

# RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 09/10/2022.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP  
CAMPUS DE ARARAQUARA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



CAMILA JULIANE LIMA

***Síntese, caracterização e avaliação da potencialidade de uso de  
MOFs para o estudo de atividade antimicrobiana***

Araraquara - SP

2021

CAMILA JULIANE LIMA

***Síntese, caracterização e avaliação da potencialidade do uso de MOFs para o estudo de atividade antimicrobiana***

Dissertação apresentada ao Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Regina Célia Galvão Frem

Araraquara - SP

2021

FICHA CATALOGRÁFICA

L732s Lima, Camila Juliane  
Síntese, caracterização e avaliação da potencialidade do uso de MOFs para o estudo de atividade antimicrobiana / Camila Juliane Lima. – Araraquara : [s.n.], 2021  
99 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Instituto de Química  
Orientador: Regina Célia Galvão Frem

1. Materiais porosos. 2. Íons complexos.  
3. Biocompatibilidade. 4. Ferro. 5. Fármacos. I. Título.

**CERTIFICADO DE APROVAÇÃO**

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: Síntese, caracterização e avaliação da potencialidade do uso de MOFs para o estudo de atividade antimicrobiana

**AUTORA: CAMILA JULIANE LIMA**

**ORIENTADORA: REGINA CÉLIA GALVÃO FREM**

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em QUÍMICA, pela Comissão Examinadora:



Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> REGINA CÉLIA GALVÃO FREM (Participação Virtual)  
Química Analítica, Físico-Química e Inorgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara



Prof. Dr. ADELINO VIEIRA DE GODOY NETTO (Participação Virtual)  
Departamento de Química Analítica, Físico-Química e Inorgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara



Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> ROSEMEIRE CRISTINA LINHARI RODRIGUES PIETRO (Participação Virtual)  
Departamento de Fármacos e Medicamentos / Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP - Araraquara

Araraquara, 09 de abril de 2021

## DADOS CURRICULARES

### IDENTIFICAÇÃO

Nome: Camila Juliane Lima

Data de Nascimento: 11 de janeiro de 1996

Naturalidade: Santa Fé do Sul - SP

Nacionalidade: Brasileiro

Filiação: Pai: Pedro Ferreira Lima Mãe: Maria Emília Plácido Félix Lima

Nome em citações bibliográficas: LIMA, C. J.

### ENDEREÇO PROFISSIONAL

Departamento de Química Geral e Inorgânica, Instituto de Química de Araraquara,

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP. Rua Prof. Francisco

Degni, 55, Bairro Quitandinha, CEP: 14800-060 - Araraquara, SP

### FORMAÇÃO ACADÊMICA/TITULAÇÃO

**2014-2018:** Bacharel em Química Industrial

Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul, UEMS, Brasil

Monografia: Avaliação da Atividade Antioxidante do *Annona Cacans* e triagem fitoquímica

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Anelise Samara Formagio Nazari

**2018-2021:** Mestrado em Química

Instituto de Química de Araraquara, Universidade Estadual Paulista, UNESP, Araraquara

Dissertação: *Síntese, caracterização e avaliação da potencialidade de uso de BioMOFs para o estudo de atividade antimicrobiana*

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Regina Célia Galvão Frem

### ATUAÇÃO PROFISSIONAL

**2016-2017:** Estagiária na empresa AgrotecSolos

Análises químicas com o objetivo de identificar as quantidades de nutrientes presentes no solo, divididas em: Micronutrientes, Macronutrientes e Análise do Tecido Vegetal.

## **2019-2021: Facilitadora virtual na UNIVESP**

Facilitadora virtual das disciplinas de ciências exatas (Cálculos, Química Geral), Higiene e Segurança do Trabalho para graduandos da Universidade Virtual do Estado de São Paulo (UNIVESP).

## **PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **Artigos completos em periódicos**

VOLOBUFF, C. R. F.; PEDERIVA, M. M. C.; BENITES, R. S. R.; LIMA, C. J.; ARGAND, E. J. S.; CARDOSO, C. A. L.; PEREIRA, Z. V.; RUIZ, A. L. T. G.; FOGGIO, M. A.; DE CARVALHO, J. E.; FORMAGIO, A. S. N. Bioguided Fractionation, and Antioxidant, Antiproliferative, and Anti-Inflammatory Activity of *Annona cacans* Warm. **Journal of Medicinal Food**, v. 22, p. 1078-1086, 2019.

QUIJIA, C. R.; LIMA, C. J.; SILVA, C. M.; ALVES, R. C.; FREM, R. C. G.; CHORILLI, M. Application of MIL-100(Fe) in *drug delivery* and biomedicine. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, 2020.

### **Trabalhos publicados em anais de eventos científicos**

NASCIMENTO, K. F.; LIMA, C. J.; SANTOS, R. C.; ESTEVES, A. T.; PERREIRA, Z. V.; FORMAGIO, A. S. N. Determinação Do Teor de Fenóis e Flavonóides Totais e Atividade Antioxidante de *Psidium guineense* SWARTZ. In: **I Simpósio Científico sobre Recursos Naturais - SCRN**, 2017, Dourados.

ESTEVES, A. T.; LIMA, C. J.; JUNGLOS, M. S.; PERREIRA, Z. V.; FORMAGIO, A. S. N. Alelopatia de sete espécies vegetais em sementes de *Urochloa decumbens* Stapf. In: **I Simpósio Científico sobre Recursos Naturais - SCRN**, 2017, Dourados.

NASCIMENTO, R. O.; FORMAGIO, A. S. N.; VOLUBUFF, C. R. F.; TREVIZAN, L. N. F.; NASCIMENTO, K. F.; LIMA, C. J. Síntese e Caracterização do novo 3-(3,4,5-trihidroxifenil)-4-N-amino-5-metiltio-1,2,4-triazol. In: **I Reunião da Sociedade Brasileira de Química - Secretaria MS (I SBQ MS) e VIII Semana Integrada de Química UFGD/UEMS (VIII SEINQUI)**, 2015, Dourados.

NASCIMENTO, K. F.; FORMAGIO, A. S. N.; CARDOSO, C. A. L.; MOREIRA, F. M. F.; NASCIMENTO, R. O.; LIMA, C. J. Composição química e avaliação da atividade anti-Mycobacterium tuberculosis de óleo essencial de araçá-do-campo (*P. guineense* SW). In: **X Encontro de Iniciação Científica, VII Salão de Pesquisa Docente, V Mostra de Pós-Graduação, com o tema: LUZ, CIÊNCIA E VIDA**, 2015, Dourados.

NASCIMENTO, R. O.; FORMAGIO, A. S. N.; MARCHIORO, Y. C.; LIMA, C. J.; MOREIRA, F. M. F. Síntese e avaliação da atividade anti-Mycobacterium tuberculosis de 3-(3,4,5-trihidroxifenil)-4-N-amino-5-metiltio-1,2,4-triazol. In: **X Encontro de Iniciação Científica, VII Salão de Pesquisa Docente, V Mostra de Pós-Graduação, com o tema: LUZ, CIÊNCIA E VIDA**, 2015, Dourados.

NASCIMENTO, K. F.; CARDOSO, C. A. L.; MOREIRA, F. M. F.; NASCIMENTO, R. O.; LIMA, C. J. Composição Química e avaliação da atividade Anti-Mycobacterium Tuberculosis

de óleo essencial de Araçá-do-Campo (*P. guineense* SW). In: **X Encontro de Iniciação Científica, VII Salão de Pesquisa Docente, V Mostra de Pós-Graduação, com tema: Luz, Ciência e Vida**, 2015, Dourados.

FERREIRA, D. C.; FORMAGIO, A. S. N.; LIMA, C. J.; MOREIRA, F. M. F.; CRODA, J.; NASCIMENTO, R. O. Synthesis and antibacterial activity of compounds 1-(phenylsubstituted) - 3-(2-methylthio-1,3,4-oxadiazol-5-yl)  $\beta$ -carboline. In: **Brazilian Meeting on Organic Synthesis (16th BMOS)**, 2015, Búzios.

FERREIRA, D. C.; MARCHIORO, Y. C.; FORMAGIO, A. S. N.; SILVA, J. V.; NASCIMENTO, K. F.; LIMA, C. J. Avaliação do potencial antioxidante do extrato e frações de *Psychotria capillacea* müll. arg. standl. (*Rubiaceae*). In: **Reunião da Sociedade Brasileira de Química Secretaria MS (I SBQ MS) VIII Semana Integrada de Química UFGD/UEMS (VIII SEINQUI)**, 2015, Dourados.

### **Apresentações de trabalhos**

LIMA, C. J.; FORMAGIO, A. S. N.; MARCHIORO, Y. C.; VOLUBUFF, C. R. F. Determinação do teor de fenóis, flavonoides totais e atividade antioxidante de *Annona cacans*. 2017.

LIMA, C. J.; FORMAGIO, A. S. N.; MARCHIORO, Y. C.; FERREIRA, D. C.; OLIVEIRA JUNIOR, P. C. Avaliação da atividade antioxidante da *Annona Cacans* utilizando o método de sequestro de radicais livres DPPH e o método ABTS. 2016.

LIMA, C. J.; FORMAGIO, A. S. N.; COSTA, I. M.; TREVIZAN, L. N. F.; MARCHIORO, Y. C. Potencial Alelopático e Perfil Fitoquímico de *Annona Cacans* (ANNONACEAE). 2015.

LIMA, C. J.; FORMAGIO, A. S. N.; NASCIMENTO, R. O.; MARCHIORO, Y. C.; FERREIRA, D. C.; TREVIZAN, L. N. F. Composição Química e Atividade Antioxidante da *Annona cacans*. 2014.

### **Participação em eventos científicos**

Simpósio de Inovações Tecnológicas na Saúde. 2020.

Projeto de Extensão "Recursos Naturais: Divulgação e Inclusão". 2018.

1º Simpósio Científico Sobre Recursos Naturais - SCRN. Determinação Do Teor de Fenóis e Flavonóides Totais e Atividade Antioxidante de *Psidium guineense* SWARTZ. 2017.

XI Simpósio Brasileiro de Farmacognosia e do XVI Simpósio Latino-americano de Farmacobotânica. Determinação do teor de fenóis, flavonoides totais e atividade antioxidante de *Annona cacans*. 2017.

IX Semana Acadêmica Integrada de Química. 2016.

16 th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (16 th BMOS). 2015.



I Reunião da Sociedade Brasileira de Química/VIII Semana Integrada de Química UFGD/UEMS. Composição Química e Atividade Antioxidante da *Annona Cacans*. 2015.

X Encontro de Iniciação Científica, VII Salão de Pesquisa Docente, V Mostra de Pós-Graduação, com tema: Luz, Ciência e Vida. Potencial Alelopático e Perfil Fitoquímico de *Annona Cacans* (ANNONACEAE). 2015.

VII SEINQUI - Semana integrada de Química UEMS - UFGD. 2014.

VI Workshop do PRH - PB 210. 2014.

### **Participação em minicursos**

Curso “Sistemas líquidos-cristalinos para a liberação controlada de fármacos” no Instituto de Química de Araraquara - UNESP em 2020.

International School of Chemistry “Chemistry for everyday life?” na University of Camerino Itália - UNICAM em 2020.

Curso “The basics of cheminformatics: tools and applications” na Universidade de São Paulo - USP em 2019.

*Dedico este trabalho aos meus pais, Pedro Lima e Maria Emília Félix Lima, pelo amor, carinho e apoio. Por sempre acreditarem em meus sonhos e sonhar comigo!*

*“O que vale na vida não é o ponto de partida e sim a caminhada. Caminhando e semeando, no fim terás o que colher.”*

***Cora Carolina***

## AGRADECIMENTOS

*Primeiramente agradeço a Deus, pelo dom da vida, pela saúde, por sua infinita misericórdia em proporcionar-me sabedoria necessária e paz para a conclusão do presente trabalho, mesmo nos momentos mais difíceis.*

*Aos meus familiares, meu pai Pedro e minha mãe Maria Emília por sempre acreditar nos meus estudos, a minha irmã Jéssica, o meu cunhado Vagner e a minha irmã de alma Yara Marchioro, por todo apoio, amor, carinho e força para poder continuar na luta por meus sonhos.*

*A Profa. Dra. Regina Frem, que admiro muito pela paciência, compreensão, orientação, confiança, amizade, carinho, formação acadêmica, com quem nesses anos aprendi muito.*

*Ao meu namorado Gleidson Eduardo pelo companheirismo, pelas conversas e “desabafos”, trocas de experiências, compreensão e carinho.*

*Ao técnico do laboratório Rafael, pela eficiência e rapidez nas medidas de infra ou qualquer problema que ele pudesse resolver. A Neide e Adilla pelos difratogramas de raios -X pelo método do pó. Aos professores e funcionários Serginho, Adelino e Beth do Departamento de Química Geral e Inorgânica.*

*A Prof. Dra. Rosemeire Linhari Rodrigues Pietro, por todo apoio e conhecimentos transmitidos e por possibilitar o espaço para realização dos testes de atividade antimicrobiana no laboratório de biotecnologia. Ao técnico do laboratório Rodrigo e a Mariana Marin pelos conhecimentos transmitidos e pelos momentos de descontração.*

*Aos meus amigos de laboratório, Jécika, Bárbara, Renata, Mariana, Guilherme, Lucas, Renan Lira, Renan Zanetti, Renan Augusto, Olavo, Augusto, Débora, Christian, Gilmar, Jader, Daniela, Tatiane e York pelas experiências científicas e de vida compartilhadas. A minha amiga Caroline Moraes, por todo apoio em momentos de inseguranças, pelo companheirismo, pelo conhecimento transmitido e por toda ajuda durante esses anos, amo sua pessoa!*

*A todos aqueles que de forma direta ou indireta colaboraram para a realização desta dissertação, meus sinceros agradecimentos.*

**Gratidão!**

## RESUMO

Ao longo das últimas décadas, a resistência aos antimicrobianos tem sido um objeto muito importante de estudo. O uso indiscriminado de antibióticos leva a seleção de cepas bacterianas resistentes e, com isso, pesquisadores buscam estratégias mais eficientes na erradicação de microrganismos. Dentro dessa perspectiva, as redes metalorgânicas (ou *MOFs*, *Metal-Organic Frameworks*) podem ser uma alternativa. Trata-se de uma subclasse dos polímeros de coordenação com estrutura aberta contendo cavidades potencialmente disponíveis (poros). Devido as suas propriedades intrínsecas como elevada área específica, cristalinidade, estabilidade térmica, porosidade permanente entre outras, as MOFs apresentam potencial aplicação em diversas áreas como armazenamento e separação de gases, catálise heterogênea, *drug delivery*, sensores químicos, entre outras. Desta forma, o objetivo principal desse trabalho é a síntese em nanoescala de uma estrutura MOF biocompatível (**BMMg** e **MIL-100(Fe)**), a caracterização, a incorporação do antibiótico estreptomicina (**Estrep.**) e a avaliação da atividade antibacteriana de **MIL-100(Fe)@Estrep.** A estrutura **BMMg** foi obtida a partir dos precursores cloreto de magnésio, ácido tereftálico e adenina em diferentes proporções pelo método solvotérmico e a **MIL-100(Fe)** pelo método assistido por micro-ondas, a partir da mistura de cloreto de ferro (III) e o ácido trimésico (1,3,5-benzenotricarboxílico). Na primeira etapa do trabalho foi investigado o efeito da rota sintética e os parâmetros de síntese na formação das partículas nanométricas do material. As análises de fisissorção de N<sub>2</sub> revelaram a natureza micro/mesoporoso da **MIL-100(Fe)** com diâmetros de poro entre 1,5 e 2,5 nm e área específica extremamente elevada ( $\sim 1.500 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ ) e meso/macroporoso da **BMMg-2** com diâmetros de poro entre 25 e 55 nm e área específica ( $\sim 46,382 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ ). Em seguida, foi realizado o ensaio de encapsulamento do antibiótico estreptomicina nos poros da matriz MOF **MIL-100(Fe)**, tendo sido obtido o composto **MIL-100(Fe)@Estrep.** Os resultados do material composto apresentaram potencial para atuarem como um sistema promissor no combate microbiano, posto que a avaliação da atividade antimicrobiana frente à *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* demonstrou resultados eficientes para as cepas Gram-positiva e Gram-negativa, respectivamente.

*Palavras-Chave:* Redes Metalorgânicas, MOFs, sistemas de liberação de fármacos, **MIL-100(Fe)**, estreptomicina, atividade antimicrobiana

## ABSTRACT

Over the past few decades, resistance to antimicrobials has been an important object of study. The indiscriminate use of antibiotics leads to the selection of resistant bacterial strains and, with this, researchers are looking for more efficient strategies in the eradication of microorganisms. Within this perspective, as metalorganic networks (or MOFs, *Metal-Organic Frameworks*) can be an alternative. It is a subclass of coordination polymers with an open structure containing potentially available cavities (pores). Due to their intrinsic properties such as high specific area, crystallinity, thermal stability, permanent porosity, among others, MOFs have a potential application in several areas such as gas storage and separation, heterogeneous catalysis, *drug delivery*, chemical sensors, among others. Thus, the main objective of this work is the nanoscale synthesis of a biocompatible MOF structure (**BMMg** and **MIL-100 (Fe)**), the characterization, the incorporation of the streptomycin antibiotic (Estrep.) and the evaluation of the antibacterial activity of **MIL-100(Fe)@Estrep.** The **BMMg** structure was obtained from the precursors magnesium chloride, terephthalic acid and adenine in different proportions by the solvothermal method and MIL-100 (Fe) by the microwave assisted method, from the mixture of iron (III) chloride and the trimesic acid (1,3,5-benzene tricarboxylic). In the first stage of the work, the effect of the synthetic route and the synthesis parameters on the formation of the nanometric particles of the material were investigated. The analysis of N<sub>2</sub> physisorption revealed the micro/mesoporous nature of **MIL-100(Fe)** with pore diameters between 1.5 and 2.5 nm and an extremely high specific area ( $\sim 1,500 \text{ m}^2.\text{g}^{-1}$ ) and meso/macroporous of **BMMg-2** with pore diameters between 25 and 55 nm and specific area ( $\sim 46,382 \text{ m}^2.\text{g}^{-1}$ ). Then, the encapsulation test of the antibiotic streptomycin was carried out in the pores of the MOF **MIL-100(Fe)** matrix, and the **MIL-100(Fe)@Estrep.** composite was obtained. The results of the composite material showed potential to act as a promising system in the microbial combat, since the evaluation of the antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* demonstrated efficient results for the Gram-positive and Gram-negative strains, respectively.

*Keywords:* metalorganic networks, MOFs, *drug delivery* systems, **MIL-100(Fe)**, streptomycin, antimicrobial activity

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>MOFs</b>	<i>Metal-Organic Frameworks</i>
<b>SBU</b> s	<i>Secondary Building Units</i>
<b>MOP</b> s	<i>Metal-Organic Polyhedra</i>
<b>IV</b>	Espectroscopia na região do Infravermelho
<b>MEV</b>	Microscopia Eletrônica de Varredura
<b>TEM</b>	Microscopia Eletrônica de Transmissão
<b>TGA</b>	Análise Termogravimétrica
<b>DSC</b>	Calorimetria Exploratória Diferencial
<b>NPs</b>	Nanopartículas
<b>BET</b>	Branauer- Emmett- Teller
<b>H<sub>3</sub>BTC</b>	Ácido 1,3,5-benzenotricarboxílico
<b>DRX</b>	Difração de raios-X
<b>CUS</b>	Sítios Coordenativamente Insaturados
<b>MPa</b>	Mega Pascal
<b>scCO<sub>2</sub></b>	Dióxido de carbono supercrítico
<b>STEC</b>	<i>Escherichia coli</i> produtora de toxina shiga
<b>O157</b>	<i>Escherichia coli</i>
<b>O157:H7</b>	Sorotipo da espécie de bactéria <i>Escherichia coli</i> , sendo um dos tipos de <i>E. coli</i> produtores de toxinas semelhantes a shiga
<b>EHEC</b>	<i>Escherichia coli</i> enterohemorrágicas
<b>PBPs</b>	<i>Penicilin Binding Proteins</i>
<b>MRSA</b>	<i>S. aureus</i> resistente a metilcolina
<b>BHI</b>	Brain Heart Infusion Broth
<b>mRNA</b>	RNA mensageiro
<b>CIM</b>	Concentração Inibitória Mínima
<b>CBM</b>	Concentração Bactericida Mínima
<b>BMMg-1</b>	MOF biocompatível formada por íons Mg (II) e os ligantes adenina e ácido tereftálico (Primeira rota sintética).
<b>BMMg-2</b>	MOF biocompatível formada pelos íons Mg (II) e os ligantes adenina e ácido tereftálico (Segunda rota sintética).
<b>MIL-100(Fe)</b>	MOF do <i>Institut Lavoisier</i> , formada pelos íons de ferro (III) e o ligante ácido trimésico.
<b>MIL-100(Fe)@Estrep.</b>	Composto formado pela <b>MIL-100(Fe)</b> incorporada com o antibiótico estreptomicina.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Publicações sobre MOFS de 2000 a 2021. ....	18
<b>Figura 2.</b> Ilustração dos blocos de construção e algumas topologias de MOFs (apenas os sistemas 2D e 3D na figura) .....	18
<b>Figura 3.</b> Exemplos de ligantes utilizados na síntese de MOFs. ....	19
<b>Figura 4.</b> Classificação das MOFs com relação a interação hóspede (H) - hospedeiro (MOF). ....	20
<b>Figura 5.</b> Classificação IUPAC das isotermas de adsorção. ....	24
<b>Figura 6.</b> Tipos de curvas de histerese. ....	25
<b>Figura 7.</b> Estrutura da célula unitária da <b>MIL-100(Fe)</b> : átomos de carbono (preto), SBU de ferro (laranja) e átomos de oxigênio (vermelho). ....	26
<b>Figura 8.</b> Estrutura da <b>MIL-100(Fe)</b> . (A) Um trímero de octaedro dos íons de ferro (III) e o ligante ácido trimésico ( $H_3BTC$ ); (B) Uma ilustração esquemática da MIL-100(Fe); (C) Ambos os tipos de gaiolas em modo poliédrico; (D) Janelas pentagonais e hexagonais (átomos de carbonos (preto), átomos de oxigênio (vermelho) e íons ferro (III) (cinza). ....	27
<b>Figura 9.</b> Padrões de DRX da <b>MIL-100(Fe)</b> analisados em diferentes tempos de cristalização sob a temperatura de 160°C. ....	28
<b>Figura 10.</b> Três diferentes abordagens para o uso de MOFs como sistemas de liberação de fármacos. ....	29
<b>Figura 11.</b> Proposição de mecanismo de ação de uma MOF sobre a parede celular bacteriana. ....	33
<b>Figura 12.</b> Imagem obtida por microscopia eletrônica de varredura da <i>E. coli</i> . ....	34
<b>Figura 13.</b> Camadas de contorno de bactérias Gram-negativas, adaptada do artigo “Bacterial cell shape”. ....	35
<b>Figura 14.</b> Imagem obtida por microscopia eletrônica de varredura da <i>S. aureus</i> . ....	36
<b>Figura 15.</b> Camadas de contorno (ou modelo de parede celular) de bactérias Gram-positivas, adaptado. ....	37
<b>Figura 16.</b> Estrutura química do aminoglicosídeo estreptomicina. ....	39
<b>Figura 17.</b> Equilíbrios de protonação do aminoglicosídeo estreptomicina. ....	40
<b>Figura 18.</b> Estruturas de ressonância dos grupos guanidinos. ....	40
<b>Figura 19.</b> Esquema de síntese das redes metalorgânicas <b>BMMg-1</b> e <b>BMMg-2</b> . ....	44
<b>Figura 20.</b> Esquema de síntese da rede metalorgânica <b>MIL-100(Fe)</b> . ....	45
<b>Figura 21.</b> Ilustração da técnica de difusão em ágar. ....	49
<b>Figura 22.</b> Fórmula estrutural da adenina (a) e do ligante ácido tereftálico (b). ....	50
<b>Figura 23.</b> Espectros vibracionais no IV dos ligantes ácido tereftálico e adenina. ....	51
<b>Figura 24.</b> Imagem de microscopia óptica (LABOMED LX 400P) do monocristal <b>BMMg-1</b> (no detalhe, com lente de aumento de 40 vezes). ....	52
<b>Figura 25.</b> Empacotamento cristalino (A), unidade assimétrica (B) e perfil de difração de raios-X simulado (C) de <b>BMMg-1</b> . ....	53
<b>Figura 26.</b> Espectro vibracional no IV do composto <b>BMMg-1</b> tal como sintetizado. ....	55
<b>Figura 27.</b> Imagem da amostra <b>BMMg-2</b> vista no microscópio com luz polarizada com lente de aumento 40x. ....	56
<b>Figura 28.</b> Espectros vibracionais no infravermelho das amostras <b>BMMg-2</b> tal como sintetizada (linha preta) e após o processo de ativação (linha vermelha). ....	57
<b>Figura 29.</b> Difratoograma de raios-X de pó da amostra <b>BMMg-2</b> . ....	58
<b>Figura 30.</b> Imagens MEV da amostra <b>BMMg-2</b> antes da ativação. ....	59
<b>Figura 31.</b> Imagens MEV da amostra <b>BMMg-2</b> após ativação. ....	59
<b>Figura 32.</b> Isotermas de adsorção-dessorção de $N_2$ para a amostra <b>BMMg-2</b> . ....	61
<b>Figura 33.</b> Curvas TG (linha preta) e DTA (linha vermelha) da amostra <b>BMMg-2</b> tal como sintetizada. ....	62
<b>Figura 34.</b> Curvas TG (linha preta) e DTA (linha vermelha) da <b>BMMg-2</b> ativada. ....	63
<b>Figura 35.</b> Fórmula estrutural do ligante ácido trimésico. ....	64
<b>Figura 36.</b> Espectro vibracional no infravermelho do ligante ácido trimésico livre. ....	64

<b>Figura 37.</b> Espectro vibracional no infravermelho da <b>MIL-100(Fe)</b> após o processo de ativação.....	65
<b>Figura 38.</b> Espectro vibracional no infravermelho da <b>MIL-100(Fe)</b> reportado da literatura <sup>44</sup> .....	67
<b>Figura 39.</b> Difratoograma de raios-X de pó da amostra <b>MIL-100(Fe)</b> .....	67
<b>Figura 40.</b> Difratoogramas de raios-X de pó reportados na literatura da <b>MIL-100(Fe)</b> recém-preparada e do padrão simulado <sup>44</sup> .....	68
<b>Figura 41.</b> Imagens MEV da MOF <b>MIL-100(Fe)</b> preparada nesse trabalho.....	69
<b>Figura 42.</b> Micrografia obtida por MEV da <b>MIL-100(Fe)</b> reportada na literatura <sup>44</sup> .....	70
<b>Figura 43.</b> Imagem de microscopia eletrônica de transmissão (TEM) da <b>MIL-100(Fe)</b> .....	70
<b>Figura 44.</b> Histograma de distribuição do potencial zeta da <b>MIL-100(Fe)</b> .....	71
<b>Figura 45.</b> Curvas TG (linha preta) e DTA (linha vermelha) da <b>MIL-100(Fe)</b> ativada.....	72
<b>Figura 46.</b> Isotermas de adsorção-dessorção de N <sub>2</sub> para a <b>MIL-100(Fe)</b> .....	74
<b>Figura 47.</b> Modelo de isoterma de adsorção física composta.....	75
<b>Figura 48.</b> Padrões de difração de raios-X de pó para a <b>MIL-100(Fe)</b> , antes (vermelho) e após (preto) a incorporação da estreptomicina.....	76
<b>Figura 49.</b> Espectros no infravermelho da estreptomicina livre (vermelho) e da MOF <b>MIL-100(Fe)</b> , antes (preto) e após (azul) a incorporação do fármaco.....	77
<b>Figura 50.</b> Imagens MEV da <b>MIL-100(Fe)</b> (A) e do composto <b>MIL-100(Fe)@Estrep.</b> (B).....	78
<b>Figura 51.</b> Antibiótico Ampicilina (controle positivo) frente às bactérias <i>Escherichia coli</i> (A) e <i>Staphylococcus aureus</i> (B).....	79
<b>Figura 52.</b> Compósito <b>MIL-100(Fe)@Estrep.</b> frente a bactéria <i>Staphylococcus aureus</i> .....	80
<b>Figura 53.</b> <b>MIL-100(Fe)</b> frente a bactéria <i>Staphylococcus aureus</i> .....	81
<b>Figura 54.</b> Compósito <b>MIL-100(Fe)@Estrep.</b> frente a bactéria <i>Escherichia coli</i> .....	82
<b>Figura 55.</b> Número normalizado de bactérias vivas na placa de ágar para bactérias <i>E. coli</i> . (a) imagens de <i>E. coli</i> em placas de ágar cultivadas usando a solução bacteriana; (b1) e (b2) <b>PVDF-S</b> , (b3) <b>PVDF-S/MIL-100(Fe)</b> , (b4) <b>PVDF-S/MIL100-CS</b> (todas as imagens foram fotografadas após 24h em 37°C); (c) ilustração esquemática da atividade antibacteriana da membrana composta <b>PVDF-S/MIL100-CS</b> ; (d) percentuais de liberação de quitosana da membrana composta <b>PVDF-S/MIL100-CS</b> ; (e) imagens de fluorescência da superfície da membrana corada: (e1) <b>PVDF-S</b> , (e2) <b>PVDF-S/MIL-100(Fe)</b> , (e3) <b>PVDF-S/MIL100-CS</b> (a fluorescência verde indica que as bactérias vivas estão colonizando a superfície, enquanto a fluorescência vermelha representa as bactérias mortas).....	83
<b>Figura 56.</b> <b>MIL-100(Fe)</b> frente a bactéria <i>E. coli</i> .....	84



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Reagentes e solventes com suas especificações. ....	43
<b>Tabela 2.</b> Rendimentos obtidos das sínteses da <b>BMMg-1</b> , <b>BMMg-2</b> , e <b>MIL-100(Fe)</b> . ....	49
<b>Tabela 3.</b> Atribuição dos modos vibracionais ativos no infravermelho dos ligantes ácido tereftálico e adenina. ....	51
<b>Tabela 4.</b> Valores de $2\theta$ e os respectivos índices hkl do composto <b>BMMg-1</b> . ....	54
<b>Tabela 5.</b> Atribuição dos principais modos vibracionais ( $\text{cm}^{-1}$ ) da <b>BMMg-1</b> e dos ligantes N, N-dimetilformamida e ácido tereftálico livres. ....	55
<b>Tabela 6.</b> Atribuições dos principais modos vibracionais do composto <b>BMMg-2</b> e dos ligantes ácido tereftálico e adenina livres. ....	58
<b>Tabela 7.</b> Dados obtidos pela medida de adsorção-dessorção de $\text{N}_2$ para a amostra <b>BMMg-2</b> ativada. ....	60
<b>Tabela 8.</b> Análise elementar para o composto obtido $[\text{Mg}(\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_4)]$ . ....	63
<b>Tabela 9.</b> Atribuição dos principais modos vibracionais ( $\text{cm}^{-1}$ ) do ligante ácido trimésico livre. ....	65
<b>Tabela 10.</b> Atribuição dos principais modos vibracionais ( $\text{cm}^{-1}$ ) da <b>MIL-100(Fe)</b> e do ligante ácido trimésico livre. ....	66
<b>Tabela 11.</b> Análise elementar para o composto obtido <b>MIL-100(Fe)</b> . ....	69
<b>Tabela 12.</b> Dados obtidos pela medida de adsorção-dessorção de $\text{N}_2$ para a <b>MIL-100(Fe)</b> ativada. ....	73
<b>Tabela 13.</b> Diâmetro do halo de inibição do antibiótico Ampicilina frente a bactéria <i>Escherichia coli</i> (A) e <i>Staphylococcus aureus</i> (B). ....	79
<b>Tabela 14.</b> Diâmetro do halo de inibição do compósito <b>MIL-100(Fe)@Estrep.</b> frente a bactéria <i>Staphylococcus aureus</i> . ....	80
<b>Tabela 15.</b> Diâmetro do halo de inibição do compósito <b>MIL-100(Fe)@Estrep.</b> frente a bactéria <i>Escherichia coli</i> . ....	82

## SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO .....	17
1.1	<i>Metal-Organic Frameworks</i> (MOFs).....	17
1.2	Definição oficial de MOFs.....	18
1.3	Classificação das MOFs segundo o conceito de hóspede-hospedeiro .....	19
1.4	Metodologias para preparação, influência de parâmetros reacionais e processos de ativação de MOFs .....	21
1.5	Técnicas de caracterização de MOFs.....	22
1.6	MIL -100(Fe).....	25
1.7	MOFs como sistemas de liberação de fármacos .....	28
1.8	Agentes Antimicrobianos .....	31
1.9	<i>Escherichia coli</i> .....	34
1.10	<i>Staphylococcus aureus</i> .....	36
1.11	Estreptomicina como modelo de antibiótico.....	39
2.	OBJETIVOS.....	42
2.1.	Objetivo geral.....	42
2.2.	Objetivos específicos .....	42
3.	PARTE EXPERIMENTAL.....	43
3.1	Reagentes e solventes para síntese das MOFs .....	43
3.2	Sínteses.....	43
3.2.1	Sistema ativação das amostras BMMg-1 e BMMg-2 .....	43
3.2.2	Síntese e ativação da MIL-100(Fe).....	44
3.3	Caracterização dos compostos.....	45
	<i>Análise Elementar</i> .....	45
	<i>Espectroscopia Vibracional no Infravermelho (IV)</i> .....	45
	<i>Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) e Transmissão (TEM)</i> .....	46
	<i>Análise Térmica</i> .....	46
	<i>DRX pelo método de pó</i> .....	46
	<i>DRX de monocristal</i> .....	46
	<i>Potencial Zeta</i> .....	47
3.4	Estudo de propriedades.....	47
3.5	Ensaio de encapsulação do fármaco estreptomicina na MOF MIL-100(Fe) .....	47
3.6	Avaliação da atividade antimicrobiana pelo método qualitativo de difusão em ágar.....	47
4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	49
4.1	Síntese das Redes Metal-orgânicas (BMMg-1, BMMg-2 e MIL-100(Fe)).....	49
4.2	Síntese e caracterização de MOFs de Mg (II).....	50
4.2.1	BMMg-1 .....	50
4.2.2	BMMg-2 .....	56
4.2.3	Espectroscopia vibracional no infravermelho (IV) .....	56
4.2.4	Difração de raios-X de pó (DRX).....	58
4.2.5	Microscopia eletrônica de varredura .....	59
4.2.6	Medidas de adsorção-dessorção de N <sub>2</sub> .....	60
4.2.7	Análise Térmica.....	61
4.2.8	Análise Elementar .....	63
4.3	Síntese e caracterização de MOFs de Fe (III).....	63
4.3.1	Espectroscopia vibracional no infravermelho (IV) .....	65
4.3.2	Difração de raios-X de pó (DRX).....	67
4.3.3	Análise Elementar .....	69
4.3.4	Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV).....	69
4.3.5	Microscopia Eletrônica de Transmissão (TEM).....	70
4.3.6	Medida de Potencial Zeta .....	71
4.3.7	Análise Térmica.....	71
4.3.8	Medidas de adsorção-dessorção de N <sub>2</sub> .....	72
4.3.9	Ensaio de encapsulamento do fármaco estreptomicina .....	75
4.3.10	Método Qualitativo - Difusão em Ágar .....	78
5.	CONCLUSÕES .....	86
6.	PERSPECTIVAS .....	87
7.	REFERÊNCIAS .....	88

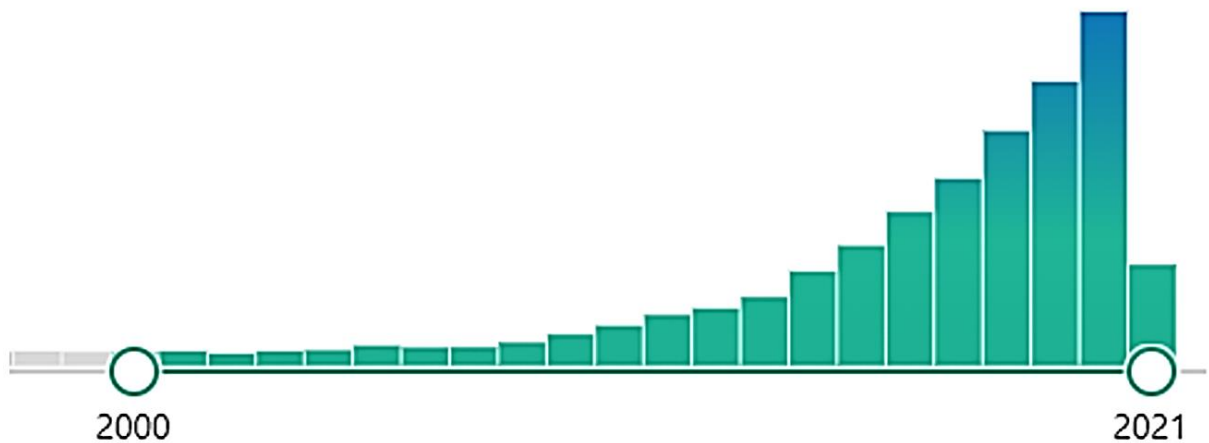
## 1. INTRODUÇÃO

Os sólidos cristalinos porosos têm despertado o interesse na comunidade científica devido sua aplicação em diferentes áreas como armazenamento e separação de gases, catálise heterogênea, liberação de fármacos (*drug delivery*), fotônica, entre outras<sup>1</sup>. Os materiais zeólitos foram uma grande revolução na química de estado sólido, e os aluminossilicatos cristalinos porosos são encontrados em diversas aplicações industriais atualmente. Dentro desse contexto, outra classe de materiais inorgânicos porosos tem despertado a atenção de cientistas e, mais recentemente, do setor industrial, as redes metalorgânicas, ou *Metal-Organic Frameworks* (MOFs). Esses materiais são uma sub-classe dos polímeros de coordenação<sup>2</sup>, constituídos por ligantes orgânicos polidentados coordenados a íons ou clusters metálicos<sup>3</sup>. MOFs apresentam propriedades únicas como elevada área específica, alta cristalinidade, porosidade permanente, boa estabilidade térmica, entre outras. Aliada a essas propriedades, a possibilidade de modificação das estruturas tem levado a introdução de novas funcionalidades químicas a esses materiais, o que pode ser atestado não só pelo aumento exponencial do número de publicações<sup>4</sup> como a sua aplicação em várias áreas do conhecimento, que poderão futuramente ajudar a resolver alguns problemas importantes da nossa sociedade<sup>5</sup>.

### 1.1 *Metal-Organic Frameworks (MOFs)*

Segundo a literatura, em 1954, Wells introduziu o conceito de estruturas cristalinas inorgânicas, no qual os íons metálicos, em forma de nós, ligam-se entre si através de um espaçador (*spacer*). E essa abordagem continua sendo válida no que tange às MOFs, considerando como espaçadores, nesse caso, as moléculas orgânicas multidentadas que atuam como ligantes<sup>6</sup>. Entretanto, na literatura, há um intervalo grande entre o surgimento do primeiro artigo sobre redes metalorgânicas estendidas, em 1959, e os trabalhos do grupo de pesquisa do professor Omar Yaghi (1995), que é considerado um marco inicial na área de MOFs<sup>7</sup>. A partir de então, está havendo um avanço considerável na área<sup>8</sup>, incluindo os trabalhos de Robson e colaboradores<sup>9,10</sup>, Kitagawa e colaboradores<sup>11,12</sup>, entre outros. Durante a última década, muita pesquisa tem sido realizada sobre as MOFs<sup>13</sup> e o número de publicações está aumentando exponencialmente, como mostra a Figura 1.

**Figura 1.** Publicações sobre MOFS de 2000 a 2021.

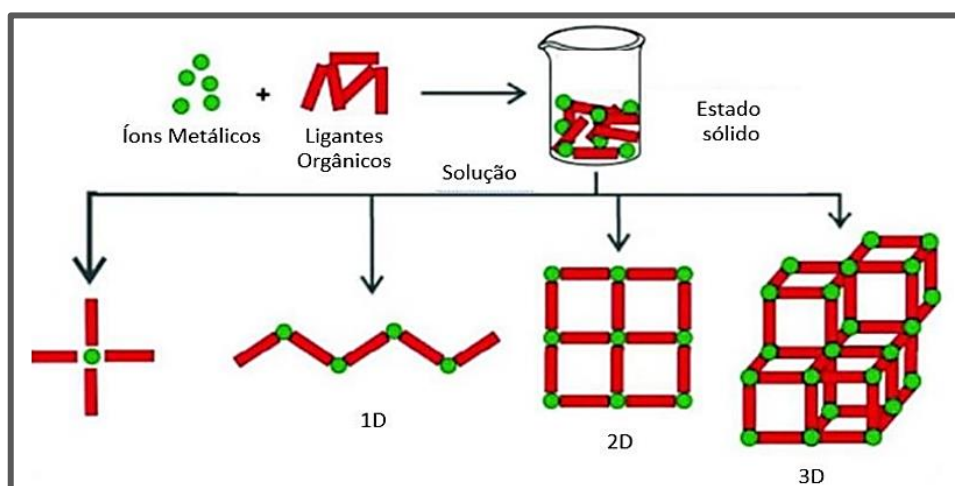


Fonte: Base de dados PubMed (2021).

## 1.2 Definição oficial de MOFs

Segundo a IUPAC, MOFs (*Metal-Organic Frameworks*) são definidos como polímeros de coordenação (sistemas infinitos formados pela repetição da unidade assimétrica) que possuem estrutura aberta contendo poros potencialmente vazios. Esses materiais são constituídos por ligantes orgânicos multitópicos coordenados a cátions ou clusters metálicos, formando assim, uma rede que se estende em duas ou três dimensões (ver Figura 2)<sup>14,15</sup>.

**Figura 2.** Ilustração dos blocos de construção e algumas topologias de MOFs (apenas os sistemas 2D e 3D na figura).

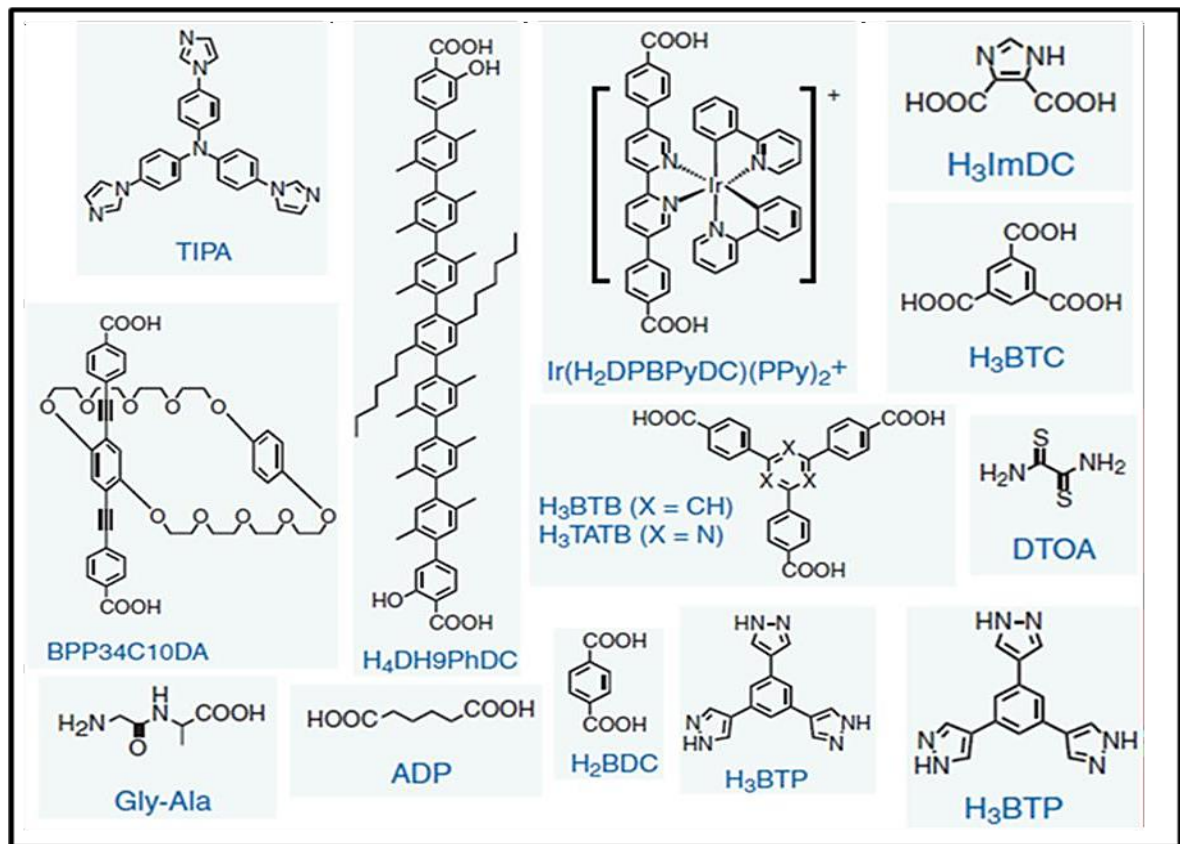


Fonte: Mendes et al.<sup>15</sup>

Diversas combinações entre os clusters metálicos e os ligantes proporcionam estruturas cristalinas bem definidas e oferecem um número quase infinito de combinações<sup>16</sup>. Os íons

metálicos de transição são muitas vezes utilizados como conectores versáteis, uma vez que dependendo do metal e do seu estado de oxidação, os números de coordenação podem variar de 2 a 12, assim como as geometrias de coordenação podendo ser tetraédrica, quadrado-planar, octaédrica, dentre outras. Da mesma forma, o ligante orgânico escolhido também permite uma ampla variedade de sítios de coordenação<sup>17</sup> e com diferentes direcionalidades como mostrado na Figura 3).

**Figura 3.** Exemplos de ligantes utilizados na síntese de MOFs.



Fonte: Furukawa et al<sup>17</sup>.

### 1.3 Classificação das MOFs segundo o conceito de hóspede-hospedeiro

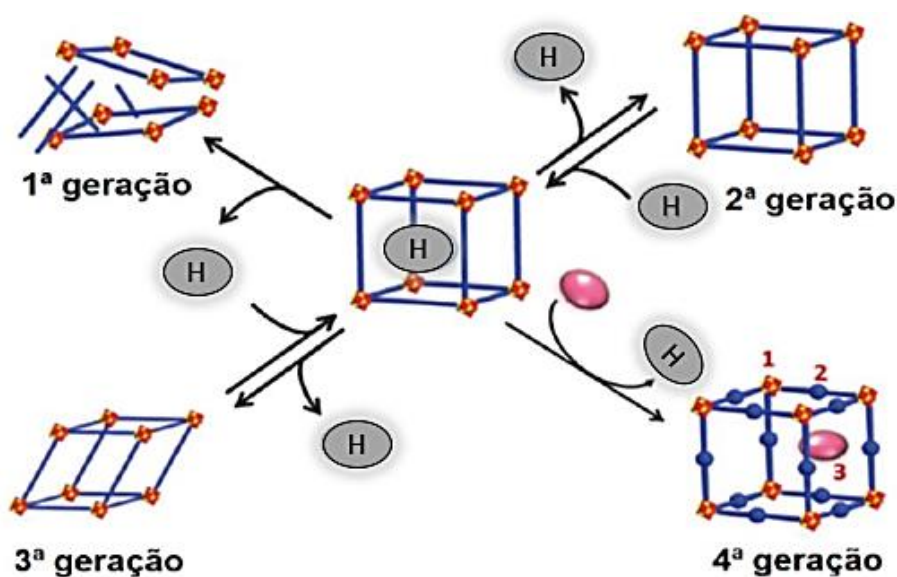
Como mostrado na Figura 4, as MOFs de primeira geração englobam compostos nos quais os íons de metais de transição funcionam como nós (vértices) que são conectados por ligantes com mais de um sítio de coordenação disponível, formando uma rede de coordenação porosa tridimensional<sup>18,19</sup>. Porém, essas redes de primeira geração não apresentam porosidade permanente, pois após a remoção de moléculas hóspedes (em geral, moléculas de solvente), ocorre o colapso da estrutura<sup>19</sup>.

No início da década de 2000, Yaghi e colaboradores<sup>20,21</sup> propuseram uma abordagem conhecida como *Química Reticular*, com base nos trabalhos de Wells da década de 1950, que resultou em MOFs de segunda geração nas quais os vértices da estrutura são compostos agora por clusters de íons metálicos contendo espaçadores multidentados, conhecidos como *Secondary Building Units* (SBUs) ou unidades de construção secundária. As estruturas das MOFs de segunda geração possuem mais rigidez e estabilidade estrutural, quando comparado com as MOFs de primeira geração, haja visto que mesmo com a saída de moléculas hóspedes mantem-se a integridade das redes de coordenação<sup>21,22</sup>.

Nas MOFs de terceira geração, conhecidas como MOFs dinâmicas ou flexíveis, são considerados blocos de construção maiores e de alta simetria chamados de *Metal-Organic Polyhedra* (MOPs), são redes cristalinas que possuem flexibilidade estrutural, de modo que ângulos e distâncias de ligação são reversivelmente alterados pela entrada das moléculas hóspede (ou em resposta à estímulos externos), porém mantendo a topologia, a fase e a porosidade do material<sup>23</sup>.

Por sua vez, as MOFs de quarta geração são estruturas que podem sofrer uma modificação química pós-sintética, sem alteração da topologia da rede, tendo como intuito o reconhecimento molecular específico de uma molécula de interesse. Sendo assim, após esse reconhecimento, a molécula de interesse se encontra presente na estrutura da MOF.

**Figura 4.** Classificação das MOFs com relação a interação hóspede (H) - hospedeiro (MOF).



Fonte: Liu et al<sup>19</sup>.

#### 1.4 Metodologias para preparação, influência de parâmetros reacionais e processos de ativação de MOFs

No que diz respeito à síntese de MOFs, muitos parâmetros experimentais exercem grande influência como solvente, pH, razão molar metal:ligante, tempo de reação, temperaturas de aquecimento e de arrefecimento (no caso de sínteses hidrotérmicas), natureza do precursor metálico, uso de moduladores de coordenação, entre outros. Porém, a formação desses materiais consiste em um processo de automontagem a partir das espécies presentes no meio reacional para a formação do produto mais termodinamicamente favorável. E sendo assim, a estrutura preferencial da MOF obtida com sucesso ou não dependerá então de um conjunto de fatores que vão desde a escolha dos precursores metálicos e natureza do ligante até as condições experimentais utilizadas na síntese (solvente, temperatura etc.).

Com relação às rotas sintéticas utilizadas para a obtenção desses materiais, podem ser classificadas em convencionais e não convencionais. Os métodos convencionais envolvem desde a simples mistura em solução do sal metálico e do ligante, passando por reações envolvendo difusão dos reagentes, até a síntese hidrotérmica/solvotérmica<sup>24</sup>. As sínteses solvotérmicas consistem colocar a mistura reacional em um reator (geralmente de aço revestido internamente com Teflon), que é aquecido a temperaturas superiores ao ponto de ebulição do solvente; desta maneira, a síntese é levada a condições de pressão adequadas, podendo ser com ou sem agitação. Variações nas rampas de aquecimento ou arrefecimento promovem o crescimento dos cristais. O tempo de preparação das MOFs por este método é longo, podendo variar de algumas horas até vários dias. A grande vantagem desse método se dá pela possibilidade de formação, nessas condições, de monocristais de tamanho ( $> 100 \mu\text{m}$ ) e qualidade adequados para análise estrutural via difração de raios-X de monocristal<sup>25</sup>. Por outro lado, os métodos não convencionais como as sínteses hidrotérmica assistida por micro-ondas, mecanoquímica e sonoquímica são métodos alternativos que visam uma maior compatibilidade do ponto de vista ambiental, pois diminui consideravelmente o uso de solvente e os tempos de reação, levando conseqüentemente à produção de cristais bem pequenos<sup>26,27</sup>. As reações assistidas por micro-ondas têm sido usadas com o intuito de produzir rapidamente (em minutos) o material microporoso desejado (MOFs em geral apresentam diâmetros de poro até 2 nm) sob condições hidrotermais, proporcionando uma cristalização rápida e uma nucleação uniforme, auxiliando na pureza de fase. A reação ocorre pela oscilação de um campo elétrico acoplado ao momento dipolar permanente das moléculas no meio reacional induzindo rotações moleculares, resultando em um rápido aquecimento da fase líquida.<sup>27</sup> É caracterizado pela simplicidade,

eficácia no aquecimento e pouca produção de produtos secundários. Reações mecanoquímicas, por sua vez, vêm sendo usadas desde 2006 para a síntese de MOFs e envolve a utilização de energia mecânica para promover a reação. É uma técnica de estado sólido, sem utilização de solventes. A reação ocorre em temperatura ambiente, em geral é rápida (minutos) e por ser praticamente isenta de solventes, torna-a um método classificado como ambientalmente compatível<sup>28</sup>.

Por fim, a etapa final da síntese das MOFs é chamada “ativação”, que consiste na remoção de moléculas hóspedes dos poros da matriz. Os solventes utilizados durante a síntese, ou mesmo moléculas de ligante em excesso, geralmente permanecem nos poros dos materiais e através do processo de ativação são removidos sem comprometer a integridade da estrutura<sup>29</sup>. Dentre os métodos de ativação, existem dois que são os mais usuais, um deles é a ativação convencional, que consiste na remoção das moléculas hóspedes pela combinação de temperatura e pressão reduzida. Apesar de existir alguns exemplos bem-sucedidos que utilizam esse tipo de ativação, a maioria das MOFs apresenta perda da cristalinidade após o tratamento<sup>30</sup>. Desta maneira, estratégias de ativação alternativas foram desenvolvidas de modo a se obter MOFs com poros disponíveis e uma delas consiste na troca do solvente usado na síntese (em geral dimetilformamida ou mesmo água) por um solvente de ponto de ebulição mais baixo (metanol ou diclorometano, por exemplo) seguido da secagem a temperatura ambiente em dessecador a vácuo. Este é um processo que vem sendo utilizado porque a estrutura pode ser mantida e após a ativação é obtido um sólido poroso com área superficial muito maior<sup>31</sup>.

### **1.5 Técnicas de caracterização de MOFs**

As técnicas para caracterização das MOFs em geral envolvem os mesmos métodos usados para o estudo de materiais sólidos, como espectroscopia vibracional no infravermelho (IV), difração de raios-X, microscopia eletrônica de varredura (MEV), microscopia eletrônica de transmissão (TEM), medidas de adsorção-dessorção de nitrogênio, análise termogravimétrica (TG e DTA), análise elementar e medidas de potencial zeta<sup>32</sup>.

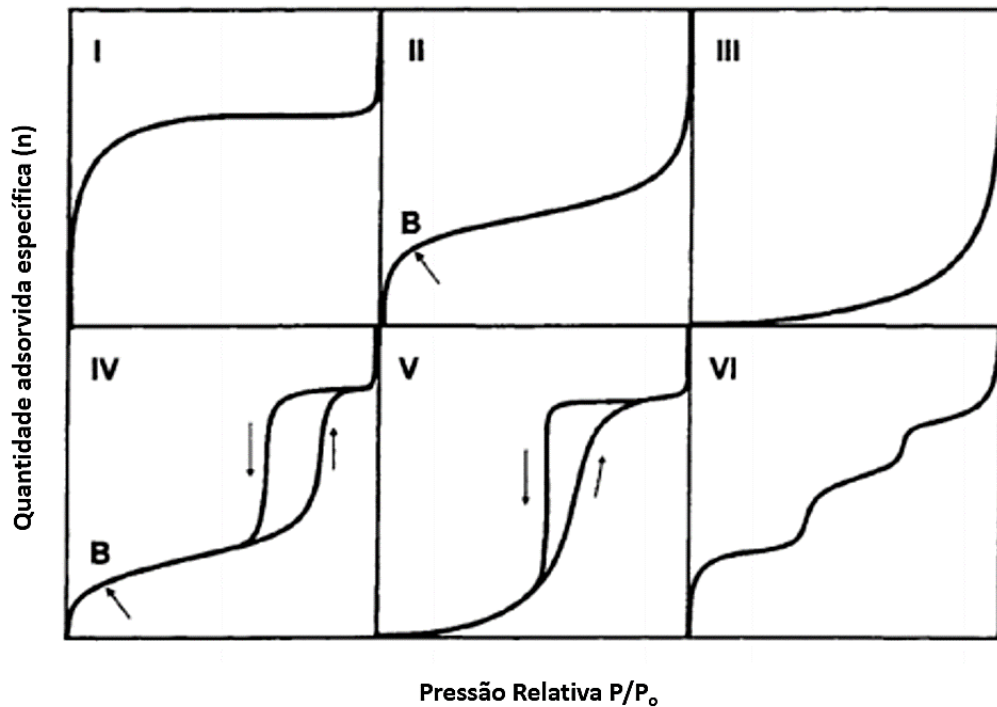
A espectroscopia vibracional no infravermelho (IV) permite avaliar as frequências vibracionais específicas das ligações presentes no material analisado, e desta maneira é possível identificar a formação das ligações entre o íon metálico e o ligante orgânico polidentado. A estrutura cristalina da MOF é analisada através da difração de raios-X, podendo ser do pó ou do monocristal. As informações sobre tamanho e morfologia das partículas e a possível presença de defeitos pode ser obtida através das microscopias eletrônicas de varredura e de



transmissão (MEV/TEM). A estabilidade térmica é uma característica importante para as MOFs, e para esse monitoramento é indicado, por exemplo, o uso da análise termogravimétrica (TG/DTA). O estudo da decomposição térmica pode ainda auxiliar na quantificação de moléculas hóspedes eventualmente presentes na matriz hospedeira. Os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio são determinados pela análise elementar<sup>33</sup> visando estabelecer a composição estequiométrica do composto. Por outro lado, a medida de potencial zeta consiste na diferença entre o potencial elétrico na superfície de cisalhamento da partícula e o potencial elétrico da solução, que pode ser determinado pela avaliação da velocidade da espécie carregada que se move em direção ao eletrodo, na presença de um campo elétrico externo<sup>34</sup>. A medida de potencial zeta fornece dados sobre a estabilidade das nanopartículas (NP), pois através do estado eletrônico da superfície das NP é possível determinar a instabilidade resultante de espécies não carregadas, ou carregadas de maneira fraca<sup>35</sup>. Dessa forma, a partir da soma das forças de repulsão e de atração entre cada nanopartícula há como determinar a estabilidade ou instabilidade (que leva à agregação, floculação ou coagulação) da suspensão coloidal. De forma geral, valores de potencial zeta inferiores à -30 mV ou superiores à +30 mV estão relacionados à alta estabilidade, enquanto as regiões intermediárias a esses valores indicam condições instáveis, pois a presença de forças repulsivas dominantes é importante para manter sistemas monodispersos<sup>34</sup>.

A adsorção de gás é outra ferramenta importante para a caracterização de sólidos porosos, e essa análise é realizada através de medidas de adsorção e dessorção de nitrogênio (ou argônio). A IUPAC (2015) classifica as curvas isotérmicas<sup>36</sup> obtidas em seis tipos (I – VI), conforme ilustrado na Figura 5, algumas das quais associadas a materiais micro-, meso- ou macroporos. A isoterma de adsorção de tipo I ocorre em substratos microporosos, as de tipo II e III ocorrem em substratos macroporosos que apresentam afinidades fortes e fracas com o adsorbato, respectivamente. As isotermas dos tipos IV e V ocorrem em substratos mesoporos com afinidade forte e fraca com o adsorbato, respectivamente. A isoterma do tipo VI ocorre em substrato não poroso de superfície quase uniforme formando multicamadas. As isotermas podem apresentar adsorção diferente da dessorção o que é demonstrado por uma histerese na curva<sup>36</sup>. Através do modelo matemático de BET (*Multimolecular Adsorption Theory*), é possível determinar o tamanho dos poros dos materiais através das áreas específicas e volume dos poros também. Os poros que apresentam o tamanho entre 0 e 2 nm são classificados como microporos, os que estão entre 2 e 50 nm são mesoporos, os que apresentam tamanho entre 50 e 7500 nm são macroporos e os poros maiores que 7500 nm são megaporos<sup>37</sup>.

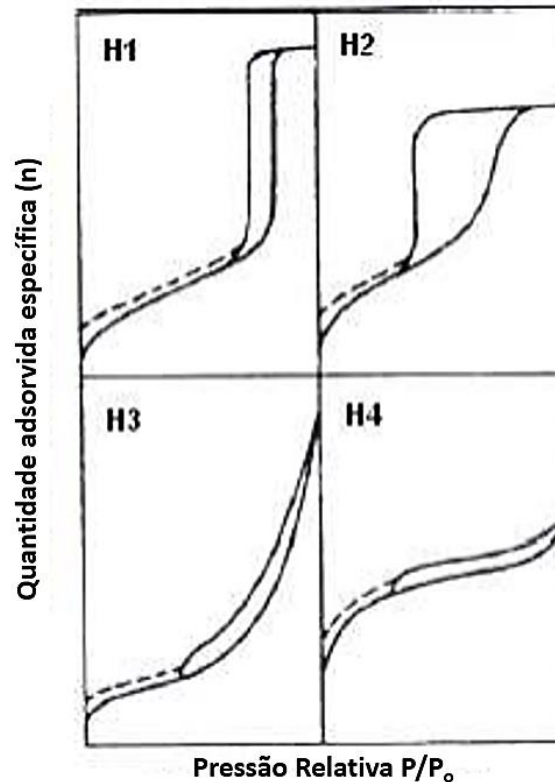
**Figura 5.** Classificação IUPAC das isotermas de adsorção.



Fonte: Thommes et al<sup>36</sup>.

O fenômeno da histerese de adsorção é explicado pela teoria da condensação capilar que está associado com a condensação capilar em mesoporos e aparece na faixa de adsorção em multicamadas<sup>38</sup>. A histerese significa que a curva de dessorção não condiz com a curva de adsorção. A adsorção em monocamada sobre a parede do poro em baixas pressões ocorre na área de adsorção da isoterma. A adsorção em multicamadas, e, eventualmente a condensação do adsorbato sucedem com o aumento da pressão. A geometria da interface é assumida ser diferente daquela da adsorção, durante a dessorção, porque a pressão  $P$  durante a evaporação do menisco, dada pela equação de Kelvin, é diferente da pressão de saturação de vapor,  $P_0$ . A classificação da IUPAC para isotermas de adsorção engloba quatro tipos de histerese, designados como H1, H2, H3 e H4. Estes tipos são ilustrados na Figura 6<sup>38</sup>.

**Figura 6.** Tipos de curvas de histerese.



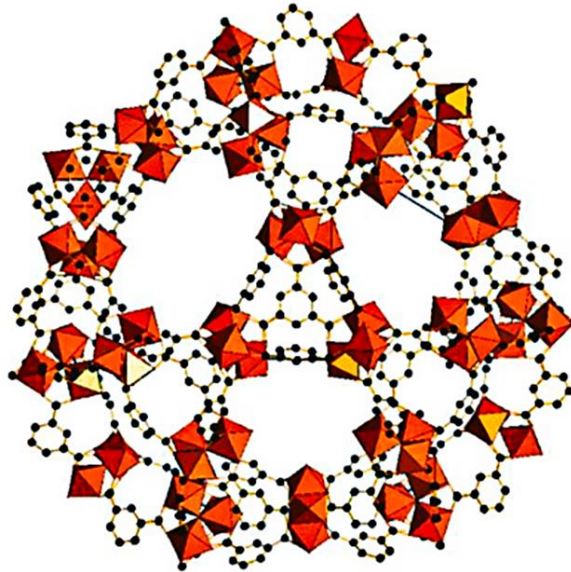
Fonte: Sing et al<sup>38</sup>.

Dois tipos diferentes de estrutura mesoporosa são característicos dos tipos H1 e H2. Enquanto o tipo H1 é representativo de um adsorvente com uma estreita distribuição de poros relativamente uniforme, o tipo H2 está associado com uma estrutura mais complexa, na qual a distribuição do tamanho de poro e a forma não estão bem definidas. Os tipos H3 e H4 não exibem qualquer adsorção limitante em altas pressões relativas<sup>38</sup>.

### 1.6 MIL -100(Fe)

Feréy e colaboradores<sup>39</sup> sintetizaram pela primeira vez um carboxilato de cromo (III), pertencente à família de MOFs que receberam a sigla **MIL** (**MIL**: *Materials of the Institut Lavoisier*). Devido à presença de ligantes orgânicos, a **MIL** pode interagir com outras unidades metálicas trivalentes, como Fe, Sc, Al e V. Além disso, nos últimos anos, a **MIL** mais amplamente estudada tem sido o carboxilato de ferro mesoporoso **MIL-100(Fe)**, sendo sua fórmula molecular  $[\text{Fe}_3\text{O}(\text{H}_2\text{O})_2\text{OH}(\text{BTC})_2]$  (BTC = 1,3,5-benzenotricarboxilato), como pode ser visualizado na análise da Figura 7<sup>39-43</sup>.

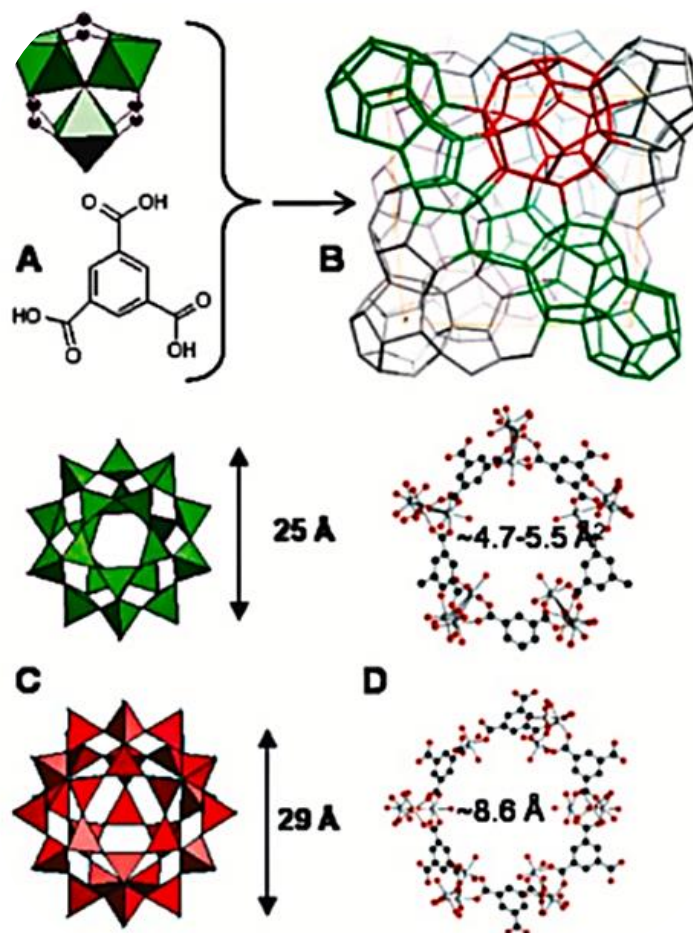
**Figura 7.** Estrutura da célula unitária da **MIL-100(Fe)**: átomos de carbono (preto), SBU de ferro (laranja) e átomos de oxigênio (vermelho).



Fonte: Mahugo et al<sup>43</sup>.

A **MIL-100(Fe)** é hidrotérmicamente estável, biodegradável e de baixa citotoxicidade. Por essa razão, têm sido usada para aplicações biomédicas<sup>44</sup> como em sistemas para liberação de fármacos devido a sua alta área de superfície específica (BET) ( $\sim 2.000 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ ), volume de poro ( $\sim 1,2 \text{ cm}^3\text{g}^{-1}$ ) e estabilidade em um ambiente biológico. Esse material (ver Figura 8) se organiza em gaiolas menores ( $25 \text{ \AA}$ ) que são acessíveis através de janelas microporosas pentagonais ( $5,6 \text{ \AA}$ ) e gaiolas maiores ( $29 \text{ \AA}$ ) que também são delimitadas por aberturas hexagonais ( $8,6 \text{ \AA}$ )<sup>45-47</sup>.

**Figura 8.** Estrutura da **MIL-100(Fe)**. (A) Um trímtero de octaedro dos íons de ferro (III) e o ligante ácido trimésico ( $H_3BTC$ ); (B) Uma ilustração esquemática da **MIL-100(Fe)**; (C) Ambos os tipos de gaiolas em modo poliédrico; (D) Janelas pentagonais e hexagonais (átomos de carbonos (preto), átomos de oxigênio (vermelho) e íons ferro (III) (cinza)).

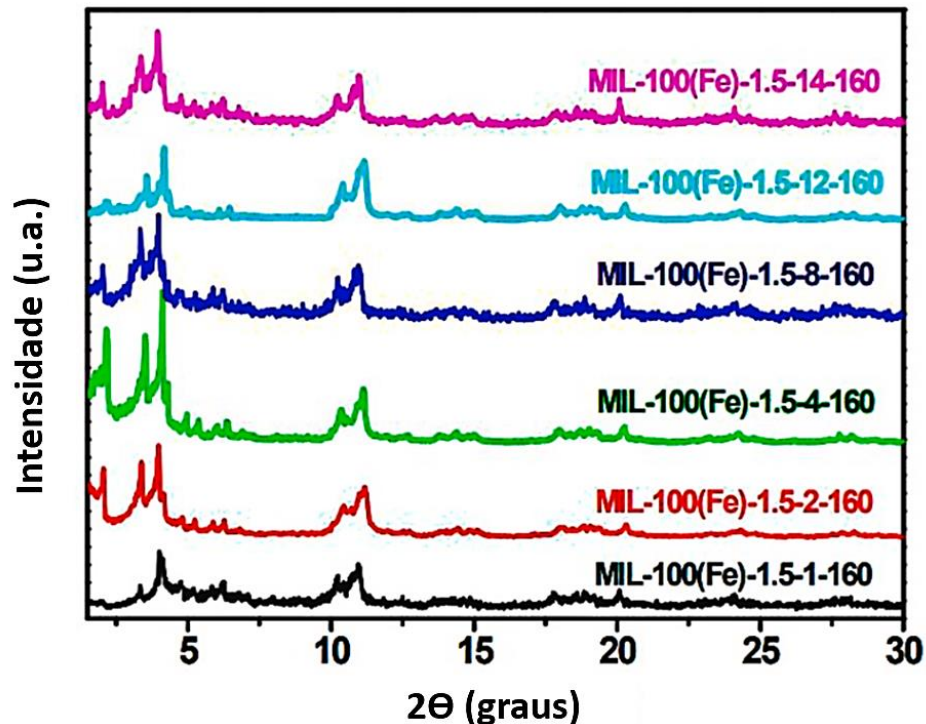


Fonte: Horcajada et al<sup>47</sup>.

O estudo térmico da **MIL-100(Fe)** mostrou que a maior perda de massa ocorre na faixa de 320 - 410 °C devido a decomposição do ligante  $H_3BTC$ . Quando a temperatura ultrapassa 410 °C, a estrutura entra em colapso e se decompõe, formando  $Fe_2O_3$  como resíduo. Portanto, a temperatura ( $T_{onset}$ ) usado como um indicador da estabilidade térmica da **MIL-100(Fe)** é de aproximadamente 320 °C.

Do ponto de vista da estabilidade química, esse material é bastante estável, permanecendo intacto mesmo depois de ser exposto a água fervente por semanas<sup>48,49</sup>. Os padrões de difração de raios-X da **MIL-100(Fe)** conforme ilustrado na Figura 9, comprovam que a estabilidade do material permanece estável mesmo em condições mais severas frente a diferentes tempos de cristalização e sob a temperatura de 160 °C<sup>50</sup>.

**Figura 9.** Padrões de DRX da MIL-100(Fe) analisados em diferentes tempos de cristalização sob a temperatura de 160°C.



Fonte: Han et al<sup>50</sup>.

Para atender as exigências das aplicações biomédicas, a MIL-100(Fe) também foi avaliada frente sua toxicidade, pois esse conceito desempenha um papel fundamental em termos de biocompatibilidade, biodistribuição e biodegradabilidade. A vantagem de analisar a toxicidade *in vitro* e *in vivo* é entender como os mecanismos envolvidos podem ser influenciados pelo tamanho de partícula, natureza dos ligantes, presença de grupos funcionalizados, tipo de solvente no qual a MOF foi sintetizada e solubilidade de seus componentes no meio testado. De acordo com alguns artigos, a MIL-100(Fe) apresentou uma baixa citotoxicidade ( $IC_{50}$ ) em alguns tipos de células como: câncer de pulmão (Calu-3), câncer de fígado (HepG2) (concentração <0,064 mg/mL) e câncer de mama (MCF-7) (concentração <1,2 mg/mL). Esses resultados podem estar relacionados à redução do ferro na superfície interna e externa da MIL-100(Fe), gerando radicais hidroxilas ou outras espécies reativas (Haber-Weiss e a reação de Fenton) dentro da célula<sup>51,52</sup>.

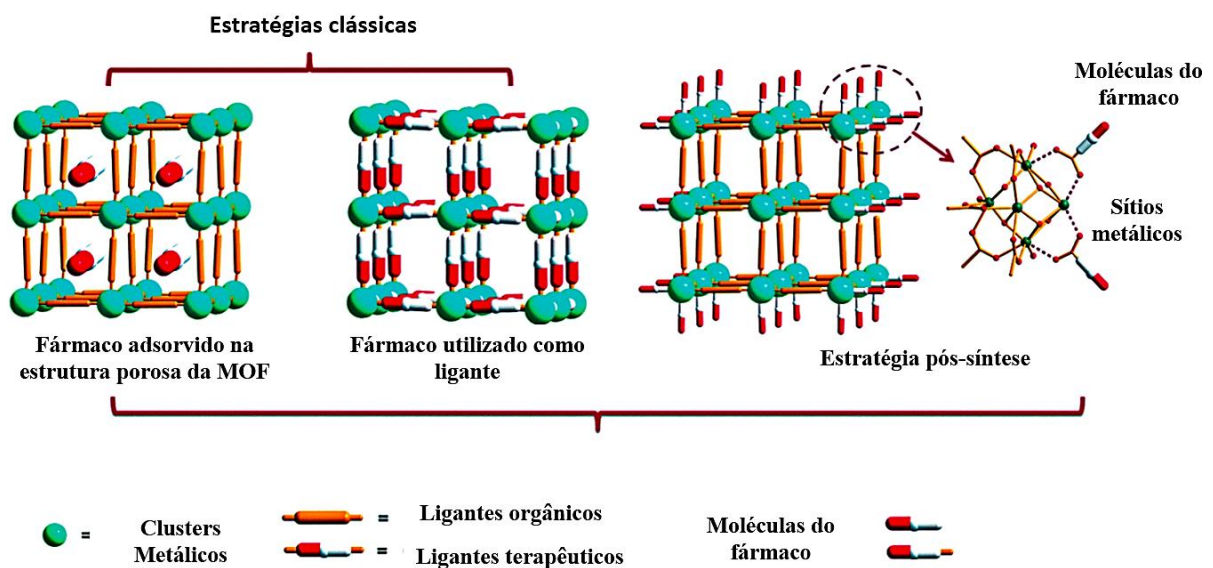
### 1.7 MOFs como sistemas de liberação de fármacos

No que se refere ao uso de MOFs em *drug delivery*, existem três estratégias diferentes<sup>53,54</sup>, que estão esquematizadas na Figura 10. A primeira delas consiste em incorporar o fármaco nas



cavidades da matriz, através de interações covalentes ou forças intramoleculares. A segunda estratégia está relacionada com a montagem da estrutura da MOF usando moléculas terapêuticas como ligantes (por meio, portanto, de ligações de coordenação com os clusters metálicos). Já a terceira abordagem, trata-se de um processo de pós-funcionalização que envolve primeiro a síntese e a ativação da MOF com posterior introdução das moléculas do fármaco, que ficam então localizadas na superfície externa do material conectadas pelos sítios de metal insaturados (*open metal sites*) ou sítios com defeitos.

**Figura 10.** Três diferentes abordagens para o uso de MOFs como sistemas de liberação de fármacos.



Fonte: Wang et al<sup>53</sup>.

Os estudos mais recentes a respeito do encapsulamento de fármacos na **MIL-100(Fe)** envolvem ou o método de impregnação ou uma técnica de alta pressão<sup>46,55</sup>. No método de impregnação, vários parâmetros (concentração do fármaco, escolha do solvente, temperatura da solução do fármaco, agitação, equilíbrio hidrofóbico / hidrofílico, etc.) devem ser avaliados para garantir a eficiência do encapsulamento do fármaco na matriz porosa. De acordo com estudos realizados por Horcajada et al.<sup>55</sup>, o tempo de contato, a natureza do solvente e a razão fármaco/MOF podem alterar a quantidade de fármaco absorvida. A avaliação prévia da superfície interna dos poros e a solubilidade máxima do fármaco no solvente é também extremamente importante para obter melhores resultados de eficiência de encapsulação<sup>55</sup>.

A adsorção de fármacos na matriz hidrofílica da **MIL-100(Fe)** depende das dimensões moleculares do fármaco escolhido, pois existe uma interação  $\pi$ - $\pi$  não covalente com as partes hidrofóbica (ligante) e hidrofílica (metal) nos poros. A maior gaiola na estrutura da **MIL-**

**100(Fe)**, na qual ocorre preferencialmente o processo de adsorção do fármaco, pode ser grande o suficiente para permitir a interação com os poros hidrofóbico (ligante) e hidrofílico (clusters metálicos) independentemente da natureza do fármaco. Esses resultados estão de acordo com a capacidade excepcional desta MOF de adsorver moléculas com polaridades muito diferentes<sup>56-58</sup>.

Cunha et al. relataram um estudo teórico-experimental abordando as forças motoras que governam o encapsulamento da cafeína na **MIL-100(Fe)**, comprovando a hipótese do tamanho dos poros. Ao estimar a acessibilidade total das gaiolas grandes e pequenas, eles mostraram que a carga teórica (65,8% em massa) é muito maior do que a experimental (49,5%). Assumindo que as janelas pentagonais ( $\sim 4,7 \times 5,5 \text{ \AA}$ ) são inacessíveis à cafeína ( $\sim 7,6 \times 6,1 \text{ \AA}$ ) ocorre, portanto, uma adsorção seletiva para as janelas hexagonais ( $\sim 8,2 \times 4,1 \text{ \AA}$ ). Sendo assim, os autores descobriram que o valor de encapsulamento simulado, considerando apenas a acessibilidade das gaiolas grandes, resultou em 46,4% em peso, revelando uma carga máxima de 1,10 g de cafeína por grama de **MIL-100(Fe)**<sup>59</sup>.

Além disso, os solventes mais comuns para esse tipo de método são acetona, acetonitrila, clorofórmio, diclorometano, água e etanol. No entanto, esses solventes podem ser encapsulados nos poros e podem causar vários efeitos de curto e longo prazo na saúde humana e no meio ambiente. A seleção do solvente depende da polaridade e da solubilidade do fármaco e do tempo de contato com a **MIL-100(Fe)**. Por este motivo, a eficiência de encapsulamento para cada fármaco é diferente. Por exemplo, fármacos hidrofílicos como ureia, benzofenona-4 e cidofovir resultaram em porcentagens de encapsulação de 2, 23 e 46% e porcentagens em massa de 69, 15 e 16%, respectivamente. Fármacos hidrofóbicos como ibuprofeno, benzofenona-3, docetaxel e doxorrubicina (DOX) apresentaram percentuais de encapsulação de 11, 74, 10 e 88% e porcentagens em massa de 33, 1,5, 16,6 e 23,4%, respectivamente. Finalmente, os fármacos anfifílicos como trifosfato de lamivudina (3 TC-Tp) e bussulfano resultaram em porcentagens em massa de 19 e 25,5%, respectivamente<sup>45,52,60-62</sup>.

É importante observar que a estrutura da **MIL-100(Fe)** inclui a presença de sítios coordenativamente insaturados (CUS ou *open metal sites*) que atuam como um forte sítio de ligação para moléculas hóspedes, facilitando a entrada do fármaco na matriz porosa na ausência de um solvente, uma vez que não haverá competição entre as moléculas do fármaco e os solventes polares excedentes da síntese nos sítios de ativa ligação. Este fator frequentemente resulta em uma baixa capacidade de carga de fármaco quando o método de impregnação é aplicado, pois trata-se de um processo de difusão lenta<sup>59,63</sup>.



Matsuyama e colaboradores<sup>46</sup> utilizaram o método de alta pressão, que consiste em colocar a MOF seca e o fármaco no solvente hexano em uma célula de alta pressão (100 cm<sup>3</sup>). Esta solução é bombeada com CO<sub>2</sub> para a célula de alta pressão através de um pré-aquecedor a uma pressão de 20 MPa e uma temperatura de 60 °C. A célula é então colocada em um banho de ar e a temperatura do sistema é mantida a essa mesma temperatura. A mistura é agitada com um agitador magnético durante 6 horas. O vaso é então despressurizado lentamente à pressão atmosférica e as amostras são extraídas. Após incorporação do fármaco, o hexano remanescente é removido a 80 °C sob pressão reduzida. O tempo de incorporação (em geral, entre 6 e 48 horas) e a solubilidade do fármaco são dois fatores importantes que determinam a eficiência do encapsulamento por esse método. O encapsulamento de ibuprofeno usando apenas hexano por 6 h mostrou ter uma eficiência de carregamento de 8,9%. Em contraste, usando hexano e o dióxido de carbono supercrítico (scCO<sub>2</sub>) o método assistido rendeu uma eficiência bem maior (43,4%), mostrando que esse método auxiliado por scCO<sub>2</sub> pode incorporar moléculas complexas nos poros da **MIL-100(Fe)**<sup>46</sup>.

## 1.8 Agentes Antimicrobianos

Os antimicrobianos são substâncias que podem causar a morte (bactericidas) ou inibir o crescimento (bacteriostáticos) de microrganismos patógenos. Quando os antimicrobianos são produzidos por espécies de microrganismos, estes são designados como antibióticos e quando são produzidos de forma sintética, denominam-se quimioterápicos<sup>64</sup>. O uso de antibióticos foi revolucionário no tratamento das infecções bacterianas e crucial para a redução da mortalidade<sup>65</sup>. Porém, seu uso indiscriminado, tanto em humanos quanto na medicina veterinária, pode ter cooperado para o aumento da resistência antimicrobiana<sup>66,67</sup>. Segundo a Organização Mundial de Saúde, mudanças na população microbiana podem levar à evolução de novos microrganismos patogênicos e ao desenvolvimento de novos fatores de virulência em patógenos antigos, como o desenvolvimento da resistência a antimicrobianos ou mudanças na habilidade de sobrevivência em condições ambientais adversas<sup>68</sup>.

Desta maneira, a sociedade em geral tem sua saúde ameaçada por microrganismos oportunistas ou multirresistentes, uma vez que estes patógenos são responsáveis por causar inúmeras doenças e infecções no cotidiano. Por essa razão, a resistência microbiana é um fato muito importante a ser considerado com o intuito de desenvolver novos sistemas capazes de combater as infecções, uma vez que as bactérias podem gerar respostas adaptativas por meio

de mutações genéticas ou transferências horizontais de elementos de resistência de bactéria para bactéria<sup>69</sup>.

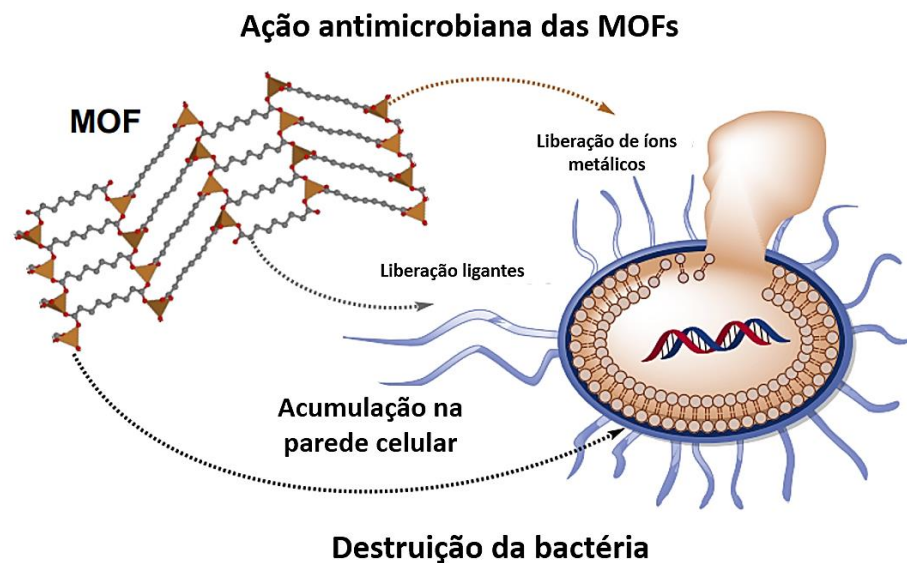
Em alguns estudos realizados no Brasil, constatou-se ocorrências de prevalência do *Streptococcus suis* tipo II em suínos na região de Botucatu-SP e foi comprovada a resistência antimicrobiana a gentamicina em 36 % dos animais tratados; da mesma forma, os autores mostraram grande percentual de resistência bacteriana para amostras contendo *Staphylococcus spp* (bactérias patogênicas que podem causar infecções cutâneas, infecções oportunistas e até mesmo septicemias fatais) isoladas de leite de vacas com mastite clínica e subclínica oriundas da região agreste de Pernambuco, concluindo que os isolados se apresentaram resistentes à penicilina e tetraciclina<sup>70,71</sup>. Também existem relatos que certos subgrupos de *Escherichia coli* apresentam fatores de virulência que os tornam hábeis de causar doenças intestinais e extraintestinais, como infecções no trato genitourinário, meningites e septicemias. No Brasil, a *Escherichia coli* produtora de toxina shiga (STEC) é uma bactéria patogênica envolvida em surtos de doenças transmitidas por alimentos. A positividade de STEC em bovinos pode variar de 1,4 a 71%. Embora a incidência de infecção em humanos por STEC no Brasil seja relativamente baixa, há uma alta prevalência nos rebanhos bovinos e ovinos<sup>72</sup>. Os agentes antimicrobianos utilizados nas diferentes fases do ciclo de produção das principais espécies animais produtoras de alimentos correspondem principalmente às famílias de betalactamas, tetraciclina, macrolídeos, aminoglicosídeos (AG) e sulfonamidas<sup>73,74</sup>.

Os agentes antimicrobianos são usados com três propósitos diferentes: (i) tratar enfermidades (terapêutico e metafilático), para as quais são usadas as mesmas classes de compostos de tratamento clínico nos humanos, (ii) prevenir enfermidades causadas pela presença de microrganismos patogênicos (profilático) cuja aplicação é questionada devido a seu possível envolvimento na seleção de bactérias resistentes e da promoção da disseminação de genes de resistência e (iii) melhorar a taxa de crescimento e/ou conversão alimentar<sup>75</sup>.

Em virtude desse cenário, o uso de MOFs como carregadores de antibióticos que já possuem um amplo espectro de desempenho e eficiência no campo biomédico, têm se tornado também boas candidatas para uso no campo da atividade antimicrobiana, devido à sua natureza cristalina, área superficial excepcionalmente elevada e à estrutura de poros regular, podendo então ser utilizadas como uma plataforma para liberação de agentes antibacterianos<sup>76</sup>. Além disso, as MOFs são capazes de superar os mecanismos de resistência dos antibióticos comerciais, gerando uma atividade antibacteriana eficaz, que depende principalmente do contato físico, dos íons metálicos, dos ligantes orgânicos, do estresse oxidativo, do efeito fototérmico e do efeito sinérgico<sup>77</sup>.

Por exemplo, o contato físico entre as MOFs e as bactérias através de forças de Van der Waals, interação eletrostática ou interações hidrofóbicas pode ocasionar a destruição da membrana da parede celular, a inativação de componentes celulares importantes e até mesmo a morte da bactéria. Recentemente, as MOFs e nanocompósitos híbridos baseados em MOFs foram comprovados como agentes antibacterianos por meio de contato direto ou efeito sinérgico, com uma redução logarítmica  $> 7$  das células vivas frente as bactérias *E. coli* e a *S. aureus*<sup>77</sup>. Outro mecanismo para a destruição da membrana celular é a liberação de íons metálicos ou dos ligantes orgânicos e até mesmo a combinação deles a partir da decomposição da MOF (ver Figura 11). Os íons metálicos liberados podem penetrar na membrana celular e destruir os componentes celulares. Por exemplo, íons  $Ag^+$  podem danificar a integridade da membrana celular, desnaturar o ácido nucleico e destruir o transporte de elétrons, resultando na inativação da bactéria, enquanto que íons  $Co^{2+}$ , que interagem com os íons fosfato presentes na membrana fosfolipídica, levam ao estresse pró-oxidativo, gerando espécies reativas de oxigênio para danificar as bactérias<sup>76</sup>.

**Figura 11.** Proposição de mecanismo de ação de uma MOF sobre a parede celular bacteriana.



Fonte: Wyszogrodzka et al<sup>76</sup>.

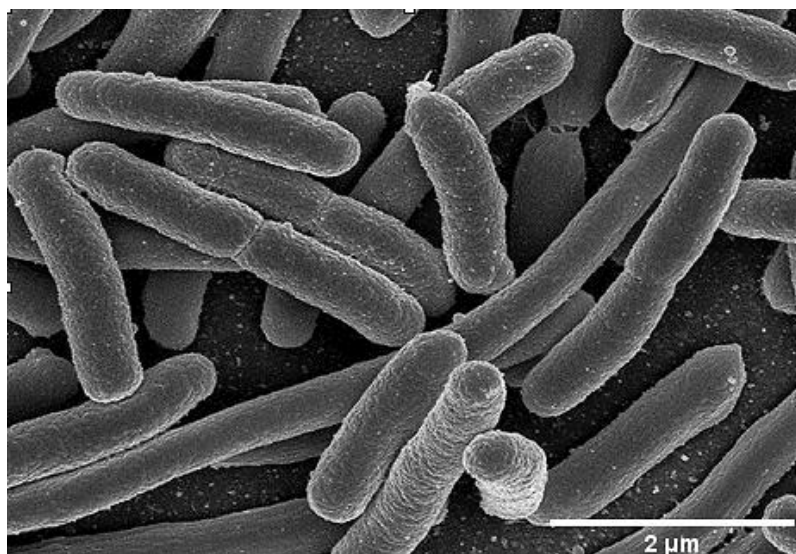
Alguns ligantes orgânicos também podem apresentar atividade antibacteriana. Restrepo e colaboradores desenvolveram uma MOF constituída de íons zinco(II) e hidrazinabenzato que exibiu atividade antibacteriana contra a *S. aureus* com um halo de inibição de  $14,6 \pm 31$  mm. Além disso, a liberação gradual do ligante conferiu ao material um prolongamento da ação antimicrobiana<sup>78</sup>.

Até onde sabemos, os artigos que relatam sobre o uso da **MIL-100(Fe)** como carregadores de agentes antibacterianos são limitados. Neste trabalho, selecionamos essa MOF, cujo precursor metálico é o cloreto de ferro (III) e o ligante é o ácido trimésico, por ser um material de baixa toxicidade, biocompatível e apresentar excelente estabilidade em água bem como propriedades hidrofílicas. Portanto, o uso dessa MOF contendo um fármaco, nesse caso a estreptomicina, pode fornecer uma alternativa às estratégias antibacterianas atuais e se tornar uma solução viável para o problema de resistência aos antibióticos.

### 1.9 *Escherichia coli*

A *Escherichia coli* é uma bactéria em forma de bastonete, com cerca de 0,5  $\mu\text{m}$  de diâmetro de base por 2,0  $\mu\text{m}$  de comprimento. É uma bactéria Gram-negativa comumente presente no intestino dos animais, inclusive do homem, e desempenha um efeito benéfico sobre o organismo, suprimindo a multiplicação de bactérias prejudiciais e sintetizando uma considerável quantidade de vitaminas. Porém, dentre as diversas cepas de *E. coli*, existe um grupo capaz de provocar doenças em seres humanos, que são coletivamente chamadas de *E. coli* patogênicas. Existem seis grupos conhecidos de *E. coli* capazes de gerar gastroenterites em humanos: as enteropatogênicas, as enterotoxigênicas, as enteroinvasivas, as enterohemorrágicas, as enteroagregativas e as difuso-aderentes<sup>79</sup>. A Figura 12 apresenta a imagem da *Escherichia coli*.

**Figura 12.** Imagem obtida por microscopia eletrônica de varredura da *E. coli*.

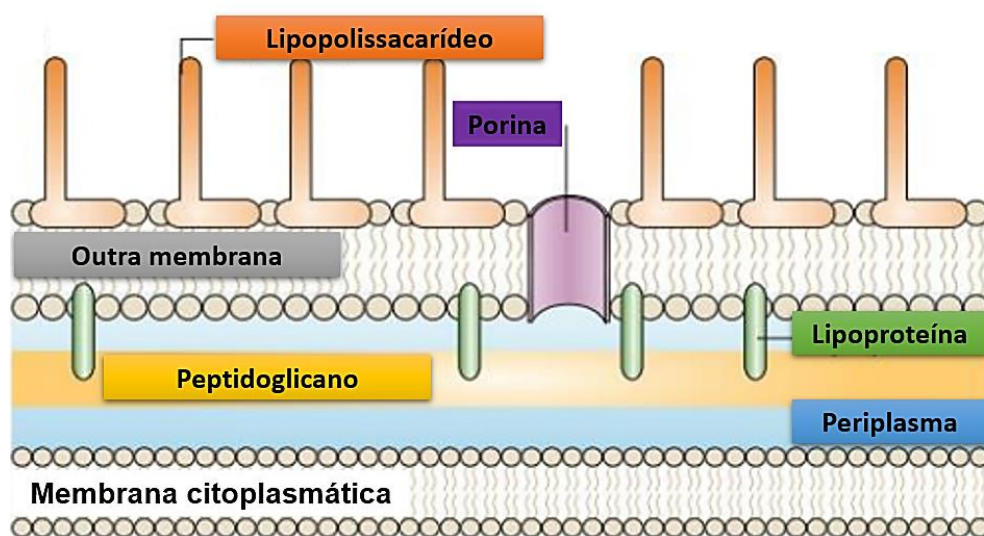


**Fonte:** Nuepe (Disponível em [http://www.nuepe.ufpr.br/blog/?attachment\\_id=1147](http://www.nuepe.ufpr.br/blog/?attachment_id=1147)).

Dentre as diversas classes de *E. coli* reconhecidas, está a cepa de *E. coli* O157:H7, que pertence ao grupo de EHEC ou produtora de verotoxina. A combinação de letras e números empregada na classificação da bactéria se refere aos marcadores específicos descobertos em sua superfície: O157 é referente ao antígeno somático e H7 é pertinente ao antígeno flagelar. Considera-se que a patogenicidade das cepas enterohemorrágicas de *E. coli* esteja associada à produção de diversas citotoxinas, coletivamente chamadas de verotoxinas ou “shiga” toxinas, similares à toxina produzida pela bactéria *Shigella dysenteriae* tipo I<sup>80</sup>.

A camada de contorno de bactérias Gram-negativas, como mostra a Figura 13, possui uma organização complexa. Contém uma fina camada de peptidoglicano e uma membrana externa que integra os lipopolissacarídeos. As lipoproteínas são responsáveis por ligarem a membrana externa à camada de peptidoglicano que está localizada entre o espaço periplasmático, formado entre a membrana externa e a membrana citoplasmática<sup>81</sup>. O peptidoglicano é formado de aminoácidos e hidratos de carbono de unidades repetidas, assim, antibióticos que possuem os grupos ácido carboxílico e amino em suas fórmulas estruturais podem interagir frente as bactérias Gram-negativas. Todavia, devido a menor espessura da camada de peptidoglicano (5-10 nm) acredita-se que essas bactérias podem ser atingidas com maior facilidade quando comparadas as bactérias Gram-positivas (ver a seguir) que apresentam uma camada de peptidoglicano maior (20-80 nm)<sup>82</sup>.

**Figura 13.** Camadas de contorno de bactérias Gram-negativas, adaptada do artigo “Bacterial cell shape”.



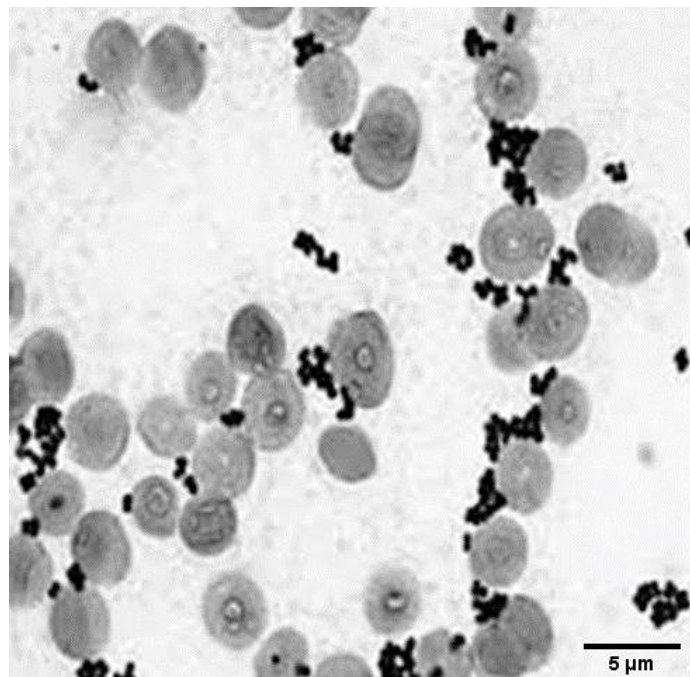
Fonte: Cabeen et al<sup>81</sup>.

Em geral, amostras de *E. coli* são sensíveis a gentamicina, amicacina, trimetoprim, sulfazotrim (sulfametoxazol + trimeto-prim) e ceftiofur e resistentes a tetraciclina, estreptomicina (antibiótico, escolhido neste trabalho), sulfonamidas, ampicilina e canamicina<sup>79</sup>. As cepas de *E. coli* demonstram grande capacidade de aquisição de genes de resistência, seus estudos apontam proporção bastante significativa (de 40 a 90%) de cepas resistentes a ampicilina, estreptomicina, tetraciclina e sulfamidas, e proporção de 15 a 30% de cepas resistentes a cefalosporinas de primeira geração, neomicina, canamicina, cloranfenicol, nitrofurantoína e quinolonas. A discordância observada pode ser atribuída à grande variabilidade das cepas, ao crescente aumento da resistência antimicrobiana entre as enterobactérias e a parede celular das bactérias Gram-negativas que por consistir de lípidios, proteínas e lipopolissacarídeos, fornecem uma proteção eficaz contra biocidas<sup>79</sup>.

### 1.10 *Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus aureus* é uma bactéria associada a humanos e outros animais, é comensal, mas pode ser um patógeno oportunista e versátil, capaz de ocasionar várias doenças, dentre as principais: síndrome do choque tóxico, bacteremia, endocardites, infecções metastáticas e sepses<sup>83</sup>. A Figura 14 apresenta a imagem da *Staphylococcus aureus*.

**Figura 14.** Imagem obtida por microscopia eletrônica de varredura da *S. aureus*.

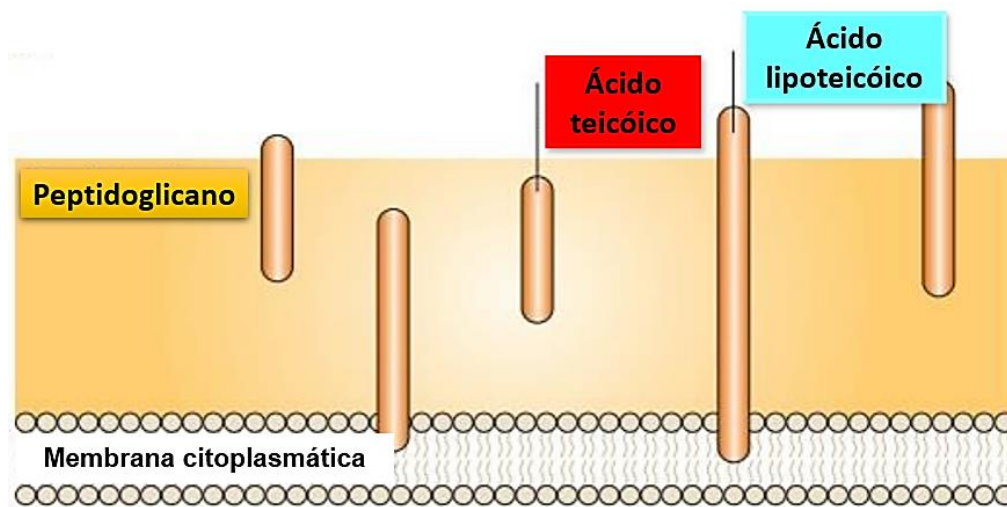


Fonte: Santos et al<sup>84</sup>.



São cocos da família *Staphylococcaceae* e são caracterizados principalmente por apresentarem parede de estrutura Gram-positiva, fermentação de manitol, produção das enzimas catalase e coagulase<sup>83</sup>. A Figura 15 mostra as camadas de contorno das bactérias Gram-positivas, que contêm uma espessa camada de peptidoglicano a qual fornece uma barreira física, protegendo a célula do ambiente além de ser responsável por fixar polímeros como ácido teicóico, lipoteicóico e proteínas de superfície<sup>81,85</sup>.

**Figura 15.** Camadas de contorno (ou modelo de parede celular) de bactérias Gram-positivas, adaptado.



Fonte: Cabeen et al<sup>81</sup>.

Em humanos, seu habitat primário é o trato respiratório superior, particularmente o epitélio que recobre as fossas nasais, como também pode ser encontrado em outros locais como o trato gastrointestinal. Cerca de 30% da população está continuamente colonizada por esta bactéria (20% colonização nasal) e cerca de 60% são carregadores intermitentes. É importante mencionar que a taxa de infecção aumenta consideravelmente em pacientes internados e profissionais de saúde<sup>86,87</sup>. De acordo com os últimos relatos na literatura, a *S. aureus* vêm “escapando” da ação dos antimicrobianos, devido a sua capacidade de sobrevivência e multiplicação em uma diversidade de ambientes. Em 1944, ocorreu a introdução da penicilina que ofereceu uma oportunidade de tratar infecções estafilocócicas severas. O mecanismo de ação da penicilina se deve à inibição de proteínas de ligação (PBPs-*Penicilin Binding Proteins*) da bactéria, que tem alta afinidade por antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, atuando nas etapas finais da formação da parede celular das bactérias (ligações cruzadas do peptidoglicano)<sup>88,89</sup>. No mesmo ano em que o sucesso clínico no tratamento com penicilina foi reportado, seria descrita também

uma enzima produzida pela *S. aureus*, a penicilinase, hoje denominada como  $\beta$ -lactamase, produto do gene blaZ, que apresenta atividade proteolítica, quebrando o anel  $\beta$ -lactâmico de antibióticos deste grupo<sup>88,89</sup>. A partir disto, na década de 1960, as penicilinas semissintéticas estáveis às  $\beta$ -lactamase, como a meticilina e oxacilina começaram a ser utilizadas no tratamento de infecções causadas por essas linhagens. No entanto em 1961, um ano após sua introdução, o primeiro caso de *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA-sigla mundialmente utilizada) seria detectada e a primeira falha clínica para o tratamento de *S. aureus* descrita<sup>86,88-90</sup>. No Brasil, em estudo multicêntrico, foi relatado que a *S. aureus* foi responsável por aproximadamente 20% das infecções hospitalares de corrente circulatória, o primeiro em causa de infecções de pele e tecido mole e o segundo mais frequente em casos de infecção do trato respiratório inferior. Drogas antimicrobianas tais como clindamicina, sulfametoxazol-trimetoprim, ciprofloxacina e gentamicina são ativas para menos de 10% das amostras MRSA<sup>91,92</sup>.

Dentro desse contexto de doenças infecciosas, destacamos a mastite bovina que compromete a saúde do úbere e constitui um grave problema em gado leiteiro com consequências econômicas consideráveis. Essa patologia, uma vez estabelecida no rebanho leiteiro, é muito difícil de erradicar<sup>93-95</sup>. A frequência de *S. aureus* como agente causador da mastite em explorações leiteiras brasileiras é elevada, variando entre 17 a 50%. A prevalência de infecção da glândula mamária com *S. aureus* pode ser reduzida por meio de práticas eficazes de gestão da saúde do úbere, que abrangem a implementação de programas de controle da mastite. Procedimentos de ordenha, correta escolha e uso de desinfetantes dos tetos pós-ordenha, biossegurança para prevenir a introdução de patógenos, segregação e descarte dos animais cronicamente infectados são aspectos relevantes desses programas<sup>94,96</sup>.

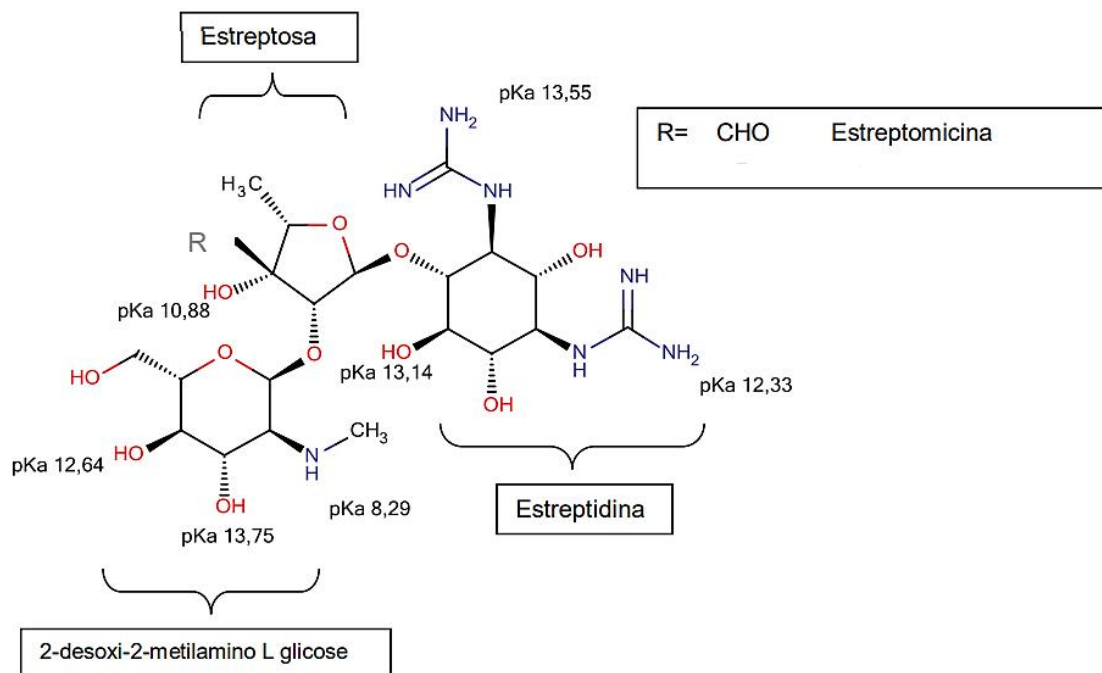
O sucesso depende ainda da identificação precoce de vacas infectadas por *S. aureus* e da rápida e adequada intervenção. Embora o conhecimento esteja disponível, o insucesso está associado a falhas na implementação do programa, não conformidade com suas estratégias, atitudes do produtor, falhas no treinamento de pessoal e baixo nível de encorajamento para a aplicação das medidas recomendadas<sup>94,97</sup>. Como consequência, há redução significativa no potencial produtivo da glândula mamária, levando à diminuição da produtividade do animal. Embora a pasteurização elimine as células de *S. aureus*, enterotoxinas termoestáveis geralmente conservam sua atividade biológica em leite e produtos lácteos, fato que pode causar intoxicações alimentares estafilocócicas no consumidor<sup>96</sup>.



### 1.11 Estreptomicina como modelo de antibiótico

A estreptomicina é um composto trissacarídeo, formado a partir da molécula de estreptidina (1,3-diguanido-2,4,5,6-tetraidroxicicloexano), a estreptosa e 2-desoxi-2-metilamino L glicose, conectado por ligações glicosídicas na configuração alfa<sup>98-100</sup>. A fórmula molecular da estreptomicina é  $C_{21}H_{39}N_7O_{12}$  e está representada na Figura 16.

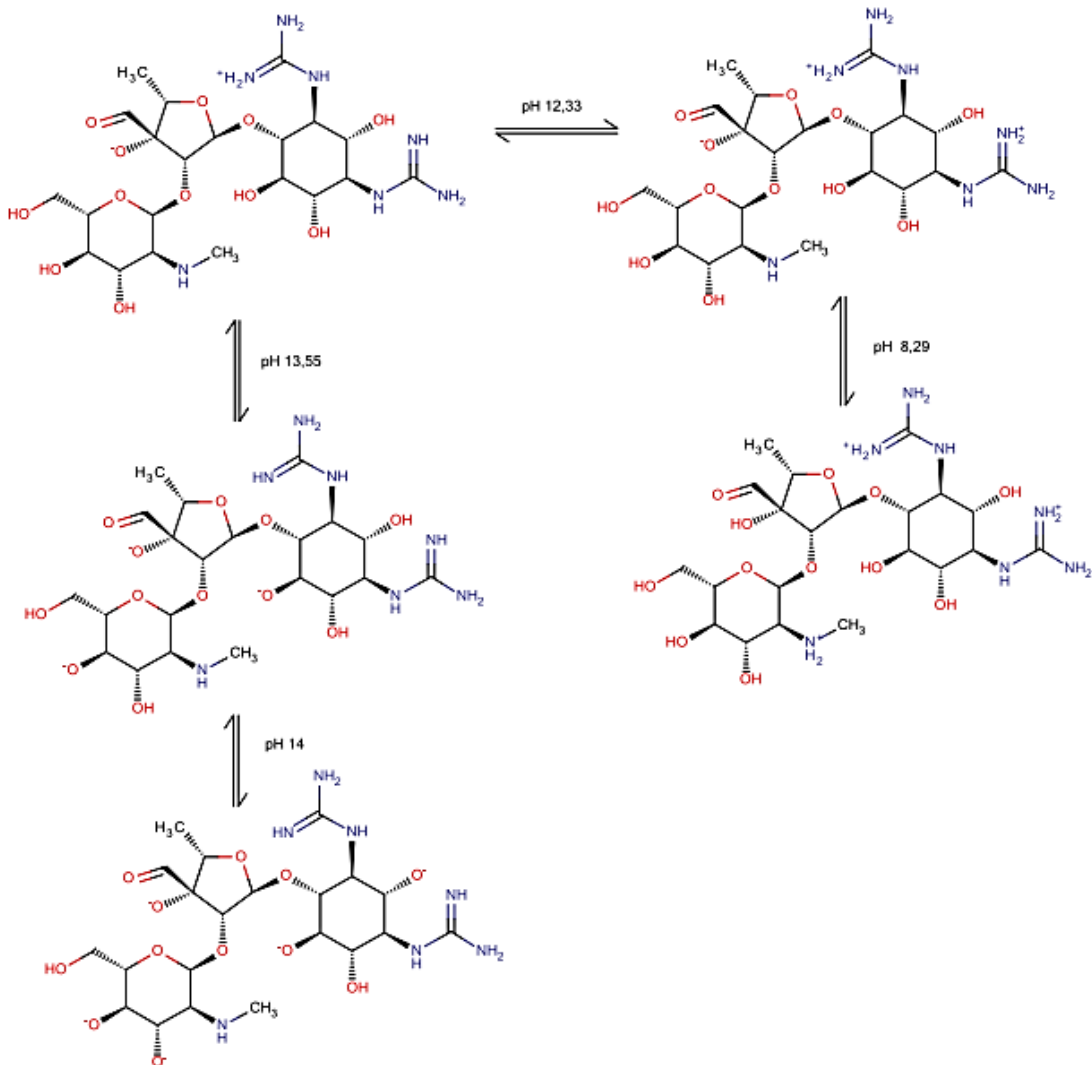
**Figura 16.** Estrutura química do aminoglicosídeo estreptomicina.



Fonte: Mejía et al<sup>101</sup>.

Os três grupos amino presentes na estrutura da estreptomicina são protonáveis em soluções aquosas. Dois deles são grupos guanidina básicos. Um dos grupos guanidinos possui um pKa 13,5 e o outro, pKa 12,3. Além do mais, a existência de um sítio amino secundário também apresenta um equilíbrio de ionização com um valor de pKa de 8,3 (ver Fig. 16)<sup>99</sup>. Na Figura 17 foram projetados os equilíbrios de protonação do aminoglicosídeo estreptomicina.

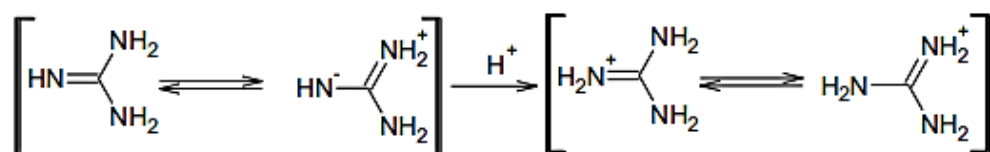
**Figura 17.** Equilíbrios de protonação do aminoglicosídeo estreptomicina.



Fonte: Mejía et al<sup>101</sup>.

A notável basicidade do aminoglicosídeo estreptomicina está relacionada aos grupos guanidinos, os quais possui uma grande estabilização por ressonância da base protonada, ocasionando em três estruturas equivalentes, como mostra a Figura 18.

**Figura 18.** Estruturas de ressonância dos grupos guanidinos.



Fonte: Mejía et al<sup>101</sup>.

Com isso, o aminoglicosídeo estreptomicina em  $\text{pH} > 12$  apresenta ionização dos grupos hidroxila dos açúcares presentes na sua estrutura (estreptidina e N-metil glicosamina). Estes grupos em altos valores de  $\text{pH}$  se ionizam formando espécies negativamente carregadas (alcoólatos) e as constantes de ionização destes grupos se encontraram na faixa de  $10^{-12}$  a  $10^{-14}$  (ver Figura 17). A facilidade de ionização está estreitamente relacionada com o tipo de açúcar presente na estrutura do AG. Os compostos que contém açúcares redutores são mais facilmente ionizáveis do que os glicosídeos<sup>102</sup>. A estreptomicina é prescrita para o tratamento de infecções bacterianas que acometem bovinos, equinos, suínos, ovinos, ovelhas e cabras. São empregadas principalmente no manejo do gado leiteiro para o tratamento de infecções como as mastites e enterites e aquelas decorrentes de partos difíceis, lesões e hemorragias posteriores à intervenção obstétrica e como suplementos alimentares. Eles são administrados oralmente como aditivos alimentares ou diretamente por injeção<sup>103</sup>. Seus principais efeitos colaterais são perda de equilíbrio e diminuição da audição. É um composto pobremente absorvido no trato gastrointestinal, tendo absorção imediata após administração intramuscular, sendo largamente distribuído por todo o organismo<sup>103</sup>.

Dentre os maiores desafios de uma nova quimioterapia para essas infecções bacterianas está a descoberta de novos carregadores mais eficazes, com efeitos colaterais reduzidos e que têm como objetivo minimizar a toxicidade e aumentar a eficácia clínica da estreptomicina.

## 5. CONCLUSÕES

Neste trabalho, foram inicialmente preparados e caracterizados dois compostos de magnésio, um dos quais (**BMMg-2**) pode tratar-se de uma bioMOF inédita contendo adenina e tereftalato como ligantes. A pesquisa prosseguiu no sentido de preparar com sucesso a MOF **MIL-100(Fe)**, um material já reportado na literatura, em escala nanométrica. Por esse material apresentar resultados promissores em aplicações biomédicas, faz-se necessário desenvolver estratégias para miniaturizar as partículas do material, visando aplicação intravenosa. Os resultados das caracterizações da matriz porosa de ferro corroboram com a coordenação dos respectivos ligantes orgânicos aos íons metálicos, revelam picos típicos de materiais cristalinos em macro e nanoescala, alta estabilidade térmica e a presença de poros de superfície. Além disso, a nanoMOF **MIL-100(Fe)** preparada nesse trabalho apresentou características de um material mesoporoso, com diâmetro médio de poro entre 1,5 e 2,5 nm e área específica (BET) extremamente alta ( $1.453 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ ). Em função da porosidade permanente do material formado, este foi submetido a ensaios de encapsulação do antibiótico estreptomicina em suas cavidades, tendo sido formado o compósito **MIL-100(Fe)@Estrep.**, cuja complementação de sua caracterização se dará assim que o Instituto de Química for reaberto. De qualquer modo, o composto foi submetido a ensaios preliminares de atividade antimicrobiana, cujos resultados alcançados até o momento foram promissores. Através do teste de difusão em ágar foi comprovada a efetividade do material frente às cepas bacterianas *S. aureus* (halo de inibição de  $32,38 \pm 0,69 \text{ mm}$ ) e *E. coli* (halo de inibição de  $19,10 \pm 0,23 \text{ mm}$ ), cujas diferenças entre a performance podem estar associadas às distintas composições de suas paredes celulares.

## 7. REFERÊNCIAS

1. ZHOU, H-C “JOE”.; KITAGAWA, S. Metal–Organic Frameworks (MOFs). **Chem. Soc. Rev.**, v. 43, n. 16, p. 5415-5418, 2014.
2. BEOBIDE, G.; CASTILLO, O.; CEPEDA, J. Metal-carboxylato-nucleobase systems: from supramolecular assemblies to 3D porous materials. **Coord. Chem. Rev.**, v. 257, n. 19-20, p. 2716-2736, 2013.
3. FREM, R. C. G. et al. MOFs (*metal-organic frameworks*): uma fascinante classe de materiais inorgânicos porosos. **Revista Química Nova**, v. 41, n. 10, p. 1178-1191, 2018.
4. CUI, Y. et al. Metal-Organic Frameworks as Platforms for Functional Materials. **Acc. Chem. Rev.**, v. 49, n. 3, p. 483-493, 2016.
5. FURUKAWA, H. et al. The chemistry and applications of metal-organic frameworks. **Science**, v. 341, n. 6149, p. 1230444–1230444, 2013.
6. WELLS, A. F. The geometrical basis of crystal chemistry. **Acta Crystallogr**, v. 18, n. 5, p. 894-900, 1965.
7. YAGHI, O. M.; HAILIAN, L. Hydrothermal Synthesis of a Metal-Organic Framework Containing Large Rectangular Channels. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 117, n. 41, p. 10401-10402, 1995.
8. HAILIAN, L. et al. Design and synthesis of an exceptionally stable and highly porous Metal-Organic Framework. **Nature**, v. 402, p. 276-279, 1999.
9. BATTEN, S. R.; HOSKINS, B. F.; ROBSON, R. Two interpenetrating 3D networks which generate spacious sealed-off compartments enclosing of the order of 20 solvent molecules in the structures of  $Zn(CN)(NO_3)(tpt)_{2/3}$  solv. (tpt = 2,4,6-tri(4-pyridyl)-1,3,5-triazines, solv. =  $\sim 3/4$   $C_2H_2C_{14}$   $3/4$   $CH_3OH$  or  $\sim 3/2$   $CHCl_3$   $-1/3CH_3OH$ ). **J. of the American Chemical Society**, v. 117, n. 19, p. 5385-5386, 1995.

10. HOSKIN, B.F.; ROBSON, R. Design and construction of new class of scaffolding-like materials comprising infinite polymeric frameworks of 3D-linked molecular rods. A reappraisal of the zinc cyanide and cadmium cyanide structures and the synthesis and structure of the diamond-related frameworks  $[N(CH_3)_4CuIZnII(Cn)_4]$  and  $CuI\{4,4',4'',4'''\text{-tetracyanotetraphenylmethane}\}BF_4 \cdot xC_6H_5NO_2$ . **J. Am. Chem.**, v. 112, n. 4, p. 1546-1554, 1990.
11. KITAGAWA, S. et al. Synthesis and crystal structures of novel copper(I) co-ordination polymers and a hexacopper(I) cluster of quinoline-2-thione. **J. Chem. Soc. Dalt Trans.**, v. 9, p. 1399-1404, 1993.
12. KITAGAWA, S. et al. Synthesis and crystal structures of novel one-dimensional polymers,  $[M(bpen)X]_\infty$   $[M = Cu, X = PF]$ . **J. Chem. Soc. Dalt Trans.**, v. 11, p. 2869-2874, 1991.
13. SANCHEZ, C. et al. Hybrid materials themed issue Cluster-based inorganic-organic hybrid materials. **Chem. Soc. Rev.**, v. 40, n. 2, p. 575, 2010.
14. BATTEN, S. R. et al. Terminology of metal-organic frameworks and coordination polymers (IUPAC recommendations 2013). **Pure Appl. Chem.**, v. 85, n. 8, p. 1715-1724, 2013.
15. MENDES, R. F.; ALMEIDA, P. F. A. Transforming metal-organic frameworks into functional materials. **Inorg. Chem. Front.**, v. 6, n. 2, p. 495-509, 2015.
16. MARTINS, V.; RONCONI, C. M. Coordination networks: Design, synthesis, topology and photophysical properties. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 3, p. 1318-1341, 2017.
17. KITAGAWA, S.; KITAURA, R.; NORO, S. I. Functional porous coordination polymers. **Angew Chemie**, v. 43, n. 18, p. 2334-2375, 2004.
18. EDDAOUDI, M. et al. Modular chemistry: Secondary building units as a basis for the design of highly porous and robust metal-organic carboxylate frameworks. **Acc. Chem. Res.**, v. 34, n. 4, p. 319-330, 2001.
19. LIU, J. et al. Applications of metal-organic frameworks in heterogeneous supramolecular catalysis. **Chem. Soc. Rev.**, v. 43, n. 16, p. 6011-6061, 2014.

20. YAGHI, O. M.; O'KEEFFE, M.; KANATZIDIS, M. Design of solids from molecular building blocks: Golden opportunities for solid state chemistry. **J. Solid. State. Chem.**, v. 152, n. 1, p. 1-2, 2000.
21. ROWSELL, J. L. C.; YAGHI, O. M. Metal-organic frameworks: A new class of porous materials. **Microporous Mesoporous Mater.**, v. 73, n. 1-2, p. 3-14, 2004.
22. KITAGAWA, S.; KONDO, M.; Functional Micropore Chemistry of Crystalline Metal Complex-Assembled Compounds. **Bull Chem. Soc. Jpn.**, v. 71, n. 8, p. 1739-1753, 1998.
23. PERRY, J. J.; PERMAN, J. A.; ZAWOROTKO, M. J. Design and synthesis of metal-organic frameworks using metal-organic polyhedra as supermolecular building blocks. **Chem. Soc. Rev.**, v. 38, n. 5, p. 1400-1417, 2009.
24. LEE, Y.; KIM, J.; AHN, W. Synthesis of metal-organic frameworks : A mini review. **Korean J. Chem. Eng.**, v. 30, n. 9, p. 1667-1680, 2013.
25. DANTAS, R. A. L.; TANASE, S.; ROTHENBERG, G. Redes metalorgânicas e suas aplicações em catálise. **Revista Química Nova**, v. 37, n. 1, p. 123-133.
26. KLINOWSKI, J. et al. Microwave-assisted synthesis of metal-organic frameworks. **Dalt Trans.**, v. 40, n. 2, p. 321-330, 2011.
27. GIMÉNEZ-MARQUÉS, M. et al. Nanostructured metal-organic frameworks and their bio-related applications. **Coord. Chem. Rev.**, v. 307, p. 342-360, 2016.
28. SAKAMOTO, H.; MATSUDAB, R.; KITAGAWA, S. Systematic mechanochemical preparation of a series of coordination pillared layer frameworks. **Dalt Trans.**, v. 41, n. 14, p. 3956-3961, 2012.
29. LIU, J. et al. Experimental and theoretical studies of gas adsorption in  $\text{Cu}_3(\text{Btc})_2$ . **AIChE Annu Mee.**, v. 3, p. 9305-9313, 2007.
30. ABRAHAMS, B. F. et al. Assembly of porphyrin building blocks into network structures with large channels. **Nature**, v. 369, n. 6483, p. 727-729, 1994.
31. LI, H. et al. Establishing microporosity in open metal-organic frameworks: Gas sorption isotherms for  $\text{Zn}(\text{BDC})$  ( $\text{BDC} = 1,4\text{-benzenedicarboxylate}$ ). **J. Am. Chem. Soc.**, v. 120, n. 33, p. 8571-8572, 1998.

32. DE TARSO, F. G. S.; DO CARMO, R. M.; URQUIETA-GONZÁLEZ, E. A. Zeólitas hierarquicamente estruturadas. **Revista Química Nova.**, v. 36, n. 1, p. 131-142, 2013.
33. COSTA, A. C. F. M. et al. Síntese e caracterização de nanopartículas de TiO<sub>2</sub>. **Cerâmica**, v. 52, n. 324, p. 255-259, 2006.
34. LIN, P.C.; LIN, S. W. P. C.; SRIDHAR, R. Techniques for physicochemical characterization of nanomaterials. **Biotechnol Adv.**, v. 32, n. 4, p. 711-726, 2014.
35. BRAR, S. K.; VERMA, M. Measurement of nanoparticles by light-scattering techniques. **TrAC-Trends Anal Chem.**, v. 30, n. 1, p. 4-17, 2011.
36. THOMMES, M. et al. Physisorption of gases, with special reference to the evaluation of surface area and pore size distribution (IUPAC Technical Report). **PURE APPL. CHEM.**, V. 87, N. 9-10, P. 1051-1069, 2015.
37. AMBROZ, F. et al. Evaluation of the BET Theory for the Characterization of Meso and Microporous MOFs. **Small Methods**, v. 2, n. 11, 2018.
38. SING, K. S. W. Reporting physisorption data for gas/solid systems with Special Reference to the Determination of S. **Pure Appl. Chem.**, v. 54, n. 11, p. 2201-2218, 1982.
39. JANIÁK, C.; VIETH, J. K. MOFs, MILs and more: Concepts, properties and applications for porous coordination networks (PCNs). **New J. Chem.**, v. 34, n. 11, p. 2366-2388, 2010.
40. HORCAJADA, P. et al. Metal-organic frameworks as efficient materials for *drug delivery*. **Angew Chemie - Int Ed.**, v. 45, n. 36, p. 5974-5978, 2006.
41. SHI, J. et al. Synthesis of MIL-100(Fe) at low temperature and atmospheric pressure. **J. Chem.**, 2013.
42. MARTINS, V.; RONCONI, C. M. Coordination networks: Design, synthesis, topology and photophysical properties. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 3, p. 1318-1314, 2017.
43. MAHUGO, R. et al. Observation of Ag Nanoparticles in/on Ag@MIL-100(Fe) Prepared Through Different Procedures. **Front. Chem.**, v. 7, p. 1-12, 2019.



44. HUANG, S. et al. MIL-100(Fe)-catalyzed efficient conversion of hexoses to lactic acid. **RSC Adv.**, v. 7, n. 10, p. 5621-5627, 2017.
45. HORCAJADA, P. et al. Porous metal-organic-framework nanoscale carriers as a potential platform for *drug delivery* and imaging. **Nat. Mater.**, v. 9, n. 2, p. 172-178, 2010.
46. MATSUYAMA, K. et al. Supercritical carbon dioxide-assisted drug loading and release from biocompatible porous metal-organic frameworks. **J. Mater Chem. B.**, v. 2, n. 43, p. 7551-7558, 2014.
47. HORCAJADA, P. et al. Synthesis and catalytic properties of MIL-100(Fe), an iron(III) carboxylate with large pores. **Chem. Commun.**, v. 100, n. 27, p. 2820-2822, 2007.
48. ZHENG, X. et al. Enhanced catalytic activity over MIL-100(Fe) with coordinatively unsaturated  $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$  sites for selective oxidation of  $\text{H}_2\text{S}$  to sulfur. **Chem. Eng. J.**, v. 374, p. 793-801, 2019.
49. FU, Y. Y.; YANG, C. X.; YAN, X. P. Metal-organic framework MIL-100(Fe) as the stationary phase for both normal-phase and reverse-phase high performance liquid chromatography. **J. Chromatogr A.**, v. 1274, p. 137-144, 2013.
50. HAN, L. et al. A facile and green synthesis of MIL-100(Fe) with high-yield and its catalytic performance. **New J. Chem.**, v. 41, n. 22, p. 13504-13509, 2017.
51. TAMAMES-TABAR, C. et al. Cytotoxicity of nanoscaled metal-organic frameworks. **J. Mater Chem B.**, v. 2, n. 3, p. 262-271, 2014.
52. REZAEI, M. et al. NanoMIL-100(Fe) containing docetaxel for breast cancer therapy. **Artif Cells, Nanomedicine Biotechnol.**, v. 46, n. 7, p. 1390-1401, 2018.
53. WANG, L.; ZHENG, M.; XIE, Z. Nanoscale metal-organic frameworks for *drug delivery*: A conventional platform with new promise. **J Mater Chem. B.**, v. 6, n. 5, p. 707-717, 2018.
54. IMAZ, I. et al. Metal-biomolecule frameworks (MBioFs). **Chem. Commun.**, v. 47, n. 26, p. 7287-7302, 2011.
55. HORCAJADA, P. et al. Flexible porous metal-organic frameworks for a controlled *drug delivery*. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 130, n. 21, p. 6774-6780, 2008.

56. SINGCO, B. et al. Approaches to *drug delivery*: Confinement of aspirin in MIL-100(Fe) and aspirin in the de novo synthesis of metal-organic frameworks. **Microporous Mesoporous Mater.**, v. 223, p. 254-260, 2016.
57. TAHERZADE, S. D.; SOLEIMANNEJAD, J.; TARLANI, A. Application of metal-organic framework Nano-MIL-100(Fe) for sustainable release of doxycycline and tetracycline. **Nanomaterials**, v. 7, n. 8, 2017.
58. ROJAS, S. et al. Toward Understanding Drug Incorporation and Delivery from Biocompatible Metal-Organic Frameworks in View of Cutaneous Administration. **ACS Omega**, v. 3, n. 3, p. 2994-3003, 2018.
59. CUNHA, D. et al. Rationale of drug encapsulation and release from biocompatible porous metal-organic frameworks. **Chem. Mater**, v. 25, n. 14, p. 2767-2776, 2013.
60. LI, X. et al. Compartmentalized Encapsulation of Two Antibiotics in Porous Nanoparticles: an Efficient Strategy to Treat Intracellular Infections. **Part Part Syst Charact.**, v. 36, n. 3, p. 1-9, 2019.
61. MARCOS-ALMARAZ, M. T. et al. Towards improved HIV-microbicide activity through the co-encapsulation of NRTI drugs in biocompatible metal organic framework nanocarriers. **J. Mater Chem. B.**, v. 5, n. 43, p. 8563-8569, 2017.
62. BELLIDO, E. et al. Heparin-Engineered Mesoporous Iron Metal-Organic Framework Nanoparticles: Toward Stealth Drug Nanocarriers. **Adv Healthc Mater.**, v. 4, n. 8, p. 1246-127, 2015.
63. MÁRQUEZ, A. G. et al. Biocompatible polymer-metal-organic framework composite patches for cutaneous administration of cosmetic molecules. **J. Mater. Chem. B**, v. 4, n. 43, p. 7031-7040, 2016.
64. GUIMARÃES, D. O.; DA SILVA, M. L.; PUPO, M. T. Antibióticos: Importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Revista Química Nova**, v. 33, n. 3, p. 667-679, 2010.
65. KAI, A.; KONISHI, N.; OBATA, H. Diarrheagenic *Escherichia coli*. **Nippon rinsho Japanese J. Clin. Med.**, v. 6, n. 1, p. 203-207, 2010.
66. CHUC, N. T. et al. Improving private pharmacy practice. **J Clin Epidemiol.**, v. 55, n. 11, p. 1148-1155, 2002.

67. DA COSTA, M. M. E. et al. Epidemiology, molecular characterization and resistance to antimicrobials of *Escherichia coli* isolated from South-Brazilian pig herds. **Pesquisa Veterinária Bras.**, v. 26, n. 1, p. 5-8, 2006.
68. Food safety. v. 30, p. 1-7, 2021.
69. DEREWACZ, D. K. et al. Antimicrobial drug resistance affects broad changes in metabolomic phenotype in addition to secondary metabolism. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.**, v. 110, n. 6, p. 2339-2341, 2013.
70. BOSCO, S. M. G. et al. Langoni H. *Streptococcus Suis* Tipo Ii Em Suínos E Perfil De Susceptibilidade a Antimicrobianos. **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 67, n. 2, p. 157-160, 2000.
71. MEDEIROS, E. S. et al. Perfil de sensibilidade microbiana in vitro de linhagens de *Staphylococcus spp.* isoladas de vacas com mastite subclínica. **Pesquisa Veterinária Bras.**, v. 29, n. 7, p. 569-574, 2009.
72. CALDORIN, M. et al. Occurrence of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) in Brazil and its public health importance. **BEPA Bol Epidemiológico Paul.**, v. 10, n. 110, p. 4-20, 2013.
73. MCDERMOTT, P. F. et al. The food safety perspective of antibiotic resistance. **Anim Biotechnol.**, v. 13, n. 1, p. 71-84, 2002.
74. SCHWARZ, S.; CHASLUS-DANCLA, E. Use of antimicrobials in veterinary medicine and mechanisms of resistance. **Vet Res.**, v. 32, n. 3-4, p. 201-225, 2001.
75. DURANTE-MANGONI, E. et al. Do we still need the aminoglycosides? **Int. J. Antimicrob Agents.**, v. 33, n. 3, p. 201-205, 2009.
76. WYSZOGRODZKA, G.; MARSZAŁEK, B.; GIL, B.; DOROŻYŃSKI, P. Metal-Organic frameworks: mechanisms of antibacterial action and potential applications. **Drug Discovery Today**, v. 21, n. 6, p. 1009-1018, 2016.
77. LIU, J. et al. Antibacterial mechanisms and applications of metal-organic frameworks and their derived nanomaterials. **Trends Food Sci Technol.**, v. 109, p. 413-434, 2021.
78. RESTREPO, J. et al. An Antibacterial Zn–MOF with Hydrazinebenzoate Linkers. **Eur. J. Inorg. Chem.**, v. 3, p. 574-580, 2017.

79. DIAS, M. T. et al. Avaliação da sensibilidade de cepas de *Escherichia coli* isoladas de mexilhões (*Perna perna* linnaeus, 1758) à antimicrobianos. **Ciência e Tecnol. Aliment.**, v. 30, n. 2, p. 319-324, 2010.
80. WEAGANT, S. D.; BRYANT, J. L.; JINNEMAN, K. G. An improved rapid technique for isolation of *Escherichia coli* O157:H7 from foods. **J. Food Prot.**, v. 58, n. 1, p. 7-12, 1995.
81. CABEEN, M. T.; JACOBS-WAGNER, C. Bacterial cell shape. **Nat. Rev. Microbiol.**, v. 3, n. 8, p. 601-610, 2005.
82. HAJIPOUR, M. J. et al. Antibacterial properties of nanoparticles. **Trends Biotechnol.**, v. 30, n. 10, p. 499-511, 2012.
83. LOWY, D. F. *Staphylococcus aureus* Infections. **N. Engl. J. Med.**, v. 339, p. 520-532, 1998.
84. SANTOS, A. L. et al. *Staphylococcus aureus*: visiting a strain of clinical importance. **J Bras Patol e Med Lab.**, v. 43, n. 6, p. 413-423, 2007.
85. SCOTT, J. R.; BARNETT, T. C. Surface proteins of gram-positive bacteria and how they get there. **Annu Rev. Microbiol.**, v. 60, p. 397-423, 2006.
86. GOULD, I. M. et al. New insights into methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pathogenesis, treatment and resistance. **Int. J. Antimicrob Agents.**, v. 39, n. 2, p. 96-014, 2012.
87. BABA, T. et al. The *staphylococcus aureus* genome. **Staphylococcus aureus Mol. Clin. Asp.**, v. 114, n. 12, p. 66-153, 2004.
88. TORGERSEN, H. et al. Antimicrobial resistance: the example of *S. aureus*. **J. Biolaw Bus.**, v. 3, n. 3, p. 53-59, 2000.
89. HARDY, K. J. et al. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in the critically ill. **Br. J. Anaesth.**, v. 92, n. 1, p. 121-130, 2004.
90. GRUNDMANN, H. et al. Emergence and resurgence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat. **Lancet.**, v. 368, n. 9538, p. 874-885, 2006.

91. GALES, A. C. et al. Antimicrobial susceptibility of gram-positive bacteria isolated in Brazilian hospitals participating in the SENTRY program (2005-2008). **Brazilian J. Infect. Dis.**, v. 13, n. 2, p. 90-98, 2009.
92. OLIVEIRA, D. C.; TOMAZ, A.; DE LENCASTRE, H. The evolution of pandemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Identification of two ancestral genetic backgrounds and the associated mec elements. **Microb. Drug. Resist.**, v. 7, n. 4, p. 349-361, 2001.
93. BARKEMA, H. W. et al. Incidence of Clinical Mastitis in Dairy Herds Grouped in Three Categories by Bulk Milk Somatic Cell Counts. **J. Dairy Sci.**, v. 81, n. 2, p. 411-419, 1998.
94. BARKEMA, H. W.; SCHUKKEN, Y. H.; ZADOKS, R. N. Invited review: The role of cow, pathogen, and treatment regimen in the therapeutic success of bovine *Staphylococcus aureus* mastitis. **J. Dairy Sci.**, v. 89, n. 6, p. 1877-1895, 2006.
95. KREWER, C. C. et al. Etiology, antimicrobial susceptibility profile of *Staphylococcus spp.* and risk factors associated with bovine mastitis in the states of Bahia and pernambuco. **Pesquisa Veterinária Bras.**, v. 33, n. 5, p. 601-606, 2013.
96. LEE, S. H. I. et al. Characterization of *Staphylococcus aureus* isolates in milk and the milking environment from small-scale dairy farms of São Paulo, Brazil, using pulsed-field gel electrophoresis. **J. Dairy Sci.**, v. 95, n. 12, p. 7377-7383, 2012.
97. BARKEMA, H. W. et al. Invited review: The role of contagious disease in udder health. **J. Dairy Sci.**, v. 92, n. 10, p. 4717-4729, 2009.
98. DEMAINE, A. L.; INAMINE, E. Biochemistry and regulation of streptomycin and mannosidostreptomycinase (alpha-D-mannosidase). **Bacterial Rev.**, v. 34, n. 1, p. 1-19, 1970.
99. ORGOVÁN, G.; NOSZÁL, B. NMR analysis and site-specific protonation constants of streptomycin. **J. Pharm. Biomed Anal.**, v. 59, n. 1, p. 78-82, 2012.
100. UMEZAWA, S. Structures and syntheses of aminoglycoside antibiotics. **Adv. Carbohydr Chem. Biochem.**, v. 30, p. 111-182, 1974.
101. MEJÍA, M. J. M. Desenvolvimento e validação de métodos para a determinação de aminoglicosídeos em medicamentos veterinários, 2013.

102. CORRADINI, C.; CAVAZZA, A.; BIGNARDI, C. High-Performance Anion-Exchange Chromatography Coupled with Pulsed Electrochemical Detection as a Powerful Tool to Evaluate Carbohydrates of Food Interest: Principles and Applications. **Int. J. Carbohydr Chem.**, p. 1-13, 2012.
103. DANTAS, C. C.; SILVA, L. C. R. P.; NEGRÃO, F. M. Manejo sanitário de doenças do gado leiteiro. **Pubvet.**, v. 4, n. 32, p. 94, 2010.
104. NORO, S.I. et al. Porous coordination polymers with ubiquitous and biocompatible metals and a neutral bridging ligand. **Nat. Commun.**, v. 6, p. 1-9, 2015.
105. Clinical and Laboratory Standard Institute. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. 13th ed. CLSI Standard M02. Clinical and Laboratory Standard Institute. 950 west Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania, 19087, USA, 2018.
106. SOLTANI, S.; AKHBARI, K.; PHURUANGRAT, A. Investigation of effective factors on antibacterial activity of Pillared-Layered MOFs. **J. Mol. Struct.**, p. 1225-129261, 2021.
107. CHUDOBOVA, D. et al. Effect of ampicillin, streptomycin, penicillin and tetracycline on metal resistant and non-resistant *Staphylococcus aureus*. **Int. J. Environ. Res. Public Health.**, v. 11, n. 3, p. 3233-3255, 2014.
108. CHO, K. Y. et al. Surface-concentrated chitosan-doped MIL-100(Fe) nanofiller-containing PVDF composites for enhanced antibacterial activity. **Eur. Polym J.**, v. 120, p. 109221, 2019.
109. LUZZATTO, L.; APIRION, D.; SCHLESSINGER, D. Interruption Of The Ribosome Cycle at The Initiation. **Proceedings Natl. Acad. Sci.**, v. 30, n. 3, p. 873-880, 1968.
110. SAEEDI, P. et al. A review on strategies for decreasing *E. coli* O157:H7 risk in animals. **Microb Pathog.**, v. 103, p. 186-195, 2017.
111. MOLINERI, A. I. et al. Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from bovine mastitis: Systematic review and meta-analysis. **Prev. Vet. Med.**, v. 188, 2021.