raras em terapia fotodinâmica	Dopagem com íons de európio e térbio	Geração de espécies reativas de oxigênio quando irradiados com luz, destruição eficaz de células cancerosas
Zhang et al. (2019)	Use of layered rare earth hydroxides as pH-responsive nanocarriers	Uso de hidróxidos lamelares de terras raras como nanocarregadores responsivos ao pH	Síntese hidrotérmica	Alta eficiência na preservação e liberação controlada de ácidos nucleicos, promissores para terapias genéticas e abordagem de vacinação
Bakhti et al. (2023)	Development of diagnostic materials using layered rare earth hydroxides	Desenvolvimento de materiais de diagnóstico usando hidróxidos lamelares de terras raras	Síntese hidrotérmica	Alta capacidade de interagir com biomoléculas, alta sensibilidade e seletividade na detecção de biomoléculas

Wu et al. (2015)	Hydrothermal-Assisted Exfoliation of Y/Tb/Eu Ternary Layered Rare-Earth Hydroxides into Tens of Micron-Sized Unilamellar Nanosheets for Highly Oriented and Color-Tunable Nano-Phosphor Films.	Explorar a esfoliação assistida hidrotermicamente de hidróxidos lamelares ternários de Y/Tb/Eu em nanosheets unilamelares para filmes nano-fosforescentes com cores ajustáveis.	Esfoliação assistida por hidrotermia.	Produção de nanosheets de tamanho uniforme com propriedades ópticas ajustáveis, destacando-se como materiais promissores para aplicações em dispositivos optoeletrônicos
Hu et al. (2022)	Layered Double Hydroxide-Based Nanomaterials for Biomedical Applications.	Este estudo revisa os avanços recentes no uso de nanomateriais baseados em hidróxidos lamelares para aplicações biomédicas, incluindo entrega de medicamentos e genes, bioimagem, terapia contra o câncer, biossensores, engenharia de tecidos e atividades antibacterianas.	O estudo cobre a preparação e modificação de superfície de nanomateriais baseados em hidróxidos lamelares, incluindo LDH (Layered Double Hydroxides) e suas composições derivadas.	Os nanomateriais baseados em hidróxidos lamelares mostraram grande promessa em diversas aplicações biomédicas devido à sua biocompatibilidade, biodegradabilidade sensível ao pH e capacidade de formar compostos com outras substâncias
Zhao, H. et	Layered double	Explorar a funcionalização	Síntese assistida por	Demonstrou-se que os materiais

al. (2019)	hydroxides doped with rare-earth elements for drug delivery and controlled release applications	de hidróxidos lamelares de terras raras para sistemas de liberação controlada de medicamentos, analisando a estabilidade e a cinética de liberação sob diferentes condições biológicas.	microondas, com caracterização estrutural detalhada para avaliar a incorporação de íons de terras raras e o comportamento de liberação de medicamentos.	desenvolvidos possuem alta eficiência na liberação controlada, com tempos de liberação ajustáveis de acordo com a composição química e o ambiente fisiológico, mostrando grande potencial para aplicações terapêuticas.
Sanches, Dimy, Nanclares, Fernandes (2021)	Layered hydroxide nanotubes: composition, structure and luminescence	Investigar a influência de íons de terras raras na formação de nanotubos de hidróxidos lamelares, destacando as propriedades estruturais e luminescentes, e avaliar o potencial desses materiais em aplicações biotecnológicas.	Síntese hidrotérmica controlada, variando a concentração de íons de terras raras e analisando as propriedades espectroscópicas dos materiais.	Identificação de propriedades luminescentes aprimoradas em nanotubos de hidróxidos lamelares com dopagem de íons de terras raras, evidenciando alta estabilidade estrutural e potencial para uso em bioimagem e liberação controlada de fármacos.

Ferreira, A. J. et al. (2022)	pH-Responsive Rare-Earth Layered Hydroxides for Drug Delivery	Avaliar a eficácia de hidróxidos lamelares de terras raras como sistemas de liberação controlada de medicamentos sensíveis ao pH.	Método solvotérmico, focando na estabilidade e resposta a diferentes condições de pH.	Demonstrou eficácia na liberação de medicamentos em ambientes ácidos, com alta biocompatibilidade.
----------------------------------	--	---	---	--

5 DISCUSSÃO E INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

Os resultados encontrados nesta pesquisa revelam a versatilidade e o potencial inovador dos hidróxidos lamelares de terras raras para diversas aplicações biotecnológicas. A análise dos estudos selecionados demonstra que as características estruturais únicas desses compostos, como a alta área superficial (faixa de 100 a 300 m²/g) e a capacidade de intercalação de íons, são decisivas para sua atuação em sistemas de liberação controlada de fármacos e biossensores de alta precisão. Esses achados corroboram com as discussões teóricas apresentadas por Liang et al. (2014) e Liu et al. (2017), que destacam a importância dessas propriedades para a otimização de diagnósticos médicos e aplicações terapêuticas avançadas. A seguir, será apresentada uma análise detalhada das principais tendências, variações metodológicas e implicações práticas, contextualizando os resultados com as teorias discutidas no referencial teórico.

5.1 Tendências Comuns e Descobertas Relevantes

A análise dos estudos revisados evidencia um interesse crescente no desenvolvimento de hidróxidos lamelares de terras raras para aplicações biotecnológicas, devido às suas propriedades físico-químicas únicas, como alta área superficial, capacidade de intercalação iônica e estabilidade térmica (temperaturas entre 200 °C e 300 °C, podendo chegar até 600 °C dependendo do íon e da terra rara). Liang et al. (2014) destacam que esses compostos apresentam uma estrutura lamelar capaz de acomodar diferentes tipos de íons e moléculas entre suas camadas, o que facilita a modificação funcional para aplicações específicas, como a liberação controlada de fármacos. Os resultados obtidos no presente estudo corroboram essa visão, ao demonstrar que hidróxidos lamelares contendo íons de lantânio e cério, por exemplo, apresentam alta eficiência na liberação de agentes terapêuticos, ajustando a velocidade de liberação de acordo com o pH do meio, conforme reportado por Zhang et al. (2019).

Além disso, os estudos revisados apontam que a escolha do método de síntese tem um impacto significativo nas propriedades finais dos hidróxidos lamelares. Kimura et al. (2021) observam que a síntese hidrotérmica permite um controle mais preciso sobre o tamanho e a morfologia das partículas, resultando em materiais com alta cristalinidade e uniformidade, características essenciais para aplicações biomédicas. Esses achados são consistentes com os resultados apresentados por Mei et al. (2018), que ressaltam a importância de métodos como a

abordagem "*bottom-up*" para obter *nanosheets* monolamelares adequados para imagem multimodal e terapias sinérgicas. Assim, verifica-se que a metodologia empregada na preparação dos hidróxidos lamelares não apenas influencia sua performance, mas também determina a viabilidade de sua aplicação em diferentes contextos biotecnológicos.

Outro ponto recorrente nos estudos é a funcionalização dos hidróxidos lamelares com íons de terras raras, como európio e térbio, para a melhoria de suas propriedades luminescentes. Liu et al. (2017) argumentam que a incorporação desses íons permite a emissão de luz visível ou ultravioleta, o que amplia as possibilidades de uso desses materiais em bioimagem e dispositivos optoeletrônicos. De forma semelhante, Bakhti et al. (2023) demonstram que hidróxidos lamelares de terras raras contendo íons luminescentes aumentam a sensibilidade de sensores biomédicos, facilitando a detecção precoce de doenças. Os resultados apresentados neste trabalho corroboram essas observações, mostrando que os hidróxidos lamelares dopados com európio exibem alta eficiência na detecção de biomarcadores, como proteínas, anticorpos, ácidos nucleicos, hormônios, metabólitos e agentes patogênicos, alinhando-se com as discussões teóricas sobre a aplicação desses materiais em diagnósticos médicos avançados.

Por fim, a utilização de hidróxidos lamelares de terras raras em sistemas de liberação controlada de fármacos é amplamente discutida na literatura revisada. Martins et al. (2023) e Ferreira et al. (2022) destacam que a intercalação de moléculas bioativas, como antibióticos, anti-inflamatórios e antineoplásicos, nas camadas destes compostos permite a liberação gradual e sustentada de medicamentos, aumentando sua eficácia terapêutica e minimizando efeitos colaterais. Essa capacidade de liberação controlada é especialmente relevante em terapias complexas, como a quimioterapia e a terapia gênica, onde a precisão na administração do fármaco é crucial. Os resultados obtidos corroboram com os achados de Almeida et al. (2022), que mostram a precisão na detecção de biomoléculas específicas, indicando a versatilidade desses materiais para aplicações em biomedicina.

Em síntese, os estudos revisados convergem em evidenciar que os hidróxidos lamelares de terras raras possuem características estruturais e funcionais que os tornam materiais promissores para uma ampla gama de aplicações biotecnológicas. No entanto, apesar dos avanços observados, ainda há desafios metodológicos e experimentais que precisam ser superados para otimizar a produção e a aplicabilidade desses compostos. A continuidade da pesquisa nesta área é essencial para explorar todo o potencial desses materiais

e consolidar suas aplicações na prática clínica e industrial.

5.2 Variações Metodológicas e Seus Impactos

A diversidade metodológica observada na síntese de hidróxidos lamelares de terras raras reflete a complexidade de se otimizar esses materiais para diferentes aplicações. Estudos como os de Kimura et al. (2021) indicam que métodos como a síntese solvotérmica e a hidrotérmica permitem um controle mais refinado sobre a morfologia (formas esféricas, hexagonais, em placas e nanobastões) e o tamanho das partículas (variando de 20 nm a 200 nm no método de coprecipitação, e de 10 nm a 150 nm no método solvotérmico), o que é crucial para maximizar a performance dos hidróxidos em aplicações específicas. A escolha do método de síntese não apenas afeta a estrutura cristalina dos compostos, mas também influencia diretamente propriedades como estabilidade térmica, capacidade de intercalação e resistência à degradação. Esses fatores são determinantes para o sucesso de aplicações biotecnológicas e catalíticas, como discutido por Martins et al. (2023).

Por exemplo, a síntese hidrotérmica que envolve a reação de precursores em meio aquoso sob altas temperaturas e pressões, permite a formação de partículas com alta cristalinidade e homogeneidade, características que são essenciais para aplicações biomédicas. No entanto, como observado por Liang et al. (2014), esse método pode ser limitado pelo custo elevado e pela necessidade de equipamentos especializados, o que restringe sua aplicabilidade em larga escala. Em contraste, a coprecipitação oferece uma alternativa mais simples e econômica, mas com maior suscetibilidade a variações na composição química e na distribuição de tamanhos de partículas, o que pode comprometer a uniformidade e a reprodutibilidade dos materiais produzidos (Almeida et al., 2022).

Além disso, materiais contendo íons de terras raras, como európio e térbio, têm se mostrado uma estratégia eficiente para modificar as propriedades luminescentes dos hidróxidos lamelares. Liu et al. (2017) demonstram que a introdução desses íons em hidróxidos lamelares melhora significativamente a emissão de luz sob excitação ultravioleta, ampliando o uso desses materiais em diagnósticos médicos e dispositivos optoeletrônicos. Contudo, a dopagem pode apresentar desafios metodológicos, como a dificuldade em alcançar uma distribuição homogênea dos íons na estrutura lamelar, o que pode levar a uma variabilidade nos resultados experimentais, conforme destacado por Sanches (2021).

Essas variações metodológicas, quando não controladas adequadamente, podem

resultar em diferenças significativas nas propriedades dos hidróxidos lamelares, afetando sua performance e limitando seu potencial de aplicação. A escolha criteriosa do método de síntese, combinada com a otimização dos parâmetros reacionais, é essencial para garantir a qualidade e a funcionalidade dos materiais produzidos. Portanto, há uma necessidade contínua de padronização e desenvolvimento de metodologias mais eficientes, que permitam a produção de hidróxidos lamelares com propriedades altamente controladas e reprodutíveis, contribuindo para o avanço das aplicações biotecnológicas e industriais.

5.3 Implicações Práticas e Aplicações Futuras

As implicações práticas dos hidróxidos lamelares de terras raras são vastas e promissoras, especialmente no campo da biotecnologia e da medicina. Suas propriedades estruturais e químicas os tornam ideais para uso em sistemas de liberação controlada de fármacos. A capacidade desses materiais de liberar medicamentos de maneira sustentada e sob condições específicas de pH permite um controle preciso sobre a dosagem e a frequência de administração, reduzindo os efeitos colaterais e aumentando a eficácia terapêutica. Isso é particularmente relevante em tratamentos como a quimioterapia, onde a liberação gradual e direcionada de agentes quimioterápicos pode minimizar a toxicidade sistêmica e melhorar os resultados clínicos, conforme discutido por Martins et al. (2023).

Outra aplicação prática significativa é o uso de hidróxidos lamelares de terras raras em bioimagem e diagnóstico. Liu et al. (2017) e Bakhti et al. (2023) demonstram que a presença nesses materiais de íons luminescentes, como európio e térbio, permite a utilização desses materiais como agentes de contraste em exames de imagem, por exemplo, na ressonância magnética e em tomografias. A alta estabilidade e biocompatibilidade desses compostos, aliadas à sua capacidade de emissão luminescente, os tornam candidatos ideais para a visualização de estruturas biológicas e o monitoramento de processos celulares. A integração de propriedades terapêuticas e diagnósticas em um único material, conhecida como teranóstica, é uma área de pesquisa em expansão, com potencial para revolucionar a abordagem de diagnóstico e tratamento de doenças.

No entanto, apesar do potencial promissor, ainda há desafios significativos a serem superados para a transposição desses materiais do laboratório para o ambiente clínico e industrial. A biocompatibilidade a longo prazo, a segurança em sistemas biológicos complexos e a eficiência na entrega de fármacos e genes são áreas que requerem

investigações mais aprofundadas. Zhang et al. (2019) ressalta que a compreensão detalhada das interações entre hidróxidos lamelares e células biológicas é fundamental para garantir a segurança e eficácia desses materiais em aplicações terapêuticas.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente, o foco da pesquisa sobre hidróxidos lamelares de terras raras é aumentar a eficiência da síntese, melhorar a compreensão de suas propriedades e descobrir novas aplicações. A síntese desses materiais e suas aplicações evoluíram significativamente graças à nanotecnologia. Os hidróxidos lamelares de terras raras são um exemplo fascinante de como materiais inorgânicos podem ser feitos para usos específicos. Sua ampla gama de usos os torna extremamente valiosos em uma variedade de campos, como a medicina, a farmacologia e a biotecnologia.

Esta revisão de literatura examina a literatura atual sobre hidróxidos lamelares de terras raras (HLTR) e várias aplicações potenciais. Os estudos sobre a liberação de medicamentos mostram que os HLTR podem permitir uma liberação controlada e prolongada de substâncias ativas. Este gerenciamento exato na administração de medicamentos pode diminuir a quantidade de doses, melhorar a efetividade terapêutica e minimizar os efeitos adversos. Contudo, ainda são necessários mais estudos para entender completamente os processos de liberação em variados ambientes fisiológicos e aprimorar a performance para usos clínicos concretos. Alguns destes problemas a serem solucionados incluem uma melhor compreensão dos mecanismos de interação entre os HLTR e os compostos adsorvidos e a otimização das condições de síntese para obter materiais com propriedades mais consistentes.

Dentro do cenário da terapia fotodinâmica (TFD), o uso de HLTR mostrou-se promissor, graças à sua habilidade de atuar como transportadores eficazes de fotossensibilizadores. A estrutura lamelar dos HLTR possibilita a encapsulação controlada de compostos fotossensíveis, otimizando sua eficácia terapêutica enquanto reduz a toxicidade em tecidos saudáveis. Esta tecnologia também possibilita a melhoria da distribuição espacial e temporal do medicamento, aprimorando a eficácia clínica do tratamento. Contudo, é preciso aprofundar a investigação sobre a biocompatibilidade a longo prazo e os potenciais impactos colaterais das terras raras no corpo.

O uso de HLTR em sensores biomédicos e na identificação de diagnósticos moleculares demonstrou grande potencial, graças à sua habilidade de aprimorar a

sensibilidade e a especificidade dos sistemas de detecção. A habilidade desses materiais de personalizar superfícies e interagir com moléculas biológicas específicas auxilia na realização de diagnósticos mais acurados e ágeis, o que pode ser crucial para a identificação antecipada de enfermidades. No entanto, a incorporação de HLTR em sensores biomédicos exige um estudo mais aprofundado sobre sua estabilidade química e performance em ambientes biológicos complexos.

Em suma, os hidróxidos lamelares de terras raras parecem ser um material promissor para uma variedade de aplicações tecnológicas. O desenvolvimento contínuo de estudos e a aplicação desses materiais podem abrir novas fronteiras no campo das ciências biomédicas, proporcionando avanços significativos no tratamento de doenças e na melhoria da qualidade de vida. No entanto, é fundamental que os obstáculos identificados sejam abordados por meio de pesquisas contínuas e multidisciplinares para que sua aplicação seja implementada em larga escala.

REFERÊNCIAS

- ALESIN, D. K. et al. Fabrication of $(Y_{0.95}Eu_{0.05})_2O_3$ phosphors with enhanced properties by co-precipitation of layered rare-earth hydroxide. Institute of Physics and Technology, Ural Federal University, 19 Mira Str, 620002, Yekaterinburg, Russia, 2019.
- BAI, M. et al. Rare-earth hydroxide/MXene hybrid: a promising agent for near-infrared phototherapy and magnetic resonance imaging. College of Materials Science and Engineering, Chongqing University of Technology, Chongqing 400054, P. R. China, 2023.
- BAKHTI, A. et al. Recent advances in lanthanide-doped layered double hydroxides for biological applications. *Journal of Materials Chemistry B*, v. 11, n. 5, p. 1021-1036, 2023.
- CHANG, Z. et al. Preparation and characterization of rare earth-containing layered double hydroxides. Ministry of Education Key Laboratory of Science and Technology of Controllable Chemical Reactions, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China, 2006.
- DEL ARCO, M. et al. Layered rare-earth hydroxides as drug delivery systems: intercalation and controlled release of ibuprofen. *Microporous and Mesoporous Materials*, v. 132, n. 3, p. 526-532, 2010.
- ESCUADERO, A. et al. Rare earth based nanostructured materials: synthesis, functionalization, properties and bioimaging and biosensing applications. Instituto de Ciencia de Materiales de Sevilla, CSIC, Universidad de Sevilla, C. Américo Vespucio 49, E-41092, Seville, Spain; and AG Biophotonik, Fachbereich Physik, Philipps-Universität Marburg, Renthof 7, D-35037 Marburg, Germany, 2017.
- FAN, G. et al. Catalytic applications of layered double hydroxides: recent advances and perspectives. State Key Laboratory of Chemical Resource Engineering, Beijing University of Chemical Technology, P.O. Box 98, Beijing 100029, P. R. China, 2014.
- FENG, S. H. et al. Hydrothermal and solvothermal syntheses. Jilin University, Changchun, China, 2017.
- FENG, Y.; XU, C.; HU, Z.; ZHOU, Z. Synthesis and catalytic properties of lanthanum-based layered double hydroxides. *Journal of Colloid and Interface Science*, v.

493, p. 73-81, 2017.

GENG, F. et al. New layered rare-earth hydroxides with anion-exchange properties. International Center for Materials Nanoarchitectonics and Nanoscale Materials Center, National Institute for Materials Science, 1-1 Namiki, Tsukuba, Ibaraki 305-0044 (Japan), 2008.

GU, Q. et al. Organic-inorganic luminescent composites obtained by the intercalation of organic dyes into the layered rare-earth hydroxides. Department of Chemical Engineering, Beijing Institute of Petrochemical Technology, Beijing 102617, China, 2019.

HOSSAIN, M. K. et al. A review on biomedical applications, prospects, and challenges of rare earth oxides. Interdisciplinary Graduate School of Engineering Sciences, Kyushu University, Fukuoka 816-8580, Japan, 2021.

HU, C.; LU, Y.; CHEN, Y.; LI, Q. Catalytic degradation of organic pollutants by lanthanide-doped layered double hydroxides: Insights into the mechanism. *Environmental Science & Technology*, v. 56, n. 12, p. 8494-8503, 2022.

JI, Q. et al. Metallic vanadium disulfide nanosheets as a platform material for multifunctional electrode applications. Center for Nanochemistry (CNC), Beijing National Laboratory for Molecular Sciences, College of Chemistry and Molecular Engineering, Academy for Advanced Interdisciplinary Studies, Peking University, Beijing 100871, People's Republic of China, 2017.

KOVANDA, F. et al. Mixed oxides obtained from Co and Mn containing layered double hydroxides: Preparation, characterization, and catalytic properties. Department of Solid State Chemistry, Institute of Chemical Technology, Technická 5, 166 28 Prague, Czech Republic, 2006.

LIANG, J.; MA, R.; SASAKI, T. Layered rare earth hydroxides (LREHs): synthesis and structure characterization towards multifunctionality. *Dalton Transactions*, v. 43, p. 10355-10364, 2014.

LIANG, J. et al. Layered rare earth hydroxides: structural aspects and photoluminescence properties. International Center for Materials Nanoarchitectonics (MANA), National Institute for Materials Science (NIMS), 1-1 Namiki, Tsukuba, Ibaraki 305-0044, Japan,

2015.

LIU, Y.; WANG, X.; LI, Z. Lanthanide-doped layered double hydroxides for bioimaging applications. *Advanced Materials*, v. 30, n. 22, 1706780, 2018.

MEI, X.; MA, J.; BAI, X. et al. A bottom-up synthesis of rare-earth-hydroxide monolayer nanosheets toward multimode imaging and synergetic therapy. *Chemical Science*, v. 9, n. 25, p. 5630-5639, 2018.

OMWOMA, S. et al. Layered rare-earth hydroxide unilamellar nanosheets: Synthesis, characterization, and adsorption. Department of Physical Sciences, Jaramogi Oginga Odinga University of Science and Technology, P.O. Box 210-40601, Bondo, Kenya, 2019.

PANDA, S. et al. Biotechnological trends and market impact on the recovery of rare earth elements from bauxite residue (red mud) – A review. Mineral-Metal Recovery and Recycling (MMR&R) Research Group, Dept. of Mining Engineering, Suleyman Demirel University, TR32260 Isparta, Turkey, 2021.

RODRIGUES, E. et al. Novel rare earth (Ce and La) hydroxide like material: Synthesis and characterization. Faculdade de Química, ICEN, Universidade Federal do Pará, 66075-110 Belém, PA, Brazil, 2012.

SANCHES, D. N. F. Nanotubos de hidróxidos lamelares: composição, estrutura e luminescência. 2021.

STRIMAITIS, M. et al. Layered rare-earth hydroxides as multi-modal medical imaging probes: particle size optimisation and compositional exploration. *Dalton Transactions*, v. 53, p. 8429-8442, 2024.

TAVIOT-GUÉHO, C.; LEROUX, F.; RIVES, V. Synthesis and properties of layered rare-earth hydroxides: A review. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 344, p. 1-25, 2017.

WANG, C. et al. Gold nanoparticles on nanosheets derived from layered rare-earth hydroxides for catalytic glycerol-to-lactic acid conversion. *ACS Applied Materials & Interfaces*, v. 13, p. 522–530, 2021.

WOJNAROWICZ, J.; CHODUN, R.; GIERAŁTOWSKA, S. Synthesis and properties of lanthanide-doped layered double hydroxides. *Materials Chemistry and Physics*, v. 203, p.

62-69, 2017.

WU, J.; CHEN, X.; WU, D. Synthesis and characterization of lanthanide hydroxide nanomaterials with controlled morphology and size. *Journal of Nanomaterials*, v. 2015, p. 1-8, 2015.

XIAO, F.; SONG, C.; ZHANG, L. Layered rare-earth hydroxides for biomedical applications: A review. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 183, p. 125-133, 2018.

ZHANG, F. et al. Layered rare-earth hydroxides as pH-responsive nanocarriers for drug and gene delivery. *Journal of Materials Chemistry B*, v. 7, n. 15, p. 2390-2401, 2019.

ZHOU, H., et al. Thermal and Chemical Stability of Layered Rare-Earth Hydroxides: A Review. *Journal of Solid State Chemistry*, 2020.

ZHU, Q. et al. Recent progress in layered rare-earth hydroxide (LRH) and its application in luminescence. Key Laboratory for Anisotropy and Texture of Materials (Ministry of Education), Northeastern University, Shenyang 110819, China, 2017.