



UFPE

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA



PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DE MATERIAIS

Aiany Maria Queiroz Felix

CURCUMINA INCORPORADA ÀS REDES DA ZIF- 8/CU_{25%}:
NOVAS PERSPECTIVAS PARA A TERAPIA FOTOTÉRMICA

Recife

2019

Aiany Maria Queiroz Felix

CURCUMINA INCORPORADA ÀS REDES DA ZIF- 8/CU_{25%}:
NOVAS PERSPECTIVAS PARA A TERAPIA FOTOTÉRMICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Ciência de Materiais da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestra em Ciência de Materiais.

Área de concentração: Materiais não - metálicos

Orientador: Severino Alves Júnior

Co-orientadora: Cecília dos Santos Silva

Recife

2019

Catálogo na fonte
Bibliotecária Arabelly Ascoli CRB4-2068

F316c Felix, Aiany Maria Queiroz
Curcumina incorporada às redes da ZIF-8/CU₂S₄: novas perspectivas para a terapia fototérmica / Aiany Maria Queiroz Felix. – 2019.
81 f.: il. fig., tab.

Orientador: Severino Alves Júnior
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCEN. Ciência de Materiais. Recife, 2019.
Inclui referências.

1. MOFs. 2. Carreamento de fármacos. 3. Hipertermia. I. Alves Júnior, Severino (orientador). II. Título.

620.19 CDD (22. ed.) UFPE-CCEN 2020-130

AIANY MARIA QUEIROZ FELIX

**CURCUMINA INCORPORADA ÀS REDES DA ZIF-8/Cu25%: NOVAS
PERSPECTIVAS PARA A TERAPIA FOTOTÉRMICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Ciência de Materiais da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestra em Ciência de Materiais.

Aprovada em: 05/08/2019.

BANCA EXAMINADORA

Prof^o. Dr. Severino Alves Júnior (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o. Dr. César Augusto Souza de Andrade (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o. Dr. Luiz Gonzaga de França Lopes (Examinador Externo)
Universidade Federal do Ceará

Aos meus caros amigos biólogos...

Como bióloga, tenho convicções no mundo material. Como cientista, acredito na construção de conhecimentos realizando experimentos.

(Adaptado Haraway, 1995)

AGRADECIMENTOS

Se fui até o fim, foi contando com a ajuda e compreensão de muitas pessoas, as quais durante essa caminhada, foram, na maioria das vezes, boas surpresas. Seja pela paciência, me ajudando a superar os desafios por estar em uma área bem diferente da minha de graduação, seja por me acompanharem durante a caminhada e torná-la mais leve, por isso todos merecem um agradecimento.

Ao meu orientador, prof. Severino Júnior, pelo acolhimento, e oportunidade a mim concedida, me dando um grande voto de confiança, assim como pelo seu apoio científico e humano. Dessa maneira também agradeço a minha co-orientadora, Cecília, pela sua grande paciência, importantes contribuições e principalmente, apoio, sem ela no início de tudo, tudo teria sido muito mais difícil.

A todos os colegas do laboratório de terras raras (BSTR) pelos momentos de descontração, proporcionando incentivo e um bom ambiente de trabalho, em especial agradeço a Leonis, por toda paciência e todo auxílio nas análises do material.

Agradeço ainda aos colegas que fiz durante as aulas das disciplinas do programa de Ciência de Materiais, pois me auxiliaram sempre que possível.

Um agradecimento muito especial a minha família, meus pais e principalmente minha mãe e avó, por toda força que sempre me deram, por me ajudarem no início de tudo, acreditando no meu sonho e estarem sempre disponíveis quando as coisas ficavam complicadas, e o mundo parecia cruel, obrigado por todos os sacrifícios, preocupação, amor e carinho.

À secretaria do programa, em especial Ingrid, por estar sempre disponível para retirar dúvidas e resolver outras questões pertinentes, juntamente com os estagiários, especialmente Renata, sempre ajudando e estabelecendo até mesmo um vínculo de amizade.

Ao CETENE, nas pessoas de Gian e Adriana, possibilitando a realização das medidas de DRX e BET. A central analítica do DQF, na pessoa de Eliete, possibilitando a realização das medidas no UV-VIS.

Ao prof. Walter Menezes por disponibilizar o laser e ao seu aluno Aldebarã, pela prontidão em ajudar e o suporte nos experimentos.

Ao prof. Dr. Celso Pinto de Melo, e sua aluna Gabriela por possibilitar a realização de análises de fluorimetria.

Às instituições que apoiaram financeiramente o trabalho, sem esse apoio seria impossível realiza-lo: UFPE, CNPq e Capes, e deixo minha esperança, de dias melhores para a nossa Ciência.

A todos aqueles, que embora distantes, foram presença e motivação para a realização dessa etapa.

Agradeço também a todos aqueles que conheci e estabeleci vínculos na reta final do meu trabalho, mas ainda assim, não deixaram de ser muito importantes e especiais para mim.

Agradeço então a Deus por sua presença em minha vida, me dando a oportunidade de conhecer tantas pessoas iluminadas durante esse caminho, me fazendo crescer e amadurecer a cada dia, e me dando entusiasmo para que, o que um dia foi um sonho, hoje se tornasse realidade.

Eu estou entre aqueles que acreditam que a ciência é belíssima. Um cientista em seu laboratório não é apenas um técnico. Ele também é uma criança, colocada diante de fenômenos naturais que o impressionam como se fossem um conto de fadas (CURIE, 1904).

RESUMO

Considerando as estruturas metal-orgânicas (MOFs) quanto a sua versatilidade e capacidade de ajustamento das suas características, observa-se que podem ser agregadas propriedades. Seguindo essa perspectiva, o objetivo do presente trabalho foi utilizar as redes de coordenação da ZIF-8 dopada com 25% de íons Cu^{2+} para adsorção de fármaco e terapia fototérmica, sendo o fármaco utilizado a curcumina. A incorporação do fármaco e as características dos sistemas foram confirmados por técnicas de caracterização estrutural e morfológica. Os resultados sugeriram a manutenção da rede cristalina e das propriedades típicas dos cristais da ZIF-8, com um tamanho médio entre 300 e 450 nm, uma boa eficiência na adsorção do fármaco (92,7%), que pelo método BET se mostrou ocupando o espaço dos poros, causando uma diminuição da área superficial, em conjunto com a elevada estabilidade térmica, (até cerca de 350°C), associado a uma boa capacidade do sistema em absorver fótons na faixa do infravermelho e transforma-los em energia térmica.

Palavras-chave: MOFs. Carreamento de fármacos. Hipertermia.

ABSTRACT

Considering the metal-organic structures (MOFs) in terms of their versatility and ability to adjust their characteristics, it is observed that properties can be added. Following this perspective, the objective of the present work was to use the coordination networks of the ZIF-8 doped with 25% Cu²⁺ ions for drug adsorption and photothermal therapy, with the drug used being curcumin. The incorporation of the drug and the characteristics of the systems were confirmed by structural and morphological characterization techniques. The results suggested the maintenance of the crystalline network and the typical properties of the crystals of ZIF-8, with an average size between 300 and 450 nm, a good efficiency in the adsorption of the drug (92,7%), which by the BET method was shown to occupy the pore space, causing a decrease in the surface area, together with the high thermal stability (up to about 350°C), associated with a good ability of the system to absorb photons in the infrared range and transform them into thermal energy.

Keywords: MOFs. Drug delivery. Hyperthermia.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Representação esquemática que mostra a construção da MOF, demonstrando a parte inorgânica, a parte orgânica e uma das topologias da MOF como produto.....	19
Figura 2 –	Representação da estrutura e função do MOF com propriedades que favorecem sua bioaplicação.....	20
Figura 3 –	Variação na concentração de um fármaco no organismo, de acordo com o tempo, a curva (a) diz respeito a uma administração convencional e a curva (b) a uma liberação controlada.....	22
Figura 4 –	Representação de moléculas de fármaco que podem ser incorporadas no MOF.....	22
Figura 5 –	Exemplo de estrutura de construção de uma ZIF.....	23
Figura 6 –	Representação da reação para formação dos cristais da ZIF-8 dopada com íons Cu^{2+}	24
Figura 7 –	Espectro eletromagnético, na faixa entre 0,7 e 15 μm , evidenciando os comprimentos de onda na faixa do infravermelho.....	25
Figura 8 –	Curcuma longa L.: (A) planta com flor, (B) rizoma e (C) curcumina em pó	29
Figura 9 –	Estrutura química da curcumina.	30
Figura 10 –	Diferenciação dos sistemas utilizados, quando a sua coloração, (a) ZIF-8, (b) ZIF-8/ Cu^{2+} , (c) ZIF-8/Curcumina, (d) ZIF-8/ Cu^{2+} /Curcumina.....	37
Figura 11 –	Curvas TGA dos sistemas em atmosfera inerte de N_2	38
Figura 12 –	Imagens de MEV dos cristais (a) ZIF-8, (c) ZIF-8/Curcumina, (e) ZIF-8/ Cu^{2+} e (g) ZIF-8/ Cu^{2+} /Curcumina e distribuições do tamanho de partícula determinada pelo MEV para (b) ZIF-8, (d) ZIF-8/Curcumina, (f) ZIF-8/ Cu^{2+} e (h) ZIF-8/ Cu^{2+} /Curcumina.	40

Figura 13 –	Espectros de DRX obtidos a partir do pó da ZIF-8, ZIF-8/Cu25%, ZIF-8/Curcumina e ZIF-8/Cu25%/Curcumina, comparadas com o padrão calculado da ZIF-8.....	42
Figura 14 –	Espectros de absorção de infravermelho dos sistemas elaborados com a ZIF-8, em comparação com o padrão da ZIF-8 e da curcumina.....	44
Figura 15 –	Isotermas de adsorção-dessorção obtidas com N ₂ para (a) ZIF-8 e (b) ZIF-8/Curcumina.....	45
Figura 16 –	Isotermas de adsorção-dessorção obtidas com N ₂ da (a) ZIF-8/Cu ₂₊ e (b) ZIF-8/Cu ₂₊ /Curcumina.....	46
Figura 17 –	Espectro de absorção dos cristais da ZIF-8 e ZIF-8/Cu ₂₊	48
Figura 18 –	Espectro de absorção do fármaco antes e depois do contato com a ZIF-8/Cu ₂₊ . À direita, a curva de calibração da curcumina, a 428 nm.....	49
Figura 19 –	Espectros de emissão de fotoluminescência em estado sólido dos sistemas, da ZIF-8 e do fármaco.....	50
Figura 20–	Espectros de excitação em estado sólido dos sistemas, da ZIF-8 e do fármaco.....	51
Figura 21 –	Curvas de aquecimento dos sistemas em dispersão e do controle, frente a irradiação do laser 980 nm, 1,0 W cm ⁻² por 180 s.....	52
Figura 22 –	Curvas de resfriamento das dispersões e do controle, frente a irradiação do laser 980 nm, 1,0 W cm ⁻² por 210 segundos.....	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Tamanho dos cristalitos.....	43
Tabela 2 –	Comparação da área superficial, volume e tamanho dos poros da ZIF-8 e dos cristais com fármaco incorporado.....	46
Tabela 3 –	Comparação da área superficial, volume e tamanho dos poros da ZIF-8 dopada com Cu^{2+} e dos cristais dopados com o fármaco incorporado.....	46
Tabela 4 –	Quantidade de fármaco adsorvido aos sistemas, com base na absorvância observada, comparando a eficiência de adsorção.....	49

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

3D	Tridimensional
BET	Método Braunauer - Emmet - Teller
°C	Graus celsius
Cu	Cobre
DDS	Sistema de Liberação Controlada
DRX	Difração de raios-X
FTIR	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
MOF	Rede Metal-Orgânica
PBS	Tampão Fosfato Salino
pH	Potencial hidrogeniônico
TGA	Análise termogravimétrica
UV-Vis	Ultravioleta visível
ZIF	Estrutura Imidazolato de Zeólito
Zn	Zinco

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	19
2.1	Metal-Organic Frameworks (MOFs)	19
2.1.1	<i>Dos Compostos de Coordenação às MOFs</i>	19
2.1.2	<i>MOFs utilizadas em Drug Delivery Systems</i>	21
2.1.3	<i>ZIF-8</i>	23
2.1.4	<i>ZIF-8 dopada com Cu^{2+}</i>	24
2.2	Terapias Fototérmicas	25
2.2.1	<i>Transdução Fototérmica</i>	25
2.2.2	<i>Hipertermia</i>	27
2.2.3	<i>Ablação por energia térmica</i>	28
2.3	Curcumina	29
2.3.1	<i>Propriedades e biodisponibilidade</i>	29
3	OBJETIVOS	31
3.1	Objetivo Geral.....	31
3.2	Objetivos Específicos.....	31
4	MATERIAIS E MÉTODOS	32
4.1	Reagentes	32
4.2	Equipamentos	32
4.3	Sínteses dos nanocristais da ZIF-8 dopados com Cu^{2+}	32
4.4	Incorporação da Curcumina <i>In situ</i> na ZIF-8 dopada.....	33
4.5	Métodos de caracterização	34
4.5.1	<i>Análise Termogravimétrica (TGA)</i>	34
4.5.2	<i>Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)</i>	34
4.5.3	<i>Difração de Raios-X (DRX)</i>	34
4.5.4	<i>Espectroscopia no Infravermelho (FTIR)</i>	34
4.5.5	<i>Adsorção de Nitrogênio (BET)</i>	35
4.5.6	<i>Absorção Eletrônica (UV-Vis)</i>	35
4.5.7	<i>Espectroscopia de Fluorescência</i>	35
4.5.8	<i>Transdução Fototérmica</i>	35

5	RESULTADOS E DISCUSSÕES	37
5.1	Sínteses realizadas	37
5.1.1	<i>Caracterizações estrutural e morfológica dos sistemas</i>	38
5.1.1.1	Análise Termogravimétrica	38
5.1.1.2	Microscopia Eletrônica de Varredura	39
5.1.1.3	Difração de Raios X (DRX)	41
5.1.1.4	Espectroscopia de infravermelho (FTIR)	43
5.1.1.5	Fisissorção de Nitrogênio (BET)	45
5.1.1.6	Absorção Eletrônica (UV-Vis)	47
5.1.1.7	Espectroscopia de Fluorescência	50
5.1.1.8	Transdução Fototérmica	52
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	54
	REFERÊNCIAS	55

1 INTRODUÇÃO

Os materiais porosos, despertam interesse a algum tempo, tanto do ponto de vista científico quanto tecnológico, devido ao vasto número de aplicações, resultado das suas características morfológicas e texturais. Dentre os materiais porosos, destaca-se uma classe formada por sólidos porosos ordenados, chamada de MOFs (*metal-organic framework*), que são estruturas cristalinas, formadas pela forte interação entre íons ou *clusters* metálicos e ligantes orgânicos (JAMES, 2003; FÉREY, 2008).

Durante a síntese das MOFs, é realizada a adição de uma solução contendo o componente orgânico em outra contendo o metal, geralmente é uma reação hidrotérmica e ocorre a temperaturas relativamente baixas (abaixo de 300°C) (JAMES, 2003). Ao juntar as duas soluções, ocorre um processo de auto-arranjo, onde os metais formam “nós” e a molécula orgânica as “hastes”, atuando como ligante, cedendo os elétrons na ligação.

Os íons metálicos mais comumente usados nos processos de síntese, são dos elementos zinco, cobre, ferro, alumínio, manganês, cromo e vanádio. Com relação aos ligantes orgânicos são utilizados em maior escala policarboxilatos, fosfonatos, sulfonatos, imidazolatos, aminas, piridil, fenolatos, assim como alguns ácidos, como benzeno ou tereftálico. Mas além desses constituintes, é possível que nesta estrutura, também sejam incorporadas outras moléculas que coordenarão em seu interior (LI, 2007; ZACHARIA, 2010; LOISEAU, 2006; LLEWELLYN, 2009). Durante esse processo, é possível então modular as propriedades químicas da estrutura a ser formada, escolhendo cuidadosamente o seu ligante orgânico e/ou a parte metálica, permitindo teoricamente um número infinito de possibilidades estruturais (DEVIC, 2010; WANG, 2009).

Dentre todas as subfamílias das MOFs, as ZIFs (Zeolitic imidazolate frameworks) constituem uma subfamília que tem despertado interesse ao combinar as características das redes metalorgânicas - baixa densidade, centros de metal de transição, ligantes adaptáveis - com a elevada estabilidade térmica e química das zeólitas. As ZIFs também possuem subfamílias e dentre elas, algumas são bem representativas e vem obtendo maior destaque, como é o caso da ZIF-8, formada por átomos de zinco (Zn) e íons imidazolato (Im), e seu destaque se dá pelas suas importantes características favoráveis e aplicações potenciais (YAN, 2012; ANH,

2010).

Ao pensar nas diversas possibilidades estruturais para a ZIF-8, é quase impossível não refletir sobre a sua versatilidade química, resultado das modificações que podem ser propostas, por meio de inserções e retiradas de compostos metálicos ou orgânicos à estrutura. A incorporação de nanopartículas metálicas ou semicondutoras na estrutura das ZIFs é bem documentada, entretanto a introdução substitutiva de cátions metálicos na rede cristalina, ainda tem sido pouco estudada (SCHEJN, 2014).

Esta introdução substitutiva na rede cristalina, chama-se dopagem, e nessa perspectiva cabe destacar que a associação de íons Cu^{2+} com imidazol ou seus derivados para construir MOFs (LUZ, 2012; FU, 2011) está bem estabelecido, porém a dopagem realizada com íons Cu^{2+} na ZIF-8 ainda foi pouco explorada, diferentemente do que já aconteceu com outros metais, como o níquel ($2+$), por exemplo (Li et al, 2014).

Na ZIF-8, esse tipo de modificação, busca utilizar porções molares de metais com raio iônico parecido com o do Zinco, para que assim ocupem alguns sítios da rede, os quais seriam ocupados originalmente pelos íons Zn^+ , acomodando-se nos interstícios, sem interferir na organização estrutural da rede cristalina, mas fornecendo características adicionais (SCHEJN, 2014). Esta modificação, com a incorporação de nanopartículas metálicas ou semicondutoras, é capaz de fornecer ao material a capacidade de absorver fótons de comprimentos de onda diferentes da ZIF-8, pois a ZIF-8 é um material de bandgap largo (energia Bandgap Exg = 4,9 eV) e absorve apenas na região UV (WANG, 2011).

Neste trabalho, em especial, a dopagem da ZIF-8 foi feita com íons Cu^{2+} , constituem 25% da porção metálica utilizada para síntese, sendo os outros 75% constituídos pelos íons Zn^+ , essa proporção tomou por base outros trabalhos que utilizaram tais proporções molares para a síntese (SCHEJN, 2014; SILVA, 2017).

A dopagem com íons Cu^{2+} na ZIF-8 não deve apenas permitir modificações no bandgap, como também deslocar sua absorção para a área do infravermelho, correspondendo assim a faixa da chamada janela biológica, causando menos danos às células, mas ainda assim induzindo a hipertermia localizada e a morte celular por ablação, sendo conseqüentemente uma ótima alternativa às terapias convencionais, que utilizam radiação ionizante (YURTSEVER, 2016; SCHEJN, 2014).

Dentre outras características, a ZIF-8 apresenta uma alta área superficial e

elevada porosidade, possuindo conhecida capacidade de adsorver e incorporar uma grande gama de fármacos a sua rede, sendo promissor como sistema para liberação controlada de fármacos, minimizando efeitos colaterais por diminuir a frequência de dosagem (VALLET-REGI, 2007; MALAFAYA, 2002).

Aproveitando a capacidade de adsorver variados fármacos a sua rede, a curcumina foi selecionada, por ter um grande potencial de uso e aplicações, com já comprovada atividade farmacológica nas mais variadas doenças, e nos anos mais recentes, quanto a atividade antitumoral, não só por inibir a proliferação celular e a metástase, mas também por induzir a apoptose (NAKSURIYA et al., 2014). Além disso, possui um perfil de segurança ótimo, permitindo a administração de altas doses, com DL50 superior a 2000 mg (BASNET, 2011; SUN et al., 2012; NAKSURIYA et al., 2014). Apesar de possuir essas propriedades, esse composto apresenta características que limitam o seu potencial terapêutico (ANAND et al., 2007; SUN et al., 2014).

Neste trabalho, foram obtidos de forma bem-sucedida, e posteriormente caracterizados, cristais de ZIF-8 dopados com Cu^{2+} , e os resultados obtidos confirmaram a boa adsorção do fármaco a suas redes de coordenação. Mais pesquisas sobre esse sistema serão promissoras, dada a melhoria da biodisponibilidade do fármaco adsorvido, com potenciais aplicações em sistemas biológicos.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Metal-Organic Frameworks (MOFs)

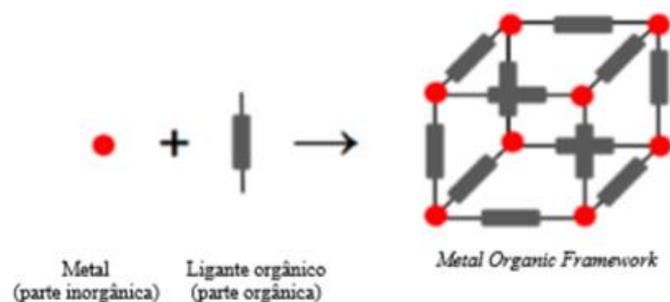
2.1.1 Dos Compostos de Coordenação às MOFs

O interesse por materiais porosos cresceu nos últimos anos, isso resultou em um crescente aumento nas pesquisas e conseqüentemente inúmeras aplicações novas (JAMES, 2003), sendo os polímeros de coordenação, da década de 1960, predecessores dos MOFs (JANIÁK, 2003).

No início da década de 1990, o interesse na área de MOF cresceu exponencial, com os primeiros trabalhos apontando as suas possibilidades promissoras. Ao longo dos últimos anos, as MOFs continuam despertando interesse para aplicações que buscam incorporação e liberação de fármacos, devido especialmente a sua baixa toxicidade, biocompatibilidade, grandes dimensões dos poros, elevada estabilidade térmica e química, além da capacidade de ajustar sua estrutura e funcionalidade durante a síntese (MCKINLAY, 2010; FANG, 2015; ROWSELL, 2004).

As estruturas metal-orgânicas (MOFs) ou polímeros de coordenação porosa são materiais sólidos híbridos, constituídos por átomos ou aglomerados metálicos e ligantes orgânicos, como demonstrado na figura 1, de forma a originar uma rede tridimensional com ambas as espécies – orgânicas e inorgânicas - ligadas entre si, essa combinação fornece uma grande versatilidade estrutural com infinitas possibilidades (ZHOU, 2012).

Figura 1 - Representação esquemática que mostra a construção da MOF, demonstrando a parte inorgânica, a parte orgânica e uma das topologias da MOF como produto.

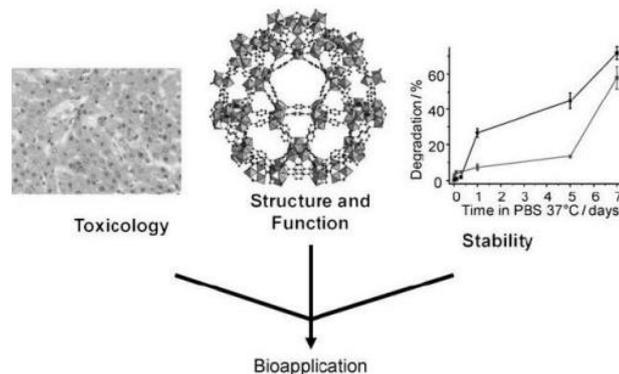


Fonte: SHAHID, 2015.

Estruturalmente, a parte orgânica, representada pelos ligantes (carboxilatos, imidazolatos ou fosfonatos), permite uma grande possibilidade estrutural, e conseqüentemente diferentes funcionalidades, além de proporcionar biocompatibilidade (KANG, 2014; LEE, 2005). Além disso, favorece aplicações promissoras nas mais diversas áreas, como em membranas, dispositivos de filmes finos, catálise e imagens biomédicas (YU, 2015), melhoria da biodisponibilidade de moléculas de fármaco incorporadas em sistemas de liberação (BELLUSSI, 2013; ROSI, 2002).

A figura 2 mostra algumas propriedades das MOFs (baixa toxicidade, estabilidade e boa estrutura), que associadas permitem a sua aplicação em sistemas biológicos (PERALTA, 2012).

Figura 2 - Representação da estrutura e função da MOF com propriedades que favorecem sua bioaplicação.



Fonte: PERALTA, 2012.

Geralmente as sínteses das MOFs, produzem pequenas quantidades de material e demandam longos períodos de tempo, com os cristais crescendo lentamente, para assim produzir cristais com alta qualidade (LEE, 2013).

Entretanto, métodos alternativos para a síntese estão sendo investigados, procurando primordialmente encurtar o tempo da síntese e produzir cristais menores e uniformes, alguns desses métodos são microondas, ultrassom, métodos eletroquímicos e mecanoquímicos (CHO, 2013; JHUNG, 2007; KLIMAKOW, 2010; STOCK & BISWAS, 2012).

Para algumas aplicações, especialmente testes biológicos, é necessário realizar a ativação da MOF após a síntese, para remover solventes que permaneçam nos poros do material após o processo de síntese (ZHAO, 2004), e esta ocorre

geralmente por aquecimento, entretanto, temperaturas muito elevadas podem levar a decomposição, portanto é definido na literatura que a faixa de temperatura deve ser entre 100 e 160°C (LIÉDANA et al., 2012).

Um fato a se considerar sobre as MOFs, além dos aspectos positivos, é o risco de toxicidade devido a parte inorgânica – comumente composta por metais como Fe^{+3} ou Cu^{2+} (ZHAO et al., 2011), sendo assim imprescindível que se conheça os riscos associados ao material.

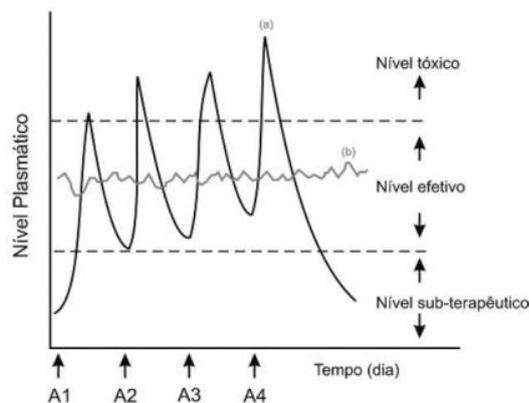
A determinação dessa toxicidade é dada pelas concentrações de metal nos sistemas, de modo a evitar efeitos adversos à saúde. Dessa forma, inúmeros estudos para determinar a toxicologia das MOFs no organismo, foram realizados. Nas MOFs com Zinco, convencionou-se que a concentração do metal não deve ultrapassar 25 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ na amostra administrada (JEONG et al., 2011).

2.1.2 MOFs utilizadas em Drug Delivery Systems

O interesse por sistemas que melhorassem a entrega e liberação de fármacos, se iniciou a partir de observações sobre o mecanismo de ação convencional, onde apenas uma pequena fração atinge o tecido alvo e a maior parte é distribuída por outros tecidos, metabolizada ou excretada (COIMBRA, 2010), mesmo assim a obtenção de um sistema realmente eficaz ocorreu somente no início do século XX, com um modelo lipossomial, proposto por Paul Ehrlich (MICHAEL, 2007; HENRIQUE, 2006).

A busca recorrente por sistemas de liberação controlada, carreadores de fármacos, ou DDS (*Drug Delivery Systems*), se deve às vantagens associadas, pois com a manutenção da concentração do fármaco na faixa terapêutica por mais tempo (Figura 3) são necessárias dosagens menores, melhorando assim a eficácia, e minimizando possíveis efeitos tóxicos (PETITTI, 2008; ROCCA, 2011).

Figura 3 - Variação na concentração de um fármaco no organismo, em função do tempo, a curva (a) diz respeito a administração convencional e a curva (b) liberação controlada.

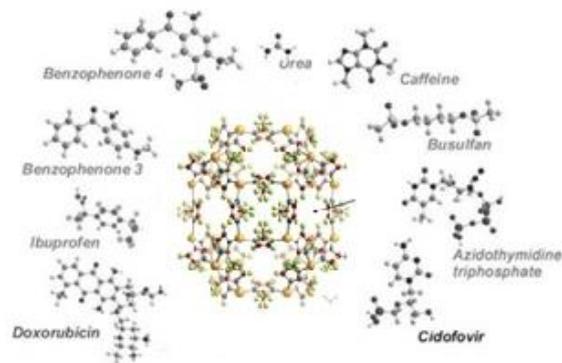


Fonte: RODRIGUES, 2012.

Os sistemas de carreamento são desenvolvidos pela interação entre fármacos e materiais biocompatíveis. Eles possuem a capacidade de conduzir o fármaco e liberá-lo no tecido alvo, garantindo especificidade, controlando a liberação e conseqüentemente a concentração no organismo (MAURO, 2007; KAWASHIMA, 2001).

Um desses materiais biocompatíveis e com aplicação no carreamento, são as MOFs, em especial a ZIF-8, devido as suas propriedades, como a alta porosidade para incorporação de fármacos, estabilidade em diferentes condições de PH, além de manter a liberação por um longo tempo no organismo (MCKINLAY, 2010). De acordo com diversos estudos realizados, um vasto número de fármacos durante (*in situ*) e após a síntese (*ex situ*) podem ser incorporados nas MOFs (figura 4) (SUN, 2012; VASCONCELOS, 2012; ZHUANG, 2014).

Figura 4 - Representação de moléculas de fármaco que podem ser incorporadas na MOF.

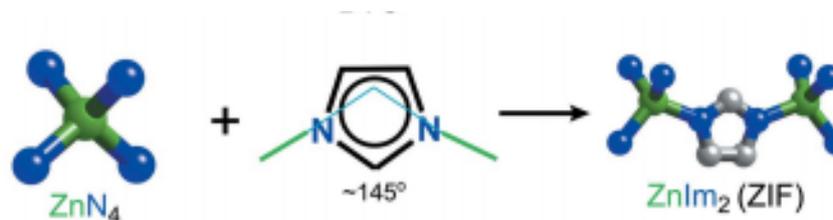


Fonte: Adaptado de MCKINLAY, 2010.

2.1.3 ZIF-8

As estruturas zeolíticas de imidazolato (ZIFs) são isomorfas e compõem uma subclasse das MOFs (ROWSELL, 2004). São constituídas por cátions tetraédricos divalentes de metais de transição (Fe, Co, Cu, Zn) ligados por ânions de imidazol (ou seus derivados), possuem uma ligação forte do tipo Metal-IM-Metal devido à alta diferença de eletronegatividade entre o metal e o radical orgânico, formando um ângulo de 145° entre si (PHAN et al., 2010).

Figura 5 - Exemplo de estrutura de construção de uma ZIF.



Fonte: DEY, 2013.

Cabe considerar que, as ZIFs possuem pequenas dimensões de canais e cavidades, cerca de 0,8 nm e 1,5 nm respectivamente. Não sendo possível, portanto, incorporar moléculas grandes a sua estrutura. Entretanto possuem uma alta porosidade, e tamanhos de poros ajustáveis, permitindo assim adsorção de uma grande variedade de moléculas a sua superfície (VENNA, 2010; CUNHA, 2009). Atrelado a isso, destaca-se também a alta estabilidade térmica (até cerca de 500°) e química, garantindo uma larga aplicabilidade (PARK, 2006).

Mediante esses aspectos favoráveis acerca das ZIFs, destaca-se a ZIF-8, estruturalmente constituída por 2-metilimidazol e zinco tetraédrico, se apresenta como uma rede cúbica, com célula unitária com dimensões de 1,63 nm e poros com cerca de 1,16 nm de diâmetro, acessíveis por aberturas com cerca de 0,34 nm, possui estrutura idêntica a dos zeólitos e ligações M-Im-M ($M=Zn, Co, Cu$) com o ângulo metal-imidazol de aproximadamente 145° , com cada átomo de metal conectando quatro imidazolatos (Im-) ligantes para formar as estruturas (VENNA; JASINSKI; CARREON, 2010; HUANG, 2003).

A síntese desse material é relativamente simples, pois é realizada combinando o metal com o ligante orgânico em temperatura ambiente, ambos previamente

dissolvidos, e mantidos sob agitação magnética, ao fim o material é obtido em forma de pó (FAN et al., 2014; SCHEJN et al., 2014; XING et al., 2014).

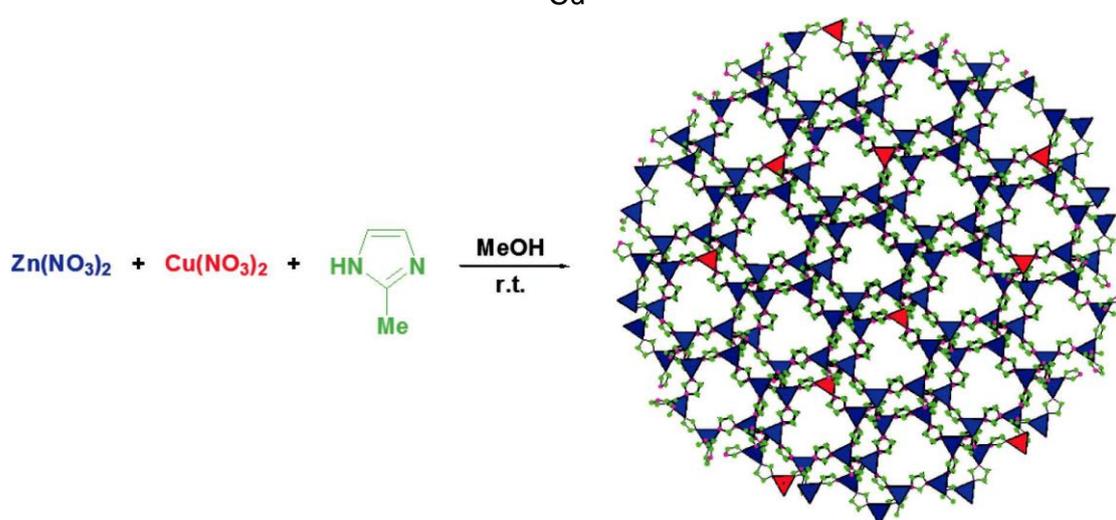
A ZIF-8 possui características positivas que favorecem sua aplicação em meios biológicos, pois apresenta ótimas características no que concerne a biocompatibilidade, explicada pela presença do zinco, que é um metal abundante no organismo humano, e do grupo imidazol, que é encontrado no aminoácido histidina (HU et al., 2016; KIDA et al., 2013; ZHUANG et al., 2014).

Em sistemas para liberação de fármacos, possui características que favorecem a sua aplicação, como uma alta estabilidade térmica e química (HU et al., 2016), área de superfície ($1400 \text{ m}^2/\text{g}$) e diâmetro dos poros elevados (11 \AA) (XIAO, 2006; ANH, 2010), além da dissociação que ocorre apenas na faixa de pH ácido (5,0 a 6,0) (ZHUANG., 2014; PAPPORELLO, 2015).

2.1.4 ZIF-8 dopada com Cu^{2+}

Introduzir cátions de Cu^{2+} como dopantes na estrutura da ZIF-8, dando a ZIF propriedades dos íons Cu^{2+} além das características inerentes a ela, é algo bastante promissor (SCHEJN et al., 2016).

Figura 6 - Representação da reação para formação dos cristais da ZIF-8 dopada com íons Cu^{2+} .



Fonte: SCHEJN, 2014.

A ZIF-8 é um material que possui bandgap amplo (4.9 eV) e absorve radiação eletromagnética na região UV (WNAG, 2011), a incorporação dos íons cobre pode causar alterações nas propriedades da MOF, mudando o seu bandgap, alterando a sua faixa de absorção para a região da luz visível, além de permitir a sua utilização como fotocatalisador em reações (LUZ, 2010).

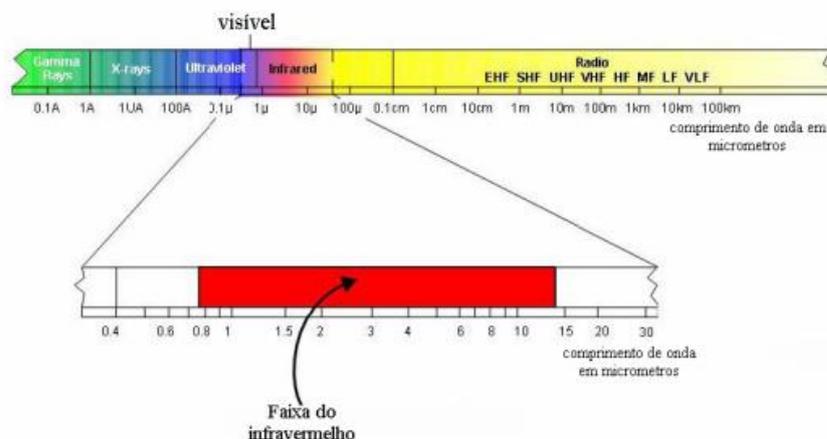
Essa dopagem tem a vantagem de não alterar as propriedades dos cristais da MOF ou afetar sua estabilidade, causando apenas uma diminuição do tamanho e área dos poros (SCHEJN, 2016).

2.1 Terapias Fototérmicas

2.2.1 Transdução Fototérmica

A transdução fototérmica acontece quando uma partícula possui habilidade para absorver radiação eletromagnética, na faixa do infravermelho (Figura 9), e a converter em calor, a grande vantagem da utilização dessa radiação é o fato dos tecidos vivos não absorverem os fótons dessa faixa do espectro (CHAKRAVARTY et al., 2008)

Figura 7 - Espectro eletromagnético, na faixa entre 0,7 e 15 μm , evidenciando os comprimentos de onda na faixa do infravermelho.



Fonte: MIOTTO, 2007.

Diferentemente dos comprimentos de onda comumente utilizados no tratamento das neoplasias, esse não afeta os sistemas biológicos, pois a radiação é

absorvida pelo tecido, na chamada “janela biológica”. Ao interagir opticamente com a partícula, é gerada uma ablação local pelo calor (acima de 48°C), hipertermia localizada (entre 41° e 48°C) e/ou efeito sinérgico induzindo a liberação dos fármacos (YANG et al., 2012; TORTI, 2007).

A morte celular desencadeada por esses processos, afeta a ação de proteínas transportadoras, dos receptores de superfície e de outras biomoléculas, responsáveis pela comunicação celular, adicionalmente a ocorre a formação de bolhas na superfície celular, desestabilizando-a, e sendo capazes de direcionar a célula à apoptose (HILDEBRANDT et al., 2002).

Além disso, o aumento na temperatura ocasiona a desnaturação proteica, que é um dos principais mecanismos desencadeados pelo aumento da temperatura, com prejuízos para a síntese de RNAs e DNA, dificultando tanto a síntese quanto o reparo do material genético, com ocorrência de agregação proteica (HILDEBRANDT et al., 2002).

Essa agregação pode ser prevenida pela ação de chaperonas, denominadas proteínas de choque térmico (*Hsp – Heat Shock Proteins*), sendo esta uma das respostas primárias de proteção celular, induzida pelo estresse térmico (LINDQUIST, 1988). Porém, segundo ensaios, apesar de ser um dos mecanismos de proteção celular, quando ocorre o estímulo térmico de forma mais intensa, essas proteínas participam da via apoptótica, com sua superexpressão induzindo a complexação com peptídeos específicos das células neoplásicas e apresentando-as às células do sistema imunológico, ficando assim mais suscetíveis à ação desse sistema (HILDEBRANDT et al., 2002).

Uma das características mais observáveis em células neoplásicas, quando comparadas com células sem mutações, é a sua frequência mitótica. É uma das ações mais eficazes da hipertermia, se dá quando as células se encontram exatamente na fase mitótica, porque a hipertermia causa uma degradação do aparato formado nessa fase, ocasionando uma mitose ineficiente e desencadeando a morte celular (HILDEBRANDT et al., 2002). A apoptose decorrente do aumento na temperatura, também pode ser promovida por hipóxia e acidose (KUMAR et al, 2005).

A ZIF-8 dopada com íons cobre, possui características que favorecem sua utilização para essa técnica, como boa solubilidade e não degradação em líquidos com PH fisiológico (7,4), tamanho nanométrico, biocompatibilidade e uma boa

capacidade de absorção e transdução da atividade eletromagnética em calor (JAQUE et al., 2014).

2.2.2 *Hipertermia*

Desde o passado, o câncer possui tratamentos centrados na realização de cirurgias e utilização de drogas, mas nesse contexto surgiu uma outra abordagem, chamada cauterização, essa consistia em aplicar um calor extremo em determinado local, por meio de produtos químicos específicos “cauterização por pomadas” ou por contato físico do tumor com ferros quentes, ao descrever o método é possível imaginar porque este tipo de tratamento não obteve grande aderência ao uso (HERNANDÉZ et al., 2001).

A partir do século XIX houveram grandes avanços no campo da eletrotecnologia, com estudos sobre aplicações médicas de eletricidade e magnetismo, merecendo destaque os realizados por Jacques Arsene D'Arsonval e Nikola Tesla (ALBERT, 1996). Nestas investigações, D'Arsonval, observou que frequências iguais ou maiores que 10 kHz, produziam uma sensação de aquecimento sem induzir contrações musculares dolorosas, dando início a hipertermia utilizando ondas eletromagnéticas (SCHWAN, 1983).

Foi observado que as espécies celulares são sensíveis ao calor, observando-se efeitos letais em certas temperaturas e tempos, sendo a temperatura mais baixa capaz de causar lesão celular, conhecida como temperatura limiar. Dessa forma, fica evidenciado que existe uma dependência entre o tempo de exposição e a temperatura (TEKIELI, 1996). Sabe-se que os efeitos devido ao calor se concentram em grande parte à ação em nível celular, sendo a primeira transformação observada, o aumento do volume e espessura da membrana celular, causando sua desestabilização, portanto, aparentemente, as membranas são o principal alvo da hipertermia. Outros efeitos observados são também, a inibição de mecanismos necessários a manutenção do funcionamento celular, como a respiração celular e síntese de proteínas (STREFFER, 1990).

Um fenômeno importante na hipertermia é a termosensibilidade das células ao calor, esses níveis de tolerância ao calor podem ser diferentes, mas de modo geral pode ser destacada a termosensibilidade das células neoplásicas, que em média é um pouco maior que o das células saudáveis, por fatores como: a) diminuição do pH,

levando a acidose, representa uma vantagem, pois verificou-se que as células em PH mais ácido são mais fortemente afetadas pelo calor; e b) forte atividade mitótica, com a hipertermia causando desintegração do fuso mitótico e não se completando a divisão celular (LIN, 1982).

De modo geral, a hipertermia, como agente sensibilizador, mantém temperaturas elevadas na faixa de 41-43°C, e o interesse considerável no seu uso para o tratamento de câncer. Por outro lado, em diversos estudos ficou demonstrado que a hipertermia visa usar não apenas o calor, fruto da radiação eletromagnética, como também busca o seu uso combinado com agentes quimioterápicos (HERNANDÉZ et al., 2001).

2.2.3 *Ablação por energia térmica*

Quando uma célula é estimulada por meio de energia térmica, esse estímulo pode levar tanto à apoptose quanto à necrose, sendo esse fator dependente da temperatura a que é submetida, pois quanto maiores as temperaturas, maiores as chances de ocasionar a necrose (HILDEBRANDT, 2002).

A necrose se diferencia da morte celular, porque a morte celular ocorre por alterações que induzem a célula a apoptose, enquanto a necrose acontece sem qualquer alteração indicativa. O que se observa na necrose, no pós-morte celular, são alterações na sua maioria a nível nuclear, como a ocorrência de cariólise (perda de coloração nuclear devido a fragmentação cromatínica) e cariorrexe (perda dos limites nucleares com aglomerações de cromatina), mas também a nível citoplasmático, e até a completa fragmentação celular (MAJNO, 1995).

Durante a necrose, as células geralmente sofrem um inchaço ou tumefação, e em seguida são quase que automaticamente lisadas, com seu conteúdo intracelular sendo liberado para o meio externo e ocasionando uma estimulação inflamatória (DEBATIN, 2000).

A necrose é induzida por fatores externos, um dos fatores capaz de modificar o microambiente celular e resultar em perda da integridade celular, é o aumento exagerado da temperatura, bem exemplificado pela ablação, que se caracteriza como um aumento acima dos 48°C, sendo consideravelmente capaz de desestruturar as células (PROSKURYAKOV, 2003).

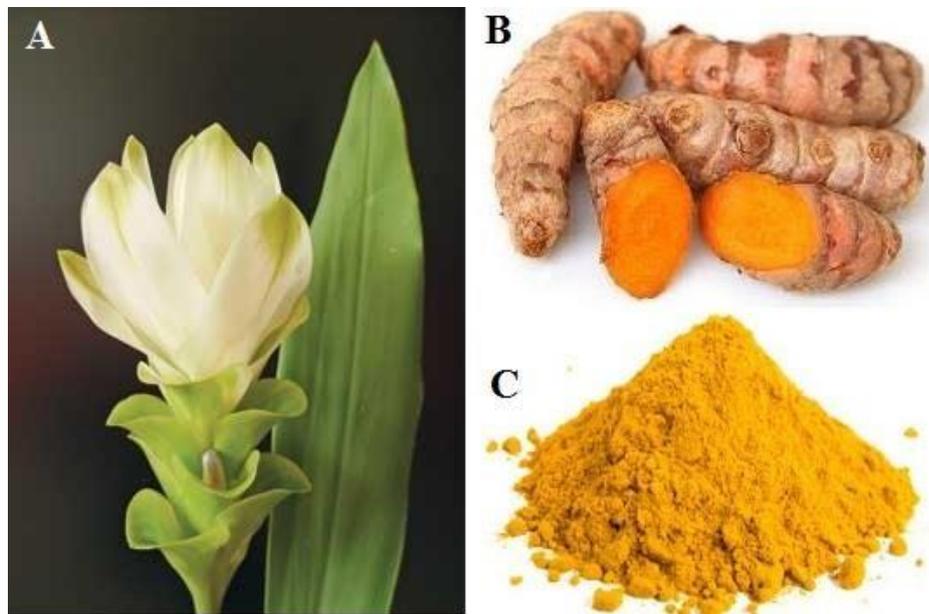
2.3 Curcumina

2.3.1 Propriedades e Biodisponibilidade

A *Curcuma longa* L. (açafrão-da-terra), é uma planta herbácea pertencente à família gengiberaceae, nativa do sul da Ásia, sendo o curcuminóide curcumina um polifenol [(E,E)-1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona], com ponto de fusão a 183°C e pouco solúvel em água (BASNET, 2011).

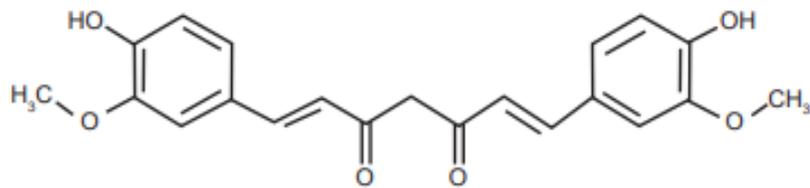
A curcumina é o principal composto ativo da planta (75-80%), entretanto dois outros curcuminóides, também compõem essa planta, em menores proporções (20-25%). É extraída do rizoma da planta, e se apresenta como um pó de coloração amarelo-laranja, conhecido como açafrão, utilizado como condimento e na medicina, com fórmula molecular $C_{21}H_{20}O_6$ e peso molecular de 368,38 g.mol⁻¹ (LI et al., 2011).

Figura 8 - *Curcuma longa* L.: **(A)** planta com flor, **(B)** rizoma e **(C)** curcumina em pó.



Fonte: BASNET, 2011 (adaptado).

Figura 9 - Estrutura química da curcumina.



Fonte: Li, 2011 (adaptado).

Pesquisas já demonstraram que a curcumina apresenta uma vasta gama de atividades farmacológicas, sendo um potente agente bioativo contra inúmeras doenças crônicas, inclusive com atividade antitumoral, somando-se a isso, estudos demonstraram que é um composto com baixa toxicidade no organismo, com ótimo perfil de segurança, até mesmo para doses altas (DL50 superior a 2000 mg) (SUN et al., 2012; NAKSURIYA, 2014; JI, 2012; ALLEGRA, 2017; SOLEIMANI, 2018).

Devido às suas atividades antioxidantes, consegue regular citocinas pró-inflamatórias e fatores de transcrição, e através disso eliminar espécies reativas de oxigênio (ROS) (BASNET, 2011), envolvidas na fisiopatologia de desordens como o câncer. Em nível molecular, inibe a proliferação celular e a metástase, como também induz a apoptose (NAKSURIYA, 2014). A curcumina pode ainda atravessar livremente a membrana celular devido sua lipofilicidade, contudo apesar dessas propriedades, há uma enorme limitação em sua aplicação clínica, relacionada com sua baixa solubilidade em meio aquoso, além de sua rápida metabolização, fazendo com que a curcumina tenha biodisponibilidade limitada, apresenta também degradação em meio alcalino e quando exposta à luz (PARIZE, 2009; NAKSURIYA, 2014, SOLEIMANI, 2018).

Para que a curcumina tenha uma melhor estabilidade, aumentando sua solubilidade e absorção celular, com melhorias na sua atividade farmacológica e efeito terapêutico, várias técnicas são aplicadas, como a formação de complexos com íons metálicos com Zn²⁺, Cu²⁺, Mg²⁺ e Se²⁺ (KANG, 2009; KURIEN, 2009; BASNET, 2011), nanogéis, nanosuspensões, encapsulação em nanopartículas (YALLAPU, 2010), e lipossomas (TAKAHASHI, 2009; YALLAPU, 2012).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

- Obter um sistema baseado em ZIF-8/Cu_{25%}, com fármaco (curcumina) adsorvido às suas redes de coordenação, e avaliar seu potencial de transdução fototérmica.

3.2 Objetivos Específicos

- Obter cristais de ZIF-8, dopados com íons Cu²⁺ e com fármaco adsorvido;
- Investigar as características estruturais e morfológicas dos nanocristais;
- Avaliar a eficiência de adsorção do fármaco à ZIF dopada com íons Cu²⁺, em relação à ZIF-8;
- Investigar o comportamento de conversão fototérmica dos nanocristais em pH 7,2.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Reagentes

- Água purificada Mili-Q;
- Metanol (álcool metílico- 99,8%, peso molecular de 32,04);
- $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ (nitrato de Zinco hexahidratado, peso molecular 297g/mol);
- $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ (nitrato de Cobre hexahidratado, peso molecular 187,57g/mol);
- 2-Metilimidazol (peso molecular 82,1 g/mol);
- $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_6$ (Curcumina, peso molecular 368,38 g/mol).

4.2 Equipamentos

- Centrífuga (NT-835);
- Agitador magnético;
- Balança digital;
- Estufa a vácuo;
- Vórtex;
- Analisador Termogravimétrico SDT 600, da TA Instruments;
- Difrátômetro de Raios (XD-5000);
- Espectrofotômetro ultravioleta;
- Espectrofotômetro de Infravermelho;
- Phmetro;
- Microscópio eletrônico de varredura;
- Analisador de área superficial;
- Espalhador de luz dinâmico;
- Espectrofluorímetro;

4.3 Sínteses dos nanocristais da ZIF-8 dopados com Cu^{2+}

As redes metal-orgânicas da ZIF-8 com os íons Cu^{2+} foram sintetizadas segundo a metodologia proposta por Tiwari (2017) e colaboradores. Algumas modificações na proporção dos solutos foram realizadas, para conseguir a dopagem com o cobre. Foram realizadas diversas sínteses, a fim de obter material suficiente visando à caracterização.

Uma solução foi preparada com 37,5 mg de nitrato de cobre e 112,5 mg de nitrato de zinco dissolvidos em 5 ml de água Mili-Q, e outra solução foi preparada com 330 mg de 2-metilimidazol dissolvidos em 10 ml metanol. Ambas as soluções foram agitadas separadamente até a completa dissolução dos solutos, a solução contendo os metais foi misturada por gotejamento à solução contendo o ligante, e mantida sob agitação durante 15 minutos, em temperatura ambiente (27-30°C), resultando instantaneamente em uma solução de coloração branca e turva. Em seguida, o produto obtido, com os cristais formados, foi lavado por três vezes com metanol e submetido a centrifugação (6000 rpm), por 30 minutos, para remover os resíduos dos reagentes, após as lavagens, o produto final foi colocado em uma estufa à vácuo, com temperatura de 40°C até sua completa secagem.

4.4 Incorporação da Curcumina *In situ* na ZIF-8 dopada

Seguindo a forma de síntese proposta por Tiwari (2017), para incorporação da curcumina *in situ*, foi realizada sob temperatura ambiente (27°C-30°C) e com tempo de reação de 15 minutos, com algumas modificações nas proporções devido a dopagem com os íons Cu^{2+} .

Uma solução foi preparada com 37,5 mg de nitrato de cobre e 112,5 mg de nitrato de zinco dissolvidos em 5 ml de água Mili-Q, e outra solução foi preparada com 330 mg de 2-metilimidazol e 5 mg de curcumina dissolvidos em 10 ml metanol. Ambas as soluções foram agitadas separadamente até a completa dissolução dos solutos, a solução contendo os metais foi misturada por gotejamento à solução contendo o ligante e a curcumina, e a solução final foi mantida sob agitação durante 15 minutos, em temperatura ambiente, resultando em uma solução de coloração marrom esverdeada e turva. Em seguida, os cristais formados foram lavados por três vezes com metanol e submetidos a centrifugação (6000 rpm), por 30 minutos, para remover os resíduos dos reagentes, o produto final foi colocado em uma estufa à vácuo, com temperatura de 40°C até a completa secagem.

4.5 Métodos de caracterização

4.5.1 *Análise Termogravimétrica (TGA)*

As curvas termogravimétricas permitem obter informações quanto a estabilidade e composição da amostra, e foram obtidas usando o equipamento Shimadzu, modelo 50 WS. Nas análises foram utilizados 10 mg de cada amostra em cápsula de platina, sob atmosfera de ar (100 mL/min), razão de aquecimento de 10°C/min, foram submetidas a uma faixa de temperatura de 10 a 900°C.

4.5.2 *Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)*

Para que a amostra se tornasse um material condutor, possibilitando emissão de elétrons e início das análises, as amostras na forma de pó foram aderidas a um pedaço de fita duplface de carbono, e metalizadas com filme de ouro (15 nm de espessura) durante 120 segundos através de um metalizador, modelo Sputter Coater SCD 050 Baltec. O microscópio utilizado foi o Scanning Eletron Microscopy JSM – 5900 Jeol.

4.5.3 *Difração de Raios-X (DRX)*

As análises foram realizadas com objetivo de determinar as fases cristalinas presentes nas amostras em pó e o tamanho dos cristais, em um difratômetro modelo Shimadzu XRD-7000, com voltagem de 40 kV e corrente de 30 mA, em temperatura ambiente. Os parâmetros utilizados foram $2\theta = 5 - 50^\circ$; comprimento de onda igual a 1,5406 Å e velocidade de 2 min⁻¹.

4.5.4 *Espectroscopia no Infravermelho (FTIR)*

As amostras foram preparadas pela técnica de pastilhas de KBr, e em seguida utilizou-se um espectrômetro Bruker modelo IFS-66, que mostrou as bandas de absorção características. Os resultados foram analisados pelo programa Spectroscopic Software OPUS da Bruker.

4.5.5 Adsorção de Nitrogênio (BET)

As análises foram feitas empregando-se nitrogênio, com o gás passando sobre a amostra resfriada, à temperatura do nitrogênio líquido (77K), e sendo adsorvido fisicamente, produzindo uma alteração, registrada por um detector de condutividade térmica. Ao aquecer a amostra, o N₂ foi desorvido e a área dos picos proporcional à massa de N₂ desorvida. Determinou-se o volume de nitrogênio necessário para recobrir a superfície adsorvente com uma monocamada, sendo possível realizar a caracterização textural da ZIF-8.

4.5.6 Absorção Eletrônica (UV- Vis)

O espectro foi obtido a partir das amostras colocadas em uma cubeta de quartzo e analisadas na região do ultravioleta e visível (UV-Vis) utilizando um espectrofotômetro Cary modelo 5000, sendo utilizada a faixa de comprimento de onda entre 200 e 600 nm, a partir disso foi possível determinar a concentração de fármaco incorporada na ZIF-8.

4.5.7 Espectroscopia de Fluorescência

Os espectros de emissão e excitação, foram obtidos a partir da espectrofluorimetria realizada a temperatura ambiente pelo espectrofluorímetro Horiba Jobin Yvon Fluorolog-3 ISA, o qual é equipado com um monocromador modelo FL-1039/40, com lâmpada de xenônio de 450 W, fotomultiplicadora Hamamatsu R928P e lâmpada pulsada de xênon de 150 W.

4.5.8 Transdução Fototérmica

Uma cubeta de quartzo (caminho óptico de 1 mm), contendo 1 mL de uma suspensão de Cu_{25%}/ZIF-8 em PBS pH 7,2, foi irradiada durante 3 minutos por meio de um laser de diodo comprimento de onda de 980 nm, fibra óptica da Ocean Optics, tipo UV/SR, diâmetro de 600 µm e densidade de potência de 1,0 W/cm⁻², enquanto a temperatura foi registrada a cada 5 segundos. Em seguida, o laser foi desligado, mas a temperatura continuou a ser monitorada, a cada 5 segundos durante os 3,5 minutos

posteriores. Como um experimento controle, o ciclo aquecimento-resfriamento foi realizado para o mesmo volume de ZIF-8 pura em PBS pH 7,2.

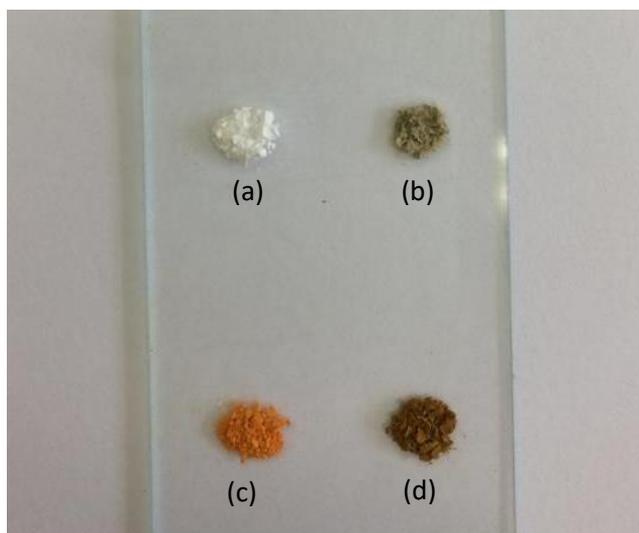
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1. Sínteses realizadas

Nesse trabalho o material obtido utilizando a ZIF-8 apresenta –M de $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$, que corresponde a porcentagem de 25% do $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ em relação ao $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$, os cristais produzidos foram nomeados como ZIF-8/ $\text{Cu}_{25\%}$. Acerca da adsorção da Curcumina, foram adicionados 5 mg do fármaco em questão ao material, --M, segundo metodologia *in situ*.

Por meio das sínteses realizadas, foram obtidos os cristais da ZIF-8, ZIF-8/ $\text{Cu}_{25\%}$, assim como aqueles com o fármaco adsorvido, denominados ZIF-8/Curcumina e ZIF-8/ $\text{Cu}_{25\%}$ /Curcumina. A ZIF-8 possui sua apresentação na forma de um pó branco, a amostra dopada apresenta coloração marrom, e as amostras com a ZIF-8 sem dopante e com fármaco, e com dopante e fármaco, possuem coloração laranja e verde – amarronzado, respectivamente.

Figura 10 - Diferenciação dos sistemas utilizados, quando a sua coloração, (a) ZIF-8, (b) ZIF-8/ Cu^{2+} , (c) ZIF-8/Curcumina, (d) ZIF-8/ Cu^{2+} /Curcumina.



Fonte: Própria

Desse modo, sendo a MOF utilizada, um material cristalino de alta área superficial, as técnicas de caracterização realizadas foram as usuais para materiais com estas características, e por ser aplicada como sistema para *drug delivery*, visaram

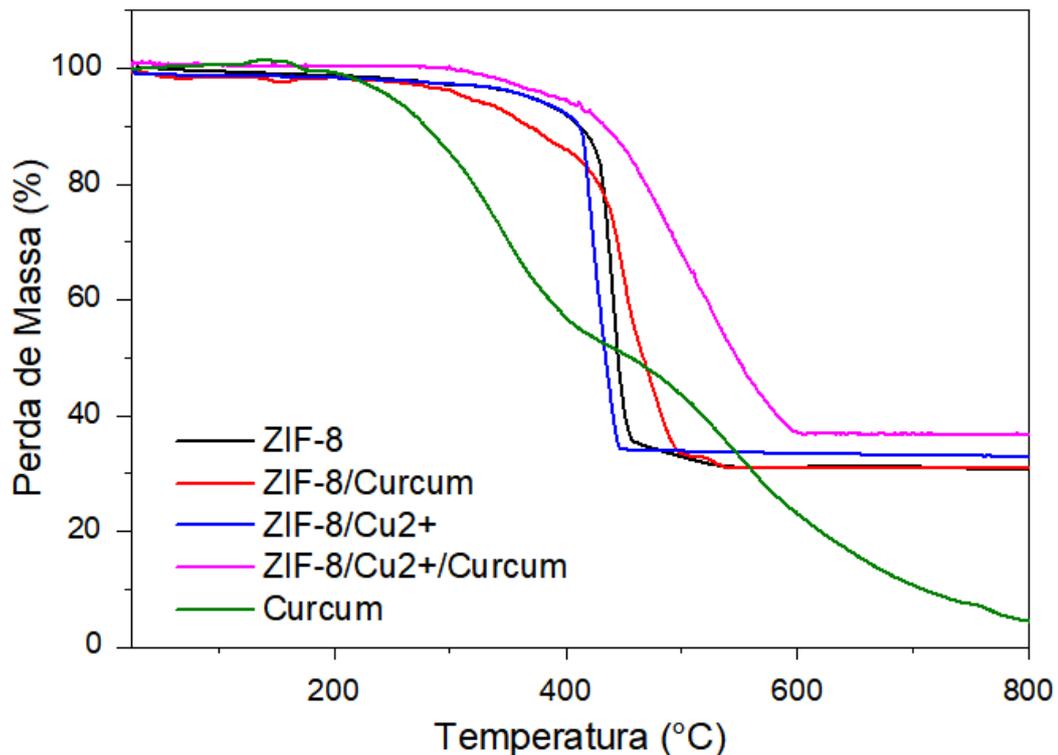
também comprovar a manutenção das propriedades e da estrutura da MOF, mesmo após a adsorção do fármaco na estrutura de coordenação.

5.1.1 Caracterizações estrutural e morfológica dos sistemas

5.1.1.1 Análise Termogravimétrica

Uma característica importante para os sistemas em questão é a estabilidade térmica, para este monitoramento, foi utilizada a análise termogravimétrica (TGA), com a estabilidade e decomposição sendo avaliadas, e apresentadas pela figura, nesta são exibidos os perfis de perda de massa da Curcumina pura, ZIF-8 pura, ZIF-8/Curcumina, ZIF-8/Cu²⁺ e ZIF-8/Cu²⁺/Curcumina.

Figura 11 - Curvas TGA dos sistemas em atmosfera inerte de N₂.



Fonte: Própria

O perfil termoanalítico do fármaco curcumina, demonstra que ela passa por três estágios de perda de massa, o primeiro ocorreu em 67°C correspondente à perda de

moléculas de água e o segundo e terceiro em 252°C e 402°C, respectivamente, referentes à sua decomposição.

As demais amostras, da ZIF-8 pura, ZIF-8/Curcumina, ZIF-8/Cu²⁺ e ZIF-8/Cu²⁺/Curcumina, se mantiveram estáveis até cerca de 350°C, com pequenas perdas de massa relacionadas à perda de moléculas de água presentes nas cavidades ou na sua superfície (AN, 2009), quando ocorreu um comportamento típico de decomposição, de cerca de 62-65% de perda de massa, interpretado como proveniente da perda do ligante orgânico metilimidazol (decomposição exotérmica), até a temperatura de 650°C.

Esse perfil indicou uma alta estabilidade térmica para as redes tridimensionais das amostras, sugerindo uma proteção térmica e viabilizando os sistemas ZIF-Curcumina como promissores, ao melhorar a estabilidade térmica do fármaco, quando associado com a MOF (YIN, 2015; ALVES, 2016).

5.1.1.2 Microscopia Eletrônica de Varredura

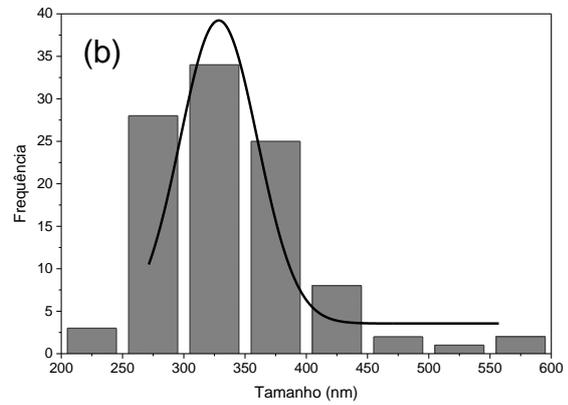
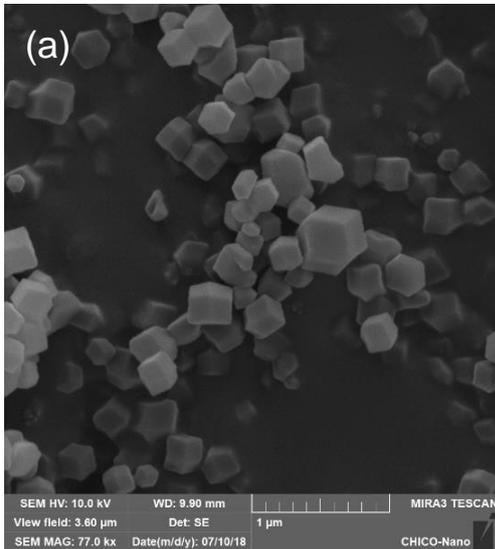
Foram realizadas análises de MEV, conforme apresentado na Figura 12. As imagens revelaram a morfologia das amostras, evidenciando que consistem em cristais, com formas dodecaédricas bem definidas, e tamanho nanométrico, compatível com a literatura (SCHEIJN, 2014; LIN, 2015).

Adicionalmente, verifica-se que as partículas da ZIF-8, com tamanho entre 300-350 nm, sofrem um aumento discreto neste tamanho médio devido a dopagem (350-400nm), e este aumento ocorreu mais fortemente após a incorporação do fármaco aos cristais, passando a ter 350-450nm no caso da rede sem dopante, e 400-450 no caso da rede com os íons Cu²⁺.

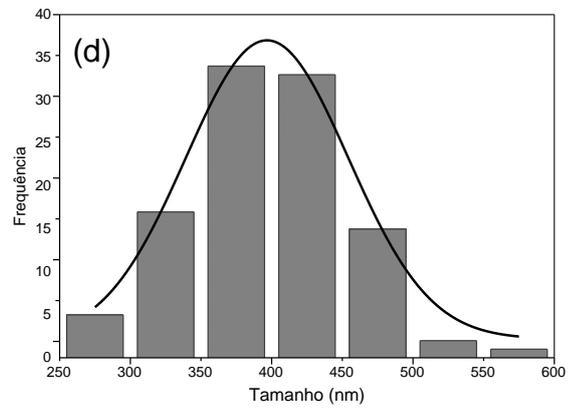
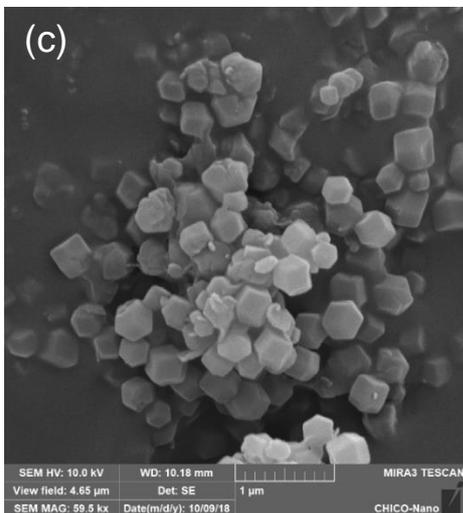
Estes valores se encontram dentro dos valores experimentais para o tamanho médio desses cristais, que segundo a literatura está entre 200-400 nm (JIAN, 2015), e a sua morfologia foi mantida.

Figura 12 - Imagens de MEV dos cristais (a) ZIF-8, (c) ZIF-8/Curcumina, (e) ZIF-8/Cu²⁺ e (g) ZIF-8/Cu²⁺/Curcumina e distribuições do tamanho de partícula determinada pelo MEV para (b) ZIF-8, (d) ZIF-8/Curcumina, (f) ZIF-8/Cu²⁺ e (h) ZIF-8/Cu²⁺/Curcumina.

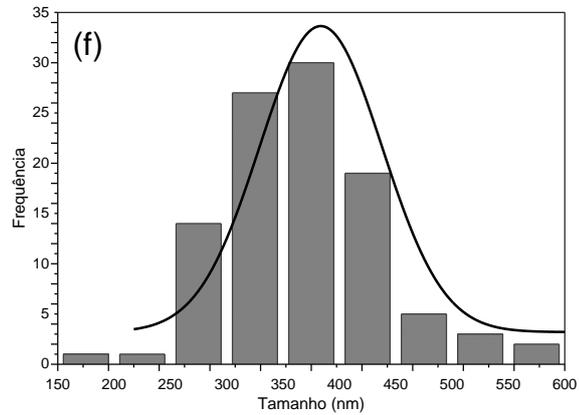
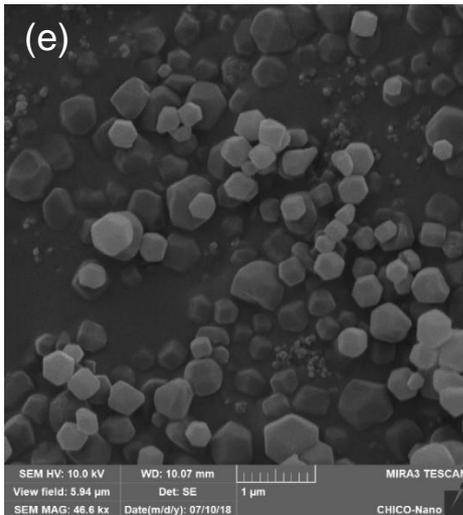
ZIF-8



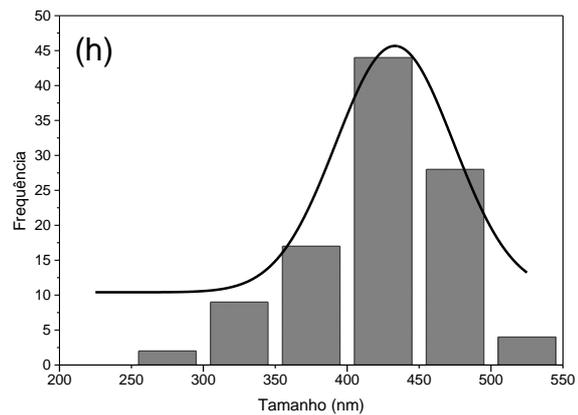
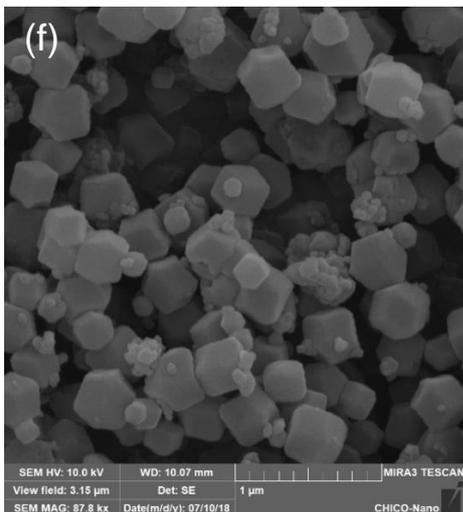
ZIF-8/Curcumina



ZIF-8/Cu²⁺



ZIF-8/Cu²⁺/Curcumina



5.1.1.3 Difração de Raios X (DRX)

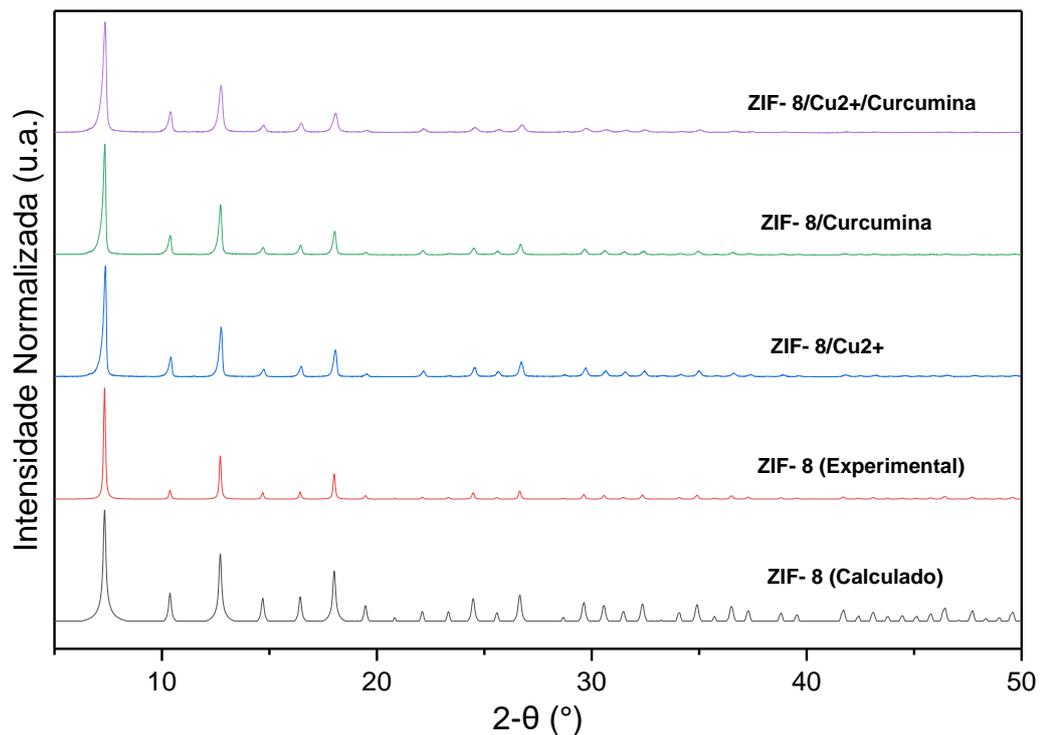
A técnica de difração de raios X é fundamental para caracterizar materiais cristalinos, permitindo elucidar suas estruturas, sendo esperado que, como é o caso dos materiais porosos obtidos, as ordens estruturais sejam relativamente altas e, conseqüentemente, os planos de difração nos difratogramas estejam bem definidos, de acordo com seu arranjo estrutural.

A Figura 13, apresenta o perfil de difração dos sistemas, com todos os sistemas apresentando picos de difração bem definidos, indicando a ocorrência de alta

crystalinidade dos nanocristais. Os difratogramas obtidos possuem seus picos com os valores de 2-theta e as intensidades relativas, em concordância com o padrão teórico – definido como calculado - obtido a partir dos dados de cristal único, na base de dados do The Cambridge Crystallographic Data Centre, para a estrutura da ZIF-8 (TIAN et al., 2007).

Nesse difratograma, percebe-se que em todas as amostras, não houve a presença de picos de difração adicionais, indicando a manutenção da fase cristalina no material sintetizado, sendo, portanto, isoestruturais. Com relação aos íons Cu^{2+} , isso acontece porque possuem tamanho do raio iônico (0,71 Å), apenas um pouco menor que o raio iônico do Zn^{2+} (0,74 Å), não gerando grandes alterações ao ocupar a rede (SCHEIJN, 2014); sobre o fármaco, quando presente, pode-se inferir que esteja nos poros da rede, então ambos não afetam ou comprometem a estrutura cristalina.

Figura 13 - Espectros de DRX obtidos a partir do pó da ZIF-8, ZIF-8/ $\text{Cu}_{25\%}$, ZIF-8/Curcumina e ZIF-8/ $\text{Cu}_{25\%}$ /Curcumina, comparadas com o padrão calculado da ZIF-8.



Fonte: Própria.

Por meio dos difratogramas, foi possível ainda realizar o cálculo do tamanho dos cristalitos, a partir da escolha dos picos de maior intensidade, e sua deconvolução, utilizando a Equação de Scherrer, onde λ corresponde ao comprimento de onda da radiação eletromagnética em Å, B é a largura a meia altura do pico de difração em

radianos e θ é o ângulo de difração em radianos. Os tamanhos estimados, para os cristalitos, estão apresentados na Tabela 1.

$$t = \frac{0,9\lambda}{B \cdot \cos \theta}$$

Tabela 1 - Tamanho dos cristalitos.

Sistemas	Tamanho do cristal (nm)
ZIF-8	57,11
ZIF-8/Cu _{25%}	48,05
ZIF-8/Curcumina	48,68
ZIF-8/Cu _{25%} /Curcumina	39,07

Fonte: Própria.

A partir dos dados apresentados, foram calculados os valores médios para o tamanho de cristalito, mas não permitem a determinação do desvio padrão associado a esses valores, porque não foram descontados os efeitos da microdeformação.

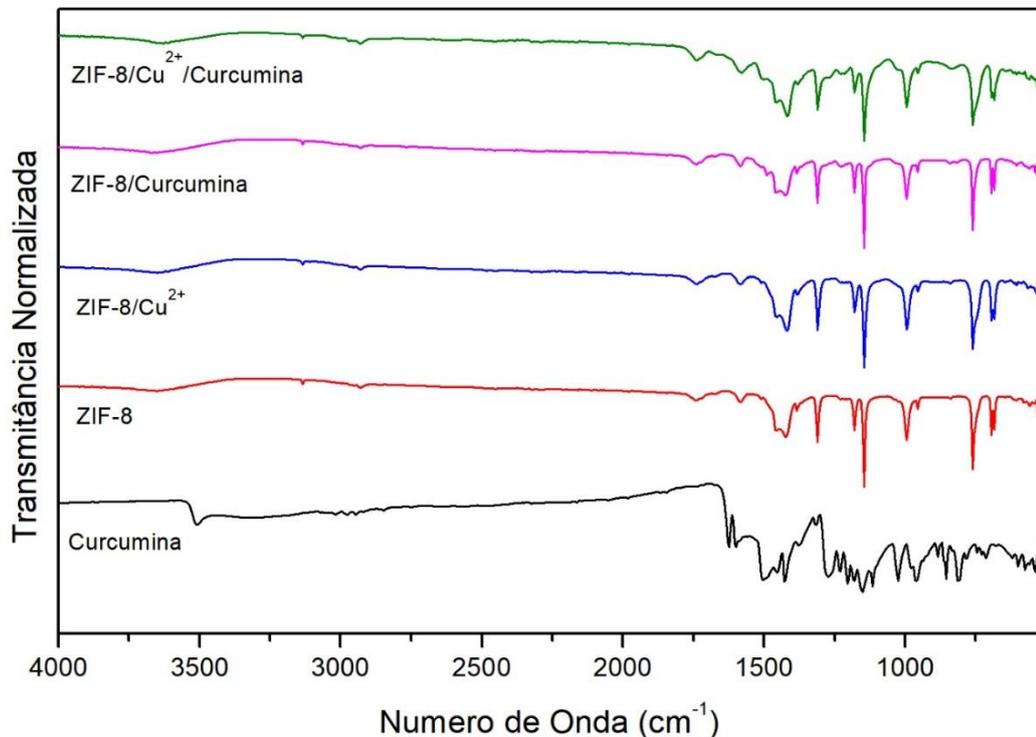
Verificou-se que os sistemas apresentaram um padrão de diminuição do tamanho dos cristalitos, após adição dos íons Cu²⁺, em condições semelhantes com o demonstrado em outros trabalhos, podendo ser resultado da quantidade de núcleos gerados durante a formação da rede de coordenação (SILVA, 2017). Esse valor obtido sugere que as estruturas verificadas através das imagens do MEV são construídas a partir da agregação de espécies de Zn²⁺ e Cu²⁺ monoméricas até que os cristais sejam formados (SCHEIJN, 2014).

Um ponto favorável ao sistema é que após a adição do fármaco ao sistema com Cu²⁺, houve importante diminuição no tamanho do cristalito, favorecendo assim sua utilização para aplicações biológicas como sistema carreador, devido ao pequeno tamanho.

5.1.1.4 Espectroscopia de infravermelho (FTIR)

Pelo método da espectroscopia de infravermelho, foi possível determinar os grupos funcionais presentes nas estruturas dos sistemas. Na figura 14, são observados os espectros de infravermelho obtidos para cada sistema, assim como da ZIF-8 e da Curcumina enquanto padrões de comparação, juntamente com a identificação das bandas características.

Figura 14 - Espectros de absorção de infravermelho dos sistemas elaborados com a ZIF-8, em comparação com o padrão da ZIF-8 e da curcumina.



Fonte: Própria.

O espectro de infravermelho da ZIF-8, mostra duas bandas a 3135 e 2928cm^{-1} referentes a vibrações de C-H aromático e ligações C-H alifáticos, respectivamente. Quanto aos picos, o pico em torno de 1595cm^{-1} está relacionado ao alongamento C=C e os picos entre 1100 e 1400cm^{-1} representam as bandas de adsorção C-N. A banda de estriamento do Zn-N é observada em torno de 421cm^{-1} .

O espectro da curcumina, mostra pequenas vibrações características na região de $3300\text{-}3410\text{cm}^{-1}$ referente às vibrações do grupo OH livre do fenol. Possui ainda bandas intensas na região de 1640 , 1645 e 1647cm^{-1} , correspondentes à vibração do grupo carbonila, C=O. As bandas na região de $1340\text{-}1470\text{cm}^{-1}$ correspondem às vibrações C=C do anel aromático e alongação da ligação C-O, na região de $1020\text{-}1155\text{cm}^{-1}$ são referentes ao estiramento do grupo C-O de éter, e na região de $700\text{-}900\text{cm}^{-1}$ são referentes a C-H dos grupos alcenos.

Os espectros para os sistemas mostram que as bandas características para os componentes, já anteriormente descritas, algumas alterações nos valores das bandas teóricas da ZIF-8, podem ser observadas nas regiões de 1600 , 1400 e $700\text{-}900\text{cm}^{-1}$,

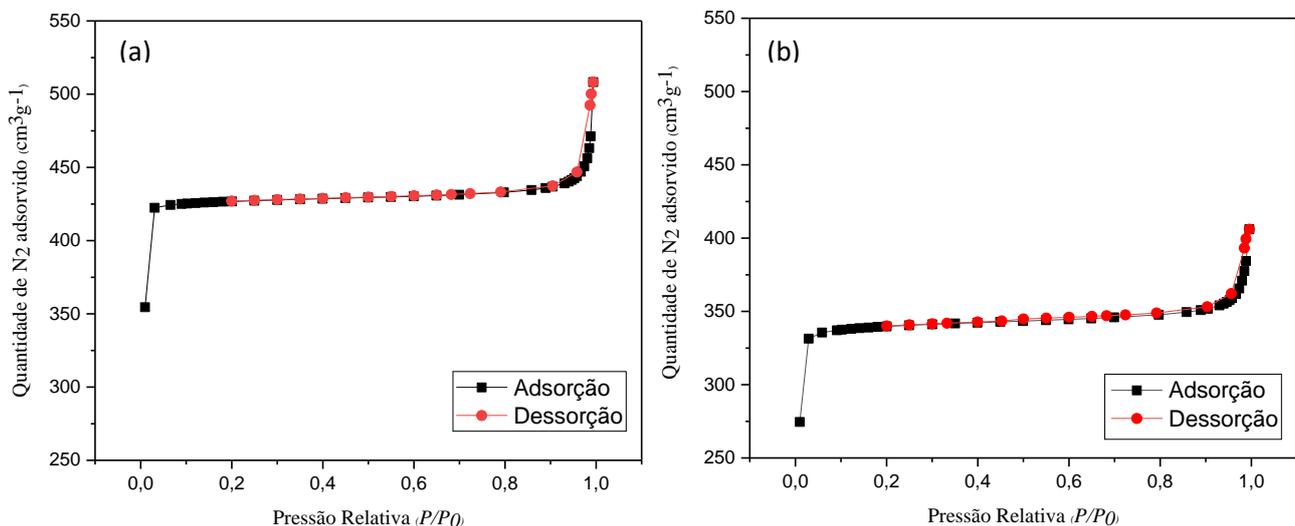
indicando a presença da curcumina nos sistemas e que as suas características químicas foram mantidas.

5.1.1.5 Fisissorção de Nitrogênio (BET)

Como bem estabelecido na literatura, a ZIF-8 se destaca por sua natureza porosa e alta área superficial. Como forma de comprovar essa característica nos sistemas, foram realizadas medidas de adsorção-dessorção de N_2 . Os dados isotérmicos de nitrogênio foram coletados em mais de seis ordens de magnitude da pressão relativa, e através da análise das isotermas foi possível determinar as propriedades texturais dos sistemas, estimando a área superficial utilizando o método BET, e o volume e tamanho médio dos poros pelo método BJH.

Os dados obtidos, referentes aos sistemas ZIF-8 e ZIF-8/Curcumina encontram-se na Figura 15 (a, b) e Tabela 2, enquanto os dados referentes aos sistemas ZIF-8/ Cu^{2+} e ZIF-8/ Cu^{2+} /Curcumina encontram-se na Figura 16 (a, b) e Tabela 3.

Figura 15 - Isotermas de adsorção-dessorção obtidas com N_2 para (a) ZIF-8 e (b) ZIF-8/Curcumina.



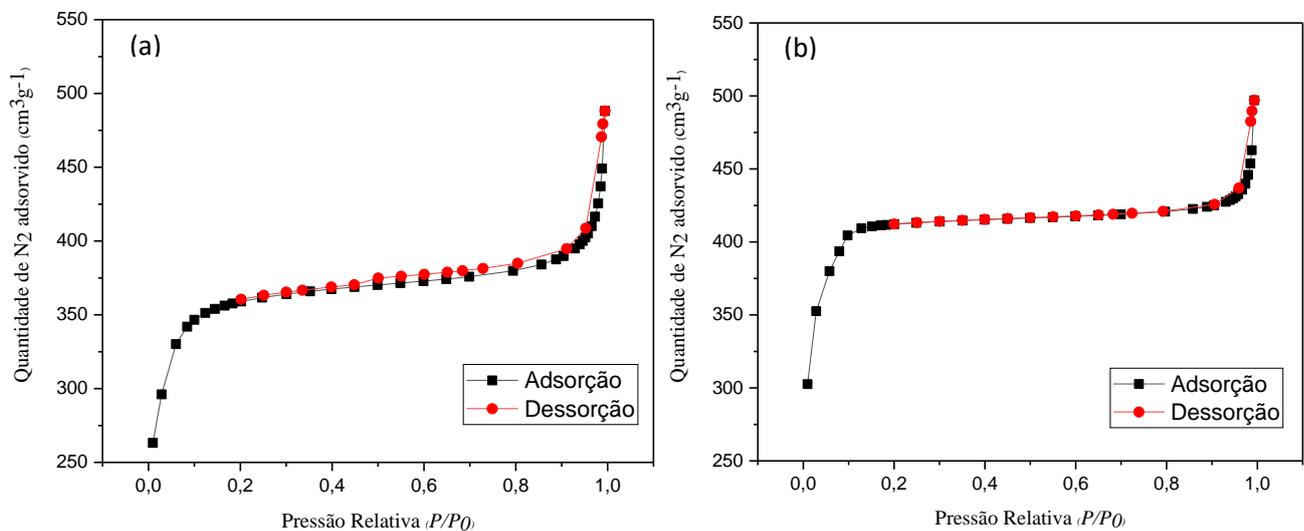
Fonte: Própria.

Tabela 2 - Comparação da área superficial, volume e tamanho dos poros da ZIF-8 e dos cristais com fármaco incorporado.

Sistema	Área superficial (m ² /g)	Volume dos Poros (cm ³ /g)	Tamanho médio dos Poros (Å)
ZIF-8	1413,06	0,64	74,00
ZIF-8/Curcumina	1133,48	0,50	55,11

Fonte: Própria.

Figura 16 - Isotermas de adsorção-dessorção obtidas com N₂ da (a) ZIF-8/Cu²⁺ e (b) ZIF-8/Cu²⁺/Curcumina.



Fonte: Própria.

Tabela 3 - Comparação da área superficial, volume e tamanho dos poros da ZIF-8 dopada com Cu²⁺ e dos cristais dopados com o fármaco incorporado.

Sistema	Área superficial (m ² /g)	Volume dos Poros (cm ³ /g)	Tamanho médio dos Poros (Å)
ZIF-8/Cu ²⁺	1406,68	0,54	51,19
ZIF-8/Cu ²⁺ /Curcumina	1220,48	0,43	35,02

Fonte: Própria.

De acordo com a IUPAC (1985), as isotermas de adsorção-dessorção podem ser classificadas em seis tipos e a forma delas depende da textura de poros. Assim

como, também são classificadas as histereses, que são definidas em quatro tipos e associadas a morfologias específicas dos poros.

Portanto, observando os perfis dessas isotermas percebe-se que, todas podem ser classificadas como pertencentes ao tipo I, típica de materiais microporosos. Além disso, de acordo com a literatura, a ZIF-8 apresenta diâmetro de poros de cerca de 0,34 nm (YAN, 2012), se adequando a classificação de material microporoso, por possuir diâmetro de poro de até 2 nm. Dessa forma as isotermas indicam a presença de microporos, com a primeira adsorção de N₂ ocorrendo sob baixas pressões relativas, e a segunda adsorção em alta pressão relativa pode ser atribuída a existência de mesoporos interpartícula, confirmando assim a natureza dual micro/mesoporosa dos cristais (SCHEJN et al., 2014).

A histerese apresentada nas isotermas, também confirmam a característica mesoporosa, sendo classificada como pertencente ao tipo H1 (IUPAC, 1985), associada a materiais porosos esféricos e rígidos, com tamanho uniforme e regular.

Diante dos dados sobre a porosimetria, as amostras dopadas com íons Cu²⁺ mantiveram as características da ZIF-8, possuindo um considerável volume de poro e área superficial, possibilitando seu uso como sistema carreador de moléculas, em contrapartida notou-se que nos sistemas com o fármaco adsorvido, houve uma diminuição da área superficial, assim como do volume e tamanho médio dos poros, demonstrando que houve adsorção e a droga ocupou os espaços dos poros.

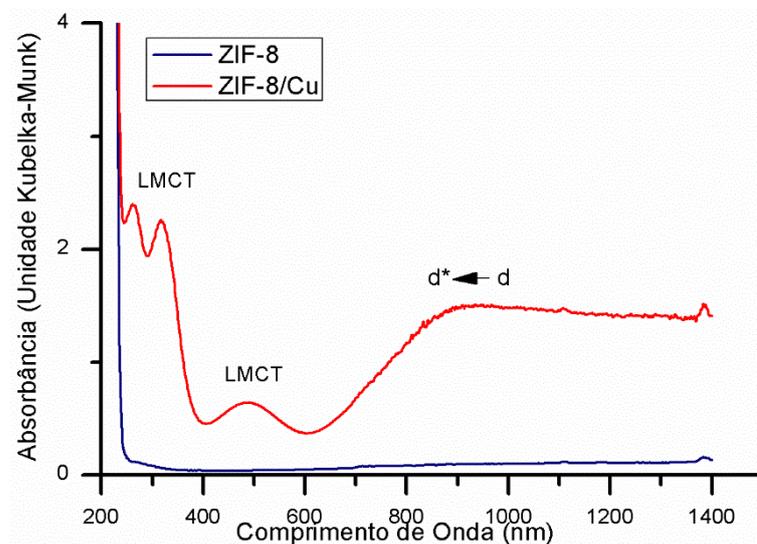
5.1.1.6 Absorção Eletrônica (UV-Vis)

Foram obtidos cristais de ZIF-8 e ZIF-8/Cu²⁺, caracterizados por espectroscopia de absorção no UV-Vis. Na figura 17, pode-se observar que o espectro de absorção, da ZIF-8, em estado sólido, apresenta uma banda de muito baixa intensidade, em 280nm, sobrepondo-se a uma banda de alta intensidade, com seu máximo em 217nm, atribuídas a transições π - π^* do anel imidazólico (GODLEWSKA, 2013). A presença dos íons Cu²⁺ nas redes da ZIF-8 modifica o seu perfil de absorção, em estado sólido, com o surgimento de duas outras bandas, uma banda larga que inicia em 600 nm e se estende em direção ao infravermelho, com o máximo de absorção em 905 nm, e uma outra banda em 480 nm.

A banda com absorção no infravermelho pode ser atribuída às transição d-d dos íons Cu²⁺, e a banda centrada em 480 nm pode ser atribuída à transferência de

carga ligante-metal (LMCT), como é observado com os íons Cu^{2+} em MOFs com imidazol (PRESTIPINO et al., 2006; GODLEWSKA et al., 2013). As bandas existentes entre 200 e 400 nm e atribuídas às transições $\pi-\pi^*$ do anel imidazólico também sofreram alterações, tanto no perfil quanto na intensidade relativa. O perfil de absorção registrado, apresentou uma pequena diferença em relação aos complexos $\text{Cu(II)/Imidazolato}$ já observados na literatura (ZHANG, 2011; LI, 2003; GODLEWSKA, 2013), com essa diferença podendo ser resultado da presença de coordenação ao redor dos íons Cu^{2+} .

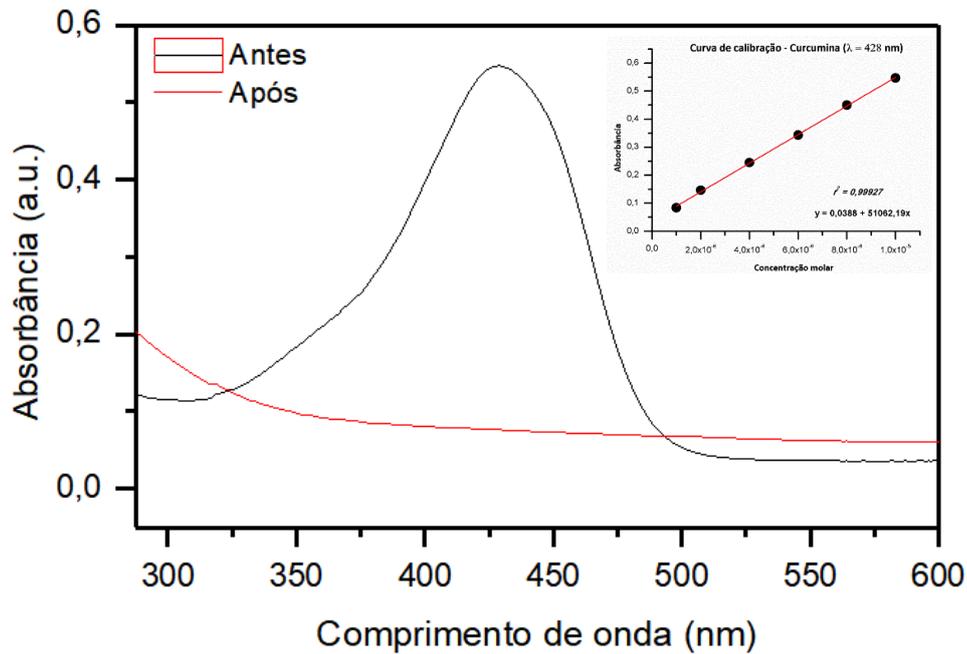
Figura 17 - Espectro de absorção dos cristais da ZIF-8 e ZIF-8/ Cu^{2+} .



Fonte: Própria.

A eficiência de adsorção da curcumina nas nanopartículas de ZIF-8, foi calculada com base na relação entre a quantidade de curcumina em solução para ser adsorvida e a quantidade total de curcumina adsorvida às nanoestruturas, utilizando a equação da reta obtida, conforme ilustra a Tabela 4.

Figura 18 - Espectro de absorção do fármaco antes e depois do contato com a ZIF-8/Cu²⁺. À direita, a curva de calibração da curcumina, a 428 nm.



Fonte: Própria.

Tabela 4 - Quantidade de fármaco adsorvido aos sistemas, com base na absorbância observada, comparando a eficiência de adsorção.

Amostra	Absorbância	Concentração	Quantidade de Curcumina adsorvida
ZIF-8/Curcumina (15 min)	0,0654	$5,2 \times 10^{-8}$ M	94,8%
ZIF-8/ Cu ²⁺ / Curcumina (15 min)	0,0513	$2,4 \times 10^{-8}$ M	92,7%
ZIF-8/ Cu ²⁺ / Curcumina (1 hora)	0,761	$7,3 \times 10^{-8}$ M	97,6%

Fonte: Própria.

A curcumina é um composto de cor amarela que, após a dissolução, absorve a luz na faixa de comprimento de onda visível. De acordo com estudos prévios (CHIGNEL, 1994), o espectro de absorbância UV-Vis da curcumina origina um único pico principal entre 420-430 nm.

Com base nos valores obtidos, é possível observar que o fármaco adicionado no preparo da ZIF-8 foi eficientemente adsorvido, pois observou-se uma taxa de

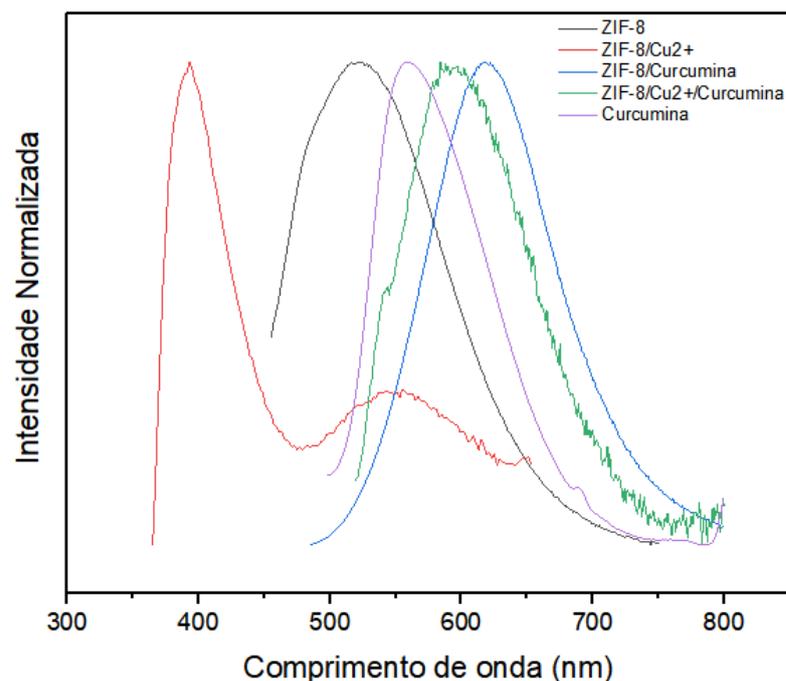
92,7% (+-2) de curcumina incorporada nas nanopartículas. Os resultados demonstram a eficiência de adsorção, com o tempo de síntese otimizado para 15 minutos apresentando uma boa taxa de adsorção, e quando comparado com uma síntese de 1 hora, temos que o sistema apresentado possui melhor custo-benefício acerca do tempo de preparo e adsorção.

5.1.1.7 Espectroscopia de Fluorescência

A capacidade de uma substância emitir fóton de luz a partir de estados quânticos eletronicamente excitados é chamada de fluorescência (LAKOWICZ, 2006). Nessa perspectiva, a espectroscopia de fluorescência foi aplicada para caracterização dos sistemas, montando o perfil excitação-emissão.

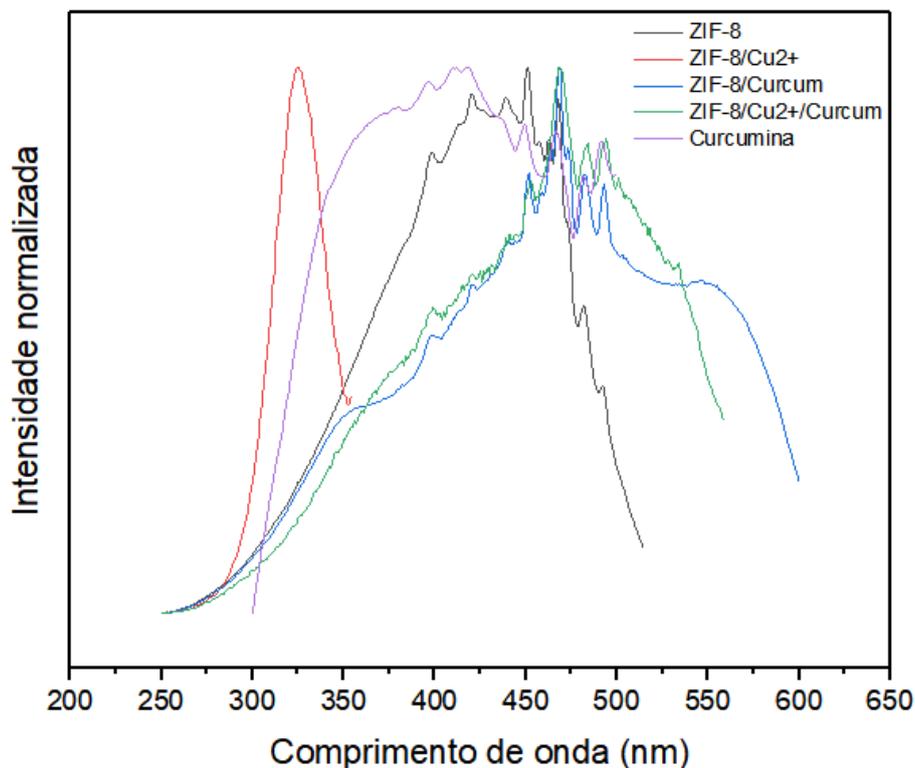
A caracterização foi realizada no material em estado sólido, a 20°C, com uma lâmpada de xenônio servindo como fonte de excitação, os espectros de excitação foram monitorados na faixa de comprimento de onda de 250-600nm, e os espectros de emissão na faixa de 350-800nm, definindo assim o comprimento de onda de excitação para o qual a intensidade de luminescência foi máxima. Obteve-se os espectros mostrados nas Figuras 19 e 20.

Figura 19 - Espectros de emissão de fotoluminescência em estado sólido dos sistemas, ZIF-8 e fármaco.



Fonte: Própria.

Figura 20 - Espectros de excitação em estado sólido dos sistemas, ZIF-8 e fármaco.



Fonte: Própria.

Os espectros de emissão de todos os sistemas foram obtidos por meio de excitação. Foi possível determinar que o comprimento de onda de excitação para o qual se obtém a maior intensidade de fluorescência para a ZIF-8, se encontra entre 400 e 450 nm, e para esse comprimento, o pico máximo de emissão encontra-se na faixa dos 520 nm. Sendo esse perfil excitação-emissão, atribuído à transição π - π^* dos anéis de 2-metilimidazol coordenados com íons Zn^{2+} (LIN, 2015; XIANG, 2011).

Para a ZIF-8 dopada com os íons Cu^{2+} , pode-se notar dois picos, com a maior intensidade de emissão ocorrendo a cerca de 390 nm, e a outra banda de emissão, com menor intensidade que a primeira, a cerca de 540 nm (excitação 360 nm), provavelmente devido a presença do novo *cluster* no material, o qual tem efeito significativo nas propriedades de emissão do material (ALLENDORF, 2009).

Quanto ao fármaco em questão, a curcumina originou um pico de emissão centrado a 520 nm (excitação 420 nm), corroborando com trabalhos anteriores (MASSIMINO, 2016). Os espectros de excitação dos sistemas com a curcumina incorporada são bastante semelhantes e exibem fluorescência com picos na faixa dos 600-640nm.

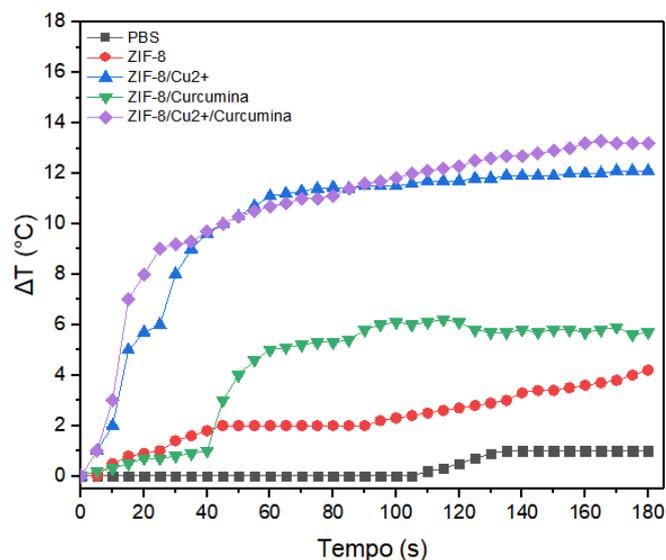
Como observado anteriormente, o sistema com dopante, apresentou um pico de emissão com intensidade inferior ao sistema sem a dopagem, devido a presença dos ions Cu^{2+} na rede (ALLENDORF, 2009). Além disso, a emissão desses sistemas com o fármaco, apresentam deslocamento do pico de emissão, com maior emissão, em relação aos sistemas da ZIF, comprovando a presença do fármaco no sistema, visto que as emissões podem ser afetadas pelas moléculas da rede, levando a mudanças de comprimento de onda, mudanças de intensidade, ou até mesmo novas emissões (ALLENDORF, 2009; LIN, 2015).

As intensidades de fluorescência das amostras acima são da ordem de $\text{ZIF-8/Cu}^{2+} < \text{ZIF-8} < \text{ZIF-8/Cu}^{2+}/\text{Curcumina} < \text{ZIF-8/Curcumina}$.

5.1.1.8 Transdução Fototérmica

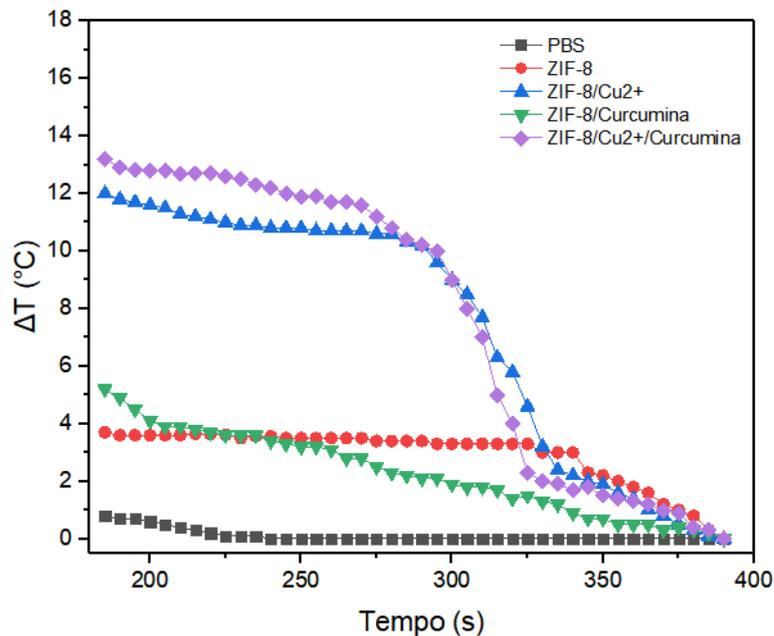
O desempenho fototérmico foi avaliado com os sistemas dispersados ($\sim 15 \text{ mg/ml}^{-1}$) em solução tampão PBS (pH 7,2), mantidos sob emissão de um laser 980 nm, com densidade de potência $1,0 \text{ W cm}^{-2}$, por 3 minutos (180 segundos), com a temperatura sendo registrada em intervalos de 5 segundos, após isso foi acompanhado o resfriamento das dispersões por 3,5 minutos (210 segundos). Além dos sistemas, foram avaliados também a ZIF-8 em suspensão e o PBS, ambos sendo utilizados como controle.

Figura 21 - Curvas de aquecimento dos sistemas em dispersão e do controle, frente a irradiação do laser 980 nm, $1,0 \text{ W cm}^{-2}$ por 180 segundos.



Fonte: Própria.

Figura 22 - Curvas de resfriamento das dispersões e do controle, frente a irradiação do laser 980 nm, 1,0 W cm⁻² por 210 segundos.



Fonte: Própria.

Como pode ser visualizado, as temperaturas dos controles sofreram aumentos discretos de temperatura, em comparação com os sistemas em dispersão, a ZIF-8 aumentou até cerca de 4,0°C da sua temperatura inicial, a dispersão com sistema contendo apenas o fármaco apresentou um aquecimento considerável, atingindo cerca de 6°C, enquanto o PBS apenas 1°C, temperaturas pronunciadamente mais baixas que as das demais dispersões.

Enquanto isso, as dispersões dos sistemas com a presença dos íons Cu²⁺, ZIF-8/Cu²⁺ e ZIF-8/Cu²⁺/Curcumina, a partir da temperatura inicial, sofreram aumento de cerca de 12 e 13°C, respectivamente, sendo significativamente mais altas.

Estes resultados enfatizam a notável capacidade de transdução fototérmica da ZIF-8 dopada com íons Cu²⁺, cabe destacar que a presença do fármaco apresentou influência nessa conversão em energia térmica, visto que os sistemas com a sua presença apresentaram um sutil, mas ainda assim, maior aquecimento, em comparação com aqueles sem fármaco.

Quanto ao resfriamento, foi possível observar que, todos retornaram a sua temperatura inicial à medida que liberaram a energia térmica, inclusive aqueles que tiveram um aquecimento mais significativo.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

No presente trabalho, foram realizadas a síntese e caracterização estrutural e morfológica dos sistemas construídos com os nanocristais da ZIF-8, a investigação principal se deu em torno do sistema com os cristais dopados com íons Cu^{2+} e fármaco adsorvido às redes de coordenação.

Foi demonstrado que houve a manutenção da fase cristalina, e conseqüentemente da estrutura típica da ZIF-8, com o tamanho médio dos nanocristais se mantendo em uma faixa de 300-450 nm, verificou-se ainda a estabilidade térmica do sistema e a eficiência de adsorção do fármaco. Sobre o que foi observado em relação a estabilidade em meio aquoso, pretende-se melhorar o sistema.

O estudo da transdução fototérmica, demonstrou que a presença dos íons Cu^{2+} tornam este material um forte candidato a agente de transdução fototérmica, sendo esse mecanismo de geração de calor relacionado a transições eletrônicas d-d dos orbitais dos íons Cu^{2+} .

Ressalta-se que este tópico representa um expressivo avanço para as aplicações dessas MOFs, dentre todas as outras propriedades que já são bem estabelecidas. Devido a sua porosidade, a adsorção do fármaco ao sistema foi bem sucedida, e espera-se por meio de novos ensaios comprovar que a liberação é potencialmente induzida pela irradiação do laser.

Futuras investigações serão realizadas, com ensaios para obter a eficiência de conversão fototérmica, e para assegurar a manutenção das propriedades do fármaco durante a irradiação do sistema, além de ensaios biológicos, *in vitro* e *in vivo*, ambos já estão sendo conduzidos, a fim de demonstrar a eficiência do sistema frente às células neoplásicas de diversas linhagens.

REFERÊNCIAS

- ALBERT, S. Historical introduction to EMF health effects. *IEEE engineering in medicine and biology*, v.15, p.24-30, 1996.
- ALLEGRA, A. et al. Anticancer activity of curcumin and its analogues: Preclinical and clinical studies. *Cancer investigation*, v.35, n.1, p.1-22, 2017.
- ALLENDORF, M.D.; BAUER, C.A.; BHAKTA, R. K.; HOUK, R.J.T. Luminescent metal-organic frameworks. *Chemical Society Reviews*, v.38, n.5, p.1330, 2009.
- ALVES, A.E.G. Obtenção de sistema microparticulado benzimidazol: zif-8 para liberação prolongada otimizando o tratamento da doença de chagas. Dissertação – Programa de pós-graduação em ciências farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2016.
- ANAND, P. et al. Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Molecular Pharmaceutics*, v.4, n.6, p.807-18, 2007.
- ANH, P., CHRISTIAN J.D., FERNANDO, J.U.R., CAROLYN, B.K., MICHAEL, O'K.; OMAR M.Y. Synthesis, structure, and carbon dioxide capture properties of zeolitic imidazolate frameworks. *Acc Chem Res.*, v.43, n.1, p.58-67, 2010.
- BASNET, P.; SKALKO-BASNET, N. Curcumin: An Anti-Inflammatory Molecule from a Curry Spice on the Path to Cancer Treatment. *Molecules*, v.16, p.4567-4598, 2011.
- BELLUSSI, G.; CARATI, A.; RIZZO, C.; MILLINI, R. *Catal. Sci. Technol*, n.3, p.833, 2013.
- CHAKRAVARTY, P. et al. Thermal ablation of tumor cells with antibody-functionalized single-walled carbon nanotubes. *PNAS*, v.105, n.25, p.8697-8702, 2008.
- COIMBRA, P. Preparação e Caracterização de Sistemas de Liberação Controlada de Fármacos com base em Polímeros de Origem Natural. Dissertação, Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2010.
- CUNHA, D. P. Redes de Coordenação: Novos Sistemas Carreadores de Fármacos. Dissertação – Programa de Pós-Graduação em Ciências de Materiais, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2009.
- CURIE, M. S. *Recherches sur les substances radioactives*. Gauthier-Villars, 2.ed, Paris, 1904.
- CHO, H.Y.; KIM, J.; KIM, S.N.; AHN, W.S. High Yield 1^L Scale Synthesis of ZIF-8 via a Sonochemical Route. *Microporous Mesoporous Mater.*, v.169, p.180-184, 2013.
- DEBATIN, K. M. Activation of apoptosis pathways by anticancer treatment. *Toxicology Letters*, n.113, p.41-48, 2000.
- DEVIC, T. et al. Functionalization in flexible porous solids: effects on the pore opening and the host-guest interactions. *J. Am. Chem. Soc.*, v.132, p.1127, 2010.
- DEY, C.; KUNDU, T.; BISWAL, B.P.; MALLICK, A.; BANERJEE, R. Crystalline metal-organic frameworks (MOFs): synthesis, structure and function. *Structural Science Cryst. Eng. Mat.*, v.70, p.3-10, 2014.

FAN, X. et al. Highly porous ZIF-8 nanocrystals prepared by a surfactant mediated method in aqueous solution with enhanced adsorption kinetics. *ACS Applied Materials and Interfaces*, v.6, n.17, p.14994–14999, 2014.

FANG, M. et al. ZIF-8/PDMS mixed matrix membranes for propane/nitrogen mixture separation: Experimental result and permeation model validation. *Journal of Membrane Science*, v. 474, p. 103–113, 2015.

FÉREY, G. Hybrid porous solids: past, present, future. *Chem. Soc. Rev.*, v.37, p.191, 2008.

FU, H. et al. Polyoxometalate-Based Metal–Organic Frameworks Assembled under the Ionothermal Conditions. *Cryst. Growth Des.*, v.11, p.458-465, 2011.

GODLEWSKA, S.; JEZIERSKA, J.; BARANOWSKA, K.; AUGUSTIN, E.; DOLEGA, A. Copper(II) complexes with substituted imidazole and chlorido ligands: X-ray, UV–Vis, magnetic and EPR studies and chemotherapeutic potential. *Polyhedron*, v.65, p.288–297, 2013.

HARAWAY, D. Saberes Localizados: a questão da ciência para o feminismo e o privilégio da perspectiva parcial. *Cadernos Pagu*, v.5, p.7-41,1995.

HENRIQUE, J. S.; FALCARE, R. S.; LOPES, P. S. Sistemas de Liberação Controlada. *Pharmacia Brasileira*, p.22, 2006.

HILDEBRANDT, B.; WUST, P.; AHLERS, O.; DIEING, A.; SREENIVASA, G.; KERNER, T.; FELIZ, R.; RIESS, H. The cellular and molecular basis of hyperthermia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, v.43, p.33-56, 2002.

HU, X. et al. One-step synthesis of nanostructured mesoporous ZIF-8/silica composites. *Microporous and Mesoporous Materials*, v.219, p.311-316, 2016.

HUANG, X.; ZHANG, J.; CHEN, X. [Zn(bim)₂] · (H₂O)_{1.67}: A metal-organic openframework with sodalite topology. *Chinese Science Bulletin*, v.48, n.15, p.1531–1534, 2003.

IUPAC - INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED CHEMISTRY. Reporting physisorption data for gas/solid systems. *Pure and Applied Chemistry*, v.57, n.4, p.603-619, 1985.

JAMES, S.L. Metal-organic frameworks. *Chem. Soc. Ver.*, v.32, p.276-288, 2003.

JANIAK, C. Engineering coordination polymers towards applications. *Dalton Trans.*, p. 2781, 2003.

JAQUE, D. et al. Nanoparticles for Photothermal Therapies. *Nanoscale*, v.6, p.9494–9530, 2014.

JEONG, Y. S. et al. Cellular uptake, cytotoxicity, and ROS generation with silica/conducting polymer core/shell nanospheres. *Biomaterials*, v.32, n.29, p.7217–7225, 2011.

JI, J.L.; HUANG, X.F.; ZHU, H.L. Curcumin and its formulations: potential anti- cancer agents. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, v.12, p.210-218, 2012.

- JIAN, M. et al. Adsorptive removal of arsenic from aqueous solution by zeolitic imidazolate framework – 8 (ZIF-8) nanoparticles. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, v.465, p.67-76, 2014.
- JHUNG, S. H.; LEE, J. H.; YOON, J. W.; SERRE, C.; FÉREY, G.; CHANG, J. S. Microwave Synthesis of Chromium Terephthalate MIL-101 and Its Benzene Sorption Ability. *Adv.*, v.19, n.1, p.121-124, 2007.
- KANG, M.J.; CHO, J.Y.; SHIM, B.H. et al. Bioavailability enhancing activities of natural compounds from medicinal plant. *J Med Plants Res.*, v.3, p.1204- 1211, 2009.
- KANG, L. et al. Investigating metal-organic framework as a new pseudo-capacitive material for supercapacitors. *Chinese Chemical Letters*, v.25, n.6, p.957–961, 2014.
- KAWASHIMA, Y. Preface Nanoparticulate Systems for Improved Drug Delivery. *Adv. Drug Delivery Rev.*, v.1, n.47, p.1-2, 2001.
- KIDA, K. et al. Formation of high crystalline ZIF-8 in an aqueous solution. *CrystEngComm*, v.15, n.9, p.1794, 2013.
- KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N. Robbins & Cotran – Patologia. Bases Patológicas das Doenças. Elsevier, 2005.
- KURIEN, B.T.; SCOFIELD, R.H. Oral administration of heat-solubilized curcumin for potentially increasing curcumin bioavailability in experimental animals. *Int J Cancer*, v.125, p.1992–1993, 2009.
- KLIMAKOW, M.; KLOBES, P.; THUNEMANN, A. F.; RADERMANN, K.; EMMERLING, F. Mechanochemical Synthesis of Metal-Organic Frameworks: A Fast and Facile Approach Toward Quantitative Yields and High Specific Surface Areas. *Chem. Mater.*, v.22, p.5216–5221, 2010.
- LEE, J.; LI, J.; JAGIELLO, J. Gas sorption properties of microporous metal organic frameworks. *Journal of Solid State Chemistry*, v.178, n.8, p.2527–2532, 2005.
- LEE, Y.; KIM, J.; ANH, W. Synthesis of metal-organic frameworks: A mini review. *Korean J. Chem. Eng.*, v.30, n.9, p.1667-1680, 2013.
- LLEWELLYN, P. L. et al. Complex adsorption of short linear alkanes in the flexible metal-organic-framework MIL-53(Fe). *J. Am. Chem. Soc.*, v.131, n.36, p.13002-13008, 2009.
- LI, D. et al. Syntheses, Structures, and Properties of ImidazolateBridged Cu(II)–Cu(II) and Cu(II)–Zn(II) Dinuclear Complexes of a Single Macrocyclic Ligand with Two Hydroxyethyl Pendants. *Inorganic Chemistry*, v.42, n.19, p.6071– 6080, 2003.
- LI, Y.; YANG, R. Gas Adsorption and Storage in Metal–Organic Framework MOF-177. *Langmuir*, v.23, n.26, p.12937-12944, 2007.
- LI, S., YUAN, W., DENG, G., WANG, P., YANG, P., AGGARWAL, B. B. Chemical Composition and Product Quality Control of Turmeric (*Curcuma longa* L.). *Pharmaceutical Crops, Nacogdoches*, v.2, p.28-54, 2011.
- LI, R.; REN, X.; MA, H.; et al. Nickel-substituted zeolitic imidazolate frameworks for time-resolved alcohol sensing and photocatalysis under visible light. *J. Mater. Chem. A*, v.2, n.16, p.5724–5729, 2014.

- LIÉDANA, N. et al. CAF@ZIF-8: One-step encapsulation of caffeine in MOF. *ACS Applied Materials and Interfaces*, v.4, n.9, p.5016–5021, 2012.
- LIN, P.S.; TURI, A.; KWOCK, L. Hyperthermie effect on microtubule organization. *Nat. Cancer Inst. Monogr.*, v.61, p.63-67, 1982.
- LIN, Y.; WANG, C.; PAN, Y.; XIANG, L.; LIU, Y. Preparation of Y³⁺- and La³⁺-doped ZIF-8 crystals and the fluorescence sensing of amines. *Chem. Lett.*, v.44, p.887-889, 2015.
- LOISEAU, T. et al. MIL-96, a Porous Aluminum Trimesate 3D Structure Constructed from a Hexagonal Network of 18-Membered Rings and μ_3 -Oxo-Centered Trinuclear Units. *J. Am. Chem. Soc.*, v.128, n.31, p.10223-10230, 2006.
- LUZ, I.; LLABRÉS I XAMENA, F. X.; CORMA, A. Bridging homogeneous and heterogeneous catalysis with MOFs: “Click” reactions with Cu-MOF catalysts. *J. Catal.*, v.276, p.134–140, 2010.
- LINDQUIST, S.; CRAIG, E. A. The heat-shock proteins. *Annual Review of Genetics*, v.22, p.631-677, 1988.
- MAJNO, G.; JORIS, I. Apoptosis, Oncosis and Necrosis: Na overview of Cell Death. *American Journal of Pathology*, v.146, n.1, p.3-15, 1995.
- MALAFAYA, P. B.; SILVA, G. A.; BARAN, E. T.; REIS, R. L. Drug delivery therapies I – General trends and its importance on bone tissue engineering applications. *Current Opinion in Solid State Mater. Sci.*, v.6, n.4, p.283-295, 2002.
- MAURO, C. Comprimidos de Liberação Controlada. Projeto, Escola Centro Universitário Das Faculdades Metropolitanas Unidas, São Paulo, 2007.
- MASSIMINO, L.C. Nanopartículas de Curcumina: Obtenção e caracterização. Dissertação – Programa de pós-graduação interunidades bioengenharia, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2016.
- MICHAEL E AULTON. *Pharmaceutics, The Design and manufacture of medicines*. Harcourt Publishers Limited, London, v.3, p.175–177, 2007.
- MIOTTO, R.; MIOTTO, R. *Evolução do Conceito de Medição de Temperatura sem contato*, 2007.
- MCKINLAY C. et al. BioMOFs: Metal–Organic Frameworks for Biological and Medical Application. *Angew. Chem. Int. Ed.*, v.49, p.6260-6266, 2010.
- NAKSURIYA, O. et al. Curcumin nanoformulatiois: a review of pharmaceutical properties and preclinical studies and clinical data related to cancer treatment. *Biomaterials*, v.35, p.3365-83, 2014.
- PAPPORELLO, R. L.; MIR, E. E.; ZAMARO, J. M. Secondary growth of ZIF-8 films onto copper-based foils. Insight into surface interactions. *Microporous and Mesoporous Materials*, v. 211, p. 64–72, 2015.
- PARIZE, A.L. Desenvolvimento de sistemas microparticulados e de filmes a base de quitosana e corante natural cúrcuma. Tese - Doutorado em Físico-Química. Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2009.

PARK, K. S. et al. Exceptional chemical and thermal stability of zeolitic imidazolate frameworks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v.103, n.27, p.10186–10191, 2006.

PERALTA, D.; CHAPLAIS, G.; SIMON-MASSERON, A.; BARTHELET, K.; PIRNGRUBER, G. Separation of C6 Paraffins using zeolitic imidazolate frameworks: Comparasion with Zeolitic 5A. *Investigação Industrial e Engenharia Química*. França, 2012.

PETITTI, M.; VANNI, M.; BARRESI, A. A. Controlled release of drug encapsulated as a solid core: Theoretical model and sensitivity analysis. *Chemical Engineering Research and Design*, v.86, n.11, p.1294–1300, 2008.

PHAN, A. et al. Synthesis, structure, and carbon dioxide capture properties of zeolitic imidazolate frameworks. *Accounts of Chemical Research*, v.43, n.1, p.58–67, 2010.

PRESTIPINO, C.; REGLI, L.; VITILLO, J. G.; et al. Local Structure of Framework Cu(II) in HKUST-1 Metallorganic Framework: Spectroscopic Characterization upon Activation and Interaction with Adsorbates. *Chemistry of Materials*, v.18, n.5, p.1337–1346, 2006.

PROSKURYAKOV, S.Y.; KONOPLYANNIKOV, A. G.; GABAI, V. L. Necrosis: a specific form of programmed cell death? *Experimental Cell Research*, v.283, p.1-16, 2003.

ROCCA, J., LIU, D., LIN, W. Nanoscale Metal_Organic Frameworks for Biomedical Imaging and Drug Delivery. *Accounts of Chemical Research*. v.44, n.10, p.957–968, 2011.

ROUSELL, J. L. C.; YAGHI, O. M. Metal–organic frameworks: a new class of porous materials. *Microporous and Mesoporous Materials*, v.73, n.1–2, p.3–14, 2004.

ROSI, N. L., EDDAOUDI, M., KIM, J., O'KEEFFE, M. & YAGHI, O. M. Advances in the chemistry of metal-organic frameworks. *Cryst. Eng. Comm.*, v.4, n.68, p.401–404, 2002.

SILVA, C.S. Explorando a transdução fototérmica de MOFs contendo íons Cu²⁺ e do híbrido HKUST-1/FA. Tese – Programa de pós graduação em química, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2017.

SOLEIMANI, V.; SAHEBKAR, A.; HOSSEINZADEH, H. Turmeric (*Curcuma longa*) and its major constituent (curcumin) as nontoxic and safe substances. *Phytotherapy Research*, v.32, n.6, p.985-995, 2018.

SHAHID, S. Polymer-Metal Organic Frameworks (MOFs) Mixed Matrix Membranes for Gas Separation Applications. Tese - Doutorado em Engenharia, Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Membranas, Universidade de Twente, Enschede, 2015.

SCHWAN, H.P. History of the Genesis and development of the study of effects of low energy electromagnetic fields, in *Biological Effects and dosimetry of ionizing radiation*, Grandolfo M, Michaelson. Publishing, 1983.

SCHEJN, A. et al. Controlling ZIF-8 nano- and microcrystal formation and reactivity through zinc salt variations. *Cryst. Eng. Comm.*, v.16, n.21, p.4493, 2014.

SCHEJN, A.; ABOULAICH, A.; BALAN, L.; et al. Cu 2+-doped zeolitic imidazolate frameworks (ZIF-8): efficient and stable catalysts for cycloadditions and condensation reactions. *Catal. Sci. Technol.*, v.5, n.3, p.1829–1839, 2016.

STOCK, N.; BISWAS, S. Synthesis of Metal-Organic Frameworks (MOFs): Routes to Various MOF Topologies, Morphologies, and Composites. *Chem. Rev.*, v.112, p.933–969, 2012.

STREFFER, C. "Biological basis of thermotherapy: with special reference to oncology". Springer Berlin, p.1-71, 1990.

SUN, D. D.; JU, T. C. R.; LEE, P. I. Enhanced kinetic solubility profiles of indomethacin amorphous solid dispersions in poly(2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v.81, n.1, p.149–158, 2012.

TAKAHASHI, M.; UECHI, S.; TAKARA, K. et al. Evaluation of an oral carrier system in rats: bioavailability and antioxidant properties of liposomeencapsulated curcumin. *J. Agric. Food. Chem.*, v.57, p.9141, 2009.

TEKIELI, P. Définition d'un système d'hyperthermie profonde anticancéreuse induite par couplage de deux guides d'ondes a 27.12 MHz: Aspects modélisation, antenne et adaptation automatique d'impédance, Nancy, Institut National Polytechnique de Lorraine, 1996.

TIAN, Y.Q. et al. Design and generation of extended zeolitic metal-organic frameworks (ZMOFs): Synthesis and crystal structures of zinc(II) imidazolate polymers with zeolitic topologies. *Chem. Eur. J.*, v.13, n.15, p.4146–4154, 2007.

TIWARI, A., SINGH, A., GARG, N. et al. Curcumin encapsulated zeolitic imidazolate frameworks as stimuli responsive drug delivery system and their interaction with biomimetic environment. *Scientific Reports*, v. 7, p. 1-11, 2017.

TORTI, S. et al. Thermal ablation therapeutics based on CNx multi-walled nanotubes. *International Journal of Nanomedicine*, v.2, n.4, p.707-714, 2007.

VASCONCELOS, I. B. et al. Cytotoxicity and slow release of the anti-cancer drug doxorubicin from ZIF-8. *RSC Advances*, v.2, n.25, p.9437, 2012.

VALLET-REGÍ, M. et al., Mesoporous Materials for Drug Delivery, *Angew. Chem. Int. Ed.*, v.46, p.7548-7558, 2007.

VENNA, S.; JASINSKI, J.; CARREON, M. Structural Evolution of zeolitic imidazolate framework-8. *Journal of the American Chemical Society*, Washington, v.132, p.18030-18033, 2010.

YALLAPU, M.M., JAGGI, M., CHAUHAN, S.C. Curcumin nanoformulations: a future nanomedicine for cancer. *Drug Discovery Today*, Kidlington, v.17, n.1/2, p.71-80, 2012.

YAN, M. P. Crystal growth of the metal-organic framework ZIF-8. Manchester: The University of Manchester, 2012.

YANG, H.; HE, X.-W.; WANG, F.; KANG, Y.; ZHANG, J. Doping copper into ZIF-67 for enhancing gas uptake capacity and visible-light-driven photocatalytic degradation of organic dye. *Journal of Materials Chemistry*, v.22, n.41, p.21849, 2012.

- YIN, H.; KIM, H.; CHOI, J.; YIP, A.C.K. Thermal stability of ZIF-8 under oxidative and inert environments: a practical perspective on using ZIF-8 as a catalyst support, *Chem. Eng. J.*, v.278, p.293-300, 2015.
- YU, B. et al. Self-template synthesis of core-shell ZnO@ZIF-8 nanospheres and the photocatalysis under UV irradiation. *Materials Letters*, v.156, p.50–53, 2015.
- YURTSEVER, H.A.; AKGÜNLÜ, M.Y.; KURT, T.; YURTTAS, A.S.; TOPUZ, B. Photocatalytic Activities of Ag⁺ Doped ZIF-8 and ZIF-L Crystals. *JOTCSA*, v.3, n.3, p.265-280, 2016.
- WANG, X.-S. et al. A Large-Surface-Area Boracite-Network-Topology Porous MOF Constructed from a Conjugated Ligand Exhibiting a High Hydrogen Uptake Capacity. *Inorg. Chem.*, v.48, n.16, p.7519-7521, 2009.
- WANG, F.; LIU, Z.-S.; YANG, H.; TAN, Y.-X.; ZHANG, J. Hybrid Zeolitic Imidazolate Frameworks with Catalytically Active TO4 Building Blocks. *Angew. Chem., Int. Ed.*, v.50, n.2, p.450–453, 2011.
- ZACHARIA, R.; COSSEMENT, D.; LAFI, L.; CHAHINE, R. Volumetric hydrogen sorption capacity of monoliths prepared by mechanical densification of MOF-177. *J. Mater. Chem.*, v.20, n.11, p. 2145-2151, 2010.
- ZHANG, L.; HU, Y. H. Strong Effects of Higher-Valent Cations on the Structure of the Zeolitic Zn(2-methylimidazole) 2 Framework (ZIF-8). *The Journal of Physical Chemistry C*, v.115, n.16, p.7967–7971, 2011.
- ZHAO, X.; XIAO, B.; FLETCHER, A. J.; THOMAS, K. M.; BRADSHAW, D.; ROSSEINSKY, M. Hysteretic adsorption and desorption of hydrogen by nanoporous metal-organic frameworks. *J. Science*, v.306, n.5698, p.1012-1015, 2004.
- ZHAO, D. et al. Surface functionalization of porous coordination nanocages via click chemistry and their application in drug delivery. *Advanced Materials*, v.23, n.1, p.90–93, 2011.
- ZHOU, H.-C.; LONG, J.R.; YAGHI, O.M. Introduction to Metal–Organic Frameworks. *Chem. Rev.*, v.112, n.2, p.673-674, 2012.
- ZHUANG, J. et al. Optimized metal-organic-framework nanospheres for drug delivery: Evaluation of small-molecule encapsulation. *ACS Nano*, v.8, n.3, p.2812–2819, 2014.
- XIAO-CHUN, H.; YAN-YONG, L.; JIE-PENG, Z.; XIO-MING, C. Ligand-Directed Strategy for Zeolite-Type Metal-Organic Frameworks: Zinc(ii) Imidazoles with Unusual Zeolitic Topologies. *Angew Chem.*, v.45, n.10, p.1557–1559, 2006.
- XING, T. et al. Surfactant-assisted synthesis of ZIF-8 nanocrystals in aqueous solution via microwave irradiation. *CrystEngComm*, v.16, n.38, p.8994–9000, 2014.