



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**  
Centro Biomédico  
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes

Sara Rhaissa Rezende dos Reis

**Uso da Reciclagem de Vidros para Fins Médicos: Produção de Microesferas de Vidro Dopadas com Holmio-166 para Radioembolização Hepatocelular**

Rio de Janeiro

2024

Sara Rhaisa Rezende dos Reis

**Uso da Reciclagem de Vidro para Fins Médicos: Produção de Microesferas de Vidro  
Dopadas com Holmio-166 para Radioembolização Hepatocelular.**

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Ralph Santos-Oliveira

Rio de Janeiro

2024

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

R375 Reis, Sara Rhaissa Rezende dos.

Uso da Reciclagem de Vidros para Fins Médicos: Produção de Microesferas de Vidro Dopadas com Holmio-166 para Radioembolização Hepatocelular / Sara Rhaissa Rezende dos Reis. - 2024.

136 f.

Orientador: Prof. Dr. Ralph Santos-Oliveira

Tese (Doutorado) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes. Pós-graduação em Biociências.

1. Microesferas – Teses. 2. Embolização terapêutica – Instrumentação. 3. Carcinoma Hepatocelular – Radioterapia. I. Santos-Oliveira, Ralph. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes. III. Título.

CDU 615.849

Bibliotecário: Felipe Caldonazzo CRB7/7341

Autorizo apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

\_\_\_\_\_  
Assinatura

\_\_\_\_\_  
Data

Sara Rhaisa Rezende dos Reis

**Uso da Reciclagem de Vidro para Fins Médicos: Produção de Microesferas de Vidro  
Dopadas com Holmio-166 para Radioembolização Hepatocelular.**

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 30 de Abril de 2024.

Banca Examinadora:

---

Prof. Dr. Ralph Santos-Oliveira (Orientador)  
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes – UERJ

---

Prof. Dr. André Mencialha  
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes – UERJ

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Aline Oliveira da Silva de Barros  
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes – UERJ

---

Prof. Dr. Alex Christian Manhães  
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes – UERJ

---

Prof. Dr. Eduardo Ricci Junior  
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2024

## AGRADECIMENTOS

À minha família, por todo o incentivo, investimento, empenho e preocupação com as etapas de minha formação profissional e pessoal, além do carinho e apoio em todos os momentos da minha vida.

Aos meus padrinhos, por sempre me incentivarem a ir adiante na vida acadêmica, me orientando em todos os passos e me auxiliando com qualquer que fosse o necessário.

Aos meus colegas do laboratório, pela boa convivência e pelos momentos de alegria, que foram muitos e únicos, deixando essa jornada mais leve e, principalmente, pela colaboração em todas as partes em que mais precisei.

Aos meus professores e aos meus amigos, que sempre me acompanharam durante toda a caminhada e tornaram essa fase memorável.

Ao PPGb, e a todos os professores e alunos que com ele colaboram, que de alguma forma me apoiaram e auxiliaram no decorrer do curso de pós-graduação.

Ao meu orientador, Ralph, que se tornou um grande amigo e que não mediu esforços para que eu crescesse ao longo da minha jornada, representando seu papel de orientador com maestria, não apenas de forma profissional, mas pessoal, o que resultou, de sua parte, em inúmeros conselhos, os quais levarei comigo.

À CAPES-CNPQ, pelo suporte financeiro da bolsa de doutorado durante a realização do curso de pós-graduação.

Por fim, agradeço imensamente a todos que me apoiaram neste trabalho, acreditaram na minha capacidade e me incentivaram a seguir em frente.

Shoot for the moon. Even if you miss, you'll land among the stars.

*Norman Vincent Peale*

## RESUMO

REIS, Sara Rhaissa Rezende dos. *Uso da Reciclagem de Vidros para Fins Médicos: Produção de Microesferas de Vidro Dopadas com Holmio-166 para Radioembolização Hepatocelular*. 2024. 136 f. Tese (Doutorado em Biociências) - Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

A utilização de materiais reciclados é cada vez mais reconhecida como uma estratégia crucial no contexto global de hoje. A produção de vidro em escala global, estimada em aproximadamente 209 milhões de toneladas anuais, ressalta a necessidade urgente de identificar aplicações alternativas para este material. A aplicação de tecnologias em microescala para desenvolver novas alternativas tem crescido consideravelmente, em especial na terapia interna seletiva (SIRT) com o desenvolvimento de biomateriais para terapêutica do carcinoma hepatocelular, utilizando agentes embólicos, as microesferas (partículas esféricas do tamanho de um micrômetro). Atualmente estão sendo desenvolvidas microesferas com funcionalidades adicionais para embolização terapêutica devido as suas propriedades de alta área superficial, alta resistência, durabilidade e capacidade de serem carregadas com radionuclídeos e agentes ativos que fornecem uma vantagem adicional para superar as limitações dos tratamentos tradicionais de câncer. O radionuclídeo hólmio-166 vem sendo estudado como grande potencial na terapêutica SIRT pelas suas características físicas ideais, como a emissão beta e baixa faixa de radiação. As propriedades ideais das microesferas são concebidas através de sua estrutura, como a escolha da matriz e seus polímeros. Uma matriz vítrea fornece também uma sustentabilidade ao ecossistema, devido à produção de gases de efeito estufa que sua decomposição fornece. Dados confirmam que, todos os anos, cerca de 8 milhões de toneladas de resíduos de vidro são depositados em aterros sem reciclagem, resultando em um impacto ambiental negativo. Neste estudo é descrito a produção das microesferas compostas de vidro reciclado e dopadas com hólmio-166, como um sistema de liberação controlada para utilização em tratamento de radioembolização hepatocelular, por meio de técnicas de pulverização. Os resultados indicaram que o desenvolvimento das microesferas foi satisfatório, concluindo que 100% da massa de  $^{165}\text{Ho}$  utilizada foi incorporada na micropartícula, que apresentou tamanho médio padrão. Além disso, o radionuclídeo incorporado nas microesferas foi submetido a técnica de irradiação por reator nuclear, concluindo a ativação do radionuclídeo  $^{165}\text{Ho}$  em  $^{166}\text{Ho}$  presente nas microesferas de vidro. Adicionalmente, estudos *in vivo* indicaram que as microesferas de vidro dopadas com  $^{166}\text{Ho}$  apresentaram boa deposição tecidual pela biodistribuição onipresente em diversos órgãos e alta captação em órgão de depuração, concluindo alto *clearance*. Por fim, as análises bioquímicas indicaram que não há toxicidade hepática aguda relacionada à administração de microesferas de vidro, sendo um resultado satisfatório, o que confirma os resultados encontrados na biodistribuição. Coletivamente, estes resultados apoiam fortemente o potencial do vidro reciclado como um recurso valioso para a fabricação de microesferas de vidro dopadas com hólmio, oferecendo um caminho promissor para o tratamento do câncer de fígado.

Palavras-chave: gestão de resíduos; microesferas; hólmio; nuclear; aparelho médico.

## ABSTRACT

REIS, Sara Rhaisa Rezende dos. *Use of Glass Recycling for Medical Purposes: Production of Glass Microspheres Doped with Holmium-166 for Hepatocellular Radioembolization*. 2024. 136 f. Tese (Doutorado em Biociências) - Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

The use of recycled materials is increasingly recognized as a crucial strategy in today's global context. Glass production on a global scale, estimated at approximately 209 million tons annually, highlights the urgent need to identify alternative applications for this material. The application of microscale technologies to develop new alternatives has grown considerably, especially in selective internal therapy (SIRT) with the development of biomaterials for the treatment of hepatocellular carcinoma, using embolic agents, microspheres (spherical particles the size of a micrometer). Microspheres with additional functionalities for therapeutic embolization are currently being developed due to their properties of high surface area, high strength, durability, and ability to be loaded with radionuclides and active agents that provide an additional advantage to overcome the limitations of traditional cancer treatments. The radionuclide holmium-166 has been shown to have great SIRT therapeutic potential due to its ideal physical characteristics, such as beta emission and low radiation range. The ideal properties of microspheres are conceived through their structure, such as the choice of matrix and polymers. A glass matrix also provides sustainability to the ecosystem, due to the production of greenhouse gases that its supply provides. Data confirms that every year, around 8 million tons of glass waste are deposited in landfills without recycling, resulting in a negative environmental impact. This study describes the production of microspheres composed of recycled glass and doped with holmium-166, as a controlled release system for use in hepatocellular radioembolization treatment, through distribution techniques. The results indicated that the development of microspheres was predominant, concluding that 100% of the mass of  $^{165}\text{Ho}$  used was incorporated into the microparticle, which presented a standard average size. Furthermore, the radionuclide incorporated into the microspheres was subjected to a nuclear reactor irradiation technique, concluding the activation of the  $^{165}\text{Ho}$  radionuclide into  $^{166}\text{Ho}$  present in the glass microspheres. Additionally, *in vivo* studies indicated that glass microspheres doped with  $^{166}\text{Ho}$  showed good tissue deposition due to ubiquitous biodistribution in different organs and high collection in the clearance organ. Finally, biochemical analyzes indicated that there is no acute liver toxicity related to the administration of glass microspheres, an overwhelming result, which confirms the results found in biodistribution. Collectively, these results strongly support the potential of recycled glass as a valuable resource for the fabrication of holmium-doped glass microspheres, offering a promising avenue for liver cancer treatment.

Keywords: waste management; microspheres; holmium; nuclear; medical device.



## LISTA DE ABREVIATURAS

165Ho	Hólmio-165
166Ho	Hólmio-166
188Re	Rênio-188
90Y	Ítrio-90
ABIVIDRO	Associação Brasileira das Indústrias do Vidro
AFB1	Aflatoxinas B1
ALT	Alanina Aminotransferase
ANS	Agência Nacional de Saúde
AST	Aspartato Aminotransferase
CHC	Carcinoma Hepatocelular
CRE	Creatinina
CSCs	Células-tronco Cancerígenas
cTACE	<i>Convencional Transarterial Chemoembolization</i>
DAMPS	<i>Damage Associated Molecular Patterns</i>
DEMs	Microesferas Eluidoras de Fármacos
DHGNA	Doenças Hepáticas Não Gordurosas
EDS	Espectrometria de Raio-x por Energia Dispersiva
EPA	<i>Environment Protection Agency</i>
ERO	Espécies Reativas de Oxigênio
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GGT	Gama Glutamil Transferase
GLU	<i>Glucose</i>
H	Hidroxila
HCV	<i>Hepatitis C Virus</i>
HBV	<i>Hepatitis B Virus</i>
INCA	Instituto Nacional do Câncer
I.P	Intraperitoneal
LDH-P	Lactato Desidrogenase Piruvato
miRNAs	microRNAs
MPs	Micropartículas Poliméricas
MV	Microesferas de Vidro
O2-	Oxigênio Singlete

OH	Radical Hidroxila
PAMPs	<i>Pattogen Associated Molecular Patterns</i>
PLLA	<i>Poly(latic) acid</i>
PLGA	<i>Poly(lactic-co-glycolic) acid</i>
PVA	<i>Polyvinyl alcohol</i>
RFA	Radiofrequência
SIRT	Radioterapia Interna Seletiva
TACE	<i>Transarterial Chemoembolization</i>
TAE	<i>Transarterial Embolization</i>
TARE	<i>Transarterial Radioembolization</i>
TC	Tomografia Computadorizada
TGI	Trato Gastrointestinal

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Taxa de casos de mortalidade por câncer em 2022 no mundo.....	19
Figura 2	Incidência e Mortalidade de casos de câncer em 2022 para ambos os sexos.....	19
Figura 3	Estrutura do lóbulo hepático e suas divisões.....	21
Figura 4	Fatores de risco que promovem a carcinogênese do carcinoma hepatocelular.....	23
Figura 5	Mecanismos da Hepatocarcinogênese.....	24
Figura 6	Esquemática do diagnóstico, estadiamento e tratamentos mais comuns do carcinoma hepatocelular.....	26
Figura 7	Diferenciação dos processos de embolização para tratamento de carcinoma hepatocelular.....	27
Figura 8	Esquemática da técnica de radioembolização transarterial para carcinoma hepatocelular.....	29
Figura 9	Aplicabilidade médica para o radioisótopo $^{166}\text{Ho}$ .....	31
Figura 10	Diagrama de funcionalização da superfície de micropartículas a fim de torná-las específicas para receptores celulares, facilitando sua absorção intracelular.....	33
Figura 11	Esquemática das principais vias de internalização de partículas em células eucarióticas.....	35
Figura 12	Desenho experimental para estudo de biodistribuição em modelo <i>in vivo</i> das microesferas de vidro dopadas com $^{166}\text{Ho}$ (MV- $^{166}\text{Ho}$ ).....	45
Figura 13	Processo de formação das MV- $^{166}\text{Ho}$ .....	47
Figura 14	Distribuição de tamanhos das MV- $^{166}\text{Ho}$ .....	48
Figura 15	Caracterização química das MV- $^{166}\text{Ho}$ .....	49
Figura 16	Avaliação da eficiência da irradiação da MV- $^{166}\text{Ho}$ .....	50
Figura 17	Perfil de biodistribuição expresso em dose por órgão das microesferas de vidro dopadas com $^{166}\text{Ho}$ (MV- $^{166}\text{Ho}$ ) que são administradas por via intraperitoneal em ratos Wistar.....	51

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Tabela 1	Características das Microesferas comercializadas.....	37
Tabela 2	Características físicas dos radionuclídeos.....	38
Tabela 3	Características físicas das microesferas.....	38
Tabela 4	Principais parâmetros bioquímicos após injeção intraperitoneal de MV-Ho166 em animais saudáveis.....	52

## SUMÁRIO

	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	13
1	<b>MICROPARTÍCULAS PARA RADIOEMBOLIZAÇÃO: NOVAS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS PARA O CARCINOMA HEPÁTICO</b>	18
1.2	<b>Epidemiologia do Carcinoma Hepatocelular</b> .....	18
1.2.1	<u>Processo Patológico e Fatores de Risco</u> .....	20
1.3	<b>Alternativas Terapêuticas</b> .....	25
1.4	<b>Radioembolização Hepatocelular</b> .....	27
1.5	<b>Uso de Radionuclídeos na Medicina</b> .....	29
1.5.1	<u>Hólmio-166</u> .....	29
1.6	<b>Micromateriais: Classes distintas para múltiplas aplicações</b> .....	32
1.7	<b>Microesferas de Vidro</b> .....	35
1.7.1	<u>Microestrutura Promissora: Microesferas de Vidro Oriundos da Reciclagem</u> .....	35
1.7.2	<u>Comercialização de Microesferas para Radioembolização</u> .....	36
2	<b>OBJETIVOS</b> .....	40
2.1	<b>Objetivo Geral</b> .....	40
2.2	<b>Objetivos Específicos</b> .....	40
3	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	41
3.1	<b>Materiais e Equipamentos</b> .....	41
3.2	<b>Métodos</b> .....	41
3.2.1	<u>Pré-Tratamento do Vidro</u> .....	41
3.2.2	<u>Desenvolvimento de Microesferas de Vidro Reciclado Dopadas com Holmio-165 (MV-Ho165)</u> .....	41
3.2.3	<u>Caracterização das Microesferas MV-Ho165</u> .....	42
3.2.3.1	Espectroscopia de Raio-x por Energia Dispersiva (EDS).....	42
3.2.3.2	Distribuição de Tamanhos das Microesferas.....	43
3.2.4	<u>Irradiação das Microesferas de Vidro dopadas com Holmio-166 por Reatores</u> ...	43
3.2.4.1	Eficiência da Irradiação.....	43
3.2.5	<u>Biodistribuição <i>In Vivo</i>: Deposição Tecidual</u> .....	44
3.2.5.1	Preparação dos Animais.....	44
3.2.5.2	Desenho Experimental: Protocolos.....	44

3.2.6	<u>Análise Bioquímica</u> .....	45
3.2.7	<u>Análises Estatísticas</u> .....	46
4	<b>RESULTADOS</b> .....	47
4.1	<b>Microesferas de Vidro dopadas com Holmio-166</b> .....	47
4.2	<b>Análise e Caracterização Química por Espectroscopia por Energia Dispersiva de Raio-X (EDS)</b> .....	48
4.3	<b>Irradiação de Microesferas de Vidro de Holmio166 por Reator</b> .....	50
4.4	<b>Biodistribuição <i>In Vivo</i>: Deposição Tecidual</b> .....	51
4.5	<b>Análise Bioquímica</b> .....	52
5	<b>DISCUSSÃO</b> .....	53
	<b>CONCLUSÃO</b> .....	56
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	58
	<b>ANEXO A</b> – Comissão de ética em uso de animais (CEUA) .....	74
	<b>ANEXO B</b> – Patente: BR 10 2023 23825-4 .....	75
	<b>ANEXO C</b> – Polymeric nanoparticles and nanomicelles of hydroxychloroquine co-loaded with azithromycin potentiate anti-SARS-CoV-2 effect .....	76
	<b>ANEXO D</b> – Dual encapsulated dacarbazine and zinc phthalocyanine polymeric nanoparticle for photodynamic therapy of melanoma .....	95
	<b>ANEXO E</b> – Senescence and the impact on biodistribution of different nanosystems: the discrepancy on tissue deposition of graphene quantum dots, polycaprolactone nanoparticle and magnetic mesoporous silica nanoparticles in young and elder animals .....	107
	<b>ANEXO F</b> – Graphene quantum dots unraveling: green synthesis, characterization, radiolabeling with <sup>99m</sup> Tc, <i>in vivo</i> behavior and mutagenicity .	119
	<b>ANEXO G</b> – Octreotide nanoparticles showed affinity for <i>in vivo</i> <i>mia paca-2</i> induced pancreas ductal adenocarcinoma mimicking pancreatic polypeptide-secreting tumor of the distal pancreas (PPOma) .....	129

## INTRODUÇÃO

A exploração de recursos naturais e a produção e consumo de bens e serviços têm experimentado um aumento notável, impulsionado pelos hábitos de consumo relacionados à vida contemporânea e às inovações tecnológicas. Esse cenário resulta em uma extensa geração de resíduos sólidos (LANDIM et al., 2016; FERNANDES SOARES, 2018), principalmente de resíduos como o vidro que é amplamente utilizado em diversas aplicações, como embalagens, construção, eletrônica, entre outras, devido a sua versatilidade, durabilidade e propriedades ópticas (DAVID IBRAHIM et al., 2022; MARSH; BUGUSU, 2007).

Embora o vidro seja um material reciclável, nem todo vidro é reciclado, em que segundo o último levantamento da Associação Brasileira das Indústrias do Vidro (ABIVIDRO) realizado em 2022, de 8 bilhões de toneladas de vidro produzido apenas 25% são destinados a reciclagem (ABIVIDRO, 2024a; NATURE, 2021). Em muitos casos, o vidro é enviado para aterros onde pode levar centenas de anos para se decompor, o que contribui para o problema do transbordamento e da liberação de gases com efeito de estufa durante o processo de decomposição (LARSEN; MERRILD; CHRISTENSEN, 2009). Além disso, o vidro que não é eliminado de forma adequada também pode ter impactos negativos na vida selvagem e nos ecossistemas (LACA et al., 2020; LANDI; GERMANI; MARCONI, 2019; STEFANINI et al., 2021), através da extração de matérias-primas, como areia (sílica) e carbonato de sódio que pode levar à destruição de habitats, à poluição da água e à diminuição da biodiversidade, afetando o equilíbrio ecológico das áreas afetadas (SONTER et al., 2017; STEWART, 2020).

Outra questão ambiental envolvida é a produção de vidro, um processo que consome muita energia e exige quantidades substanciais de calor para derreter matérias-primas como areia (sílica), carbonato de sódio e calcário (carbonato de cálcio) (DAVID IBRAHIM et al., 2022). Esta elevada procura de energia proveniente principalmente de combustíveis fósseis contribui significativamente para as emissões de gases com efeito de estufa, agravando as alterações climáticas (FURSZYFER DEL RIO et al., 2022; OGUNDAIRO et al., 2019; TESTA et al., 2017).

Para resolver estas questões ambientais requer uma abordagem multifacetada, em que o aumento da eficiência dos processos de produção de vidro através de inovação tecnológica pode reduzir o consumo de energia e as suas emissões, e a promoção de práticas de mineração sustentáveis podem aliviar a pressão ecológica causada pela extração de recursos. Em termos de gestão de resíduos, a sensibilização do público para os benefícios da reciclagem do vidro e

a implementação de políticas que incentivem a reciclagem é fundamental. Além disso, o desenvolvimento de novas aplicações pode criar mercados adicionais para o vidro reciclado, aumentando o seu valor na cadeia de reciclagem (DAVID IBRAHIM et al., 2022; LARSEN; MERRILD; CHRISTENSEN, 2009).

Nos últimos anos, o campo da ciência dos materiais vem impulsionando as pesquisas de modo a contornar as dificuldades terapêuticas e diagnósticas (GURUNATHAN; KANG; KIM, 2021; LIU et al., 2021; MAGNE et al., 2021). As microesferas de vidro representam um avanço fundamental, incorporando uma fusão de engenharia e inovação médica. Estas minúsculas partículas esféricas fabricadas a partir de vidro à base de sílica variam em diâmetro de alguns micrômetros a várias centenas de micrômetros (RIGHINI, 2018; STEFANINI et al., 2021). Suas propriedades físicas e químicas únicas, como uniformidade de tamanho, inércia e estabilidade estrutural, os tornam importantes em um espectro de aplicações, desde compósitos e revestimentos industriais até sistemas direcionados de administração de medicamentos (AMOS; WARREN BECK, 2015; GELEIL; HALL; SHELBY, 2006; LEE et al., 2017). No entanto, é a sua aplicação no domínio dos tratamentos médicos, particularmente a radioembolização, que sublinha um avanço significativo nas terapias oncológicas, patologia que apresenta uma incidência crescente no cenário mundial (INCA, 2022; SUNG et al., 2021).

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA) para o triênio de 2023 a 2025 são estimados mais de 700 mil novos casos, e dentre eles, é destaque o câncer de fígado ocupando a 15ª posição entre os tumores mais frequentes, correspondente a mais de 10 mil novos casos e a quarta causa de mortalidade em todo mundo (BERTUCCIO et al., 2017; BIRBRAIR, 2020; BRAY et al., 2018; TORKIAN et al., 2023). Devido ao seu crescimento nodular lento e assintomático, juntamente com sua natureza maligna, a heterogeneidade do câncer hepático é evidenciada pela diversidade nas distribuições dos fatores de risco (MA et al., 2019, 2021), como a inflamação hepática decorrente das micotoxinas e das infecções virais por hepatite B e C (HBV e HBC, respectivamente do inglês *hepatitis b virus* e *hepatitis c virus*) e quando não tratadas durante a fase aguda evoluem para hepatite crônica resultando em danos progressivos às células hepáticas, culminando no desenvolvimento de cirrose e, eventualmente, o carcinoma hepatocelular (CHC) (GANESAN; KULIK, 2023; LI et al., 2021).

Para alcançar uma terapêutica ideal, é crucial ter conhecimento do estágio da doença em termos de localização e tamanho, em que os procedimentos cirúrgicos continuam sendo a abordagem mais eficaz para o tratamento curativo (ALISEDA et al., 2023a; BANALES et al., 2020; GALLE et al., 2018; SUGAWARA; HIBI, 2021). No entanto, para pacientes com casos considerados inoperáveis, como alternativas, são exploradas terapias como quimioterapia e



imunoterapia. Essas modalidades, no entanto, não garantem a erradicação completa do tumor e muitas vezes resultam em efeitos colaterais que impactam negativamente na qualidade de vida (BADAR et al., 2024a; SIA et al., 2017; VILLANUEVA, 2019). Portanto, há uma necessidade premente de desenvolver novas terapias que minimizem esses efeitos colaterais e melhorem a qualidade de vida dos pacientes, buscando evitar a progressão do tumor.

Como alternativa terapêutica intratumoral, a radioembolização potencializa as características das micropartículas vítreas (SHARMA et al., 2022), sendo um procedimento minimamente invasivo empregado principalmente no tratamento de tumores hepáticos, como o CHC (CHOI; KIM, 2022; DE LA GARZA-RAMOS; TOSKICH, 2021; MORISE, 2022). As micropartículas de vidro utilizadas neste contexto são impregnadas com um isótopo radioativo, que emite radiação beta (CHIESA; MAZZAGLIA; MACCAURO, 2022a; TALEBI; RAJABI; WATABE, 2022b) e que são então introduzidas na artéria hepática através de um cateter, permitindo que sejam transportadas para o fígado (HAMAD et al., 2023; NUZULIA et al., 2024; RIEMENSCHNEIDER et al., 1992a; SALEM et al., 2023; STELLA et al., 2022a), onde se alojam nos leitos vasculares que alimentam o tumor (CHOI; KIM, 2022; D'ABADIE et al., 2021).

As micropartículas de vidro podem apresentar a forma esférica, normalmente variando em tamanho de 30 micrômetros (RIGHINI, 2018). Por exemplo, microesferas de vidro, comercialmente utilizadas atualmente podem ser feitas com diferentes densidades, índices de refração e coeficientes de expansão térmica para atender aplicações específicas (D'ABADIE et al., 2021), e mesmo com os devidos avanços terapêuticos, ainda existem necessidades médicas. Uma das principais abordagens para melhorarias tem sido direcionar a atividade de moléculas e assim regular os mediadores inflamatórios em variadas patologias (ZARRIN et al., 2021). A saída para tal problemática é investir em novas estratégias de sistemas de entrega de drogas mais robustas e estruturadas, vantagem esta que a radioembolização entrega.

A vantagem estratégica da radioembolização reside na sua capacidade de fornecer altas doses de radiação localizada diretamente no local do tumor, poupando os tecidos saudáveis circundantes (PRACHANRONARONG; KIM, 2021). Esta abordagem direcionada minimiza os efeitos colaterais sistêmicos e aumenta a eficácia terapêutica da radiação. As propriedades físicas das microesferas de vidro garantem que elas permaneçam embolizadas na área alvo, proporcionando uma liberação sustentada de radiação. Este mecanismo de liberação controlada facilita um ataque contínuo às células cancerígenas, levando potencialmente à redução ou estabilização do tamanho do tumor.

As primeiras investigações clínicas sobre radioembolização tiveram início na década de 1960 com o uso de ítrio-90 ( $^{90}\text{Y}$ ) em um estudo conduzido por LaFave (1963), em que foram utilizadas microesferas de cerâmica marcadas com  $^{90}\text{Y}$ , com dimensões de até 60  $\mu\text{m}$ , em um modelo animal para o tratamento de tumor hepático, visando retardar seu crescimento. Os resultados indicaram que essa abordagem poderia ser considerada um eficaz inibidor do crescimento tumoral hepático. A partir dos anos 90, o radioisótopo Hólmio-166 se tornou grande potencial (MUMPER; RYO; JAY, 1991; STELLA et al., 2022b; TURNER et al., 1994), devido as suas características de baixa penetração que garante maximizar a absorção das doses no foco tumoral com radiação mínima no tecido adjacente (ALISEDA et al., 2023b; SANGRO; IÑARRAIRAEGUI; BILBAO, 2012).

O radioisótopo hólmio-166 ( $^{166}\text{Ho}$ ) é um isótopo radioativo do elemento lantanídeo hólmio (Ho), que desempenha um papel significativo no avanço das técnicas de radioembolização na medicina nuclear (MORSINK et al., 2022; STELLA et al., 2022b; TURNER et al., 1994). Com meia-vida de aproximadamente 26,8 horas, o  $^{166}\text{Ho}$  emite tanto radiação gama, que permite exames de imagem, quantificação dosimétrica e uma avaliação mais precisa da distribuição nos tecidos (D'ABADIE et al., 2021a; KLAASSEN et al., 2019), quanto radiação beta, capaz de gerar radicais livres que induzem a morte celular (ZHAO; ZHOU; LI, 2016), através da degradação radiolítica decorrente da ação da radiação, que ocorre por meios diretos à moléculas (MUN et al., 2018), ou de forma indireta pela interação com radicais formados pela radiólise da água no ambiente (DE ZANGER et al., 2019; FOLKES et al., 2022; LARENKOV et al., 2023). Esta característica de emissão dupla torna o  $^{166}\text{Ho}$  um radioisótopo versátil para fins terapêuticos e de diagnóstico na área médica., principalmente para CHC (SUNDRAM; BUSCOMBE, 2017).

Principal metodologia de geração de radicais livres, a radiólise da água resulta na produção de espécies altamente reativas a proteínas que levam a alterações estruturais, modulação das vias de sinalização (TSAI; HAMBLIN, 2017) e dano oxidativo celular (AVERBECK; RODRIGUEZ-LAFRASSE, 2021; FOLKES et al., 2022). As radiações ionizantes, como emissões beta, causam disfunções na cadeia respiratória mitocondrial, o que reduz a produção de ATP e gera um ambiente hipóxico e condicionante a apoptose (FRIDMAN et al., 2020; ZHANG et al., 2020) por meio do acúmulo intracelular das espécies reativas de oxigênio (ERO), como radicais hidroxilas ( $\text{OH}^{\cdot}$ ), átomos de  $\text{H}^{\cdot}$  e oxigênio singlete ( $\text{O}_2^{\cdot}$ ) (VONA et al., 2019), que atuam em células e iniciam a peroxidação e consequente morte celular tumoral (SU et al., 2019; YANG et al., 2021).

Além disso, a meia-vida relativamente curta do  $^{166}\text{Ho}$  contribui para um rápido declínio nos níveis de radiação pós-tratamento, reduzindo a duração do potencial exposição à radiação do paciente e da equipe médica. Esse aspecto, aliado à capacidade de monitorar o processo de tratamento por meio de imagens gama, aumenta a segurança e a eficácia da terapia, além de apresentar um baixo custo de produção.

Neste estudo desenvolvemos, produzimos e caracterizamos as microesferas de vidro obtidas pela utilização de vidros reciclados dopados com  $^{166}\text{Ho}$  para alternativa no mercado atual de microesferas para utilização em radioembolização hepatocelular.

## REFERÊNCIAS

- ABIVIDRO. **Associação Brasileira de Indústrias de Vidro**. Disponível em: <<https://abividro.org.br/>>.
- AKSENENKO, M. et al. Differences in microRNA expression between melanoma and healthy adjacent skin. **BMC Dermatology**, v. 19, n. 1, p. 1, 5 dez. 2019.
- ALEXANDER, A. et al. Recent expansion of pharmaceutical nanotechnologies and targeting strategies in the field of phytopharmaceuticals for the delivery of herbal extracts and bioactives. **Journal of Controlled Release**, v. 241, p. 110–124, nov. 2016.
- ALISEDA, D. et al. Surgery and radioembolization of liver tumors. **Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (English Edition)**, v. 42, n. 4, p. 265–271, jul. 2023a.
- ALISEDA, D. et al. Surgery and radioembolization of liver tumors. **Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (English Edition)**, v. 42, n. 4, p. 265–271, jul. 2023b.
- ALONSO, J. C. et al. Economic evaluations of radioembolization with Itrium-90 microspheres in hepatocellular carcinoma: a systematic review. **BMC Gastroenterology**, v. 22, n. 1, p. 326, 2 jul. 2022.
- AMOS, S. E.; WARREN BECK. **Hollow Glass Microspheres for Plastics, Elastomers, and Adhesives Compounds**. [s.l.] Elsevier, 2015.
- ANDEL, D. et al. Dose finding study for unilobar radioembolization using holmium-166 microspheres to improve resectability in patients with HCC: the RALLY protocol. **BMC Cancer**, v. 23, n. 1, p. 771, 18 ago. 2023.
- ANDERSON, J. et al. Regional delivery of microspheres to liver metastases: the effects of particle size and concentration on intrahepatic distribution. **British Journal of Cancer**, v. 64, n. 6, p. 1031–1034, dez. 1991.
- ARIEL, I. M.; PADULA, G. Treatment of asymptomatic metastatic cancer to the liver from primary colon and rectal cancer by the intraarterial administration of chemotherapy and radioactive isotopes. **Journal of surgical oncology**, v. 20, n. 3, p. 151–156, 1982a.
- ARIEL, I. M.; PADULA, G. Treatment of asymptomatic metastatic cancer to the liver from primary colon and rectal cancer by the intraarterial administration of chemotherapy and radioactive isotopes. **Journal of Surgical Oncology**, v. 20, n. 3, p. 151–156, 19 jul. 1982b.
- ASRANI, S. K. et al. Burden of liver diseases in the world. **Journal of Hepatology**, v. 70, n. 1, p. 151–171, jan. 2019.
- AUCLAIR, J.; GAGNÉ, F. The influence of polystyrene nanoparticles on the fractal kinetics of lactate dehydrogenase. **Biochemistry and Biophysics Reports**, v. 23, p. 100793, set. 2020.
- AVERBECK, D.; RODRIGUEZ-LAFRASSE, C. Role of Mitochondria in Radiation Responses: Epigenetic, Metabolic, and Signaling Impacts. **International Journal of**

**Molecular Sciences**, v. 22, n. 20, p. 11047, 13 out. 2021.

BADAR, W. et al. Transarterial Radioembolization for Management of Hepatocellular Carcinoma. **The Oncologist**, v. 29, n. 2, p. 117–122, 2 fev. 2024a.

BADAR, W. et al. Transarterial Radioembolization for Management of Hepatocellular Carcinoma. **The Oncologist**, v. 29, n. 2, p. 117–122, 2 fev. 2024b.

BAGHERI, R. et al. Production of Holmium-166 DOTMP: A promising agent for bone marrow ablation in hematologic malignancies. **Iranian Journal of Nuclear Medicine**, v. 19, n. 1, p. 12–20, 1 dez. 2011.

BANALES, J. M. et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 17, n. 9, p. 557–588, 30 set. 2020.

BANERJEE, K. et al. **Methods of Using Nanomaterials to Plant Systems and Their Delivery to Plants ( Mode of Entry , Uptake ,** [s.l.] Elsevier Inc., 2019.

BASU, A. DNA Damage, Mutagenesis and Cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 4, p. 970, 23 mar. 2018.

BECHMANN, L. P. et al. The interaction of hepatic lipid and glucose metabolism in liver diseases. **Journal of Hepatology**, v. 56, n. 4, p. 952–964, abr. 2012.

BENITO, N. et al. Influence of a glyphosate-based herbicide on growth parameters and aflatoxin B1 production by *Aspergillus section Flavi* on maize grains. **Revista Argentina de Microbiología**, v. 53, n. 2, p. 162–170, abr. 2021.

BERTUCCIO, P. et al. Global trends and predictions in hepatocellular carcinoma mortality. **Journal of Hepatology**, v. 67, n. 2, p. 302–309, ago. 2017.

BIRBRAIR, A. **Tumor Microenvironment**. Cham: Springer International Publishing, 2020. v. 1234

BISWAL, J. et al. Preparation and characterization of cobalt-60 glass microspheres for radioactive particle tracking applications. **Applied Radiation and Isotopes**, v. 185, p. 110249, jul. 2022.

BLACKADAR, C. B. Historical review of the causes of cancer. **World Journal of Clinical Oncology**, v. 7, n. 1, p. 54, 2016.

BLANCHARD, R. J. Treatment of Experimental Tumors. **Archives of Surgery**, v. 89, n. 2, p. 406, 1 ago. 1964.

BLANCO, E.; SHEN, H.; FERRARI, M. Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery. **Nature biotechnology**, v. 33, n. 9, p. 941, 8 set. 2015.

BONNE, L. et al. Holmium-166 Microspheres are Visible in Target Liver Lesions on Unenhanced Computed Tomography. **Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases**, v. 30, n. 2, p. 192–192, 18 jun. 2021.

BRACKEN, C. P.; SCOTT, H. S.; GOODALL, G. J. A network-biology perspective of microRNA function and dysfunction in cancer. **Nature Reviews Genetics**, v. 17, n. 12, p. 719–732, 31 dez. 2016.

BRAVO-OSUNA, I. et al. Trojan Microparticles Potential for Ophthalmic Drug Delivery. **Current Medicinal Chemistry**, v. 26, 5 set. 2019.

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, 12 nov. 2018.

BRIODY, H. et al. Radioembolization for Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Current Evidence and Patterns of Utilization. **Journal of Vascular and Interventional Radiology**, v. 34, n. 7, p. 1200–1213, jul. 2023.

BRKIĆ AHMED, L. et al. Impact of surface functionalization on the uptake mechanism and toxicity effects of silver nanoparticles in HepG2 cells. **Food and Chemical Toxicology**, v. 107, p. 349–361, 1 set. 2017.

CAMPOS, E. et al. Designing polymeric microparticles for biomedical and industrial applications. **European Polymer Journal**, v. 49, n. 8, p. 2005–2021, ago. 2013.

CAPP, J.-P. Cancer Stem Cells: From Historical Roots to a New Perspective. **Journal of Oncology**, v. 2019, p. 1–10, 11 jun. 2019.

CARVALHO, M. R.; REIS, R. L.; OLIVEIRA, J. M. Dendrimer nanoparticles for colorectal cancer applications. **Journal of materials chemistry. B**, 23 jan. 2020.

CHEN, H. et al. Circ\_0003418 inhibits tumorigenesis and cisplatin chemoresistance through Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in hepatocellular carcinoma. **OncoTargets and Therapy**, v. 12, p. 9539–9549, 2019.

CHEN, Y. et al. Injectable nanofiber microspheres modified with metal phenolic networks for effective osteoarthritis treatment. **Acta Biomaterialia**, v. 157, p. 593–608, fev. 2023.

CHIESA, C.; MAZZAGLIA, S.; MACCAURO, M. Spatial density and tumor dosimetry are important in radiation segmentectomy with 90Y glass microspheres. **European journal of nuclear medicine and molecular imaging**, v. 49, n. 11, p. 3607–3609, 1 set. 2022a.

CHIESA, C.; MAZZAGLIA, S.; MACCAURO, M. Spatial density and tumor dosimetry are important in radiation segmentectomy with 90Y glass microspheres. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 49, n. 11, p. 3607–3609, 11 set. 2022b.

CHOI, J. W.; KIM, H.-C. Radioembolization for hepatocellular carcinoma: what clinicians need to know. **Journal of Liver Cancer**, v. 22, n. 1, p. 4–13, 31 mar. 2022.

CHUNG, E. J. **Nanoparticles for Biomedical Applications: Fundamental Concepts, Biological ...** - Google Livros. Disponível em:

<[https://books.google.com.br/books?id=HhG\\_DwAAQBAJ&pg=PA317&lpg=PA317&dq=Davis+FF,+Abuchowski+A,+van+Es+T,+et+al.+Enzyme-Polyethylene+glycol+adducts:+modified+enzymes+with+unique+properties+BT.+In:+Broun+GB,+Manecke+G,+Wingard+LB,+editors.+Enzyme+engineering,+vol.+4.+Boston,+MA:+S](https://books.google.com.br/books?id=HhG_DwAAQBAJ&pg=PA317&lpg=PA317&dq=Davis+FF,+Abuchowski+A,+van+Es+T,+et+al.+Enzyme-Polyethylene+glycol+adducts:+modified+enzymes+with+unique+properties+BT.+In:+Broun+GB,+Manecke+G,+Wingard+LB,+editors.+Enzyme+engineering,+vol.+4.+Boston,+MA:+S)

pringer+US;+1978.+p.+169e73.&source=bl&ots=1LoKivfVjJ&sig=ACfU3U1uffXvjlHM AfTaPlqS0aVhtd3Xg&hl=pt-BR&sa=X&ved=2ahUKEwjp6eHK1IrnAhXjIbkGHcNSBIQQ6AEwAHoECAMQAQ#v=onepage&q=Davis FF%2C Abuchowski A%2C van Es T%2C et al. Enzyme-Polyethylene glycol adducts%3A modified enzymes with unique properties BT. In%3A Broun GB%2C Manecke G%2C Wingard LB%2C editors. Enzyme engineering%2C vol. 4. Boston%2C MA%3A Springer US%3B 1978. p. 169e73.&f=false>. Acesso em: 17 jan. 2020.

COFFIN, P.; HE, A. Hepatocellular Carcinoma: Past and Present Challenges and Progress in Molecular Classification and Precision Oncology. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 17, p. 13274, 26 ago. 2023.

COOPER, D. L.; CONDER, C. M.; HARIRFOROOSH, S. **Nanoparticles in drug delivery: Mechanism of action, formulation and clinical application towards reduction in drug-associated nephrotoxicity** Expert Opinion on Drug Delivery Informa Healthcare, , 1 out. 2014.

D'ABADIE, P. et al. Microspheres Used in Liver Radioembolization: From Conception to Clinical Effects. **Molecules**, v. 26, n. 13, p. 3966, 29 jun. 2021a.

D'ABADIE, P. et al. Microspheres Used in Liver Radioembolization: From Conception to Clinical Effects. **Molecules**, v. 26, n. 13, p. 3966, 29 jun. 2021b.

DA SILVA, R. Y. P. et al. Microparticles in the Development and Improvement of Pharmaceutical Formulations: An Analysis of In Vitro and In Vivo Studies. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 6, p. 5441, 13 mar. 2023.

DAVID IBRAHIM, I. et al. Need for Sustainable Packaging: An Overview. 2022.

DE LA GARZA-RAMOS, C.; TOSKICH, B. B. Radioembolization for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: The Road to Personalized Dosimetry and Ablative Practice. **Seminars in Interventional Radiology**, v. 38, n. 04, p. 466–471, 7 out. 2021.

DE ZANGER, R. M. S. et al. Maintaining radiochemical purity of [177Lu]Lu-DOTA-PSMA-617 for PRRT by reducing radiolysis. **Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry**, v. 321, n. 1, p. 285–291, 6 jul. 2019.

DELICQUE, J. et al. Liver chemoembolization of hepatocellular carcinoma using TANDEM® microspheres. **Future Oncology**, v. 14, n. 26, p. 2761–2772, nov. 2018.

DO REIS, S. R. R. et al. Dual Encapsulated Dacarbazine and Zinc Phthalocyanine Polymeric Nanoparticle for Photodynamic Therapy of Melanoma. **Pharmaceutical Research** 2021 **38:2**, v. 38, n. 2, p. 335–346, 18 fev. 2021.

DREIFUSS, T. et al. Uptake mechanism of metabolic-Targeted gold nanoparticles. **Nanomedicine**, v. 13, n. 13, p. 1535–1549, 2018.

EL-SERAG, H. B.; RUDOLPH, K. L. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. **Gastroenterology**, v. 132, n. 7, p. 2557–76, jun. 2007.

FARAZI, P. A.; DEPINHO, R. A. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. **Nature Reviews Cancer**, v. 6, n. 9, p. 674–687, set. 2006.

FATTAHI, M. et al. MicroRNA biosensors for the detection of liver cancer. **Clinica Chimica Acta**, v. 554, p. 117796, fev. 2024.

FENTON, S. E.; BURNS, M. C.; KALYAN, A. Epidemiology, mutational landscape and staging of hepatocellular carcinoma. **Chinese Clinical Oncology**, v. 10, n. 1, p. 2–2, jan. 2021.

FERREIRA, A. P. A.; BOUCROT, E. **Mechanisms of Carrier Formation during Clathrin-Independent Endocytosis** *Trends in Cell Biology* Elsevier Ltd, , 1 mar. 2018.

FERRÍN, G. et al. Activation of mTOR Signaling Pathway in Hepatocellular Carcinoma. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 4, p. 1266, 13 fev. 2020.

FISHER, O. J. et al. Intelligent Resource Use to Deliver Waste Valorisation and Process Resilience in Manufacturing Environments : Moving towards sustainable process manufacturing. **Johnson Matthey Technology Review**, v. 64, n. 1, p. 93–99, 1 jan. 2020.

FOLKES, L. K. et al. Radiolysis Studies of Oxidation and Nitration of Tyrosine and Some Other Biological Targets by Peroxynitrite-Derived Radicals. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 3, p. 1797, 4 fev. 2022.

FRAGER, S. Z.; SCHWARTZ, J. M. Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology, Screening, and Assessment of Hepatic Reserve. **Current Oncology**, v. 27, n. 13, p. 138–143, 1 nov. 2020.

FRENT, O. et al. Sodium Alginate—Natural Microencapsulation Material of Polymeric Microparticles. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 20, p. 12108, 11 out. 2022.

FRIDMAN, I. A. et al. Morphological Characteristic of Melanoma B16 Progression in C57BL/6 Mice with High and Low Resistance to Hypoxia. **Bulletin of Experimental Biology and Medicine**, v. 168, n. 3, p. 390–394, 15 jan. 2020.

FRIJHOFF, J. et al. Clinical Relevance of Biomarkers of Oxidative Stress. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 23, n. 14, p. 1144–1170, 10 nov. 2015.

FURSZYFER DEL RIO, D. D. et al. Decarbonizing the glass industry: A critical and systematic review of developments, sociotechnical systems and policy options. **Renewable and Sustainable Energy Reviews**, v. 155, p. 111885, 1 mar. 2022.

GAJOS-MICHNIEWICZ, A.; CZYZ, M. Role of miRNAs in Melanoma Metastasis. **Cancers**, v. 11, n. 3, 7 mar. 2019.

GALLE, P. R. et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. **Journal of Hepatology**, v. 69, n. 1, p. 182–236, jul. 2018.

GANESAN, P.; KULIK, L. M. Hepatocellular Carcinoma. **Clinics in Liver Disease**, v. 27, n. 1, p. 85–102, fev. 2023.

GELEIL, A. S.; HALL, M. M.; SHELBY, J. E. Hollow glass microspheres for use in radiation shielding. **Journal of Non-Crystalline Solids**, v. 352, n. 6–7, p. 620–625, maio 2006.



GOKCE, E. H. et al. Wound healing effects of collagen-laminin dermal matrix impregnated with resveratrol loaded hyaluronic acid-DPPC microparticles in diabetic rats. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 119, p. 17–27, out. 2017.

GONG, J. et al. Hepatocytes: A key role in liver inflammation. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 18 jan. 2023.

GOUAS, D.; SHI, H.; HAINAUT, P. The aflatoxin-induced TP53 mutation at codon 249 (R249S): Biomarker of exposure, early detection and target for therapy. **Cancer Letters**, v. 286, n. 1, p. 29–37, dez. 2009.

GRADY, E. D. Internal radiation therapy of hepatic cancer. **Diseases of the Colon & Rectum**, v. 22, n. 6, p. 371–375, set. 1979.

GUO, F. et al. The Procedure-Related Complications of Transarterial Onyx Embolization of Dural Arteriovenous Fistula Using Transvenous Balloon Protection. **World Neurosurgery**, v. 116, p. e203–e210, ago. 2018.

GURUNATHAN, S.; KANG, M. H.; KIM, J. H. A Comprehensive Review on Factors Influences Biogenesis, Functions, Therapeutic and Clinical Implications of Exosomes. **International journal of nanomedicine**, v. 16, p. 1281–1312, 2021.

HAMAD, A. et al. Yttrium-90 Radioembolization: Current Indications and Outcomes. **Journal of Gastrointestinal Surgery**, v. 27, n. 3, p. 604–614, mar. 2023.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646–674, mar. 2011.

HATANAKA, T. et al. Treatment Strategy for Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma: Transarterial Chemoembolization, Systemic Therapy, and Conversion Therapy. **Cancers**, v. 15, n. 6, p. 1798, 16 mar. 2023.

HERRERO VANRELL, R.; REFOJO, M. F. [Biodegradable microspheres for intraocular drug administration]. **Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia**, v. 76, n. 4, p. 203–4, abr. 2001.

HOSSEINIKHAH, S. M. et al. Nanomaterials for the Diagnosis and Treatment of Inflammatory Arthritis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 6, p. 1–21, 2 mar. 2021.

HUANG et al. Roles of Reconstituted High-Density Lipoprotein Nanoparticles in Cardiovascular Disease: A New Paradigm for Drug Discovery. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 3, p. 739, 23 jan. 2020.

**INCA. Estimativa 2023 - Incidência de Câncer no Brasil.**

JARAI, B. M. et al. Polymeric Nanoparticles. In: **Nanoparticles for Biomedical Applications**. [s.l.] Elsevier, 2020. p. 303–324.

JENSEN, J. P.; REMMEN, A. Enabling Circular Economy Through Product Stewardship. **Procedia Manufacturing**, v. 8, p. 377–384, 2017.

- JIANG, M. et al. Hepatocyte reprogramming in liver regeneration: Biological mechanisms and applications. **The FEBS Journal**, v. 290, n. 24, p. 5674–5688, 23 dez. 2023.
- KÁLLAI-SZABÓ, N. et al. Microparticles and multi-unit systems for advanced drug delivery. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 194, p. 106704, mar. 2024.
- KIM, E.; VIATOUR, P. Hepatocellular carcinoma: old friends and new tricks. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 52, n. 12, p. 1898–1907, 2 dez. 2020.
- KLAASSEN, N. J. M. et al. The various therapeutic applications of the medical isotope holmium-166: a narrative review. **EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry**, v. 4, n. 1, p. 19, 5 dez. 2019.
- KONYN, P.; AHMED, A.; KIM, D. Current epidemiology in hepatocellular carcinoma. **Expert Review of Gastroenterology & Hepatology**, v. 15, n. 11, p. 1295–1307, 2 nov. 2021.
- KOU, L. et al. Cotransporting Ion is a Trigger for Cellular Endocytosis of Transporter-Targeting Nanoparticles: A Case Study of High-Efficiency SLC22A5 (OCTN2)-Mediated Carnitine-Conjugated Nanoparticles for Oral Delivery of Therapeutic Drugs. **Advanced healthcare materials**, v. 6, n. 17, 6 set. 2017.
- KOU, L. et al. Transporter-Guided Delivery of Nanoparticles to Improve Drug Permeation across Cellular Barriers and Drug Exposure to Selective Cell Types. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, n. JAN, 26 jan. 2018.
- KULIK, L.; EL-SERAG, H. B. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. **Gastroenterology**, v. 156, n. 2, p. 477- 491.e1, jan. 2019.
- KUO, A. et al. Caveolin-1 regulates lipid droplet metabolism in endothelial cells via autocrine prostacyclin-stimulated, cAMP-mediated lipolysis. **Journal of Biological Chemistry**, v. 293, n. 3, p. 973–983, 2018.
- LACA, A. et al. Overview on GHG emissions of raw milk production and a comparison of milk and cheese carbon footprints of two different systems from northern Spain. **Environ Sci Pollut R**, v. 27, n. 2, p. 1650–1666, 1 jan. 2020.
- LAFARO, K. J.; DEMIRJIAN, A. N.; PAWLIK, T. M. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. **Surgical Oncology Clinics of North America**, v. 24, n. 1, p. 1–17, jan. 2015.
- LAFAVE, J. W. et al. Y90-tagged microspheres in adjuvant tumor therapy. **Surgery**, v. 53, p. 778–83, jun. 1963.
- LANDI, D.; GERMANI, M.; MARCONI, M. AnalysingAnalyzing the environmental sustainability of glass bottles reuse in an italian wine consortium. **Proc CIRP**, v. 80, p. 399–404, 2019.
- LANDIM, A. P. et al. Sustentabilidade quanto às embalagens de alimentos no Brasil. **Polímeros**, v. 26, 2016.
- LANGER, R.; FOLKMAN, J. Polymers for the sustained release of proteins and other macromolecules. **Nature**, v. 263, n. 5580, p. 797–800, 1976.

LARENKOV, A. et al. Radiolysis-Associated Decrease in Radiochemical Purity of <sup>177</sup>Lu-Radiopharmaceuticals and Comparison of the Effectiveness of Selected Quenchers against This Process. **Molecules**, v. 28, n. 4, p. 1884, 16 fev. 2023.

LARSEN, A. W.; MERRILD, H.; CHRISTENSEN, T. H. Recycling of glass: accounting of greenhouse gases and global warming contributions. <https://doi.org/10.1177/0734242X09342148>, v. 27, n. 8, p. 754–762, 26 ago. 2009.

LEE, E. W. et al. Yttrium-90 Selective Internal Radiation Therapy with Glass Microspheres for Hepatocellular Carcinoma: Current and Updated Literature Review. **Korean Journal of Radiology**, v. 17, n. 4, p. 472, 2016a.

LEE, E. W. et al. Yttrium-90 Selective Internal Radiation Therapy with Glass Microspheres for Hepatocellular Carcinoma: Current and Updated Literature Review. **Korean Journal of Radiology**, v. 17, n. 4, p. 472, 1 jul. 2016b.

LEE, M. Y. et al. A Comparative Study of Production of Glass Microspheres by using Thermal Process. **IOP Conference Series: Materials Science and Engineering**, v. 205, p. 012022, jun. 2017.

LEE, T. K.-W.; GUAN, X.-Y.; MA, S. Cancer stem cells in hepatocellular carcinoma — from origin to clinical implications. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 19, n. 1, p. 26–44, 9 jan. 2022.

LENCIONI, R. et al. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. **Hepatology**, v. 64, n. 1, p. 106–116, 7 jul. 2016.

LENGYEL, M. et al. Microparticles, Microspheres, and Microcapsules for Advanced Drug Delivery. **Scientia Pharmaceutica**, v. 87, n. 3, p. 20, 9 ago. 2019.

LI, X. et al. The immunological and metabolic landscape in primary and metastatic liver cancer. **Nature Reviews Cancer**, v. 21, n. 9, p. 541–557, 29 set. 2021.

LI, Y.; MONTEIRO-RIVIERE, N. A. Mechanisms of cell uptake, inflammatory potential and protein corona effects with gold nanoparticles. **Nanomedicine**, v. 11, n. 24, p. 3185–3203, 1 dez. 2016.

LIECHTY, W. B. et al. Polymers for Drug Delivery Systems. **Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering**, v. 1, n. 1, p. 149–173, 15 jun. 2010.

LIEDER, M.; RASHID, A. Towards circular economy implementation: a comprehensive review in context of manufacturing industry. **Journal of Cleaner Production**, v. 115, p. 36–51, mar. 2016.

LIN, J. et al. Metabolic reprogramming in the tumor microenvironment of liver cancer. **Journal of Hematology & Oncology**, v. 17, n. 1, p. 6, 31 jan. 2024.

LIU, Y. et al. High-power instant-synthesis technology of carbon nanomaterials and nanocomposites. **Nano Energy**, v. 80, p. 105500, 1 fev. 2021.

LLOVET, J. M. et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. **New England**

**Journal of Medicine**, v. 359, n. 4, p. 378–390, 24 jul. 2008.

LUO, Q. et al. Transporter occluded-state conformation-induced endocytosis: Amino acid transporter ATB 0,+ -mediated tumor targeting of liposomes for docetaxel delivery for hepatocarcinoma therapy. **Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society**, v. 243, p. 370–380, 10 dez. 2016.

MA, L. et al. Tumor Cell Biodiversity Drives Microenvironmental Reprogramming in Liver Cancer. **Cancer Cell**, v. 36, n. 4, p. 418- 430.e6, out. 2019.

MA, L. et al. Single-cell atlas of tumor cell evolution in response to therapy in hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. **Journal of Hepatology**, v. 75, n. 6, p. 1397–1408, dez. 2021.

MAGNE, T. M. et al. Factors affecting the biological response of Graphene. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 203, p. 111767, 1 jul. 2021.

MARSH, K.; BUGUSU, B. Food Packaging—Roles, Materials, and Environmental Issues. **Journal of Food Science**, v. 72, n. 3, abr. 2007.

MASSARWEH, N. N.; EL-SERAG, H. B. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. **Cancer Control**, v. 24, n. 3, p. 107327481772924, 1 set. 2017.

MAZZAFERRO, V. et al. Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. **New England Journal of Medicine**, v. 334, n. 11, p. 693–700, 14 mar. 1996.

MCGLYNN, K. A.; PETRICK, J. L.; LONDON, W. T. Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. **Clinics in Liver Disease**, v. 19, n. 2, p. 223–238, maio 2015.

MEADE, V. M. et al. Distribution of different sized microspheres in experimental hepatic tumours. **European Journal of Cancer and Clinical Oncology**, v. 23, n. 1, p. 37–41, jan. 1987.

MEKURIA, A. et al. Contribution of Aflatoxin B1 Exposure to Liver Cirrhosis in Eastern Ethiopia: A Case-Control Study. **International journal of general medicine**, v. 16, p. 3543–3553, 2023.

MESSINA, A. et al. Pluripotent-Stem-Cell-Derived Hepatic Cells: Hepatocytes and Organoids for Liver Therapy and Regeneration. **Cells**, v. 9, n. 2, p. 420, 12 fev. 2020.

METTLEN, M. et al. Regulation of Clathrin-Mediated Endocytosis. **Annual Review of Biochemistry**, v. 87, n. 1, p. 871–896, 20 jun. 2018.

MICHALOPOULOS, G. K.; BHUSHAN, B. Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 18, n. 1, p. 40–55, 6 jan. 2021.

MIEZAH, K. et al. Municipal solid waste characterization and quantification as a measure towards effective waste management in Ghana. **Waste Management**, v. 46, p. 15–27, dez. 2015.

- MIKELL, J. K.; DEWARAJA, Y. K.; OWEN, D. Transarterial Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma and Hepatic Metastases: Clinical Aspects and Dosimetry Models. **Seminars in Radiation Oncology**, v. 30, n. 1, p. 68–76, jan. 2020.
- MILLER, F. H. et al. Evolution of Radioembolization in Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Pictorial Review. **RadioGraphics**, v. 41, n. 6, p. 1802–1818, out. 2021.
- MITAKA, T.; ICHINOHE, N.; TANIMIZU, N. “Small Hepatocytes” in the Liver. **Cells**, v. 12, n. 23, p. 2718, 27 nov. 2023.
- MITCHELL, M. J. et al. Engineering precision nanoparticles for drug delivery. **Nature Reviews. Drug Discovery**, v. 20, n. 2, p. 101, 1 fev. 2021.
- MORISE, Z. Current status of minimally invasive liver surgery for cancers. **World Journal of Gastroenterology**, v. 28, n. 43, p. 6090–6098, 21 nov. 2022.
- MORSINK, N. C. et al. Intratumoral injection of holmium-166 microspheres as neoadjuvant therapy of soft tissue sarcomas in dogs. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 9, 1 nov. 2022.
- MUMPER, R. J.; RYO, U. Y.; JAY, M. Neutron-activated holmium-166-poly (L-lactic acid) microspheres: a potential agent for the internal radiation therapy of hepatic tumors. **Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine**, v. 32, n. 11, p. 2139–43, nov. 1991.
- MUN, G.-I. et al. Pharmacology of natural radioprotectors. **Archives of Pharmacal Research**, v. 41, n. 11, p. 1033–1050, 25 nov. 2018.
- NAGARAJU, G. P. et al. **Nanoparticles guided drug delivery and imaging in gastric cancer** *Seminars in Cancer Biology* Academic Press, , 2020.
- NAJAH-MISSAOUI, W.; ARNOLD, R. D.; CUMMINGS, B. S. Safe Nanoparticles: Are We There Yet? **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 1, p. 1–22, 1 jan. 2021.
- NATURE. Glass is the hidden gem in a carbon-neutral future. **Nature**, v. 599, n. 7883, p. 7–8, 4 nov. 2021.
- NIJSEN, F. et al. Targeting of liver tumour in rats by selective delivery of holmium-166 loaded microspheres: a biodistribution study. **European Journal of Nuclear Medicine**, v. 28, n. 6, p. 743–749, 27 jun. 2001.
- NUZULIA, N. A. et al. The Use of Microspheres for Cancer Embolization Therapy: Recent Advancements and Prospective. **ACS Biomaterials Science & Engineering**, 26 jan. 2024.
- NWOSU, Z. C. et al. **Caveolin-1 in the regulation of cell metabolism: A cancer perspective** *Molecular Cancer* BioMed Central Ltd., , 16 nov. 2016.
- OGUNDAIRO, T. O. et al. Sustainable use of recycled waste glass as an alternative material for building construction – A review. **IOP Conference Series: Materials Science and Engineering**, v. 640, n. 1, p. 012073, 1 nov. 2019.
- OH, J. H.; JUN, D. W. The latest global burden of liver cancer: A past and present threat.

**Clinical and molecular hepatology**, v. 29, n. 2, p. 355–357, abr. 2023.

OTTO, D. P.; OTTO, A.; DE VILLIERS, M. M. Differences in physicochemical properties to consider in the design, evaluation and choice between microparticles and nanoparticles for drug delivery. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 12, n. 5, p. 763–777, 4 maio 2015.

OZKAN, Z. G. et al. Favorable Survival Time Provided with Radioembolization in Hepatocellular Carcinoma Patients with and Without Portal Vein Thrombosis. **Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals**, v. 30, n. 3, p. 132–138, abr. 2015.

PANZARINI, E. et al. Intracellular Transport of Silver and Gold Nanoparticles and Biological Responses: An Update. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 5, p. 1305, 27 abr. 2018.

PETRICK, J. L.; MCGLYNN, K. A. The Changing Epidemiology of Primary Liver Cancer. **Current Epidemiology Reports**, v. 6, n. 2, p. 104–111, 3 jun. 2019.

PHI, L. T. H. et al. Cancer Stem Cells (CSCs) in Drug Resistance and their Therapeutic Implications in Cancer Treatment. **Stem Cells International**, v. 2018, p. 1–16, 2018.

PORTILHO, F. L. et al. Magnetic core mesoporous silica nanoparticles doped with dacarbazine and labelled with <sup>99m</sup>Tc for early and differential detection of metastatic melanoma by single photon emission computed tomography. **Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology**, v. 46, n. sup1, p. 1080–1087, 31 out. 2018.

PRACHANRONARONG, K.; KIM, E. Radiation Segmentectomy. **Seminars in Interventional Radiology**, v. 38, n. 04, p. 425–431, 7 out. 2021.

QUIROZ REYES, A. G. et al. Cancer Stem Cell and Hepatic Stellate Cells in Hepatocellular Carcinoma. **Technology in Cancer Research & Treatment**, v. 22, p. 153303382311636, 20 jan. 2023.

REIFARTH, M.; HOEPPENER, S.; SCHUBERT, U. S. **Uptake and Intracellular Fate of Engineered Nanoparticles in Mammalian Cells: Capabilities and Limitations of Transmission Electron Microscopy—Polymer-Based Nanoparticles** *Advanced Materials* Wiley-VCH Verlag, , 1 mar. 2018.

**Relatório de Informação Econômica de Reciclagem (REI) | EPA dos EUA**. Disponível em: <<https://www.epa.gov/smm/recycling-economic-information-rei-report>>. Acesso em: 10 mar. 2024.

RIEFOLO, M. et al. Interplay between small and long non-coding RNAs in cutaneous melanoma: a complex jigsaw puzzle with missing pieces. **Molecular oncology**, v. 13, n. 1, p. 74–98, jan. 2019.

RIEMENSCHNEIDER, T. et al. Arterial, portal or combined arterio-portal regional chemotherapy in experimental liver tumours? **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, v. 118, n. 8, p. 597–600, ago. 1992a.

RIEMENSCHNEIDER, T. et al. Arterial, portal or combined arterio-portal regional chemotherapy in experimental liver tumours? **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, v. 118, n. 8, p. 597–600, ago. 1992b.

- RIGHINI, G. C. Glassy Microspheres for Energy Applications. **Micromachines**, v. 9, n. 8, 30 jul. 2018.
- RIZWANULLAH, M. et al. Polymer-Lipid Hybrid Nanoparticles: A Next-Generation Nanocarrier for Targeted Treatment of Solid Tumors. **Current Pharmaceutical Design**, v. 26, 16 jan. 2020.
- RUI, L. Energy Metabolism in the Liver. In: **Comprehensive Physiology**. [s.l.] Wiley, 2014. p. 177–197.
- SALEM, R. et al. Yttrium-90 Radioembolization for the Treatment of Solitary, Unresectable HCC: The LEGACY Study. **Hepatology**, v. 74, n. 5, p. 2342–2352, 11 nov. 2021.
- SALEM, R. et al. Clinical, dosimetric, and reporting considerations for Y-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: updated 2022 recommendations from an international multidisciplinary working group. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 50, n. 2, p. 328–343, 17 jan. 2023.
- SALEM, R.; THURSTON, K. G. Radioembolization with 90Yttrium Microspheres: A State-of-the-Art Brachytherapy Treatment for Primary and Secondary Liver Malignancies. **Journal of Vascular and Interventional Radiology**, v. 17, n. 8, p. 1251–1278, ago. 2006.
- SAMAD, S. A. et al. Upcycling Glass Waste into Porous Microspheres for Wastewater Treatment Applications: Efficacy of Dye Removal. **Materials**, v. 15, n. 17, p. 5809, 23 ago. 2022.
- SANGRO, B.; IÑARRAIRAEGUI, M.; BILBAO, J. I. Radioembolization for hepatocellular carcinoma. **Journal of Hepatology**, v. 56, n. 2, p. 464–473, fev. 2012.
- SANTOS-OLIVEIRA, R. Application of Technetium 99 Metastable Radioactive Nanosystems: Nanoparticles, Liposomes, and Nanoemulsion for Biomedical Application. **Current Pharmacology Reports**, v. 5, n. 4, p. 281–302, 28 ago. 2019.
- SATRIANO, L. et al. Metabolic rearrangements in primary liver cancers: cause and consequences. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 16, n. 12, p. 748–766, 30 dez. 2019.
- SCHUTZE, M. et al. Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study. **BMJ**, v. 342, n. apr07 1, p. d1584–d1584, 7 abr. 2011.
- SHARMA, N. K. et al. The American Brachytherapy Society consensus statement for permanent implant brachytherapy using Yttrium-90 microsphere radioembolization for liver tumors. **Brachytherapy**, v. 21, n. 5, p. 569–591, set. 2022.
- SHIINA, S. et al. Percutaneous Ablation for Hepatocellular Carcinoma: Comparison of Various Ablation Techniques and Surgery. **Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 2018, p. 1–8, 3 jun. 2018.
- SIA, D. et al. Liver Cancer Cell of Origin, Molecular Class, and Effects on Patient Prognosis. **Gastroenterology**, v. 152, n. 4, p. 745–761, mar. 2017.

SINN, D. H. et al. Alcohol Intake and Mortality in Patients With Chronic Viral Hepatitis: A Nationwide Cohort Study. **The American journal of gastroenterology**, v. 116, n. 2, p. 329–335, 1 fev. 2021.

SMITS, M. L. J. et al. In Vivo Dosimetry Based on SPECT and MR Imaging of 166 Ho-Microspheres for Treatment of Liver Malignancies. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 54, n. 12, p. 2093–2100, dez. 2013.

**Sobre a TheraSphere | Boston Scientific**. Disponível em: <<https://www.bostonscientific.com/pt-BR/especialidades-medicas/radiologia-intervencionista/therasphere-y90/sobre-therasphere.html>>. Acesso em: 10 mar. 2024.

SOLÉ, C. et al. The Circulating Transcriptome as a Source of Biomarkers for Melanoma. **Cancers**, v. 11, n. 1, 10 jan. 2019.

SONTER, L. J. et al. Mining drives extensive deforestation in the Brazilian Amazon. **Nature Communications**, v. 8, n. 1, 1 dez. 2017.

SOUZA, P. B. DE et al. Pesquisa e desenvolvimento de nanomedicamentos: olhar bioético. **Revista Bioética**, v. 31, 2023.

STEFANINI, R. et al. Plastic or glass: a new environmental assessment with a marine litter indicator for the comparison of pasteurized milk bottles. **International Journal of Life Cycle Assessment**, v. 26, n. 4, p. 767–784, 1 abr. 2021.

STELLA, M. et al. Holmium-166 Radioembolization: Current Status and Future Prospective. **CardioVascular and Interventional Radiology**, v. 45, n. 11, p. 1634–1645, 21 nov. 2022a.

STELLA, M. et al. Holmium-166 Radioembolization: Current Status and Future Prospective. **CardioVascular and Interventional Radiology**, v. 45, n. 11, p. 1634–1645, 21 nov. 2022b.

STEWART, A. G. Mining is bad for health: a voyage of discovery. **Environmental Geochemistry and Health**, v. 42, n. 4, p. 1153–1165, 1 abr. 2020.

STEWART, B.; WILD, C. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. **International Agency for Research on Cancer**, 2020.

SU, L.-J. et al. Reactive Oxygen Species-Induced Lipid Peroxidation in Apoptosis, Autophagy, and Ferroptosis. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2019, p. 1–13, 13 out. 2019.

SU, Y. et al. PLGA-based biodegradable microspheres in drug delivery: recent advances in research and application. **Drug Delivery**, v. 28, n. 1, p. 1397–1418, 1 jan. 2021.

SUGAWARA, Y.; HIBI, T. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma. **BioScience Trends**, v. 15, n. 3, p. 2021.01094, 30 jun. 2021.

SULISTIAWATI et al. Enhanced skin localization of metronidazole using solid lipid microparticles incorporated into polymeric hydrogels for potential improved of rosacea treatment: An ex vivo proof of concept investigation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 628, p. 122327, nov. 2022.



SUNDRAM, F. X.; BUSCOMBE, J. R. Selective internal radiation therapy for liver tumours. **Clinical Medicine**, v. 17, n. 5, p. 449–453, out. 2017.

SUNG, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, 4 maio 2021.

TABRIZIAN, P. et al. Recurrence of Hepatocellular Cancer After Resection. **Annals of Surgery**, v. 261, n. 5, p. 947–955, maio 2015.

TALEBI, A. S.; RAJABI, H.; WATABE, H. Role of nanoparticles in transarterial radioembolization with glass microspheres. **Annals of nuclear medicine**, v. 36, n. 5, p. 479–487, 1 maio 2022a.

TALEBI, A. S.; RAJABI, H.; WATABE, H. Role of nanoparticles in transarterial radioembolization with glass microspheres. **Annals of Nuclear Medicine**, v. 36, n. 5, p. 479–487, 23 maio 2022b.

TAN, Y. et al. Pancreas lipiodol embolism induced acute necrotizing pancreatitis following transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. **Medicine**, v. 98, n. 48, p. e18095, nov. 2019a.

TAN, Y. et al. Pancreas lipiodol embolism induced acute necrotizing pancreatitis following transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A case report and literature review. **Medicine**, v. 98, n. 48, 1 nov. 2019b.

TESTA, M. et al. Long-Term Sustainability from the Perspective of Cullet Recycling in the Container Glass Industry: Evidence from Italy. **Sustainability** 2017, Vol. 9, Page 1752, v. 9, n. 10, p. 1752, 1 out. 2017.

THAÍS FERNANDES SOARES. **Reciclagem do vidro para embalagens de alimentos e bebidas como etapa do Sistema de Gestão Ambiental**. [s.l.] UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA, 2018.

TORKIAN, P. et al. Cancer Immunology: Impact of Radioembolization of Hepatocellular Carcinoma on Immune Response Modulation. **American Journal of Roentgenology**, v. 220, n. 6, p. 863–872, jun. 2023.

TREFTS, E.; GANNON, M.; WASSERMAN, D. H. The liver. **Current Biology**, v. 27, n. 21, p. R1147–R1151, nov. 2017.

TSAI, A. L. et al. Use of Yttrium-90 Microspheres in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma and Portal Vein Thrombosis. **Journal of Vascular and Interventional Radiology**, v. 21, n. 9, p. 1377–1384, set. 2010.

TSAI, S.-R.; HAMBLIN, M. R. Biological effects and medical applications of infrared radiation. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 170, p. 197–207, maio 2017.

TU, T. et al. Hepatocytes in liver injury: Victim, bystander, or accomplice in progressive fibrosis? **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 30, n. 12, p. 1696–1704, 24 dez. 2015.

- TÜMEN, D. et al. Pathogenesis and Current Treatment Strategies of Hepatocellular Carcinoma. **Biomedicines**, v. 10, n. 12, p. 3202, 9 dez. 2022.
- TURNER, J. H. et al. <sup>166</sup>Ho-microsphere liver radiotherapy: a preclinical SPECT dosimetry study in the pig. **Nuclear medicine communications**, v. 15, n. 7, p. 545–53, jul. 1994.
- UMAR, S. Intestinal Stem Cells. **Current Gastroenterology Reports**, v. 12, n. 5, p. 340–348, 4 out. 2010.
- USHIO, N. et al. Identification of dysregulated microRNAs in canine malignant melanoma. **Oncology letters**, v. 17, n. 1, p. 1080–1088, jan. 2019.
- VAN DE MAAT, G. H. et al. MRI-based biodistribution assessment of holmium-166 poly(L-lactic acid) microspheres after radioembolisation. **European Radiology**, v. 23, n. 3, p. 827–835, 27 mar. 2013.
- VAN DER KOOIJ, R. S. et al. An overview of the production methods for core–shell microspheres for parenteral controlled drug delivery. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 170, p. 24–42, jan. 2022.
- VERMEULEN, S. et al. Holmium-166 Transarterial Radioembolization for the Treatment of Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Case Series. **Cancers**, v. 15, n. 19, p. 4791, 29 set. 2023.
- VILLANUEVA, A. Hepatocellular Carcinoma. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 15, p. 1450–1462, 11 abr. 2019.
- VONA, R. et al. Biomarkers of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome and Associated Diseases. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2019, p. 1–19, 5 maio 2019.
- WALCHER, L. et al. Cancer Stem Cells—Origins and Biomarkers: Perspectives for Targeted Personalized Therapies. **Frontiers in Immunology**, v. 11, 7 ago. 2020.
- WEI, Z. et al. Trafficking pathway between plasma membrane and mitochondria via clathrin-mediated endocytosis. **Journal of Molecular Cell Biology**, v. 10, n. 6, p. 539–548, 2018.
- WENNDT, A. et al. Exploring aflatoxin contamination and household-level exposure risk in diverse Indian food systems. **PLOS ONE**, v. 15, n. 10, p. e0240565, 26 out. 2020.
- WESTCOTT, M. A. et al. The development, commercialization, and clinical context of yttrium-90 radiolabeled resin and glass microspheres. **Advances in Radiation Oncology**, v. 1, n. 4, p. 351–364, out. 2016.
- WREE, A. et al. Novel Drivers of the Inflammatory Response in Liver Injury and Fibrosis. **Seminars in Liver Disease**, v. 39, n. 03, p. 275–282, 17 jul. 2019.
- WU, X. et al. <sup>131</sup>I-Labeled Silk Fibroin Microspheres for Radioembolic Therapy of Rat Hepatocellular Carcinoma. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 14, n. 19, p. 21848–21859, 18 maio 2022.
- YANG, J. D. et al. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 16, n. 10, p. 589–604, 22 out. 2019.

YANG, P. et al. Ionizing Radiation Upregulates Glutamine Metabolism and Induces Cell Death via Accumulation of Reactive Oxygen Species. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2021, p. 1–22, 30 dez. 2021.

YETISGIN, A. A. et al. Therapeutic Nanoparticles and Their Targeted Delivery Applications. **Molecules**, v. 25, n. 9, 1 maio 2020.

YU, C.-Y. et al. Yttrium-90 Radioembolization as the Major Treatment of Hepatocellular Carcinoma. **Journal of Hepatocellular Carcinoma**, v. Volume 10, p. 17–26, jan. 2023a.

YU, Q. et al. Segmental Yttrium-90 Radioembolization Using Glass Microspheres Greater than 400 Gray for the Treatment of Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Preliminary Experience. **Journal of Vascular and Interventional Radiology**, v. 34, n. 11, p. 1970-1976.e1, nov. 2023b.

ZARRIN, A. A. et al. Kinase inhibition in autoimmunity and inflammation. **Nature Reviews. Drug Discovery**, v. 20, n. 1, p. 39, 1 jan. 2021.

ZHANG, C. et al. Changing epidemiology of hepatocellular carcinoma in Asia. **Liver International**, v. 42, n. 9, p. 2029–2041, 3 ago. 2022.

ZHANG, H. et al. Recent advances of two-dimensional materials in smart drug delivery nano-systems. **Bioactive Materials**, v. 5, n. 4, p. 1071, 1 dez. 2020.

ZHAO, J.; ZHOU, M.; LI, C. Synthetic nanoparticles for delivery of radioisotopes and radiosensitizers in cancer therapy. **Cancer Nanotechnology**, v. 7, n. 1, p. 9, 16 dez. 2016.

ZHOU, H. et al. Dense and Dynamic Polyethylene Glycol Shells Cloak Nanoparticles from Uptake by Liver Endothelial Cells for Long Blood Circulation. **ACS Nano**, v. 12, n. 10, p. 10130–10141, 23 out. 2018a.

ZHOU, Y. et al. **Mesoporous silica nanoparticles for drug and gene delivery** *Acta Pharmaceutica Sinica B* Chinese Academy of Medical Sciences, , 1 mar. 2018b.