



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia



**“DESENVOLVIMENTO DE SENSORES ELETROQUÍMICOS BASEADOS
EM NANOMATERIAIS DE CARBONO PARA DETECÇÃO DE DIQUAT
EM AMOSTRAS AMBIENTAIS E TADALAFILA EM AMOSTRAS
FARMACÊUTICAS”**

Naiara Alana Zambianco*

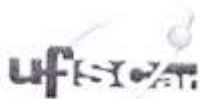
Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de MESTRE EM BIOTECNOLOGIA do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal de São Carlos.

Orientador:

Prof. Dr. Bruno Campos Janegitz

* bolsista CAPES – Processo nº 1722363

**São Carlos - SP
2019**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

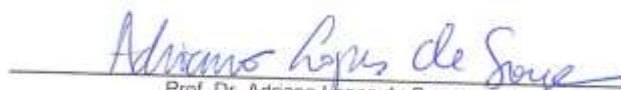
Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia
Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia

Folha de Aprovação

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Dissertação de Mestrado da candidata Naiara Alana Zambianco, realizada em 22/01/2019:



Prof. Dr. Bruno Campos Janegitz
UFSCar



Prof. Dr. Adriano Lopes de Souza
UFSCar



Prof. Dr. Luiz Humberto Marcolino Junior
UFPR

Aos meus pais, Silvana e Claudemir, pelos ensinamentos e por me fazerem chegar até aqui.

Ao meu irmão Rodrigo, que sempre me incentivou e apoiou a correr atrás dos meus sonhos.

Ao Deives, por todo amor, carinho e paciência para comigo durante esta jornada.

Amo muito vocês

Dedico

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Silvana e Claudemir, por me darem base para prosseguir com a vida acadêmica;

Ao meu irmão Rodrigo pelo apoio e incentivo durante meus anos de estudos;

Ao Deives pela paciência, calma e companheirismo nas situações adversas;

Ao Prof. Dr. Bruno Campos Janegitz por aceitar me orientar no mestrado, além de todos os ensinamentos e puxões de orelha;

Ao Prof. Dr. Evaldo José Corat e ao Prof. Dr. Hudson Giovani Zanin por disponibilizarem os filmes de nanotubos de carbono verticalmente alinhados;

Ao Prof. Dr. Hudson por aceitar ser meu co-orientador, me ajudando nas análises e discussões ao longo desses dois anos;

A todos que fizeram e fazem parte do LSNano, pelos momentos de discussão científica, papo furado, dias de jogos e confraternizações: Gabriela, Isabela, Jéssica, Luiz, Vinícius, Túlio, Jefferson, Daniel, Rafaela, Marina, Tamires, Karina, Letícia e Joyce (peço desculpas caso tenha esquecido de alguém);

Às minhas colegas de apartamento: Isabela, Jéssica e Raísa pelo acolhimento, conversas e companheirismo;

A todos os meus amigos de Itápolis, Araraquara e São Carlos por me promoverem momentos de descontração, me darem conselhos e ouvirem pacientemente minhas histórias;

Ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da UFSCar pela oportunidade e por todo o suporte;

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelos recursos fornecidos aos pesquisadores;

À CAPES pela bolsa concedida durante todo o mestrado;

Enfim, minha gratidão é para todos que de alguma forma contribuíram para meu crescimento pessoal e profissional durante o mestrado.

“Viver é enfrentar um problema atrás do outro. O modo como você o encara é que faz a diferença.”

Benjamin Franklin

“A educação é a arma mais poderosa que você pode usar para mudar o mundo.”

Nelson Mandela

RESUMO

DESENVOLVIMENTO DE SENSORES ELETROQUÍMICOS BASEADOS EM NANOMATERIAIS DE CARBONO PARA DETECÇÃO DE DIQUAT EM AMOSTRAS AMBIENTAIS E TADALAFILA EM AMOSTRAS FARMACÊUTICAS. Neste trabalho de mestrado foram propostos dois sensores eletroquímicos baseados em nanomateriais de carbono para detecção de diquat e tadalafila. Para isso, foi proposta uma modificação na superfície de um eletrodo de carbono vítreo com fécula de mandioca e nanodiamantes bem como a fabricação de um eletrodo à base de um filme de nanotubos de carbono verticalmente alinhados em uma placa de cobre. O primeiro eletrodo foi caracterizado a partir de seus aspectos eletroquímicos e morfológicos através de técnicas como voltametria cíclica, microscopia eletrônica de varredura, microscopia eletrônica de transmissão, espectroscopia de infravermelho com transformadas de Fourier e difração de raio-x, para compreender o comportamento eletroquímico do filme. Diferentes técnicas voltamétricas foram analisadas para entender o comportamento e quantificar diquat, entretanto, a técnica que apresentou maior corrente de pico foi a de voltametria de onda quadrada. Após otimização de parâmetros químicos e eletroquímicos, foi construída a curva analítica com faixa linear compreendendo concentrações entre $5,0 \times 10^{-7}$ a $4,6 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$. O limite de detecção foi de $1,1 \times 10^{-7} \text{ mol L}^{-1}$. Foram analisadas amostras de águas superficiais e águas de abastecimento fortificadas com o diquat. Em comparação com outros trabalhos, o eletrodo de carbono vítreo modificado com nanodiamantes e fécula de mandioca apresentou uma boa faixa linear e um baixo limite de detecção. Para o segundo eletrodo optou-se por caracterizações morfológicas através de imagens obtidas por microscópio eletrônico de varredura, bem como de transmissão; além de caracterizações eletroquímicas adquiridas por voltametria cíclica a partir da mistura equimolar de ferri/ferro-cianeto de potássio e como sonda redox. Para estudar a eletroquímica da molécula de tadalafila, técnicas de voltametria cíclica, varredura linear, pulso diferencial e onda quadrada foram analisadas, com destaque para a voltametria de varredura linear no qual o dispositivo atingiu a maior corrente de pico anódica. Otimizados os parâmetros, a determinação analítica compreendeu uma faixa de concentração linear entre $0,85 \times 10^{-6}$ a $8,9 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ onde o limite de detecção foi de $7,8 \times 10^{-8} \text{ mol L}^{-1}$. As amostras escolhidas para validação do dispositivo foram fármacos obtidos em farmácias da cidade de Araras sendo um medicamento genérico e outro manipulado.

Palavras-chave: Sensores eletroquímicos. Nanomateriais de carbono. Diquat. Tadalafila.

ABSTRACT

DEVELOPMENT OF ELECTROCHEMICAL SENSORS BASED ON CARBON NANOMATERIALS FOR DETECTION OF DIQUAT IN ENVIRONMENTAL SAMPLES AND TADALAFIL IN PHARMACEUTICAL SAMPLES. In this work two electrochemical sensors were proposed based on carbon nanomaterials for detection of diquat and tadalafil. For the first was proposed a surface modification of glassy carbon electrode with manioc starch and nanodiamonds dispersion. The other sensor was based on a film of vertically aligned carbon nanotubes with a copper plate like substrate. The glassy carbon electrode modified with nanodiamonds and manioc starch film was characterized electrochemical and morphological characteristics through techniques such as cyclic voltammetry, scanning electron microscopy, transmission electron microscopy, Fourier transform infrared spectroscopy and x-ray diffraction to understand the electrochemical behavior of the film. Many techniques were analyzed regarding the behavior and quantification of diquat, however, the technique that presented the highest peak current was the square wave voltammetry. After the choice of chemical and electrochemical parameters, was constructed an analytical curve with a linear range of 5.0×10^{-7} to 4.6×10^{-5} mol L⁻¹. The limit of detection was 1.1×10^{-7} mol L⁻¹. Water samples fortified with diquat were analyzed. In comparison to the works, the glassy carbon electrode modified with nanodiamonds and manioc starch film has a good linear range and a low limit of detection. For the second electrode was chosen for morphological characterization through images obtained by scanning electron microscopy, as well as transmission; in addition to electrochemical characterizations acquired by cyclic voltammetry from the potassium ferri/ferro-cyanide like redox probe. In order to study the electrochemistry of tadalafil were analyzed some voltammetric techniques like cyclic voltammetry, linear sweep voltammetry, differential pulse voltammetry and square wave voltammetry, especially the linear sweep voltammetry in which the device reached the highest anodic peak current. Optimizing the parameters, the analytical determination of tadalafil comprised a linear concentration range of 0.85 to 8.9×10^{-6} mol L⁻¹ where the limit of detection was 7.8×10^{-8} mol L⁻¹. The samples selected for validation of the device were drugs obtained from pharmacies in the city of Araras being a generic and a manipulated drug.

Keywords: Electrochemical sensor. Carbon nanomaterials. Diquat. Tadalafil.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1- Representação estrutural A) amilose e B) amilopectina	31
Figura 1.2: Molécula de DQ.....	33
Figura 1.3: Molécula de TD	36
Figura 3.1: Preparo do eletrodo ND-MS/GCE. A) Preparo da dispersão de MS. B) Preparo da dispersão de fécula com ND. C) Modificação do GCE. D) Medidas voltamétricas	42
Figura 3.2: Espectros de infravermelho para (●) MS, (●) ND e (●) ND e MS.....	44
Figura 3.3: Espectros de difração de raio X para (●) MS, (●) ND e (●) ND e MS.....	44
Figura 3.4: Imagem de TEM dos ND.	45
Figura 3.5: Imagem de SEM de A) MS, B) ND e C) ND e MS.....	46
Figura 3.6: Imagem de SEM do ND e MS em escala ampliada.	47
Figura 3.7: A) CVs obtidos para ND-MS/GCE na presença de $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ da sonda redox $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-/4-}$ e $\text{KCl } 0,10 \text{ mol L}^{-1}$ para as velocidades de varredura de 10, 25, 50, 100, 160, 200, 250, 300, 350, 400, 450 e 500 mV s^{-1} . B) Gráfico $I \text{ vs } v^{1/2}$	48
Figura 3.8: A) CVs obtidos para GCE na presença de $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ da sonda redox $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-/4-}$ e $\text{KCl } 0,10 \text{ mol L}^{-1}$ para as velocidades de varredura de 10, 25, 50, 100, 160, 200, 250, 300, 350, 400, 450 e 500 mV s^{-1} . B) Gráfico $I \text{ vs } v^{1/2}$	48
Figura 3.9: CVs obtidos para (●) GCE e (●) ND-MS/GCE na presença de $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ da sonda redox $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-/4-}$ e $\text{KCl } 0,10 \text{ mol L}^{-1}$ na velocidade de varredura de 250 mV s^{-1} ... 50	50
Figura 3.10: CVs obtidos para (●) GCE e (●) ND-MS/GCE na presença de $5,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ em tampão acetato $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 4,5) na velocidade de varredura de 100 mV s^{-1}	51
Figura 3.11: Mecanismo proposto para a redução do DQ (DE FIGUEIREDO-FILHO et al., 2017).	51
Figura 3.12: A) Voltamogramas obtidos para (●) DPV (com $s = 5,0 \text{ mV}$, $a = 25 \text{ mV}$, $t_{mp} = 50 \text{ ms}$, e tempo de pré-concentração = 180 s) e (●) SWV (com $s = 5,0 \text{ mV}$, $a = 20 \text{ mV}$, $f = 25 \text{ Hz}$ e tempo de pré-concentração = 180 s) na presença de $5,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ de DQ e solução tampão acetato $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 4,5). B) SWVs obtidos utilizando (●) GCE e (●) ND-MS/GCE na presença de $5,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ de DQ e solução tampão acetato $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 4,5) com $f = 60 \text{ Hz}$, $a = 70 \text{ mV}$, $s = 5 \text{ mV}$ e $t = 180 \text{ s}$	52
Figura 3.13: SWVs de ND-MS/GCE na presença de $5,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ de DQ para diferentes eletrólitos suporte: (●) tampão fosfato $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 4,5) e (●) tampão acetato $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 4,5) $f = 60 \text{ Hz}$, $a = 70 \text{ mV}$, $s = 5 \text{ mV}$ e $t = 180 \text{ s}$	53
Figura 3.14: A) SWVs de ND-MS/GCE na presença de $5,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ de DQ e solução	

tampão acetato 0,10 mol L ⁻¹ para os seguintes pHs: 3,8; 4,1; 4,4; 4,7; 5,0 e 5,5 com $f = 60$ Hz, $a = 70$ mV, $s = 5$ mV e $t = 180$ s. B) Gráfico I/μA vs pH.	54
Figura 3.15: A) SWVs para ND-MS/GCE na presença de 5,0×10 ⁻⁶ mol L ⁻¹ de DQ e solução tampão acetato 0,10 mol L ⁻¹ (pH 5,0) para as seguintes frequências: 10; 20; 30; 40; 50; 60; 70; 80; 90; 100; 110; 120; 130; 140 e 150 Hz com $a = 70$ mV, $s = 5$ mV e $t = 180$ s. B) Gráfico I/μA vs Frequência/Hz.	55
Figura 3.16: A) SWVs para ND-MS/GCE na presença de 5,0×10 ⁻⁶ mol L ⁻¹ de DQ e solução tampão acetato 0,10 mol L ⁻¹ (pH 5,0) para as seguintes amplitudes: 10; 20; 30; 40; 50; 60; 70; 80; 90 e 100 mV com $f = 100$ Hz, $s = 5$ mV e $t = 180$ s. B) Gráfico I/μA vs Amplitude/mV.	55
Figura 3.17: A) SWVs para ND-MS/GCE na presença de 5,0×10 ⁻⁶ mol L ⁻¹ de DQ e solução tampão acetato 0,10 mol L ⁻¹ (pH 5,0) para os seguintes steps: 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9 e 10 mV com $f = 100$ Hz, $a = 90$ mV e $t = 180$ s. B) Gráfico I/μA vs Step/mV.	56
Figura 3.18: A) SWVs para ND-MS/GCE na presença de 5,0×10 ⁻⁶ mol L ⁻¹ de DQ e solução tampão acetato 0,10 mol L ⁻¹ (pH 5,0) para os seguintes tempos de pré-concentração: 30; 60; 90; 120; 150; 180; 210; 240; 270; 300; 330 e 360 s com $f = 100$ Hz, $a = 90$ mV e $s = 8$ mV. B) Gráfico I/μA vs Tempo pré-concentração/s.	57
Figura 3.19: A) SWVs para ND-MS/GCE na presença das seguintes concentrações de DQ: 0; 5,0×10 ⁻⁷ ; 1,5×10 ⁻⁶ ; 3,0×10 ⁻⁶ ; 5,4×10 ⁻⁶ ; 7,9×10 ⁻⁶ ; 1,0×10 ⁻⁵ ; 1,3×10 ⁻⁵ ; 2,4×10 ⁻⁵ e 4,6×10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ e solução tampão acetato 0,10 mol L ⁻¹ (pH 5,0) com $f = 100$ Hz, $a = 90$ mV, $s = 8$ mV e $t = 60$ s. B) Gráfico I/μA vs [DQ]/μmol L ⁻¹ . C) Gráfico -I/μA vs log[DQ]/μmol L ⁻¹	59
Figura 4.1: Preparo do Eletrodo VACNT nas etapas de fixação do filme de VACNT, selagem do eletrodo, secagem da resina epóxi e aplicação eletroquímica.	68
Figura 4.2: Imagens VACNT A) TEM e B) SEM.	70
Figura 4.3: A) CVs obtidos para VACNT na presença de 1,0×10 ⁻³ mol L ⁻¹ da sonda redox [Fe(CN) ₆] ^{3-/4-} e KCl 0,10 mol L ⁻¹ para as velocidades de varredura de 10, 25, 50, 100, 160, 200, 250, 300, 350, 400, 450 e 500 mV s ⁻¹ . B) Gráfico I vs $v^{1/2}$ para as correntes de (●) oxidação e (●) redução.	71
Figura 4.4: CV obtido para VACNT em solução de KCl 0,10 mol L ⁻¹ na ausência (●) e na presença (●) de 1,0×10 ⁻³ mol L ⁻¹ da sonda redox [Fe(CN) ₆] ^{3-/4-} para velocidade de varredura de 25 mV s ⁻¹	72
Figura 4.5: A) CVs obtidos através de VACNT (●) na ausência e (●) na presença de TD 5,0×10 ⁻⁶ mol L ⁻¹ , em tampão fosfato 0,10 mol L ⁻¹ (pH 5,3) na velocidade de varredura de 100 mV s ⁻¹ e $t = 180$ s. B) Voltamogramas aproximados.	73
Figura 4.6: Mecanismo proposto para oxidação da TD (DEMIR et al., 2014).	73

Figura 4.7: Voltamogramas do sensor VACNT em potenciais compreendendo de 0,20 a 1,0 V na presença de TD $5,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ em tampão fosfato $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 5,3) para: (●) DPV ($s = 5 \text{ mV}$; $a = 25 \text{ mV}$; $t_{\text{mp}} 50 \text{ ms}$), (●) LSV ($v = 100 \text{ mV s}^{-1}$) e (●) SWV ($s = 5 \text{ mV}$; $a = 20 \text{ mV}$ e $f = 25 \text{ Hz}$). Sendo o tempo de pré-concentração de 180 s para todas as técnicas estudadas.....	74
Figura 4.8: LSVs para VACNT na presença de $5,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ de TD para diferentes eletrólitos suporte: (●) tampão fosfato $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 5,0) e (●) tampão acetato $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 5,0) para $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$ e $t = 180 \text{ s}$	75
Figura 4.9: A) LSVs para VACNT na presença de $5,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ de TD em tampão fosfato $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ para os pHs 4,3; 5,0; 5,6; 6,4; 7,0; 8,6 e 9,1 em $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$ e $t = 180 \text{ s}$. B) Gráfico $I (\mu\text{A})$ vs pH.....	76
Figura 4.10: A) LSVs do sensor VACNT na presença de $5,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ de TD em tampão fosfato $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ pH 5,0 para velocidades de varredura de 10, 25, 50, 100, 150, 200 e 250 mV s^{-1} e $t = 180 \text{ s}$. B) Gráfico $I/\mu\text{A}$ vs Velocidade de varredura/ V s^{-1}	77
Figura 4.11: A) LSVs para o sensor VACNT na presença de $5,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ de TD e solução tampão fosfato $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 5,0) para os seguintes tempos de pré-concentração: 30; 60; 90; 120; 150; 180; 210 e 240 s com $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$. B) Gráfico $I/\mu\text{A}$ vs Tempo pré-concentração/s.....	78
Figura 4.12: A) LSVs para VACNT na presença das seguintes concentrações de TD: 0; $8,5 \times 10^{-7}$; $1,7 \times 10^{-6}$; $2,6 \times 10^{-6}$; $3,8 \times 10^{-6}$; $5,9 \times 10^{-6}$; $7,6 \times 10^{-6}$ e $8,9 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ em solução tampão fosfato $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 5,0) com $v = 150 \text{ mV s}^{-1}$ e $t = 240 \text{ s}$. B) Gráfico $I/\mu\text{A}$ vs $[\text{TD}]/\mu\text{mol L}^{-1}$	79

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1: Parâmetros experimentais estudados para a técnica de SWV e os respectivos valores selecionados para a detecção de DQ.....	57
Tabela 3.2: Estudo de adição e recuperação de DQ em águas de abastecimento (A) e águas superficiais (B).....	60
Tabela 3.3: Interferentes e porcentagem de interferência para uma concentração de $5,4 \times 10^{-6}$ mol L ⁻¹ de DQ.....	61
Tabela 3.4: Comparação do eletrodo ND-MS/GCE e outros descritos na literatura.....	63
Tabela 4.1: Parâmetros experimentais estudados e os respectivos valores selecionados para a detecção de TD por voltametria linear.....	78
Tabela 4.2: Estudo de recuperação de TD em amostras farmacêuticas (A) genérica e (B) manipulada.....	80
Tabela 4.3: Comparação do eletrodo VACNT e outros descritos na literatura.....	81

LISTA DE ABREVEATURAS E SÍMBOLOS

cAMP	Monofosfato de adenosina cíclico (<i>Cyclic adenosine monophosphate</i>)
cGMP	Monofosfato de guanosina cíclico (<i>Cyclic guanosine monophosphate</i>)
CNT	Nanotubos de carbono (<i>carbon nanotubes</i>)
CV	Voltametria cíclica (<i>cyclic voltammetry</i>)
DPV	Voltametria de pulso diferencial (<i>differential pulse voltammetry</i>)
DQ	Diquat
FTIR	Infravermelho com transformada de Fourier (<i>Fourier-transform infrared spectroscopy</i>)
LOD	Límite de detecção (<i>limit of detection</i>)
LSV	Voltametria de varredura linear (<i>Linear Sweep Voltammetry</i>)
MS	Fécula de mandioca (<i>manioc starch</i>)
MWCNT	Nanotubos de carbono de paredes múltiplas (<i>Multi-Wall Carbon Nanotubes</i>)
MWCVD	Deposição química de vapor assistida por micro-ondas (<i>Microwave Chemical Vapor Deposition</i>)
ND	Nanodiamantes
Scm	Centímetro cúbico padrão por minuto (<i>Standard cubic centimeters per minute</i>)
SEM	Microscopia eletrônica de varredura (<i>scanning electron microscopy</i>)
SWCNT	Nanotubos de carbono de parede simples (<i>Single-Wall Carbon Nanotubes</i>)
SWV	Voltametria de onda quadrada (<i>Square Wave Voltammetry</i>)
TD	Tadalafila
TEM	Microscopia eletrônica de transmissão (<i>Transmission Electron Microscopy</i>)
VACNT	Nanotubos de carbono verticalmente alinhados (<i>vertically aligned carbon nanotubes</i>)
Ø	Diâmetro

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	25
1.1 Sensores Eletroquímicos	25
1.2 Nanomateriais de carbono	27
1.2.1 Nanodiamantes.....	28
1.2.2 Nanotubos de carbono	29
1.3 Fécula de mandioca.....	30
1.4 Pesticidas	32
1.4.1 Diquat	33
1.5 Fármacos.....	33
1.5.1 Tadalafila	34
2 OBJETIVOS GERAIS	37
3 DESENVOLVIMENTO DE SENSOR ELETROQUÍMICO MODIFICADO COM NANODIAMANTES E FÉCULA DE MANDIOCA PARA A DETECÇÃO DE DIQUAT EM AMOSTRAS AMBIENTAIS	39
3.1 Objetivo específico.....	39
3.2 Experimental.....	39
3.2.1 Reagentes e soluções	39
3.2.2 Instrumentação	40
3.2.3 Preparo do eletrodo ND-MS/GCE	41
3.2.4 Procedimentos eletroanalíticos	42
3.2.5 Preparo das amostras	43
3.3 Resultados e discussão	43
3.3.1 Caracterização morfológica do filme de ND com MS	43
3.3.2 Caracterização eletroquímica do sensor ND-MS/GCE.....	47
3.3.3 Comportamento eletroquímico da molécula de diquat.....	50
3.3.4 Estudos do efeito do eletrólito suporte	52
3.3.5 Estudos do efeito do pH	53
3.3.6 Estudo dos parâmetros da técnica SWV	54
3.3.7 Estudo do tempo de pré-concentração.....	56
3.3.8 Determinação de diquat pela técnica de SWV	58
3.3.9 Determinação de diquat em águas de abastecimento e águas superficiais	59
3.3.10 Estudos de interferentes.....	60
3.3.11 Estudo de repetibilidade e reprodutibilidade	61
3.3.12 Comparação dos parâmetros obtidos neste trabalho com o de outros trabalhos descritos na literatura	62
3.4 Conclusões para ND-MS/GCE.....	63
4 DESENVOLVIMENTO DE SENSOR ELETROQUÍMICO BASEADO EM NANOTUBOS DE CARBONO VERTICALMENTE ALINHADOS PARA DETECÇÃO DE TADALAFILA EM AMOSTRAS FARMACÊUTICAS	65
4.1 Objetivo	65
4.2 Experimental.....	65
4.2.1 Reagentes e soluções	65

4.2.2 Instrumentação	65
4.2.3 Síntese do composto de nanotubos de carbono verticalmente alinhados e óxido de grafeno.....	66
4.2.4 Montagem do eletrodo de trabalho com o filme de nanotubos de carbono verticalmente alinhados.....	67
4.2.5 Procedimentos eletroanalíticos	68
4.2.6 Preparo das amostras	69
4.3 Resultados e discussão	69
4.3.1 Caracterização morfológica dos VACNT.....	69
4.3.2 Caracterização eletroquímica do sensor VACNT	70
4.3.3 Comportamento eletroquímico da molécula de tadalafila	72
4.3.4 Estudos do efeito do eletrólito suporte	74
4.3.5 Estudos do efeito do pH.....	75
4.3.6 Estudo da velocidade de varredura.....	76
4.3.7 Estudo do tempo de pré-concentração.....	77
4.3.8 Determinação de tadalafila pela técnica de voltametria de varredura linear	78
4.3.9 Determinação de tadalafila em amostras farmacêuticas	79
4.3.10 Repetibilidade e reprodutibilidade	80
4.3.11 Comparação dos parâmetros obtidos neste trabalho com o de outros trabalhos descritos na literatura.....	80
4.4 Conclusões para VACNT	82
5 CONCLUSÕES GERAIS	83
6 TRABALHOS FUTUROS	85
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	87

1 INTRODUÇÃO

1.1. Sensores Eletroquímicos

Sensores são dispositivos capazes de transformar determinada característica de um material em respostas mensuráveis. Os benefícios pela utilização dos mesmos são respostas rápidas e precisas para determinação de compostos prejudiciais ao ser humano e ao meio ambiente. Estes dispositivos denominados sensores podem envolver diversas características como colorimetria (PIRIYA V.S et al., 2017), atividade óptica (MCDONAGH; BURKE; MACCRAITH, 2008), umidade (CHEN; LU, 2005), magnetismo (LENZ, 1990) entre outras. O presente trabalho destaca a utilização de sensores eletroquímicos.

Neste caso, os sensores eletroquímicos são capazes de traduzir as informações químicas de determinados analitos em sinais elétricos mensuráveis (STRADIOTTO; YAMANAKA; ZANONI, 2003; KIMMEL et al., 2012). Estes dispositivos podem apresentar alta sensibilidade, são de fácil preparo e baixo custo relativo. Podem se caracterizar também pela versatilidade, visto que é possível analisar moléculas de interesse ambiental (ŠVORC; RIEVAJ; BUSTIN, 2013), alimentício (PACHECO et al., 2015), farmacêutico (EROGUL et al., 2015) ou biológico (LI, H.-H. et al., 2016).

Diversos são os tipos de sensores eletroquímicos dentre os quais destacam-se os potenciométricos, voltamétricos, amperométricos e condutimétricos. Os sensores potenciométricos, como sugere o nome, funcionam a partir da medida do potencial da solução, sem que haja qualquer perturbação no sistema. Sua constituição se dá através de dois eletrodos: o de trabalho (um eletrodo íon seletivo, por exemplo) e o de referência. Os potenciais aferidos são proporcionais às concentrações dos íons presentes em solução. O tipo mais comum de sensor potenciométrico é o sensor de pH (THÉVENOT et al., 2001).

Um recente estudo mostrou um dispositivo potenciométrico criado para detecção de *Escherichia coli* em sucos de laranja. Para tal utilizou-se hidrogel de nanofibras com poli (álcool vinílico)/poli (ácido acrílico) com sensibilidade para alteração de pH. A detecção deu-se através da acidificação provocada pela *E. coli*, sendo os resultados obtidos em torno de 1h (SHAIBANI et al., 2018).

Por sua vez, os sensores voltamétricos são caracterizados pela determinação da corrente obtida através de uma janela de potencial aplicada ao sistema, diferentemente dos sensores

amperométricos no qual a corrente é medida aplicando-se apenas um único potencial. Ambos os tipos de sensores utilizam geralmente um sistema de três eletrodos para garantir maior controle na célula, sendo o eletrodo de trabalho, onde haverá a transferência de elétrons do ou para o analito, eletrodo de referência que fornece um potencial estável para a solução e o contra eletrodo que auxilia no controle da corrente presente no meio (STRADIOTTO; YAMANAKA; ZANONI, 2003).

Pesquisadores elaboraram um sensor potenciométrico baseado em nanopartículas de polímeros molecularmente impressos para detectar cocaína, inclusive em soro humano. Os mostraram-se lineares compreendendo uma variação de concentração de 1 nmol L^{-1} a 1 mmol L^{-1} (SMOLINSKA-KEMPISTY et al., 2017).

Orzari e colaboradores (2018) utilizaram materiais como o grafite encontrado em lápis e papelão para elaborarem um sensor voltamétrico capaz de detectar catecol em uma faixa de concentração que variou de $0,05 \text{ mmol L}^{-1}$ a $1,1 \text{ mmol L}^{-1}$. O limite de detecção calculado para tal dispositivo foi de $0,01 \text{ mmol L}^{-1}$, mostrando que o mesmo possui boa performance e um baixo custo relativo (ORZARI et al., 2018).

Os sensores condutimétricos operam a partir da variação da condutância na solução provocada pela diferença na concentração de cargas elétricas e tratam-se de métodos não seletivos. Os sinais obtidos por esse tipo de dispositivo são resultados das mudanças na condutividade a partir da interação com o analito (STOYTCHEVA, 2011).

Braiek e colaboradores (2016) desenvolveram um sensor para detectar potássio no sangue a partir de eletrodos de ouro interdigitados fundidos com uma membrana de valinomicina, dioctil ftalato e cloreto de polivinila. A partir dos estudos realizados obteve-se bons resultados com limite de detecção de $0,01 \text{ mmol L}^{-1}$ para medidas realizadas em tampão fosfato e $0,03 \text{ mmol L}^{-1}$ para medidas realizadas em tampão fosfato com solução de sucrose sendo as faixas hidrodinâmicas compreendidas entre $0,1 \text{ mmol L}^{-1}$ a 16 mmol L^{-1} e $0,1 \text{ mmol L}^{-1}$ a 8 mmol L^{-1} , respectivamente (BRAIEK et al., 2016).

Deduz-se, portanto, que os sensores eletroquímicos são capazes de abranger diferentes tipos de materiais para o estudo de uma infinidade de analitos, além de produzirem resultados satisfatórios em pouco tempo. Por essa razão, optou-se por desenvolver e estudar dois sensores voltamétricos baseados em nanomateriais de carbono para moléculas com finalidades distintas.

1.2. Nanomateriais de carbono

Diversos são os materiais desenvolvidos com o intuito de detectar ou quantificar moléculas de variados interesses, entretanto, nanomateriais de carbono despertam a atenção devido sua versatilidade na aplicação em sensores e biossensores. Sua versatilidade se encontra nas possibilidades do carbono hibridizar-se sp , sp^2 e sp^3 , permitindo assim que esses nanomateriais sejam utilizados em diversos tipos de compostos, inclusive biológicos (ADHIKARI; GOVINDHAN; CHEN, 2015). Ademais, apresentam variedades nas suas propriedades estruturais e podem ser classificados em relação ao número dimensões (BAPTISTA et al., 2015).

Nanomateriais de carbono usualmente apresentam baixa solubilidade em água e tendem a se agregar devido às interações hidrofóbicas, diante disso, são promovidas funcionalizações na superfície dos mesmos a fim de aumentar a solubilidade e melhorar a dispersão em solventes aquosos melhorando assim a utilização em sensores (BAPTISTA et al., 2015). São excelentes materiais para sensores eletroquímicos devido suas propriedades eletrônicas sendo que cada nanomaterial possui suas próprias características (JARIWALA et al., 2013).

A literatura apresenta uma série de trabalhos que envolvem a utilização de nanomateriais de carbono em sensores. Rather e Wael fabricaram um sensor baseado em Fulereno (C_{60}) para a detecção de Bisfenol A. Para tanto foi proposta uma modificação na superfície de um eletrodo de carbono vítreo (GCE - do inglês *Glassy Carbon Electrode*) com Fulereno C_{60} . O sensor obteve um limite de detecção (LOD – do inglês *Limit of detection*) de $3,7 \times 10^{-9} \text{ mol L}^{-1}$ e foi validado em amostras de águas residuais (RATHER; DE WAEL, 2013).

Wong e colaboradores (2018) utilizaram a combinação de *carbon black* e óxido de grafeno em conjunto com nanopartículas de cobre e material polimérico, a fim de detectar simultaneamente isoproterenol, acetaminofeno, vitamina B9 e cafeína em urina sintética e serum humano. Os potenciais de pico apresentaram uma diferença de mais de 150 mV indicando que nenhum dos analitos interferiram entre si, além de apresentar limites de detecção variando entre 0,18 a $3,4 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ (WONG et al., 2018).

Pb II foi detectado por Vicentini e colaboradores em águas naturais coletadas em diferentes pontos da Universidade Federal de São Carlos – campus São Carlos a partir da modificação de um eletrodo de pasta de nanotubos de carbono modificado com quitosana

reticulada com glutaraldeído. O sensor obteve uma resposta linear em concentrações do analito compreendidas entre $9,9 \times 10^{-8}$ a $2,0 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹ e LOD de $5,7 \times 10^{-8}$ (VICENTINI et al., 2014).

1.2.1. Nanodiamantes

Os nanodiamantes (ND) são nanomateriais de carbono de corpo esférico com cerca de 5,0 nm de diâmetro. A sua obtenção se dá por vários processos de síntese como ondas de choque, deposição de vapor químico e síntese por detonação (KRUEGER, 2008). Esta última consiste na mistura de explosivos tanto como fonte de energia quanto como fonte de átomos de carbono. A fuligem resultante da explosão contém cerca de 75% em peso de ND (MOCHALIN et al., 2011). Esses ND, por sua vez, além de possuírem átomos de carbono são constituídos por uma pequena porcentagem de oxigênio, hidrogênio, nitrogênio e resíduo não combustível em sua composição (KRUEGER, 2008). Devido à heterogeneidade de átomos há uma pequena fração de carbonos sp² na superfície (KRUEGER, 2008). Essa hibridização é importante já que faz com que o nanomaterial, diferentemente do diamante, seja condutor elétrico (CARLISLE; AUCIELLO, 2003; MOCHALIN et al., 2011). Outras propriedades como biocompatibilidade e fluorescência também podem ser atribuídas aos ND (MOCHALIN et al., 2011).

Os ND podem ser aplicados como *drug delivery* no tratamento de câncer (LI, L. et al., 2016) e como catalisadores em processos de oxidação do monóxido de carbono (PASTRANA-MARTÍNEZ et al., 2013), além de estarem associados a um sensor eletroquímico para detecção de antibióticos em amostras ambientais. Neste contexto Simioni e colaboradores (2017) apresentaram um novo sensor com base em ND capaz de detectar o antibiótico pirazinamida. Os ND foram dispersos apenas em água purificada e gotejados com o intuito de modificar a superfície de um GCE. Devido à esta modificação, o sensor apresentou linearidade na resposta em uma ampla faixa de concentração além de ser eficaz na detecção de pirazinamida em amostras biológicas (SIMIONI et al., 2017).

Saeed e Niloufar (2013) determinaram o fármaco tioridazina por meio da modificação de um eletrodo de grafite pirolítico com ND decorados com nanopartículas de Ag em amostras tanto farmacêutica quanto de soro de sangue humano (SAEED; NILOUFAR, 2013). O presente projeto utiliza ND no desenvolvimento de sensores eletroquímicos.

Camargo e colaboradores (2018) desenvolveram uma matriz de ND e fécula de mandioca a fim de imobilizar a enzima tirosinase para detecção de catecol em amostras de água de rio e distribuição. No trabalho a matriz se mostrou biocompatível com a enzima melhorando o sinal analítico do sistema e catalisando a hidroxilação do composto fenólico a ser analisado. Com isso os autores conseguiram uma faixa linear de concentração entre $5,0 \times 10^{-6}$ a $7,4 \times 10^{-4}$ com limite de detecção de $3,9 \times 10^{-7}$ (CAMARGO et al., 2018).

1.2.2. Nanotubos de carbono

O controle da síntese dos primeiros nanotubos de carbono (*CNTs*, do inglês “*Carbon Nanotubes*”) foram descritos para a comunidade científica no início da década de 90, despertando, desde então, grande interesse acerca deste material (IIJIMA, 1991). Por serem bastante versáteis, essas estruturas constituídas de carbono possibilitam trabalhar com a nanociência e nanotecnologia em diversas áreas do conhecimento (SOUZA FILHO; FAGAN, 2007; ZARBIN; OLIVEIRA, 2013). Os CNTs são concebidos a partir de uma ou mais folhas de grafeno enroladas de forma concêntrica (ZARBIN; OLIVEIRA, 2013), sendo classificados de acordo com o número de camadas presentes em sua estrutura. Os nanotubos de paredes múltiplas (*MWCNTs*, do inglês “*Multi-Wall Carbon Nanotubes*”) consistem em várias folhas de grafeno, distantes entre si, enroladas em torno de um mesmo eixo. Já os nanotubos de paredes simples (*SWCNTs*, do inglês “*Single-Wall Carbon Nanotubes*”) consistem de apenas uma única folha de grafeno cilíndrica (SOUZA FILHO; FAGAN, 2007; ZARBIN; OLIVEIRA, 2013).

A versatilidade dos CNTs provém de suas exclusivas propriedades ópticas, eletrônicas e mecânicas, gerando assim aplicações em potencial nas diversas áreas (SOUZA FILHO; FAGAN, 2007; ZARBIN; OLIVEIRA, 2013). Além do mais, os CNTs podem ser empregados na obtenção de compósitos condutores ou de alta resistência mecânica, sensores, suporte para processos catalíticos e dispositivos semicondutores de escala nanométrica (HERBST; MACÊDO; ROCCO, 2004).

Por derivarem de átomos de carbono, tais nanotubos apresentam alta hidrofobicidade sendo necessário um tratamento para a inserção de grupos funcionais contendo oxigênio, aumentando a afinidade dos mesmos por meios aquosos (SILVA, T. A. et al., 2014). Outro aspecto relevante é a orientação na qual os CNTs se encontram, visto que a eletroquímica é

diferente para cada caso. Os CNTs alinhados verticalmente apresentam uma diferença de potencial menor entre os picos de oxidação e redução se comparado aos que estão dispostos de forma aleatória, apresentando maior reversibilidade para estudos com a espécie $K_3Fe(CN)_6$ (CHOU et al., 2005). Silva e colaboradores (2014) demonstram que é possível a incorporação de materiais como o óxido de grafeno através de um reator de plasma pulsado com fluxo de oxigênio, uma vez que esse equipamento é responsável por fazer a esfoliação do material e inserir as espécies oxigenadas. Quando estão verticalmente alinhados, os nanotubos funcionalizados com grupos oxigenados demonstram uma rápida cinética na transferência de elétrons (SILVA, T. A. et al., 2014). Tais espécies oxigenadas presentes nas extremidades podem sofrer reações de redução contribuindo para a eletroquímica dos nanotubos, visto que há indícios de ácidos carboxílicos antes presentes nas extremidades sendo reduzidos em outras espécies como OH (LUO et al., 2001).

Os CNTs foram utilizados eletroquimicamente pela primeira vez em um dispositivo que estudava a oxidação da dopamina. Observou-se que no dispositivo com nanotubos de carbono a eletroquímica da dopamina se dava reversivelmente em baixos potenciais e com uma rápida taxa de transferência de elétrons se comparada com eletrodos de grafite (CHOU et al., 2005).

Devido à notável propriedade catalítica do material, é possível verificar na literatura que os CNTs modificados são capazes de interagir com os centros redox de importantes biomoléculas e proteínas, podendo aumentar as propriedades eletroquímicas e favorecer reações de transferência de elétrons (GOODING et al., 2003; WANG, 2005). A detecção de alvos em dispositivos com CNTs pode vir a ser em nanoescala, demonstrando uma boa sensibilidade e condutividade do material (WANG, 2005).

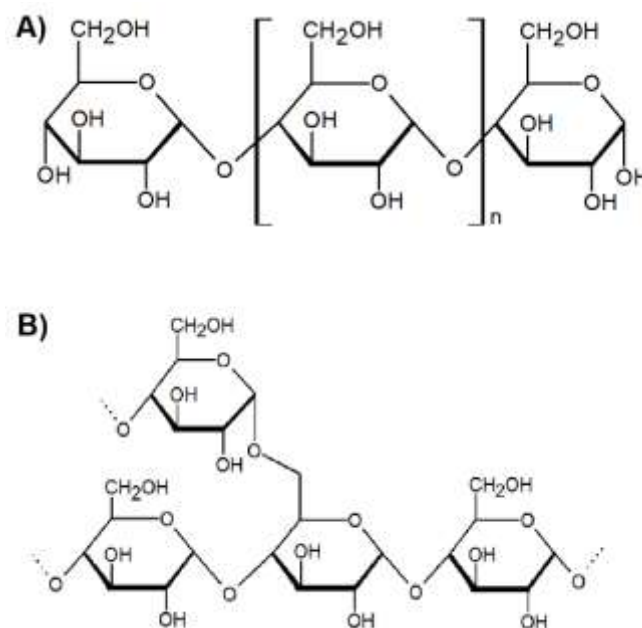
1.3. Fécula de mandioca

A mandioca é uma cultura muito presente em todo o território brasileiro. Inclusive, durante o século XIX a mesma foi frequentemente cultivada no estado de São Paulo e, juntamente com outras culturas, como algodão e milho, foi, por exemplo, uma das bases econômicas da cidade de São Carlos (SILVA, H. A. D.; MURRIETA, 2014). A fécula é um dos subprodutos retirados dessa raiz. Sua granulação dispõe de uma morfologia arredondada/oval truncada que varia de 4 a $35\mu\text{m}$ (HOOVER, 2001; JOBLING, 2004). A composição da

fécua de mandioca (MS) se dá pela mistura de dois polissacarídeos: a amilopectina e a amilose. A amilopectina é o componente de maior porcentagem, enquanto a amilose se faz presente em cerca de 18 a 24% da fécua. Lipídios e elementos como o fósforo, por exemplo, estão presentes em pequena quantidade (menor que 1%) (JANE et al., 1999; HOOVER, 2001). Propriedades como gelatinização e retrogradação estão associadas com a quantidade de amilose e amilopectina (JANE et al., 1999).

A amilose trata-se de um biopolímero não linear (CURÁ; JANSSON; KRISMAN, 1995) de cadeias longas e não ramificadas no qual os resíduos de D-glicose são unidos através de ligações (alfa 1-4) (Figura 1.1 A) (NELSON; COX, 2014). Em comparação, a amilopectina é um biopolímero altamente ramificado onde os resíduos de D-glicose se conectam tanto em ligações (alfa 1-4) quanto em ligações (alfa 1-6), que geralmente aparecem entre 24 a 30 resíduos de açúcar (Figura 1.1 B) (NELSON; COX, 2014).

Figura 1.1- Representação estrutural A) amilose e B) amilopectina



Fonte: Elaborada pelo autor

A fabricação da fécua e da farinha de mandioca pode gerar resíduos para produção de compostos aromáticos, cogumelos e produção de ácidos orgânicos (PANDEY et al., 2000), portanto, a utilização da mandioca e seus derivados não está restrita apenas à alimentação. Outra possível aplicação para a MS é a utilização da mesma na elaboração de sensores eletroquímicos capazes de identificar e quantificar moléculas nocivas ao meio ambiente e aos organismos. Apesar da escassez literária sobre esse assunto, outros tipos de biofilmes foram reportados.

Níveis de estradiol foram detectados a partir de um sensor eletroquímico composto por tapioca, nanopartículas de dióxido de titânio dopadas com nitrogênio (OLIVEIRA et al., 2017), enquanto o estriol foi detectado em um sensor baseado em fécula de batata, óxido de grafeno reduzido e nanopartículas de ouro (JODAR et al., 2018). A partir destes trabalhos, estuda-se a possibilidade da aplicação da MS na área eletroquímica.

1.4. Pesticidas

Um dos problemas encontrados por parte dos agricultores está relacionado com o controle de espécies nocivas que danificam a lavoura em todo o seu desenvolvimento, ou seja, da fase de plantio até o consumidor final. A solução adotada por muitos produtores rurais é a utilização de pesticidas. São considerados pesticidas uma ou mais substâncias que são capazes de prevenir, destruir ou conter qualquer espécie que prejudique os processos de produção, armazenamento ou transporte de produtos derivados da agricultura (HOLLAND, 1996).

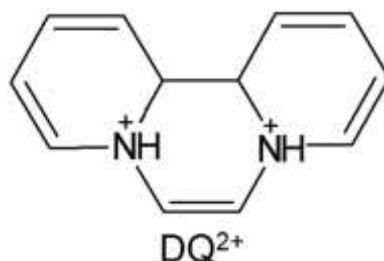
Registros sobre o uso de pesticidas datam desde a antiguidade. Com o passar dos anos, o aumento da atividade agrícola e da diversidade de culturas acarretou na formulação de novos pesticidas mais eficazes. Em 2006, foram retratados por volta de 600 ingredientes ativos utilizados como pesticidas na agricultura. Deste total, um pouco mais da metade dessas substâncias participam da formulação de 98% dos pesticidas mais utilizados no mundo (GALLI et al., 2006).

Apesar de ter como finalidade proteger contra espécies nocivas, o uso indiscriminado de pesticidas na agricultura pode afetar o meio ambiente devido à sua mobilidade no solo, como no processo de lixiviação, por exemplo. Os recursos hídricos, sejam superficiais ou subterrâneos, são o destino final para grande parte dessas substâncias e, portanto, os mais afetados (RIBEIRO et al., 2007). Os pesticidas presentes tanto nos recursos hídricos quanto nos solos podem ser absorvidos pelas plantas, ingeridos por seres humanos e animais, causando uma vasta contaminação.

1.4.1. Diquat

Com peso molecular igual a $344,06 \text{ g mol}^{-1}$, o dibrometo de diquat (DQ) trata-se de um herbicida de contato não seletivo. É um composto biperidílico (Figura 1.2) utilizado para controle de ervas daninhas presentes tanto na água quanto no cultivo de frutas e vegetais, além de ser utilizado na pré-colheita de algumas sementes e forragens de plantas como o arroz, girassol (JONES; VALE, 2000) e soja (ZAGONEL, 2005), por exemplo. Tal molécula possui um poderoso mecanismo de oxirredução no qual são gerados radicais peróxido (O_2^\bullet) que por sua vez originam peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e este por fim se converte em radicais hidroxila (OH^\bullet) (JONES; VALE, 2000). Tais radicais podem causar estresse oxidativo provocando lesões irreversíveis e até a morte celular (HALLIWELL, 1994). Segundo Olson (2014) a dose letal em macacos varia na faixa entre 100 a 300 mg kg^{-1} (OLSON, 2014). De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) a ingestão diária aceitável é de cerca de 0,002 mg kg^{-1} de peso corporal (Índice Monográfico - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), 2016).

Figura 1.2: Molécula de DQ



Fonte: Elaborada pelo autor

Diversos são os sensores eletroquímicos encontrados na literatura para a detecção de DQ. Figueiredo-Filho e colaboradores (2017) elaboraram um sensor descartável para DQ no qual o eletrodo de trabalho consiste em um eletrodo de bismuto, pseudo-referência de prata e contra eletrodo de cobre (DE FIGUEIREDO-FILHO et al., 2017). Shawish e colaboradores (2012) utilizaram um eletrodo de pasta de carbono para detecção de DQ em amostras de água e urina (ABU SHAWISH et al., 2012).

1.5. Fármacos

A busca do ser humano pela longevidade reflete no desenvolvimento de pesquisas para elaboração de novos medicamentos capazes de curar e auxiliar na saúde e no bem-estar do indivíduo. É notória a evolução dos fármacos visto que o primeiro registro medicinal consta no chamado papiro de Ebers, escrito há milhares de anos. Este papiro contém a prescrição de diversas doenças além de mencionar centenas de substâncias de origem animal, vegetal e mineral que ajudavam no tratamento dessas enfermidades (VON KLEIN, 1905).

Milhares de anos se passaram e com isso foram surgindo outras preocupações. Se o foco antes era na descoberta e produção de novos medicamentos com o desenvolvimento de doenças, atualmente também há uma preocupação quanto a qualidade dos fármacos prescritos. Diversas são os procedimentos analíticos que podem ser empregados para determinação do princípio ativo na amostra farmacêutica (SIDDIQUI; ALOTHMAN; RAHMAN, 2017). A cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC, do inglês- *High performance liquid chromatography*) é uma das técnicas utilizadas para análise, podendo ser empregada inclusive para detecção simultânea de dois compostos (RAZZAQ et al., 2017). Apesar de oferecer resultados de grande confiabilidade seu relativo alto custo acaba encarecendo ainda mais a produção de fármacos. Outra alternativa de alta confiabilidade e relativo baixo custo acaba sendo a utilização de métodos eletroanalíticos.

Beitollahi e Mostafavi criaram um dispositivo que detecta eletroquimicamente Levodopa e Carbidopa, utilizados para tratamento de Parkinson, em amostra farmacêutica e urina. Em conjunto, ambos medicamentos exercem o equilíbrio da concentração de dopamina no organismo. Todas as análises voltamétricas foram feitas apenas com o Levodopa e para isso foi utilizado um eletrodo de base nanoestruturada contendo uma mistura de 5-Amino-2'-ethyl-biphenyl-2-ol, pó de grafite e nanotubos de carbono. O estudo apresentou uma boa faixa linear compreendendo concentrações entre $2,5 \times 10^{-7}$ e $2,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹ com limite de detecção de $9,0 \times 10^{-8}$ mol L⁻¹. O dispositivo mostrou-se capaz de detectar simultaneamente tais fármacos, inclusive em amostras reais (BEITOLLAHI; MOSTAFAVI, 2014), revelando assim a eficácia de métodos eletroanalíticos.

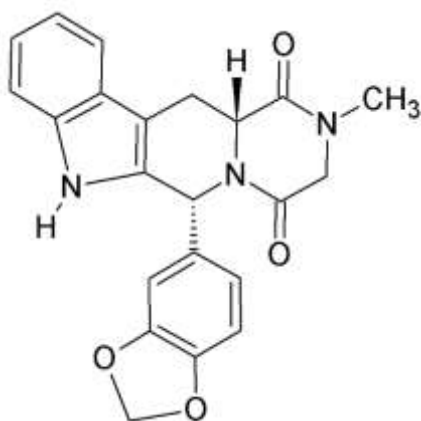
1.5.1. Tadalafila

A molécula de Tadalafila (TD) (Figura 1.3) foi resultado de uma pesquisa iniciada em meados de 1990 para descoberta de novos inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (DAUGAN et al., 2003). As enzimas de fosfodiesterases são responsáveis por acelerar o processo de hidrólise do cAMP (monofosfato de adenosina cíclico) e cGMP (monofosfato de guanosina cíclico), sendo estas, importantes moléculas sinalizadoras presentes dentro das células. A fosfodiesterase do tipo 5 trata-se de um subtipo específico de cGMP distribuído vastamente ao longo do músculo liso. Por causar o relaxamento do músculo liso vascular e conseqüentemente aumentar o fluxo sanguíneo, estudou-se compostos que auxiliavam na não degradação do cGMP como forma de auxiliar no tratamento de doenças como hipertensão e angina. Tais compostos não alcançaram os resultados desejados com relação às doenças cardiovasculares, no entanto, pacientes relataram aumento na função erétil o que levou em 1998 à aprovação da utilização de inibidores da fosfodiesterase 5 para tratamento da disfunção erétil (NEUMEYER; KIRKPATRICK, 2004).

A disfunção erétil é uma condição que afeta muitos homens principalmente após os 40 anos de idade (VENHUIS; DE KASTE, 2012). Também é uma condição frequente em homens com doenças vasculares ou com fatores de risco cardiovasculares (ROSANO et al., 2005). Vários são os medicamentos que auxiliam na abordagem terapêutica da disfunção erétil, entretanto em virtude de sua eficácia em longos períodos (podendo chegar até 36 h), o tratamento com TD é um dos mais comumente utilizados (PORST et al., 2003; VENHUIS; DE KASTE, 2012). Devido sua fácil obtenção, a maioria dos homens adquirem o medicamento sem avaliação médica, o que pode acarretar na obtenção de fármacos análogos não autorizados pelas agências de saúde além de causar riscos ao indivíduo (SCHNETZLER et al., 2010).

Sartori e colaboradores utilizaram um eletrodo de diamante dopado com boro para determinar TD em amostras farmacêuticas. Para isso, foram feitos estudos anteriores com o intuito de aprimorar a técnica de voltametria de onda quadrada. Os estudos analíticos mostraram que o dispositivo possui resposta linear em concentrações que variam entre 0,150 a $1,28 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹, com limite de detecção $42,3 \times 10^{-9}$ mol L⁻¹. Para análise em amostras reais, o trabalho comparou os resultados obtidos em uma análise espectrofotométrica com os obtidos em uma análise eletroquímica, no qual os resultados obtidos pelo método eletroquímico (proposto pelo trabalho) mostraram-se tão precisos e satisfatórios quanto o outro (SARTORI et al., 2017).

Figura 1.3: Molécula de TD



Fonte: Elaborada pelo autor

2. OBJETIVOS GERAIS

O presente trabalho teve como objetivo geral desenvolver dois sensores eletroquímicos para detecção de analitos de interesse ambiental e farmacêutico. Para isso foram propostos dois tipos de eletrodos baseados em diferentes nanomateriais de carbono: nanodiamantes e nanotubos de carbono verticalmente alinhados para detecção de diquat e tadalafila, respectivamente.

3. DESENVOLVIMENTO DE SENSOR ELETROQUÍMICO MODIFICADO COM NANODIAMANTES E FÉCULA DE MANDIOCA PARA A DETECÇÃO DE DIQUAT EM AMOSTRAS AMBIENTAIS

3.1. Objetivo específico

O presente trabalho teve como objetivo o desenvolvimento e caracterização de um sensor eletroquímico a partir de um eletrodo de carbono vítreo (GCE, do inglês *Glassy Carbon Electrode*) modificado com ND e MS (ND-MS/GCE) para detecção de DQ em amostras ambientais.

3.2. Experimental

3.2.1. Reagentes e soluções

O DQ (grau analítico), ND (tamanho da partícula < 10 nm) e acetato de Sódio (grau de pureza > 99%) foram adquiridos da empresa Sigma Aldrich. O ácido acético glacial (P.A - ACS) foi adquirido da empresa Dinâmica Química Contemporânea Ltda. Todos os outros reagentes utilizados foram de grau analítico. Todas as soluções preparadas neste trabalho utilizaram água purificada (resistividade $\geq 18 \text{ M}\Omega \text{ cm}$) obtida a partir do sistema Megapurity.

As soluções estoque de DQ $5,0 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ foram preparadas utilizando água purificada como solvente e armazenadas sob refrigeração em um refrigerador comum (aproximadamente $5,0 \text{ }^\circ\text{C}$). As soluções de tampão acetato de força iônica $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ com pH variando de 3,8 a 5,5 foram preparadas a partir da diluição adequada de ácido acético P.A e da dissolução de acetato de sódio. A MS utilizada em todas as etapas do trabalho foi comprada a granel.

3.2.2. Instrumentação

Para aferir o pH das soluções utilizou-se um pHmetro 827 pH Lab Methrom equipado com um eletrodo de vidro combinado com um eletrodo de Ag/AgCl ($\text{KCl } 3,0 \text{ mol L}^{-1}$). O banho de ultrassom foi feito a partir de um equipamento da marca Cristófoli e todas as pesagens foram feitas utilizando uma balança semi-analítica BEL Engineering com precisão de $\pm 1,0 \text{ mg}$ e uma balança analítica ED2245-E Sartorius com precisão de $\pm 0,1 \text{ mg}$.

Efetuaram-se as medidas eletroquímicas em um potenciostato/galvanostato PGSTAT 101 da empresa Autolab conduzido pelo *Software* NOVA 2.1. Utilizou-se um compartimento de vidro com capacidade para 10 mL de eletrólito suporte. Os experimentos eletroquímicos foram realizados em um sistema de três eletrodos, sendo o eletrodo de trabalho o sensor ND-MS/GCE, o contra eletrodo uma placa de platina e o eletrodo de referência de Ag/AgCl ($\text{KCl } 3,0 \text{ mol L}^{-1}$).

As análises de caracterização morfológica foram feitas através de um microscópio eletrônico de varredura (SEM – do inglês *Scanning Electron Microscopy*) XL- 30 FEG Philips® instalado no Laboratório de Caracterização Estrutural (LCE) da UFSCar, São Carlos. Todas as amostras para medida de SEM foram preparadas pelos técnicos do LCE. Os espectros de infravermelho foram coletados a partir do equipamento Tensor II – Bruker com modo de absorvância de 400 a 4000 cm^{-1} através técnica de espectroscopia de infravermelho com transformadas de Fourier (FTIR, do inglês *Fourier-Transform Infrared Spectroscopy*) na UFSCar, Araras. Os espectros foram coletados a partir de pastilhas de KBr, sem porcentagens definidas do material analisado, a fim de caracterizar qualitativamente os grupos funcionais presentes em cada amostra. Para análises de difração de raio-x, as mesmas foram realizadas através de um Difractômetro de raio-x da marca Rigaku, modelo Miniflex II com fonte de radiação de $\text{CuK}\alpha$ ($0,15406 \text{ nm}$), na faixa de $2\theta = 3^\circ$ a 90° e passo de $0,02^\circ$ e tempo de scan $10^\circ \text{ min}^{-1}$. As medidas foram feitas com nanodiamante em pó e filmes de MS e MS com nanodiamante. Para obtenção dos filmes, as dispersões foram preparadas de acordo com as etapas A e B da Figura 3, sendo as mesmas dispostas em uma superfície lisa durante alguns dias para completa secagem. Com relação à imagem de microscopia eletrônica de transmissão (TEM – do inglês *Transmission Electron Microscopy*) a mesma foi obtida em parceria com o Prof. Dr. Hudson Zanin no laboratório nacional de nanotecnologia (LNNano) em um microscópio de transmissão eletrônico de alta resolução JEOL 2100 MSC.

3.2.3. Preparo do eletrodo ND-MS/GCE

O preparo do eletrodo seguiu as etapas descritas a seguir e ilustradas na Figura 3.1.

A) Preparação da dispersão de fécula de mandioca

Em uma balança semi-analítica pesou-se 1,0 g de MS e adicionou-se a 100 mL de solução de ácido acético 5,0 % (v/v). A mistura foi aquecida sob agitação constante até atingir a temperatura de 95 °C. Em seguida, deixou-se sob agitação e temperatura constante de 75 °C durante 1 h, aferindo a temperatura a cada 5 minutos. Aguardou-se a dispersão esfriar em temperatura ambiente. O aquecimento ácido auxilia para que haja rearranjo da amilose e amilopectina, comportando, assim, mais moléculas de água no meio das mesmas, aumentando a solubilidade (SILVA, G. D. O. D. et al., 2006).

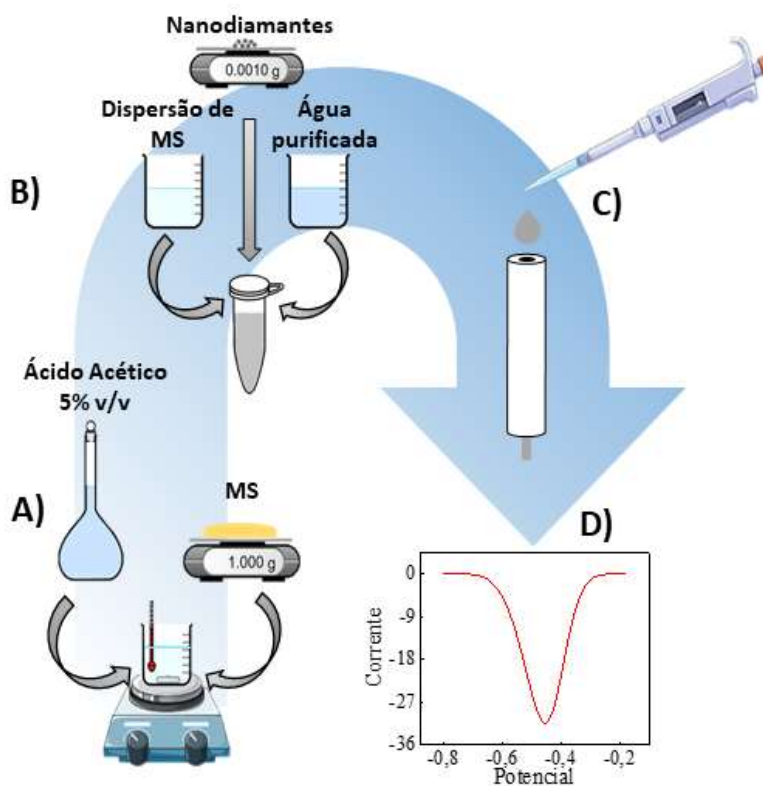
B) Preparo da dispersão de fécula de mandioca e nanodiamantes

Em uma balança analítica pesou-se 1,0 mg de ND, adicionaram-se 500 µL de água ultrapura e 500 µL da dispersão de MS. Em seguida a dispersão ficou imersa em um banho de ultrassom por cerca de 2 h para homogeneizar a dispersão, visto que para tempos menores se observou que os ND tendem a formar corpo de fundo.

C) Preparo do eletrodo ND-MS/GCE

A limpeza do GCE ($\varnothing = 3,0$ mm) foi feita através do polimento do eletrodo em alumina (partículas de 0,5 µm) com o auxílio de um tecido de veludo. Logo após, gotejou-se 5 µL da dispersão contendo MS e ND na superfície do GCE. Aguardou-se a secagem durante 2 h a temperatura ambiente para secagem completa do filme.

Figura 3.1: Preparo do eletrodo ND-MS/GCE. A) Preparo da dispersão de MS. B) Preparo da dispersão de fécula com ND. C) Modificação do GCE. D) Medidas voltamétricas.



Fonte: Elaborada pelo autor

3.2.4. Procedimentos eletroanalíticos

Primeiramente, fizeram-se as comparações entre as técnicas de Voltametria Cíclica (CV- do inglês *Cyclic Voltammetry*), Voltametria de Pulso Diferencial (DPV- do inglês *Differential Pulse Voltammetry*) e Voltametria de Onda Quadrada (SWV- do inglês *Square Wave Voltammetry*). Selecionou-se a técnica que apresentou melhor definição e maior corrente de pico catódica. Em seguida estudou-se o melhor eletrólito suporte e a resposta do eletrodo em relação ao pH do meio. Utilizaram-se os parâmetros programados automaticamente pelo *Software NOVA 2.1.2*. Fixados esses fatores, fizeram-se ensaios para determinar os melhores parâmetros envolvidos na técnica voltamétrica escolhida anteriormente, empregando o método univariado. Ao mesmo modo, que se realizaram ensaios para determinar o tempo de pré-concentração do analito na superfície do eletrodo.

A partir das condições ótimas estipuladas previamente, construiu-se a curva analítica para estudo de sensibilidade, faixa linear de concentração e o limite de detecção. Em seguida analisaram-se amostras ambientais para comparação da exatidão dos resultados alcançados em relação aos obtidos com a curva analítica. Logo após, estudou-se a interferência de alguns compostos presentes nas amostras. Para finalizar, foram feitos estudos de repetibilidade e reprodutibilidade a fim de conhecer o comportamento do sistema para tais fatores.

3.2.5. Preparo das amostras

No presente trabalho estudaram-se duas amostras diferentes: águas de abastecimento e águas superficiais. As amostras de água de abastecimento foram coletadas na UFSCar, Araras (coordenadas geográficas: 22°18'54.3"S 47°22'50.1"W) enquanto as amostras de água superficial foram coletadas na UFSCar, São Carlos (coordenadas geográficas: 21°59'10.7"S 47°52'54.4"W).

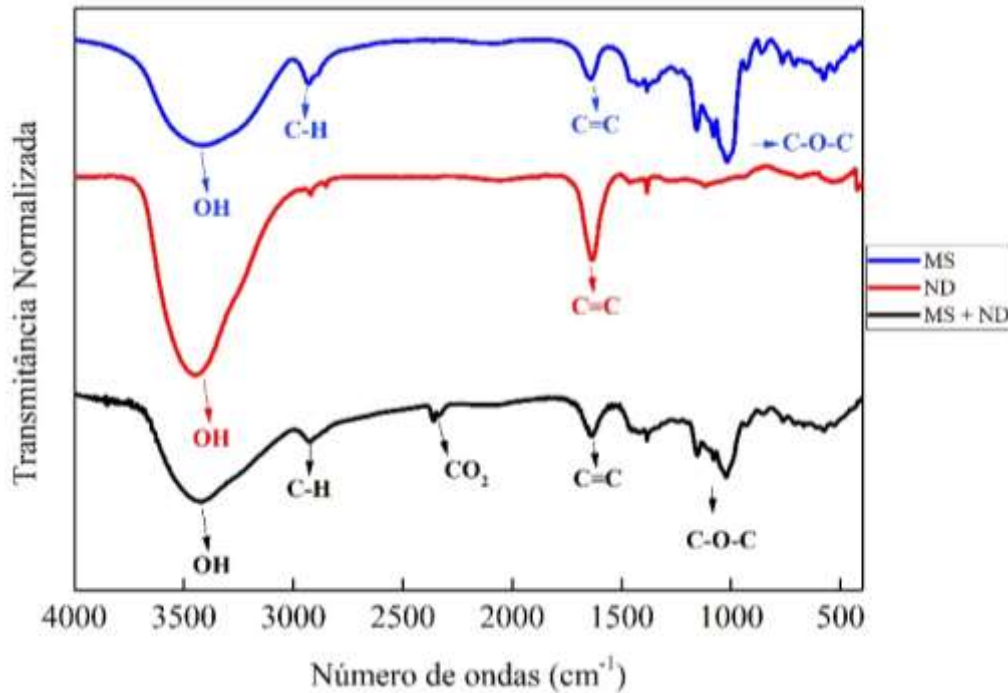
Adicionou-se 15 µL da solução estoque de DQ com concentração de $5,0 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ em alíquotas de 1485 µL de cada amostra. A concentração de DQ em cada amostra foi de $5,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ para que fosse obtida uma faixa linear acrescentando pequenos volumes da amostra. Para este processo de fortificação de amostra, as mesmas não receberam nenhum tratamento prévio.

3.3. Resultados e discussão

3.3.1. Caracterização morfológica do filme de ND com MS

A princípio, obtiveram-se os espectros de infravermelho de cada material bem como do filme, a fim de analisar os grupos funcionais presentes em cada etapa do processo de modificação. Os resultados obtidos estão apresentados na Figura 3.2.

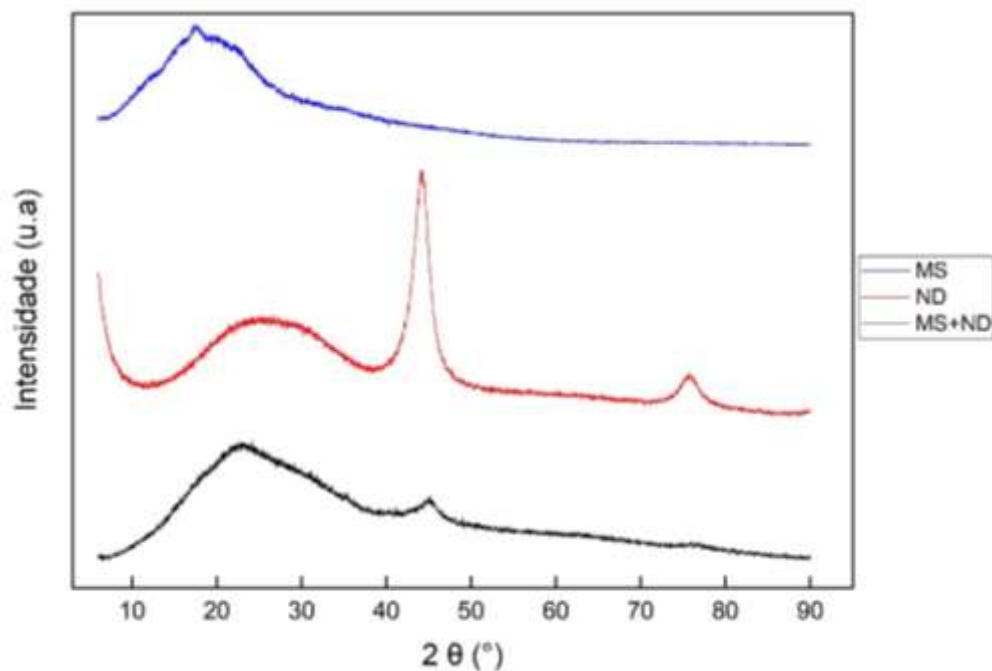
Figura 3.2: Espectros de infravermelho para (●) MS, (●) ND e (●) ND e MS.



Fonte: Elaborada pelo autor

Ao analisar os espectros de infravermelho identificaram-se alguns grupos funcionais como éter (C-O-C, em 1159 cm^{-1}), proveniente das ligações glicosídicas entre os açúcares (DEEYAI et al., 2013), ligações C=C (em 1642 cm^{-1}), grupos hidroxila (OH, em 3450 cm^{-1}), ligações C-H (em 2932 cm^{-1}) presentes tanto na amilose quanto amilopectina e dióxido de carbono (CO_2 , em 2361 cm^{-1}) (HUANG; CHANG, 2004; CHUNG et al., 2006; PAVIA et al., 2008; MOCHALIN et al., 2011). A condutividade dos ND deve-se às ligações π (C=C) presentes na superfície do nanomaterial. De acordo com o esperado, o espectro de ND + MS é a sobreposição dos espectros unitários de ambos os materiais.

Figura 3.3: Espectros de difração de raio X para (●) MS, (●) ND e (●) ND e MS.

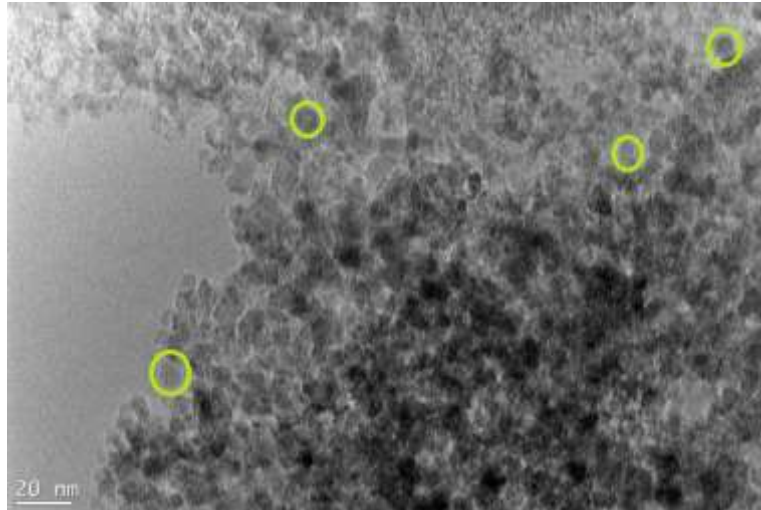


Fonte: Elaborada pelo autor

Baseado no espectro de MS é possível considerar que há uma diminuição da cristalinidade depois da formação do filme sendo o banho de ultrassom uma provável causa para essa diminuição (ALONSO-GOMEZ et al., 2016). Para o nanodiamante o espectro obtido coincide com o disponibilizado pelo fabricante, sendo os picos em $44,2^\circ$ e $75,8^\circ$ referentes aos planos sp^3 (111) e (220) (CUENCA et al., 2015).

A microscopia eletrônica de transmissão (TEM, do inglês *Transmission Electron Microscopy*) foi feita para verificar a disposição dos ND, visto que os mesmos possuem tamanhos médios de 5 nm. Como analisado através da Figura 3.4, os ND tendem a formar aglomerados, no entanto, observou-se que para este trabalho o tamanho médio foi de cerca de 10 nm.

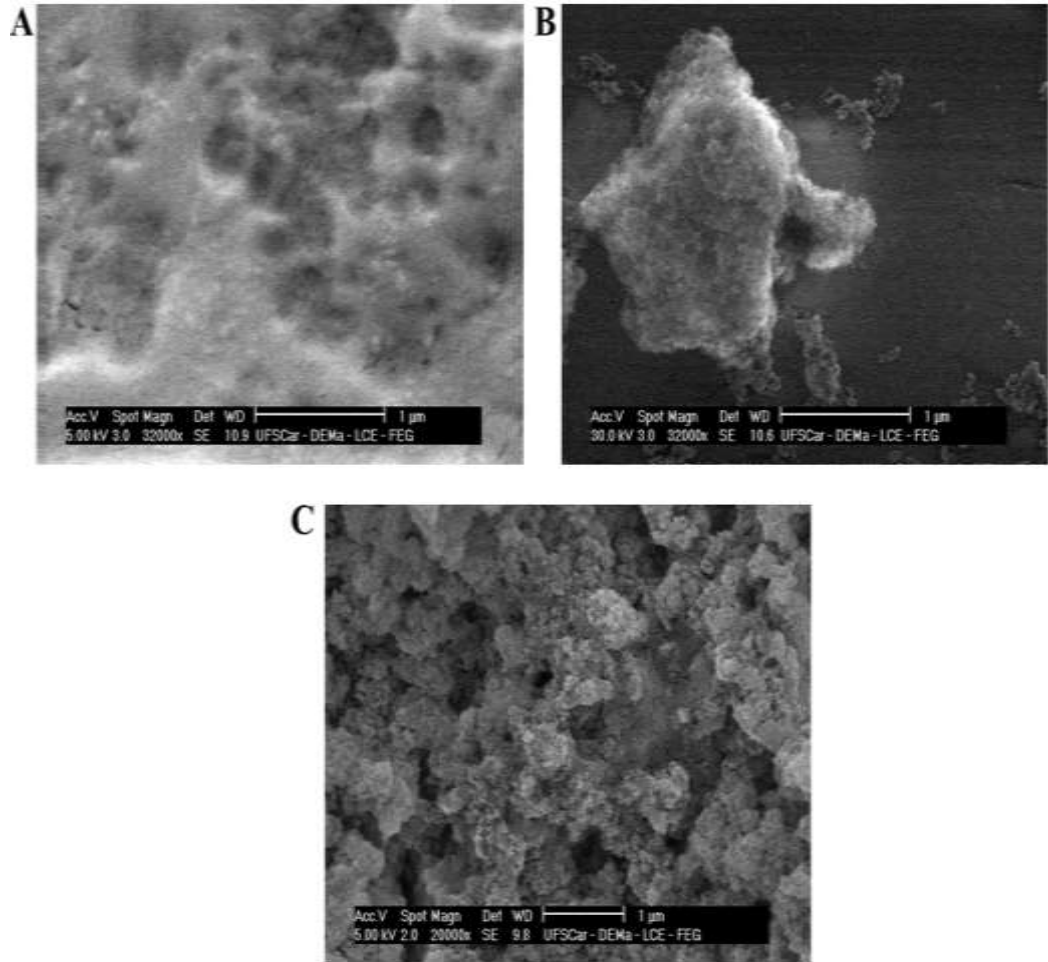
Figura 3.4: Imagem de TEM dos ND.



Fonte: Elaborada pelo autor

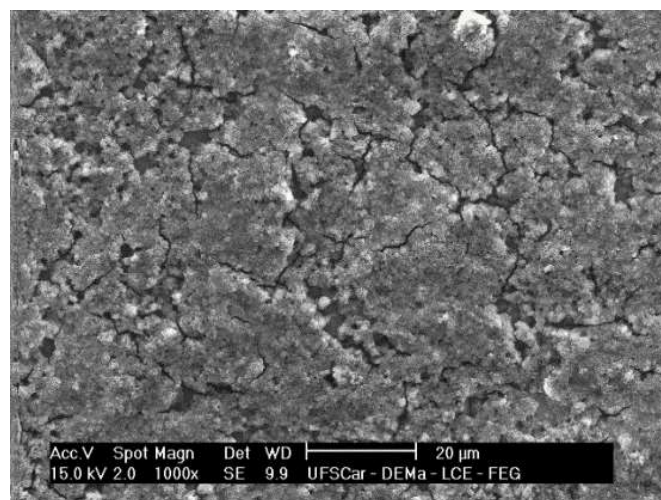
Utilizou-se a microscopia eletrônica de varredura (SEM, do inglês *Scanning Electron Microscopy*) para analisar a morfologia da superfície de cada dispersão para posterior comparação como observado na Figura 3.5. Foi possível observar que a MS apresenta uma superfície pouco porosa (Figura 3.5 A) e os ND tendem a formar aglomerados (Figura 3.5 B). A dispersão de fécula com ND (Figura 3.5 C) revela que em conjunto, os materiais interagem entre si, revelando que a MS se mostrou um bom ancorador dos ND, visto que na formação do filme há uma maior dispersão entre os mesmos. Também foi possível observar que o filme se trata de um material poroso, fazendo com que a área superficial seja maior. Através da imagem com escala ampliada (Figura 3.6) confirmou-se que a junção de MS com os ND trata-se de uma dispersão homogênea com fissuras.

Figura 3.5: Imagem de SEM de A) MS, B) ND e C) ND e MS.



Fonte: Elaborada pelo autor

Figura 3.6: Imagem de SEM do ND e MS em escala ampliada.

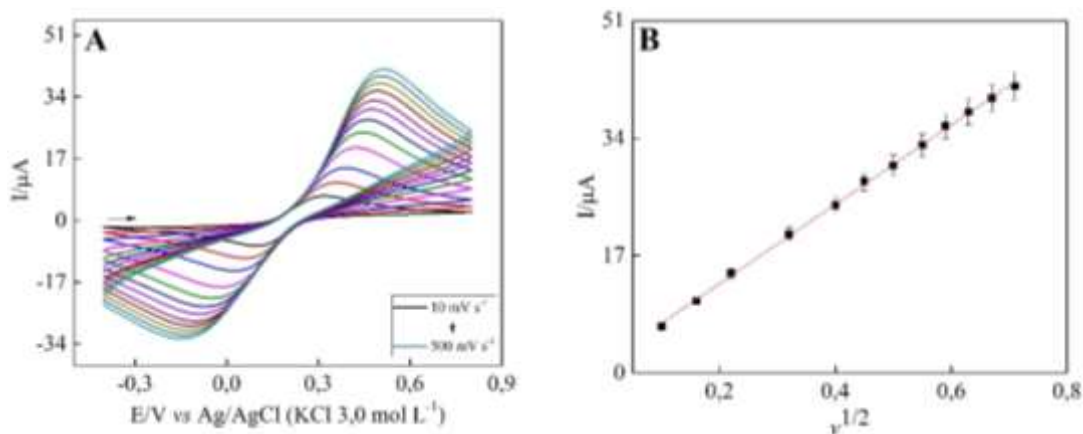


Fonte: Elaborada pelo autor

3.3.2. Caracterização eletroquímica do sensor ND-MS/GCE

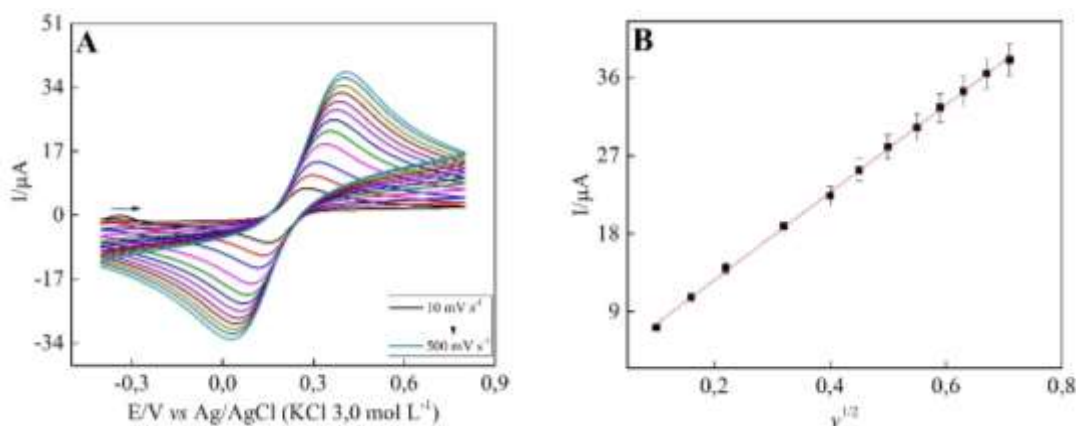
As caracterizações eletroquímicas foram feitas na presença de KCl $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ como eletrólito suporte e de $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-/4-}$ $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ como sonda redox, em razão do perfil bem definido. A técnica voltamétrica empregada para caracterização eletroquímica foi CV utilizando uma faixa de potencial de $-0,40 \text{ V}$ à $0,80 \text{ V}$ bem como diferentes velocidades de varreduras (Figuras 3.7 e 3.8).

Figura 3.7: A) CVs obtidos para ND-MS/GCE na presença de $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ da sonda redox $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-/4-}$ e KCl $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ para as velocidades de varredura de 10, 25, 50, 100, 160, 200, 250, 300, 350, 400, 450 e 500 mV s^{-1} . B) Gráfico I vs $v^{1/2}$.



Fonte: Elaborada pelo autor

Figura 3.8: A) CVs obtidos para GCE na presença de $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ da sonda redox $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-/4-}$ e KCl $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ para as velocidades de varredura de 10, 25, 50, 100, 160, 200, 250, 300, 350, 400, 450 e 500 mV s^{-1} . B) Gráfico I vs $v^{1/2}$.



Fonte: Elaborada pelo autor

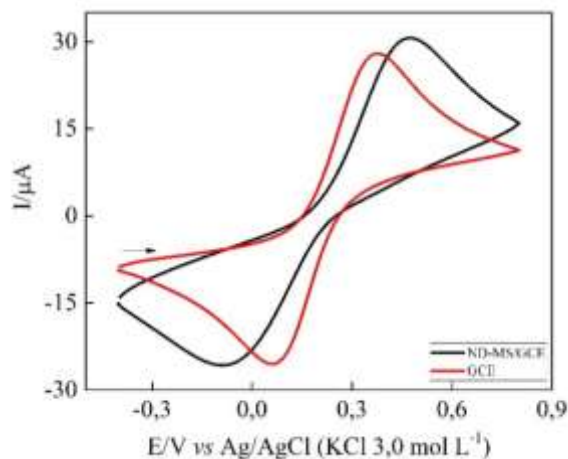
Observou-se um aumento das correntes de pico anódica e catódica com o aumento das velocidades de varredura. Com os resultados obtidos pode-se notar que há também linearidade entre as correntes de pico e a raiz quadrada da velocidade de varredura, indicando que se trata de um processo difusional. Então, calculou-se a área eletroativa através da equação de Randles-Sevcik (Eq. 1),

$$I_p = 2,69 \times 10^5 A C D^{1/2} n^{3/2} v^{1/2} (1)$$

no qual I_p refere-se à corrente de pico (A), A trata-se da área eletroativa (cm^2), C é a concentração da sonda redox utilizada (mol L^{-1}), D é o coeficiente de difusão da molécula ($7,6 \times 10^{-6} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$), n é o número de elétrons envolvidos e v é a velocidade de varredura. As áreas eletroativas obtidas foram 0,068 e 0,078 cm^2 para o GCE e para o ND-MS/GCE, respectivamente. Houve um aumento na área eletroativa de aproximadamente 15% do eletrodo modificado em relação ao GCE.

Como demonstrado na Figura 3.9, foi perceptível um aumento nas correntes de pico, bem como a alteração dos potenciais onde ocorre a oxidação e a redução da espécie $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-/4-}$. Entretanto os voltamogramas exibidos indicam uma diferença de potencial maior para o eletrodo modificado do que para o GCE. Tais resultados revelam uma repulsão entre a sonda e a superfície do eletrodo modificado, ambas aniônicas, o que dificulta a transferência de elétrons e explicam a necessidade de potenciais redox mais afastados. Contudo, há um aumento da corrente anódica apresentada pelo ND-MS/GCE devido a porosidade em consequência da modificação da superfície.

Figura 3.9: CVs obtidos para (●) GCE e (●) ND-MS/GCE na presença de $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ da sonda redox $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-/4-}$ e $\text{KCl } 0,10 \text{ mol L}^{-1}$ na velocidade de varredura de 250 mV s^{-1} .



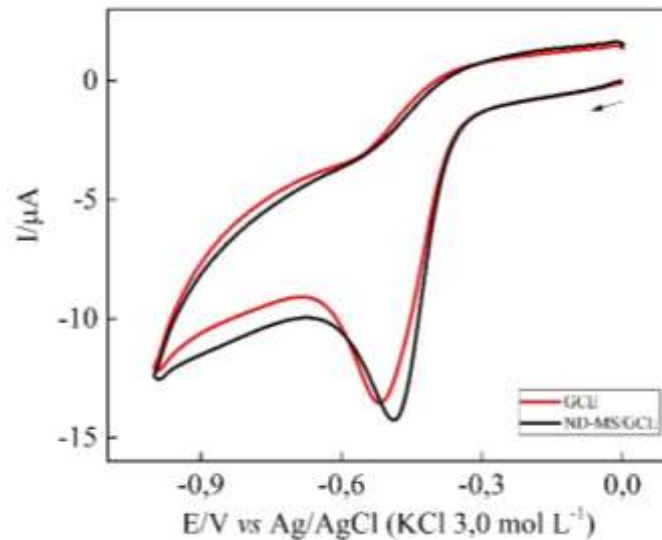
Fonte: Elaborada pelo autor

Através dos resultados comprova-se que mesmo a sonda redox apresentando pequenas diferenças entre os eletrodos, a mesma não é a indicada para a utilização no sistema ND-MS/GCE visto que há um aumento na irreversibilidade além de um alargamento nos potenciais de oxidação e redução de $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-/4-}$.

3.3.3. Comportamento eletroquímico da molécula de diquat para ND-MS/GCE e GCE

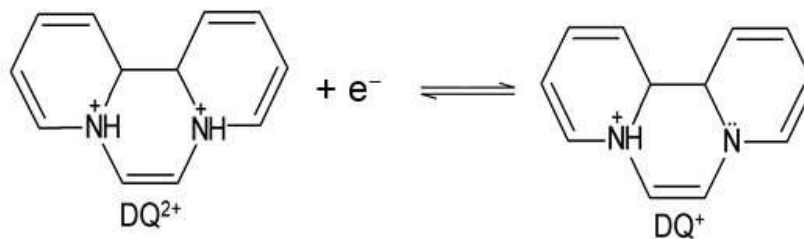
Estudou-se primeiramente o comportamento eletroquímico da molécula de DQ por meio de CV utilizando os eletrodos GCE e ND-MS/GCE, sendo necessário um tempo de pré-concentração de 180 s para confirmar a presença do analito na superfície do eletrodo. Tal como exibido na Figura 3.10, para ambos os eletrodos se observa um pico de redução em um potencial de aproximadamente $-0,50 \text{ V}$. Os voltamogramas indicam um processo irreversível da redução da espécie DQ^{2+} para DQ^+ (MELO et al., 2009) (Figura 3.11). Ao comparar os resultados de ambos os eletrodos, constatou-se um aumento da magnitude de corrente para o eletrodo modificado, bem como uma pequena diferença no potencial de redução.

Figura 3.10: CVs obtidos para (●) GCE e (●) ND-MS/GCE na presença de DQ $5,0 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹ em tampão acetato 0,10 mol L⁻¹ (pH 4,5) na velocidade de varredura de 100 mV s⁻¹.



Fonte: Elaborada pelo autor

Figura 3.11: Mecanismo proposto para a redução do DQ (DE FIGUEIREDO-FILHO et al., 2017).

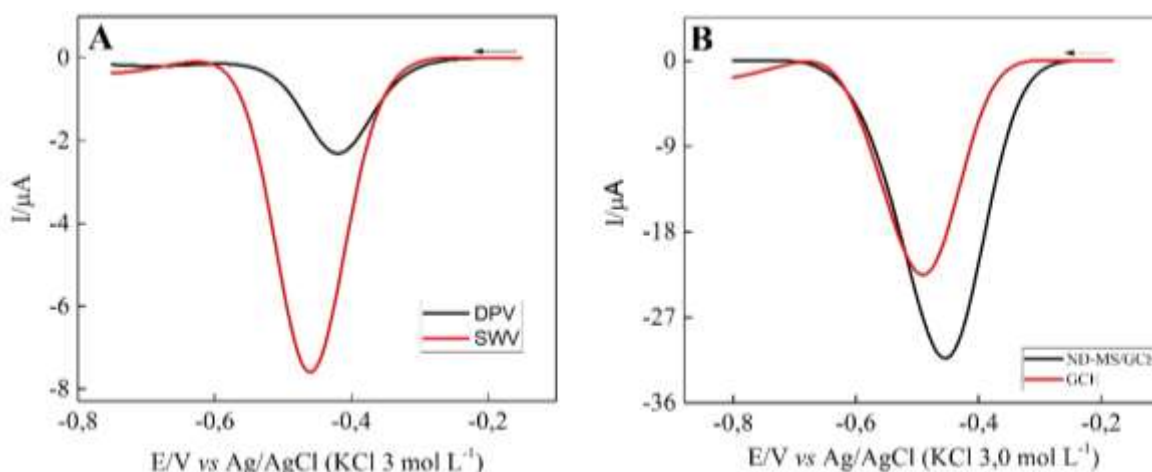


Fonte: Elaborada pelo autor

Assim como estudou-se o comportamento eletroquímico para a técnica CV, investigou-se o comportamento eletroquímico do herbicida para outras duas técnicas voltamétricas: SWV (com parâmetros como *step* (*s*), amplitude de potencial (*a*) e frequência (*f*) predefinidos) e DPV (com amplitude de potencial (*a*), velocidade de varredura (*v*), e tempo de modulação do pulso (*t_{mp}*) também predefinidos) (Figura 3.12 A). Apesar de contribuir para a irreversibilidade do sistema, a modificação da superfície do GCE com ND e MS exibiu um aumento da corrente de pico catódica, visto que a porosidade do filme aumenta a quantidade de moléculas de DQ próximas à superfície de reação e consequentemente revela uma corrente de pico maior. Somente com técnicas mais sensíveis é comprovado a maior efetividade da modificação na

quantificação do analito. Comparando-se as técnicas de pulso, descobriu-se que a redução do DQ trata-se de um mecanismo de cinética rápida e por isso, a técnica de SWV foi a que melhor respondeu ao analito. Como mostra a Figura 3.12 B, os mesmos comportamentos para o eletrodo modificado, como aumento da magnitude de corrente catódica e diferença entre o potencial de redução, foram observados novamente através do voltamograma resultante. Apesar de um incremento de cerca de 78% na largura do voltamograma para o eletrodo ND-MS/GCE, o mesmo mostrou-se mais eficiente para a detecção de DQ em comparação ao GCE.

Figura 3.12: A) Voltamogramas obtidos para (●) DPV (com $s = 5,0$ mV, $a = 25$ mV, $t_{mp} = 50$ ms, e tempo de pré-concentração = 180 s) e (●) SWV (com $s = 5,0$ mV, $a = 20$ mV, $f = 25$ Hz e tempo de pré-concentração = 180 s) na presença de $5,0 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹ de DQ e solução tampão acetato 0,10 mol L⁻¹ (pH 4,5). B) SWVs obtidos utilizando (●) GCE e (●) ND-MS/GCE na presença de $5,0 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹ de DQ e solução tampão acetato 0,10 mol L⁻¹ (pH 4,5) com $f = 60$ Hz, $a = 70$ mV, $s = 5$ mV e $t = 180$ s.



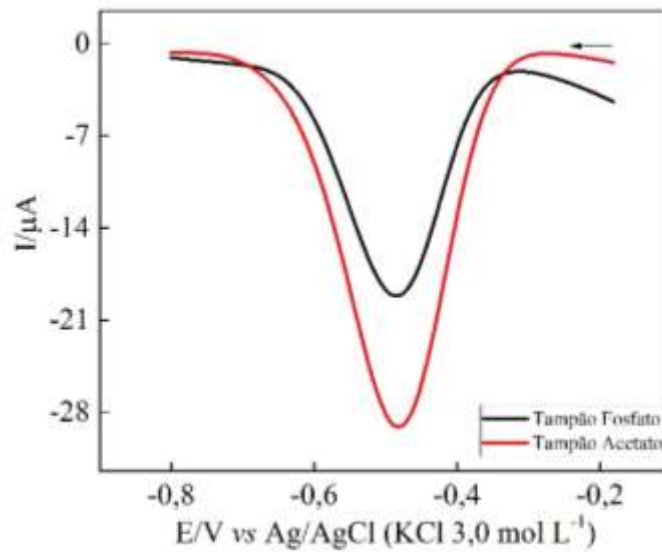
Fonte: Elaborada pelo autor

3.3.4. Estudos do efeito do eletrólito suporte

Analisou-se o efeito do eletrólito suporte no sistema eletroquímico a partir da comparação entre os resultados obtidos tanto com o tampão acetato descrito na literatura (GEVAERD et al., 2016; DE FIGUEIREDO-FILHO et al., 2017), quanto com o tampão fosfato eletrólito suporte paralelo na concentração 0,10 mol L⁻¹ e pH 4,5. Para tal fim utilizou-se como parâmetros da técnica SWV: f de 60 Hz, a de 70 mV, s de 5,0 mV e tempo de pré-concentração (t) de 180 s. Ambos eletrólitos suporte apresentaram pico de redução no mesmo potencial, o

que significa que a composição dos tampões não altera a estabilidade do sistema. Porém o tampão acetato apresentou maior densidade de corrente, provavelmente devido a interação entre o filme de fécula de mandioca preparado em uma solução de ácido acético 5% (vol/vol) como mostra a Figura 3.13, o qual foi selecionado para estudos subsequentes.

Figura 3.13: SWVs de ND-MS/GCE na presença de $5,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ de DQ para diferentes eletrólitos suporte: (●) tampão fosfato $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 4,5) e (●) tampão acetato $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 4,5) $f = 60 \text{ Hz}$, $a = 70 \text{ mV}$, $s = 5 \text{ mV}$ e $t = 180 \text{ s}$.

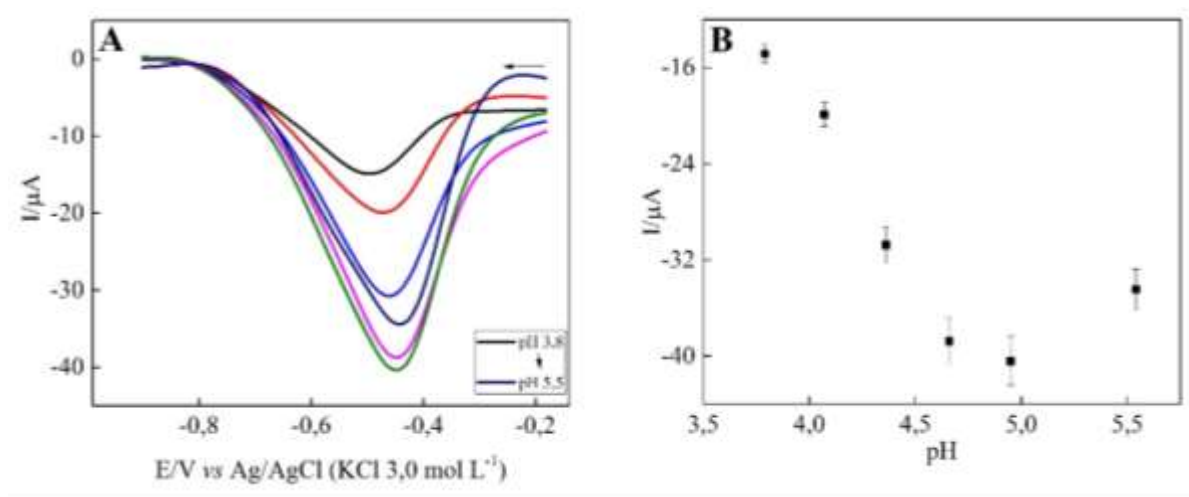


Fonte: Elaborada pelo autor

3.3.5. Estudos do efeito do pH

A presente análise foi feita através da variação de pH do tampão acetato $0,10 \text{ mol L}^{-1}$. Tal variação compreendeu uma faixa de 3,8 a 5,5. Constatou-se uma queda no valor da corrente de pico a partir do pH 5,5, como apresentado na Figura 3.14. Foi possível observar também um deslocamento do potencial de redução de até 50 mV conforme o aumento do pH de 3,8 para 5,0. Considerou-se então a utilização do pH 5,0 já que o mesmo apresentou maior magnitude de corrente.

Figura 3.14: A) SWVs de ND-MS/GCE na presença de $5,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ de DQ e solução tampão acetato $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ para os seguintes pHs: 3,8; 4,1; 4,4; 4,7; 5,0 e 5,5 com $f = 60 \text{ Hz}$, $a = 70 \text{ mV}$, $s = 5 \text{ mV}$ e $t = 180 \text{ s}$. B) Gráfico $I/\mu\text{A}$ vs pH.



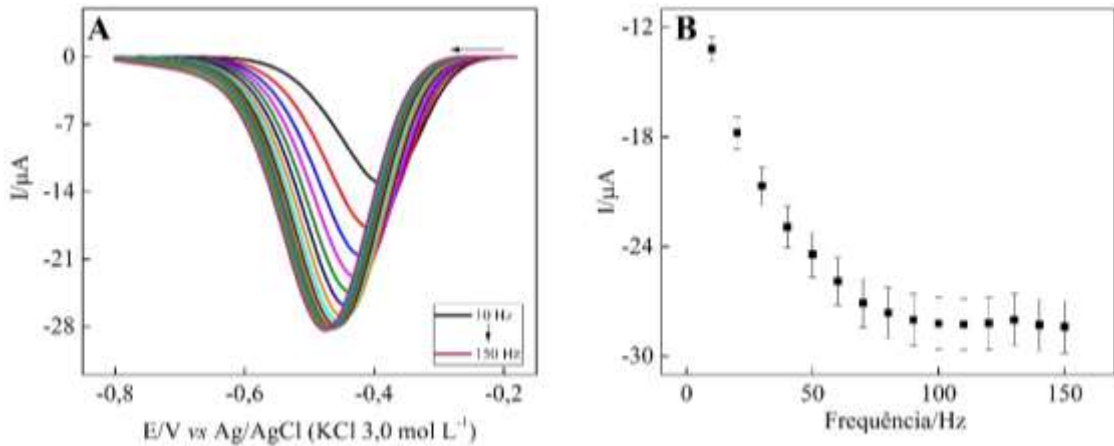
Fonte: Elaborada pelo autor

3.3.6. Estudo dos parâmetros da técnica SWV

Com o propósito de selecionar os parâmetros que complementam os fins analíticos deste trabalho, analisou-se a resposta e o perfil voltamétrico obtidos para cada parâmetro da técnica SWV. Estudou-se a frequência (f), amplitude de pulso (a) e o *step* (s) de forma univariada, ou seja, foi analisado apenas um parâmetro por vez.

Primeiramente estudou-se o comportamento do DQ em frequências que variaram de 10 a 150 Hz. Notou-se que em até 100 Hz houve um aumento significativo no sinal e os valores de corrente obtidos para frequências mais altas foram semelhantes (Figura 3.15). Neste parâmetro se observou um deslocamento do potencial de redução de cerca de 80 mV conforme o aumento da frequência, visto que a mesma influencia na velocidade de varredura da medida. Devido ao perfil observado, ao potencial de redução mais próximo comparado à CV (cerca de -0,50 V, indicando que o pico é da espécie DQ^{2+} e não de interferentes) e à magnitude de corrente obtida, adotou-se 100 Hz como o parâmetro selecionado.

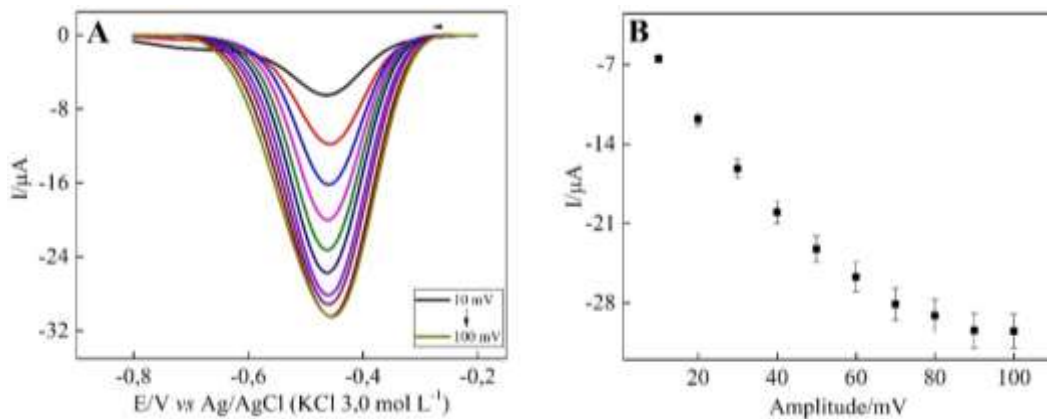
Figura 3.15: A) SWVs para ND-MS/GCE na presença de $5,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ de DQ e solução tampão acetato $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 5,0) para as seguintes frequências: 10; 20; 30; 40; 50; 60; 70; 80; 90; 100; 110; 120; 130; 140 e 150 Hz com $a = 70 \text{ mV}$, $s = 5 \text{ mV}$ e $t = 180 \text{ s}$. B) Gráfico $I/\mu\text{A}$ vs Frequência/Hz.



Fonte: Elaborada pelo autor

Em seguida estudou-se a amplitude de potencial. Para esta análise variou-se o pulso em 10 mV compreendendo uma faixa de potencial entre 10 e 100 mV. Como verificado através da Figura 3.16, houve um aumento linear na magnitude de corrente para amplitudes menores que 90 mV, entretanto para amplitudes maiores que 90 mV o aumento não foi significativo. Assumiu-se que o melhor valor para amplitude de pulso foi de 90 mV.

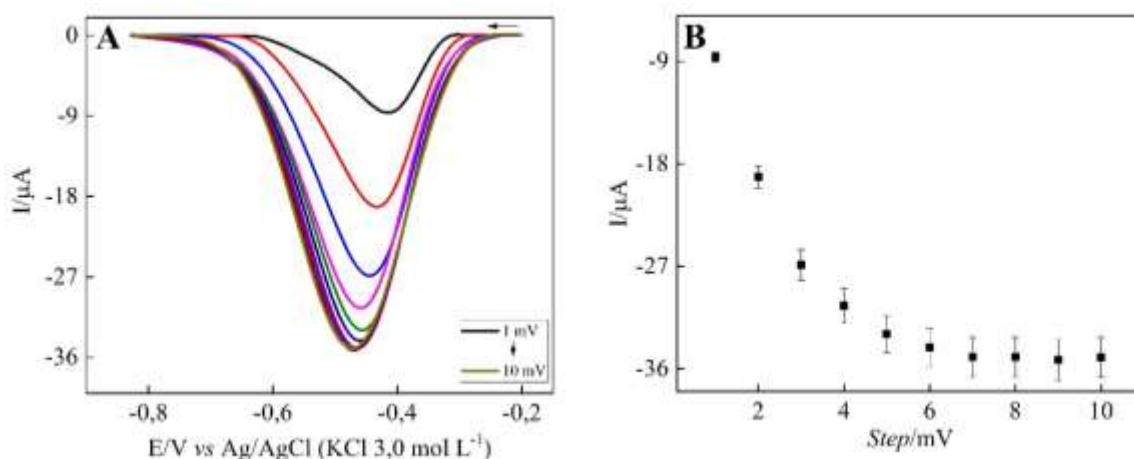
Figura 3.16: A) SWVs para ND-MS/GCE na presença de $5,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ de DQ e solução tampão acetato $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 5,0) para as seguintes amplitudes: 10; 20; 30; 40; 50; 60; 70; 80; 90 e 100 mV com $f = 100 \text{ Hz}$, $s = 5 \text{ mV}$ e $t = 180 \text{ s}$. B) Gráfico $I/\mu\text{A}$ vs Amplitude/mV.



Fonte: Elaborada pelo autor

Por fim o último parâmetro da técnica foi o *step*, ou incremento de potencial. Este parâmetro influencia na velocidade de varredura de potencial durante a medida. A Figura 3.17 indica um aumento significativo na magnitude de corrente até 7 mV. Para *steps* maiores há pouca variação, indicando que a partir de 8 mV os valores de corrente de pico catódica permaneceram constantes. Neste parâmetro também se constatou que com o aumento do valor do *step* houve um desvio de 50 mV levando a redução do DQ à potenciais mais negativos.

Figura 3.17: A) SWVs para ND-MS/GCE na presença de $5,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ de DQ e solução tampão acetato $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 5,0) para os seguintes *steps*: 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9 e 10 mV com $f = 100 \text{ Hz}$, $a = 90 \text{ mV}$ e $t = 180 \text{ s}$. B) Gráfico $I/\mu\text{A}$ vs *Step*/mV.



Fonte: Elaborada pelo autor

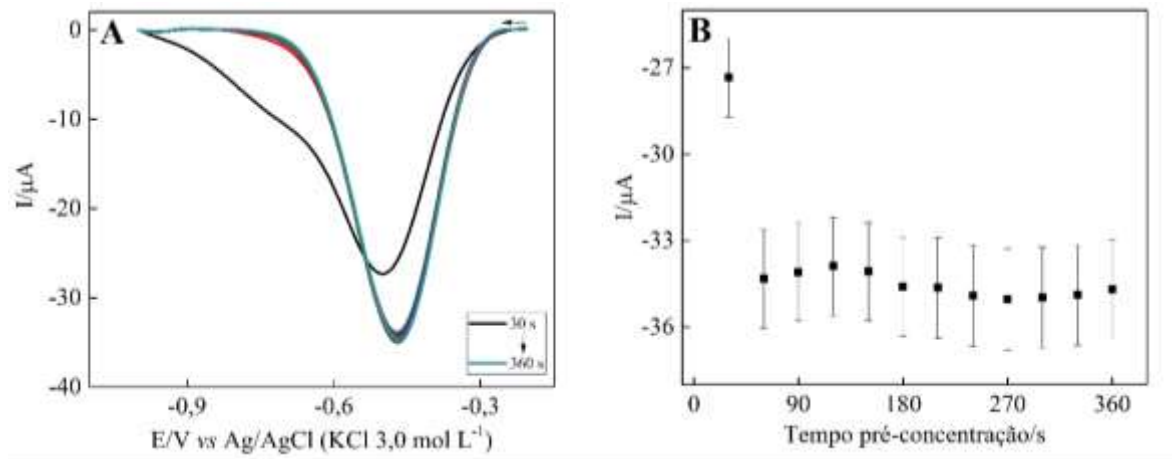
Os desvios de potenciais observados nos parâmetros de frequência e *step* devem-se ao fato destes parâmetros estarem relacionados à velocidade de reação. Entretanto, considerou-se como fator mais relevante a magnitude da corrente de pico catódica.

3.3.7. Estudo do tempo de pré-concentração

A fim de otimizar o tempo de pré-concentração (t) do analito na superfície do eletrodo, foi feito um estudo sobre a variação da corrente de pico catódica em relação ao tempo de agitação. Para isso, as medidas foram realizadas agitando-se mecanicamente a solução presente na célula eletroquímica variando o tempo de agitação entre 30 e 360 s, para garantir que a espécie a estudada estaria na superfície do eletrodo. Durante o tempo de pré-concentração

nenhum potencial foi aplicado. Baseado nesta análise foi possível concluir que o tempo de agitação pouco influencia na magnitude de corrente visto que os valores obtidos permaneceram constantes a partir de 60 s (Figura 3.18), valor selecionado para estudos posteriores.

Figura 3.18: A) SWVs para ND-MS/GCE na presença de $5,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ de DQ e solução tampão acetato $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 5,0) para os seguintes tempos de pré-concentração: 30; 60; 90; 120; 150; 180; 210; 240; 270; 300; 330 e 360 s com $f = 100 \text{ Hz}$, $a = 90 \text{ mV}$ e $s = 8 \text{ mV}$. B) Gráfico $I/\mu\text{A}$ vs Tempo pré-concentração/s.



Fonte: Elaborada pelo autor

Todos os parâmetros da técnica, o tempo de pré-concentração bem como a faixa estudada e os valores selecionados estão reunidos na tabela 3.1.

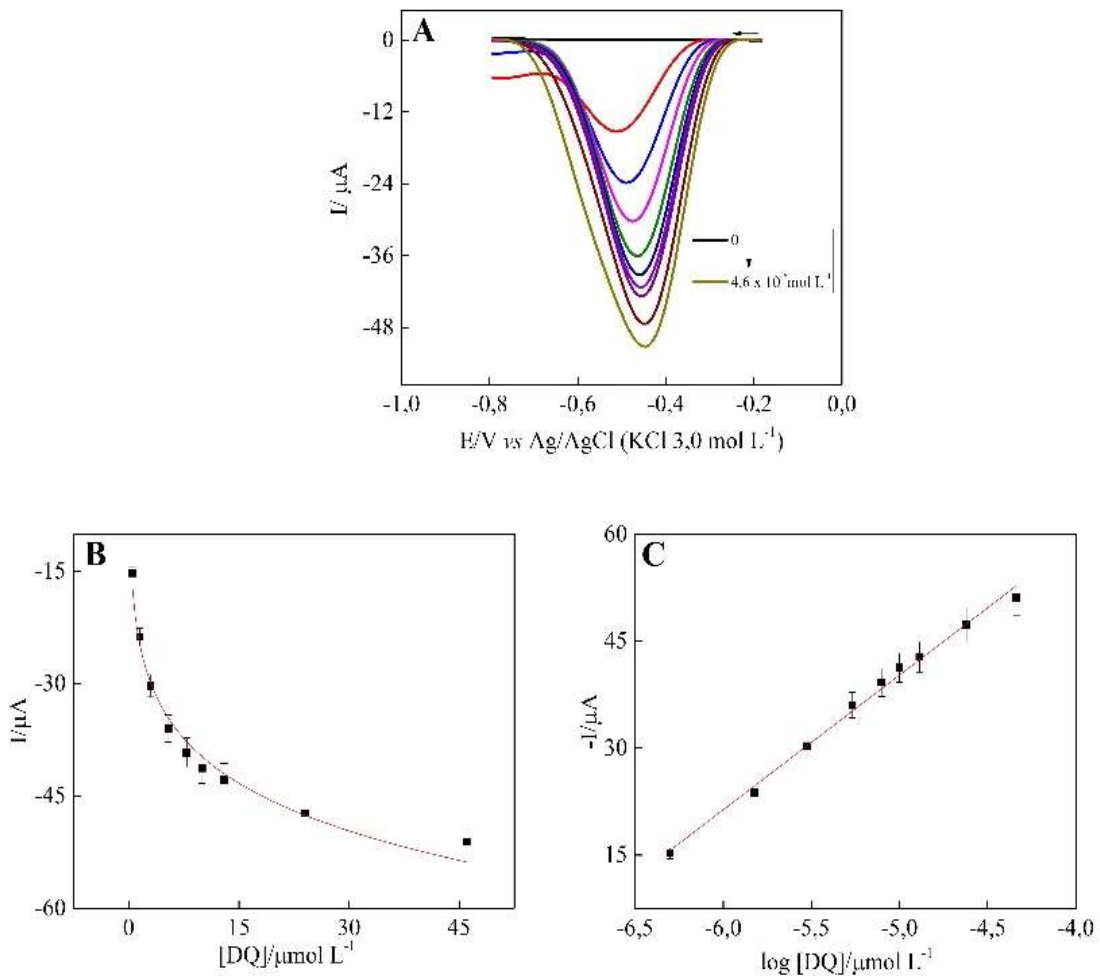
Tabela 3.1: Parâmetros experimentais estudados para a técnica de SWV e os respectivos valores selecionados para a detecção de DQ.

Parâmetros	Faixa estudada	Selecionado
Amplitude de Pulso/mV	10 a 100	90
Frequência/Hz	10 a 15,00	100
Step/mV	1 a 10	8
Tempo de pré-concentração/s	30 a 300	60

3.3.8. Determinação de diquat pela técnica de SWV

Diferentes concentrações de DQ foram determinadas compreendendo uma faixa de $5,0 \times 10^{-7}$ a $4,6 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹. Pode-se notar um aumento na corrente catódica, entretanto o aumento não se mostrou linear a partir da terceira adição do pesticida. Além de que se observou um desvio do potencial de redução (Figura 3.19 A) o que pode indicar uma forte adsorção na superfície do eletrodo (MELO et al., 2009). Tal adsorção deve-se às interações entre a superfície do eletrodo carregada negativamente devido a modificação, como constatado pelo espectros de FTIR, e as cargas positivas do DQ em solução. A equação da reta $-I (\mu\text{A}) = 1,3 \times 10^{-4} + 1,9 \times 10^{-5} \log[\text{DQ}] (\mu\text{mol L}^{-1})$ foi obtida a partir do gráfico $I (\mu\text{A}) \times \log [\text{DQ}] (\mu\text{mol L}^{-1})$ (Figura 3.19 C) com coeficiente de correlação 0,994. O limite de detecção foi de $1,1 \times 10^{-7}$ mol L⁻¹ obtido através do método de relação sinal-ruído. Esse método consiste na adição de baixas concentrações do analito, considerando-se que o limite de detecção é a concentração no qual observa-se uma proporção de 2:1 da corrente catódica em cima da corrente de ruído (RIBANI et al., 2004).

Figura 3.19: A) SWVs para ND-MS/GCE na presença das seguintes concentrações de DQ: 0; $5,0 \times 10^{-7}$; $1,5 \times 10^{-6}$; $3,0 \times 10^{-6}$; $5,4 \times 10^{-6}$; $7,9 \times 10^{-6}$; $1,0 \times 10^{-5}$; $1,3 \times 10^{-5}$; $2,4 \times 10^{-5}$ e $4,6 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ e solução tampão acetato $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 5,0) com $f = 100 \text{ Hz}$, $a = 90 \text{ mV}$, $s = 8 \text{ mV}$ e $t = 60 \text{ s}$. B) Gráfico $I/\mu\text{A}$ vs $[\text{DQ}]/\mu\text{mol L}^{-1}$. C) Gráfico $-I/\mu\text{A}$ vs $\log[\text{DQ}]/\mu\text{mol L}^{-1}$.



Fonte: Elaborada pelo autor

3.3.9. Adição e Recuperação de diquat em águas de abastecimento e águas superficiais

Devido a facilidade do DQ solubilizar-se em água, o sensor ND-MS/GCE foi aplicado para as seguintes amostras: águas de abastecimento (A) e águas superficiais (B), com o intuito de entender a influência do efeito de matriz na amostra (VALENZUELA et al., 2017). O

preparo das amostras segue descrito no t3.2.5. O m3todo empregado para verificar a utiliza33o do sensor em amostras reais foi o de adi33o e recupera33o, no qual, al3quotas fortificadas com DQ foram adicionadas 33 c3lula eletroqu3mica (Tabela 3.2). Os resultados foram calculados a partir da seguinte equa33o: $-I (\mu\text{A}) = 1,3 \times 10^{-4} + 1,9 \times 10^{-5} \log[\text{DQ}] (\mu\text{mol L}^{-1})$, no qual a partir da corrente obtida por uma concentra33o conhecida de DQ calculou-se a concentra33o recuperada em cada amostra.

Tabela 3.2: Estudo de adi33o e recupera33o de DQ em 3guas de abastecimento (A) e 3guas superficiais (B).

Amostra	[DQ] ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	Recuperado ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	%
(A)	1,5	1,5	100
	3,0	3,3	110
	7,9	8,4	106
	24	2,0	85
(B)	7,9	9,0	114
	13	12	98

A porcentagem de recupera33o obtida para as duas amostras variou entre 85 a 114% indicando que para essas concentra333es n3o houve qualquer interfer3ncia significativa por parte da matriz das amostras.

3.3.10. Estudos de interferentes

Posteriormente ao estudo de amostras analisou-se a poss3vel interfer3ncia por parte de alguns compostos presentes nas mesmas. Para tanto, fixou-se a concentra33o de DQ em $5,4 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$, em raz3o de ser uma concentra33o presente na curva anal3tica. Cloretos de c3lcio (CaCl_2), am3nio (NH_4Cl) e s3dio (NaCl), al3m de 3cido asc3rbico ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$), sulfato de s3dio (Na_2SO_4), 3cido 3rico ($\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$), creatinina ($\text{C}_4\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$) e ureia (NH_2CONH_2) foram os

compostos analisados para identificar alguma interferência na magnitude de corrente. Os resultados obtidos são apresentados na Tabela 3.3.

Tabela 3.3: Interferentes e porcentagem de interferência para uma concentração de $5,4 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ de DQ.

Interferentes	% Interferência	
	$5,4 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$	$5,4 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$
$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$	5,2	12
NH_4Cl	5,4	9,0
CaCl_2	3,5	7,7
NaCl	4,1	6,1
Na_2SO_4	2,7	6,2
$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$	2,6	1,4
$\text{C}_4\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$	4,2	9,9
NH_2CONH_2	3,1	5,3

Baseado nos resultados obtidos pode-se concluir que nenhum dos interferentes analisados afetam significativamente a magnitude de corrente de pico visto que as porcentagens de interferência variam entre 2,0 e 14 % para as concentrações de $5,4 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ e $5,4 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$.

3.3.11. Estudo de repetibilidade e reprodutibilidade

O estudo feito para repetibilidade constitui-se da análise dos resultados obtidos a partir de 5 medidas consecutivas ($n=5$) para uma mesma modificação na presença de $5,4 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ de DQ. Obteve-se um desvio padrão relativo próximo a 3,0 %. Para reprodutibilidade efetuou-se também cinco medidas aleatórias, na qual cada medida foi feita a partir de uma nova

modificação. O desvio padrão relativo foi de 3,3 %. Os resultados revelaram-se aceitáveis visto que os desvios padrões relativos foram menores do que 5,0 %.

3.3.12. Comparação dos parâmetros obtidos neste trabalho com o de outros trabalhos descritos na literatura

A fim de avaliar a performance e os resultados do dispositivo sugerido comparou-se o sensor proposto com os dispositivos já reportados na literatura para detecção de DQ (Tabela 3.4). O sensor ND-MS/GCE apresentou uma boa faixa linear e um baixo limite de detecção, além de ter como vantagem um preparo rápido e relativo baixo custo.

Tabela 3.4: Comparação do eletrodo ND-MS/GCE e outros descritos na literatura.

Sensor	Técnica	Faixa Linear mol L ⁻¹	LOD mol L ⁻¹	Referência
GE/thiol/GNP/CA DNA	DPV	1,0×10 ⁻⁹ a 1,2×10 ⁻⁶	2,0×10 ⁻¹⁰	(NIU et al., 2015)
NP/Pt	SWV	9,5×10 ⁻⁸ a 1,6×10 ⁻⁴	5,32×10 ⁻⁹	(EL HARMOUDI et al., 2017)
Bismuth film minisensor	SWV	0,2×10 ⁻⁶ a 9,3×10 ⁻⁶	8,7×10 ⁻⁸	(DE FIGUEIREDO-FILHO et al., 2017)
GCE	SWV	1,2×10 ⁻⁶ a 1,4×10 ⁻⁵	1,3×10 ⁻⁶	(GALEANO; GUIBERTEAU; FRANCISCO, 2000)
GCE	DPV	1,2×10 ⁻⁶ a 1,4×10 ⁻⁵	1,7×10 ⁻⁶	(GALEANO; GUIBERTEAU; FRANCISCO, 2000)
ND-MS/GCE	SWV	5,0×10 ⁻⁷ a 4,6×10 ⁻⁵	1,1×10 ⁻⁷	Este trabalho

GE: Eletrodo de ouro (do inglês *Gold Electrode*); thiol: 4-Aminothiophenol e 4-Mercaptobenzoic acid; GNP: Nanopartículas de ouro (do inglês *Gold Nanoparticles*); CA DNA: Moléculas de DNA não modificado com consecutivas adeninas (do inglês *unmodified DNA molecules with consecutive adenines*); NP: Fosfato natural (do inglês *Natural phosphate*); GCE: Eletrodo de carbono vítreo (do inglês *Glassy Carbon Electrode*).

3.4. Conclusões para ND-MS/GCE

Neste trabalho foi proposto um novo dispositivo capaz de detectar DQ a partir de um eletrodo de carbono vítreo modificado com um novo compósito utilizando ND e MS. Por formar um filme biopolimérico, a MS mostrou-se um material capaz de ancorar os ND na

superfície eletródica, visto que os mesmos acabam se desprendendo da superfície do GCE sem esse apoio. Por sua vez, o ND foi caracterizado como nanomaterial condutor e por isso, foi responsável por auxiliar a troca de elétrons entre eletrodo e solução. A modificação gerou um aumento de cerca de 15 % da área eletroativa em comparação a um GCE não modificado, entretanto o sistema provou-se pouco viável para utilização da sonda redox escolhida.

O comportamento eletroquímico da molécula de DQ foi estudado, observando-se apenas um pico de redução em torno de um potencial de $-0,50$ V. Para o analito de interesse, o eletrodo apresentou boa resposta para a técnica de SWV. A curva analítica compreendeu uma faixa de concentração do pesticida entre $5,0 \times 10^{-7}$ mol L⁻¹ a $4,6 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹ com limite de detecção de $1,1 \times 10^{-7}$ mol L⁻¹. Com relação ao estudo de amostras de águas superficiais e águas de abastecimento, foi possível constatar que o eletrodo ND-MS/GCE mostrou eficiência em detectar o analito de interesse nessas amostras.

O ND-MS/GCE mostrou-se um dispositivo de preparo rápido e fácil no qual utilizou ND ancorados à MS, um material pouco descrito na literatura sobre sensores eletroquímicos. Por meio deste trabalho procuramos produzir resultados que ajudem a comunidade científica a entender e conhecer sobre a aplicação desses materiais na área da química eletroanalítica.

4. DESENVOLVIMENTO DE SENSOR ELETROQUÍMICO BASEADO EM NANOTUBOS DE CARBONO VERTICALMENTE ALINHADOS PARA DETECÇÃO DE TADALAFILA EM AMOSTRAS FARMACÊUTICAS

4.1. Objetivo

O objetivo deste trabalho compreende o desenvolvimento e caracterização de um sensor eletroquímico a partir de um eletrodo de nanotubos de carbono verticalmente alinhados (VACNT, do inglês *Vertically Aligned Carbon Nanotubes*) para detecção de TD em amostras farmacêuticas.

4.2. Experimental

4.2.1. Reagentes e soluções

A TD de grau analítico foi concedida por uma farmácia de manipulação localizada na cidade de Artur Nogueira. Fosfato de sódio monobásico, dibásico (NaH_2PO_4 e Na_2HPO_4 , respectivamente) e a acetona (P.A.) foram adquiridos da empresa Synth. Todos os outros reagentes utilizados foram de grau analítico. Todas as soluções preparadas neste trabalho utilizaram água purificada (resistividade $\geq 18 \text{ M}\Omega \text{ cm}$) obtida a partir do sistema Megapurity.

As soluções estoque de TD $1,3 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ foram preparadas minutos antes das medidas eletroquímicas, utilizando acetona como solvente. As soluções de tampão fosfato de concentração $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ com pH variando de 4,3 a 9,1 foram preparadas a partir da dissolução dos sais de fosfato em água purificada e da combinação das mesmas para atingir o pH desejado.

4.2.2. Instrumentação

O pHmetro 827 pH Lab Methrom equipado com um eletrodo de vidro combinado com um eletrodo de Ag/AgCl ($\text{KCl } 3,0 \text{ mol L}^{-1}$) foi utilizado para as medidas de pH. As pesagens foram feitas utilizando uma balança semi-analítica BEL Engineering com precisão de $\pm 1,0 \text{ mg}$ e uma balança analítica ED2245-E Sartorius com precisão de $\pm 0,10 \text{ mg}$.

Os ensaios eletroquímicos foram realizados em um potenciostato/galvanostato PGSTAT 101 da empresa Autolab conduzido pelo *Software* NOVA 2.1.3. Utilizou-se um compartimento de vidro com 30 mL de eletrólito suporte além de um sistema de três eletrodos, sendo o eletrodo de trabalho o sensor VACNT, o contra eletrodo uma placa de platina e o eletrodo de referência de Ag/AgCl ($\text{KCl } 3,0 \text{ mol L}^{-1}$).

As análises morfológicas, microscopia eletrônica de transmissão (TEM – do inglês *Transmission Electron Microscopy*) e microscopia eletrônica de varredura (SEM – do inglês *Scanning Electron Microscopy*), foram realizadas em parceria com o Prof. Dr. Hudson em um microscópio de transmissão eletrônica de alta resolução JEOL 2100 MSC instalado no laboratório nacional de nanotecnologia (LNNano) e Microscópio Eletrônico de Varredura JEOL6330 instalado no Laboratório Associado de Sensores e Materiais (LAS) do Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais, São José dos Campos, respectivamente.

4.2.3. Síntese do compósito de nanotubos de carbono verticalmente alinhados e óxido de grafeno

De acordo com o descrito por Silva (2015) (SILVA, T. A., 2015) a síntese dos VACNT foi feita através da utilização de um reator de plasma de micro-ondas com frequência de 2,45 GHz, potência de 800 W e pressão de 30 Torr e se deu através da técnica de deposição química de vapor assistido por micro-ondas (MWCVD do inglês - *Microwave Chemical Vapor Deposition*). Para tal, uma folha de Ti com diâmetros de $10 \text{ mm} \times 10 \text{ mm} \times 0,50 \text{ mm}$ recoberta com uma camada de 10 nm de espessura de Ni, depositada através de evaporação por feixe de elétrons, foi utilizada como substrato. Essa superfície foi aquecida em um plasma de N_2/H_2 (10/90 sccm) variando a temperatura de 350 a 800 °C durante 5 min. Nesta etapa houve a formação de partículas catalisadoras responsáveis por auxiliar no crescimento dos VACNT. Em

seguida inseriu-se o gás precursor CH_4 com vazão de 14 sccm na câmara reatora por cerca de 1 min a uma temperatura constante de 800°C .

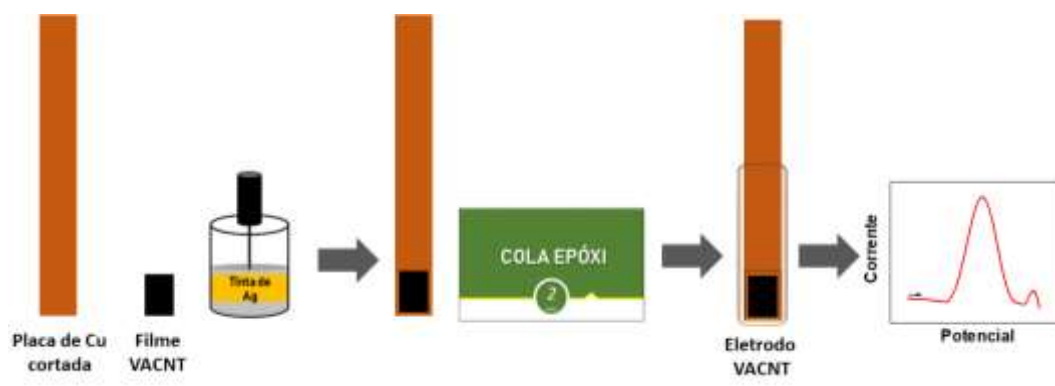
Feita a síntese, foi necessário esfoliar as pontas dos nanotubos de carbono e incorporar espécies oxigenadas, visto que sem esse tratamento os mesmos são altamente hidrofóbicos. Para a esfoliação e funcionalização utilizou-se um reator de plasma DC pulsado com potencial de -700 V , frequência de pulso de 20 kHz e uma vazão de oxigênio de 1 sccm a uma pressão de 150 mTorr .

Os sistemas utilizados na etapa de síntese encontram-se no Laboratório Associado de Sensores e Materiais (LAS) do Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais em São José dos Campos.

4.2.4. Montagem do eletrodo de trabalho com o filme de nanotubos de carbono verticalmente alinhados

Os eletrodos de trabalho foram desenvolvidos a partir da fixação do filme de VACNT com uma tinta de prata em uma placa de cobre. A placa de cobre foi recortada de maneira a facilitar o manuseio do eletrodo. Após a secagem do material, o mesmo foi selado com uma cola epóxi da marca Araldite com tempo de secagem de 2 minutos, com o intuito de delimitar uma área eletródica de aproximadamente $1,0\text{ cm}^2$. A caracterização do material deu-se através de análises eletroquímicas utilizando a sonda redox $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-/4-}$ devido aos potenciais de redução e oxidação bem definidos.

Figura 4.1: Preparo do Eletrodo VACNT nas etapas de fixação do filme de VACNT, selagem do eletrodo, secagem da resina epóxi e aplicação eletroquímica.



Fonte: Elaborada pelo autor

4.2.5. Procedimentos eletroanalíticos

Para entender o comportamento eletroquímico do analito de interesse inicialmente foram executadas algumas técnicas voltamétricas com o fim de comparar e selecionar a que melhor se aplica ao sistema para a detecção do mesmo. Por se tratar de um estudo univariado, ou seja, os dados foram analisados e selecionados de acordo com o parâmetro observado, utilizou-se inicialmente os parâmetros programados automaticamente pelo *Software NOVA 2.1.3*. Voltametria Cíclica (CV- do inglês *Cyclic Voltammetry*), Voltametria de Pulso Diferencial (DPV- do inglês *Differential Pulse Voltammetry*), Voltametria de Onda Quadrada (SWV- do inglês *Square Wave Voltammetry*) e Voltametria de Varredura Linear (LSV- do inglês *Linear Sweep Voltammetry*) foram as técnicas estudadas. Optou-se por prosseguir com LSV visto que a mesma apresentou magnitude de corrente significativamente maior em comparação às outras técnicas investigadas. Em seguida foi analisado o comportamento do eletrodo em diferentes eletrólitos suportes assim como diferentes pHs. Fixados esses fatores, foram estudadas as influências tanto da velocidade de varredura quanto do tempo de pré-concentração da TD na superfície do eletrodo.

Baseado nas condições ótimas estipuladas previamente, fez-se a construção da curva analítica para estudo de sensibilidade, faixa linear de concentração e limite de detecção do dispositivo. Logo após, foram analisadas amostras farmacêuticas para comparação entre os resultados obtidos para as mesmas e os apresentados na curva analítica.

4.2.6. Preparo das amostras

Neste trabalho foram averiguadas duas amostras contendo 20 mg de TD sendo: fármaco genérico e fármaco manipulado. As amostras foram adquiridas no comércio local de Araras sendo o fármaco genérico da empresa Medley e o fármaco manipulado da Farmácia de Manipulação Botica.

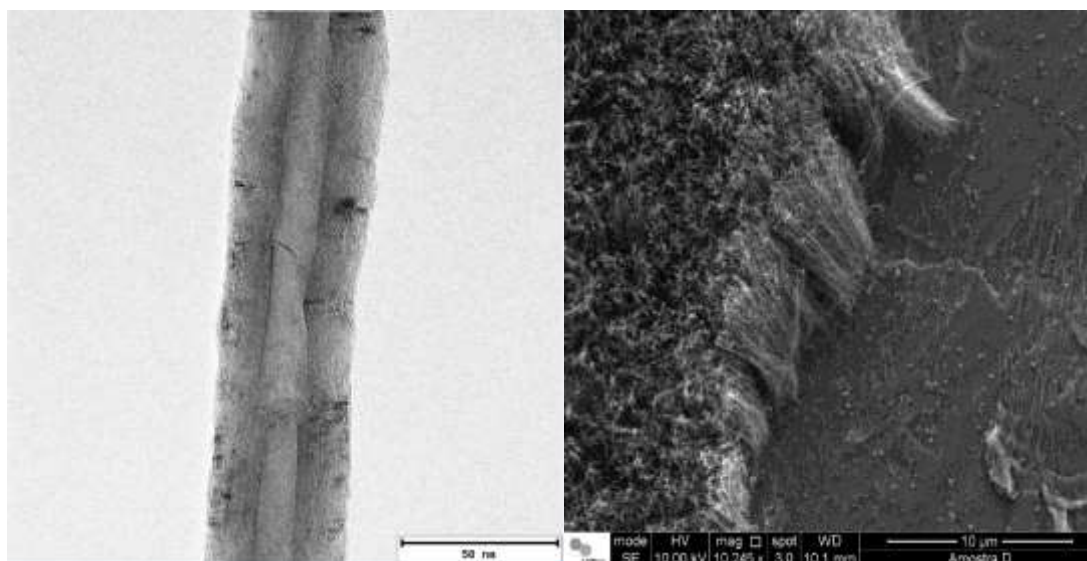
O fármaco genérico, por estar em forma de comprimido, precisou passar por um processo de maceração enquanto o fármaco manipulado, por se tratar de encapsulado, não precisou de nenhum processo. Ambos os fármacos contendo 20 mg de TD foram dissolvidos em 10 mL de solução de acetona (P.A). Não houve processo de filtração para separar os excipientes da solução. A mesma foi diluída para se obter uma concentração estoque de $1,3 \times 10^{-3}$ de TD. Todas as amostras foram preparadas diariamente minutos antes das medidas e foram armazenadas sob refrigeração.

4.3. Resultados e discussão

4.3.1. Caracterização morfológica dos VACNT

A caracterização morfológica deu-se através da análise de TEM e SEM dos VACNT. A Imagem 4.2 A exibe um único nanotubo de carbono multicamadas, com várias paredes espaçadas interplanarmente em $0,32 \pm 0,02$ nm. Tais características conferem que os mesmos possuem cerca de até 40 nm de diâmetro. Com base na imagem de SEM retirada da parte superior do filme de VACNT (Imagem 4.2 B) observa-se um aglomerado dos mesmos, assemelhando-se à uma floresta. Por fim essas imagens concedem a percepção do diâmetro dos nanotubos e como os mesmos estão dispostos no filme, auxiliando na compreensão do funcionamento dos mesmos.

Figura 4.2: Imagens VACNT A) TEM e B) SEM

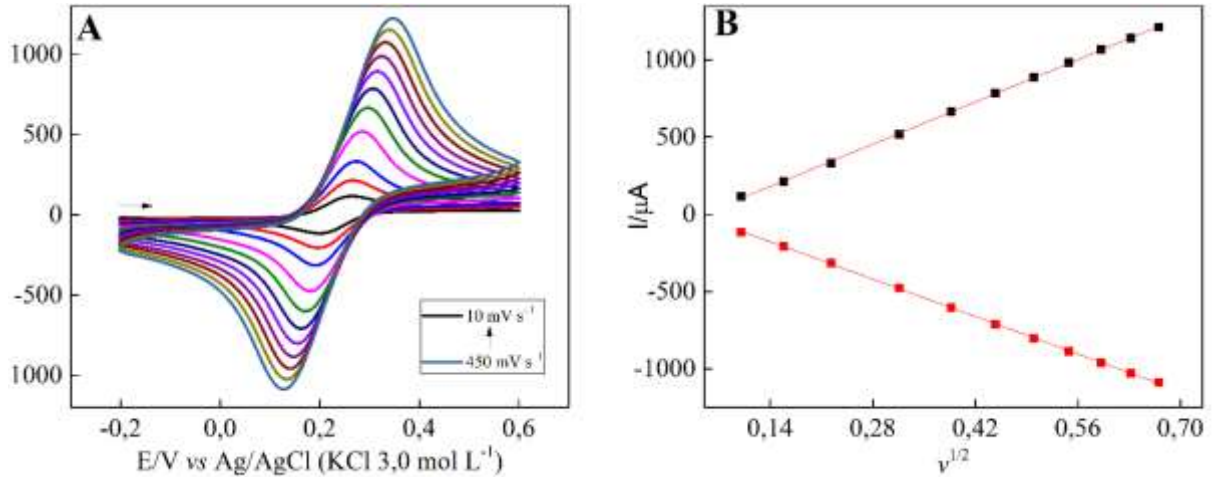


Fonte: Elaborada pelo autor

4.3.2. Caracterização eletroquímica do sensor VACNT

Efetuuou-se a caracterização eletroquímica do sensor VACNT através de uma solução de KCl $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ como eletrólito suporte e sonda redox $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-/4-}$ $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. Como observado na Figura 4.3 A, foram executadas CVs variando as velocidades de varredura entre 10 a 450 mV s^{-1} compreendendo uma faixa de potencial de $-0,20$ a $0,60 \text{ V}$. Os voltamogramas exibem linearidade da raiz quadrada da velocidade (Figura 4.3 B) com relação à corrente de pico catódica, sugerindo que para este sistema a corrente é obtida por meio da transferência de elétrons através de um processo difusional.

Figura 4.3: A) CVs obtidos para VACNT na presença de $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ da sonda redox $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-/4-}$ e $\text{KCl } 0,10 \text{ mol L}^{-1}$ para as velocidades de varredura de 10, 25, 50, 100, 160, 200, 250, 300, 350, 400, 450 e 500 mV s^{-1} . B) Gráfico I vs $v^{1/2}$ para as correntes de (●) oxidação e (●) redução.



Fonte: Elaborada pelo autor

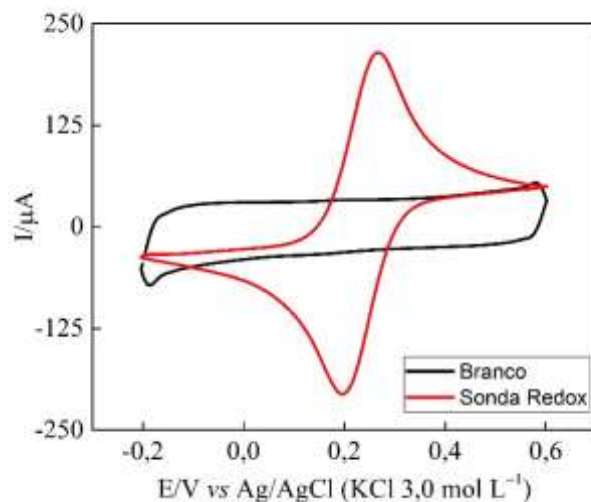
A área eletroativa do sensor foi calculada a partir da equação de Randles-Sevcik (Eq. 1),

$$I_p = 2,69 \times 10^5 A C D^{1/2} n^{3/2} v^{1/2} (1)$$

no qual I_p refere-se à corrente de pico (A), A trata-se da área eletroativa (cm^2), C é a concentração da sonda redox utilizada (mol L^{-1}), D é o coeficiente de difusão da molécula ($7,6 \times 10^{-6} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$), n é o número de elétrons envolvidos e v é a velocidade de varredura. A área geométrica do VACNT foi $1,0 \text{ cm}^2$ enquanto que média da área eletroativa obtida tanto para os picos de oxidação quanto para os de redução foi de $2,6 \text{ cm}^2$, indicando um grande aumento devido a esfoliação dos nanotubos e dos grupos funcionais condutores presentes em sua superfície.

Para baixas velocidades de varredura, como mostrado na Figura 4.4, obteve-se um ΔE_p com valor de 68 mV , ou seja, o valor é próximo de 59 mV , valor atribuído para um processo reversível. Em todas as velocidades de varredura a relação entre as correntes também se mostraram próximas a 1, constatando mais uma vez a reversibilidade do eletrodo.

Figura 4.4: CV obtido para VACNT em solução de KCl 0,10 mol L⁻¹ na ausência (●) e na presença (●) de 1,0×10⁻³ mol L⁻¹ da sonda redox [Fe(CN)₆]^{3-/4-} para velocidade de varredura de 25 mV s⁻¹

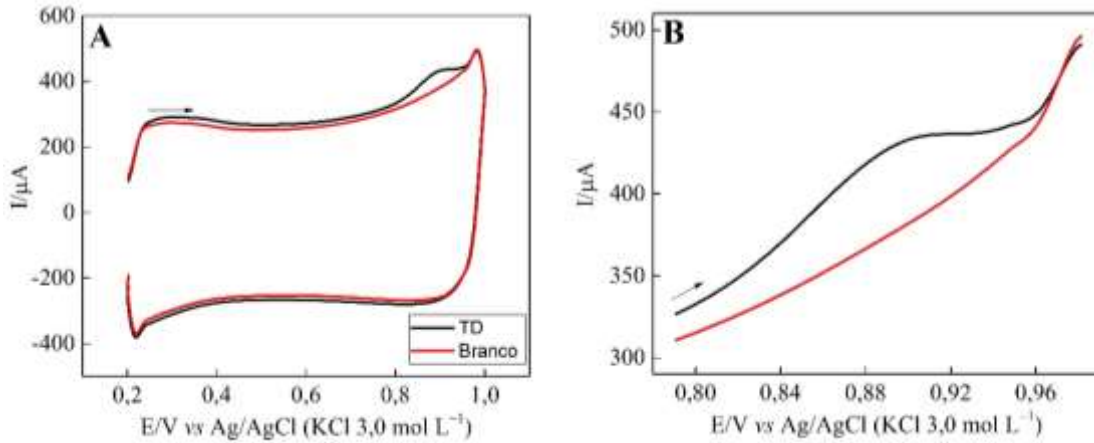


Fonte: Elaborada pelo autor

4.3.3. Comportamento eletroquímico da molécula de tadalafila

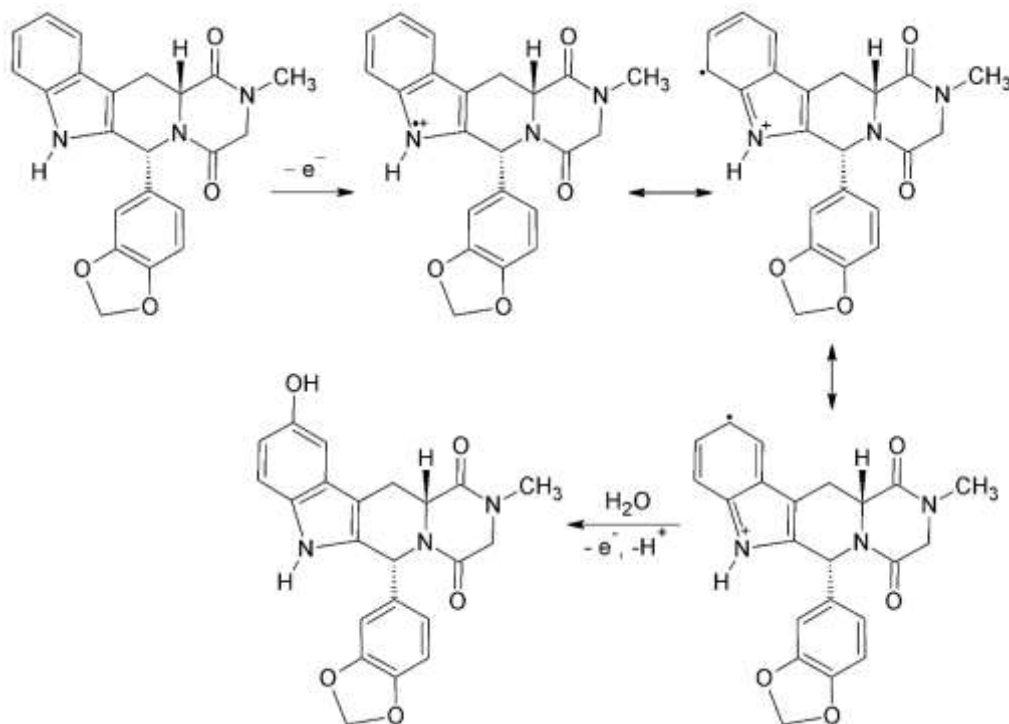
Inicialmente, através por meio de CV com velocidade de varredura de 100 mV s⁻¹ e potencial compreendendo a faixa de 0,2 a 1,0 V analisou-se o comportamento eletroquímico da molécula de TD. A partir do voltamograma exibido na Figura 4.5, observou-se que para este sistema o analito oxida em um potencial aproximado de 0,89 V. O comportamento capacitivo observado nos voltamogramas deve-se à adição de acetona no meio, visto que TD é um fármaco pouco solúvel em água. A Figura 4.6 mostra o mecanismo proposto para a oxidação da molécula de TD.

Figura 4.5: A) CVs obtidos através de VACNT (●) na ausência e (●) na presença de TD $5,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$, em tampão fosfato $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 5,3) na velocidade de varredura de 100 mV s^{-1} e $t = 180 \text{ s}$. B) Voltamogramas aproximados



Fonte: Elaborada pelo autor

Figura 4.6: Mecanismo proposto para oxidação da TD (DEMIR et al., 2014).

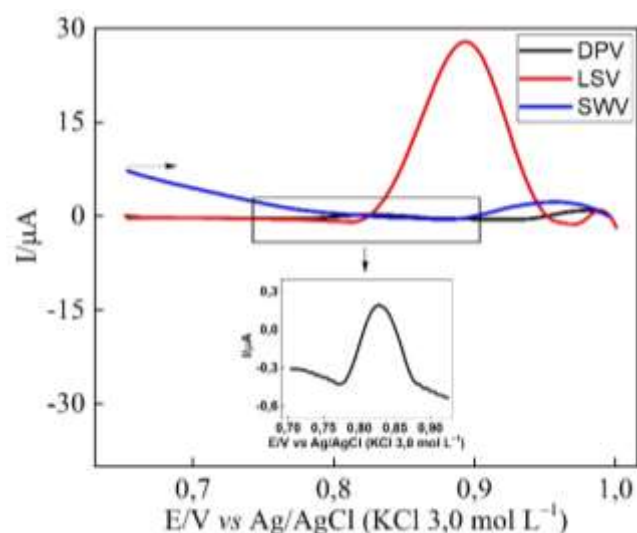


Fonte: Elaborada pelo autor

Com parâmetros predefinidos, outras técnicas como SWV (*step* (s), amplitude de potencial (a) e frequência (f)), DPV (amplitude de potencial (a), velocidade de varredura (v) e tempo de modulação do pulso (t_{mp})) e LSV (velocidade de varredura (v)) foram efetuadas a fim

de encontrar a técnica que apresentasse a melhor resposta em magnitude de corrente. Apesar de técnicas pulsadas serem caracterizadas por diminuir a corrente capacitiva é possível constatar através da Figura 4.7, que a voltametria linear apresentou magnitude de corrente significativamente maior do que as outras técnicas analisadas, sendo a mesma selecionada para estudos posteriores.

Figura 4.7: Voltamogramas do sensor VACNT em potenciais compreendendo de 0,20 a 1,0 V na presença de TD $5,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ em tampão fosfato $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 5,3) para: (●) DPV ($s = 5 \text{ mV}$; $a = 25 \text{ mV}$; $t_{\text{mp}} 50 \text{ ms}$), (●) LSV ($v = 100 \text{ mV s}^{-1}$) e (●) SWV ($s = 5 \text{ mV}$; $a = 20 \text{ mV}$ e $f = 25 \text{ Hz}$). Sendo o tempo de pré-concentração de 180 s para todas as técnicas estudadas.



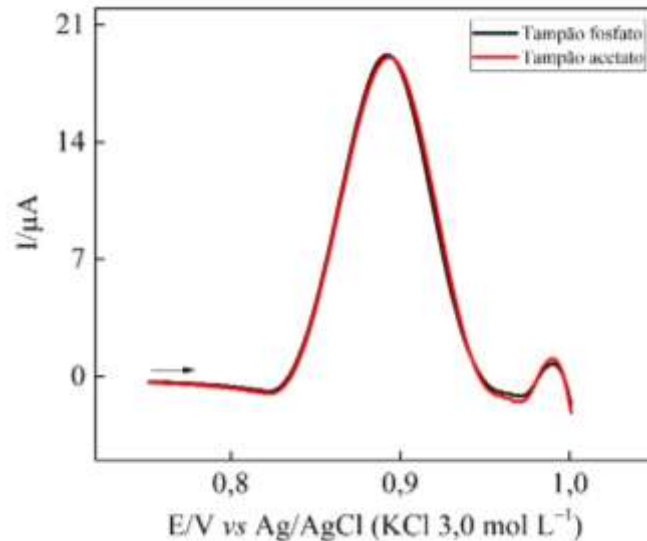
Fonte: Elaborada pelo autor

4.3.4. Estudos do efeito do eletrólito suporte

Foram analisados os comportamentos eletroquímicos do analito tanto para o tampão fosfato quanto para o tampão acetato na concentração $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ e pH 5,0. Para tanto, fixou-se a concentração do analito em $5,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ e efetuaram-se as medidas à uma velocidade de varredura de 100 mV s^{-1} variando o potencial de 0,20 V à 1,0 V. A partir dos voltamogramas apresentados na Figura 4.8, constatou-se que não há uma diferença significativa tanto na intensidade de corrente quanto no potencial de oxidação em qualquer tampão utilizado neste

estudo. Por apresentar uma faixa que inclui desde pHs ácidos à alcalinos, optou-se por utilizar o tampão fosfato como eletrólito suporte para estudos posteriores.

Figura 4.8: LSVs para VACNT na presença de $5,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ de TD para diferentes eletrólitos suporte: (●) tampão fosfato $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 5,0) e (●) tampão acetato $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 5,0) para $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$ e $t = 180 \text{ s}$.

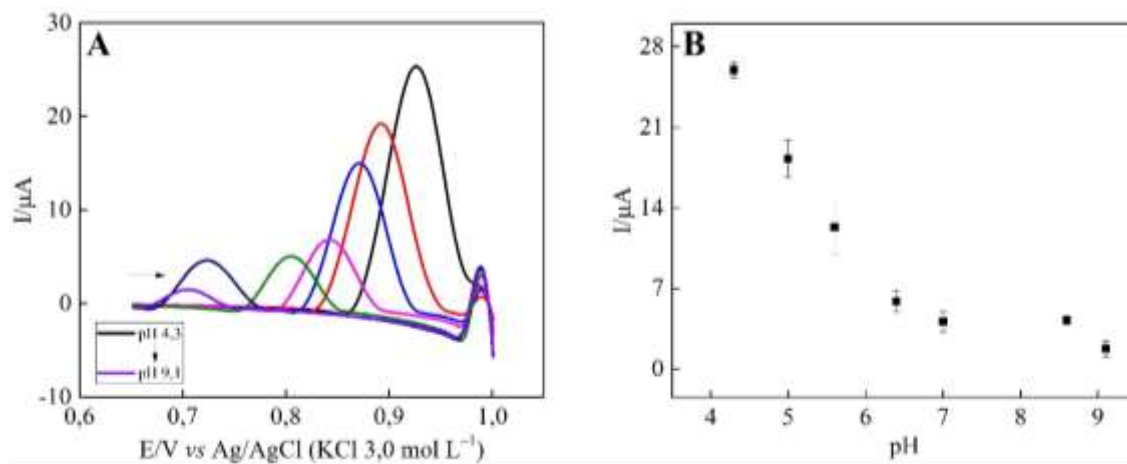


Fonte: Elaborada pelo autor

4.3.5. Estudos do efeito do pH

Para tal, variou-se a faixa de pH do tampão fosfato $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ entre 4,3 e 9,1. Tanto os potenciais quanto a velocidade de varredura foram as mesmas utilizadas anteriormente. Segundo os voltamogramas exibidos na Figura 4.9, com o aumento do pH observou-se uma diminuição da corrente anódica bem como do potencial de oxidação visto que o mesmo variou cerca de 0,23 V. Apesar de o pH 4,3 expressar a maior magnitude de corrente e um baixo desvio padrão, o mesmo apresentou potencial de redução próximo de 0,93V. Para eliminar possíveis interferentes, além de melhorar o processo de catálise, elegeu-se o pH 5,0 como pH otimizado devido ao seu baixo desvio padrão, segunda maior corrente de pico e potencial de oxidação do analito próximo de 0,89 V.

Figura 4.9: A) LSVs para VACNT na presença de $5,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ de TD em tampão fosfato $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ para os pHs 4,3; 5,0; 5,6; 6,4; 7,0; 8,6 e 9,1 em $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$ e $t = 180 \text{ s}$. B) Gráfico $I (\mu\text{A})$ vs pH.

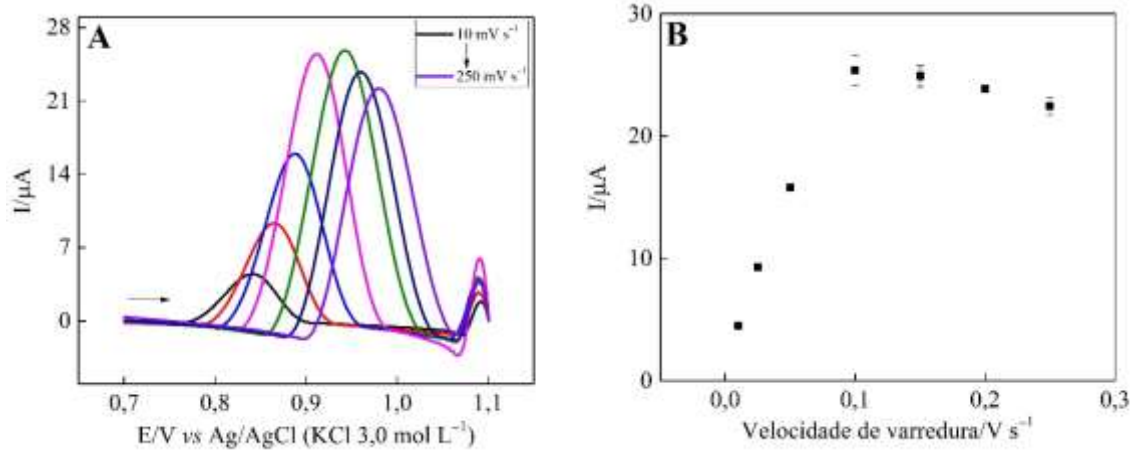


Fonte: Elaborada pelo autor

4.3.6. Estudo da velocidade de varredura

A fim de escolher os parâmetros mais satisfatórios para a resposta analítica da TD, analisaram-se os perfis voltamétricos em diferentes velocidades de varredura. Para isso utilizou-se tampão fosfato $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 5,0) como eletrólito suporte, $5,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ de TD e agitou-se a solução durante 180 segundos. Devido a um desvio do potencial de oxidação próximo de $1,0 \text{ V}$ optou-se por ampliar a faixa de potencial de $0,20$ a $1,1 \text{ V}$. Segundo os voltamogramas obtidos, foi possível verificar que a velocidade de varredura influencia tanto no potencial de oxidação do analito quanto na corrente de resposta sendo as duas maiores correntes obtidas em velocidades de 100 e 150 mV s^{-1} (Figura 4.10). Por apresentar um desvio padrão menor, definiu-se 150 mV s^{-1} a velocidade de varredura a ser utilizada em estudos posteriores.

Figura 4.10: A) LSVs do sensor VACNT na presença de $5,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ de TD em tampão fosfato $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ pH 5,0 para velocidades de varredura de 10, 25, 50, 100, 150, 200 e 250 mV s^{-1} e $t = 180 \text{ s}$. B) Gráfico $I/\mu\text{A}$ vs Velocidade de varredura/ V s^{-1}

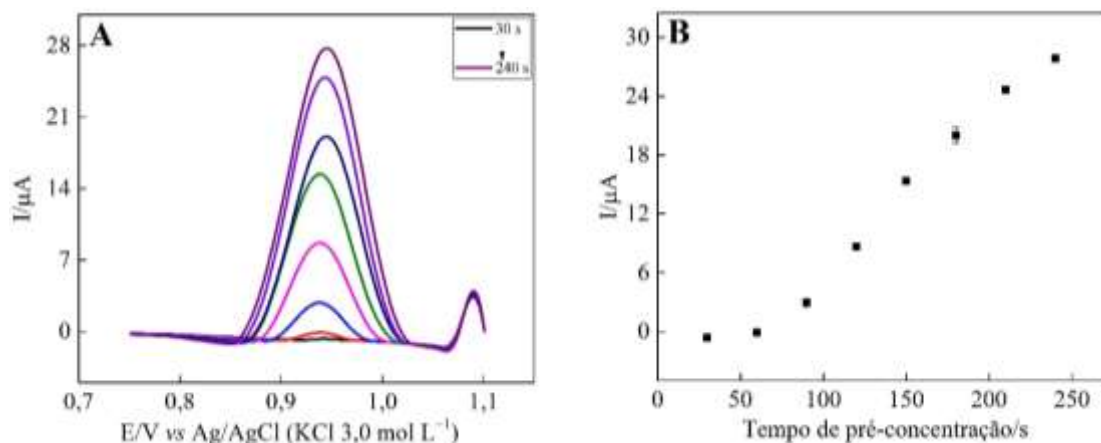


Fonte: Elaborada pelo autor

4.3.7. Estudo do tempo de pré-concentração

Com o intuito de entender como o tempo de pré-concentração influencia na corrente obtida pelo sistema foi feito um estudo sobre o mesmo. Para tal fim variou-se o tempo de pré-concentração entre 30 a 240 s. Com base nos voltamogramas da Figura 4.11, há um aumento da corrente anódica com o aumento do tempo de agitação, indicando que o tempo de pré-concentração possui influência nos resultados obtidos. Optou-se por cessar as medidas em 240 s visto ser um tempo no qual se alcançou uma grande magnitude de corrente.

Figura 4.11: A) LSVs para o sensor VACNT na presença de $5,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ de TD e solução tampão fosfato $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 5,0) para os seguintes tempos de pré-concentração: 30; 60; 90; 120; 150; 180; 210 e 240 s com $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$. B) Gráfico $I/\mu\text{A}$ vs Tempo pré-concentração/s.



Fonte: Elaborada pelo autor

Os parâmetros, a faixa estudada e os valores estabelecidos estão presentes na Tabela 4.1.

Tabela 4.1: Parâmetros experimentais estudados e os respectivos valores selecionados para a detecção de TD por voltametria linear.

Parâmetros	Faixa estudada	Selecionado
Faixa de pH	4,3 a 9,1	5,0
Velocidade de varredura/ mV s^{-1}	10 a 250	150
Tempo de pré-concentração/ s	30 a 240	240

4.3.8. Determinação de tadalafila pela técnica de voltametria de varredura linear

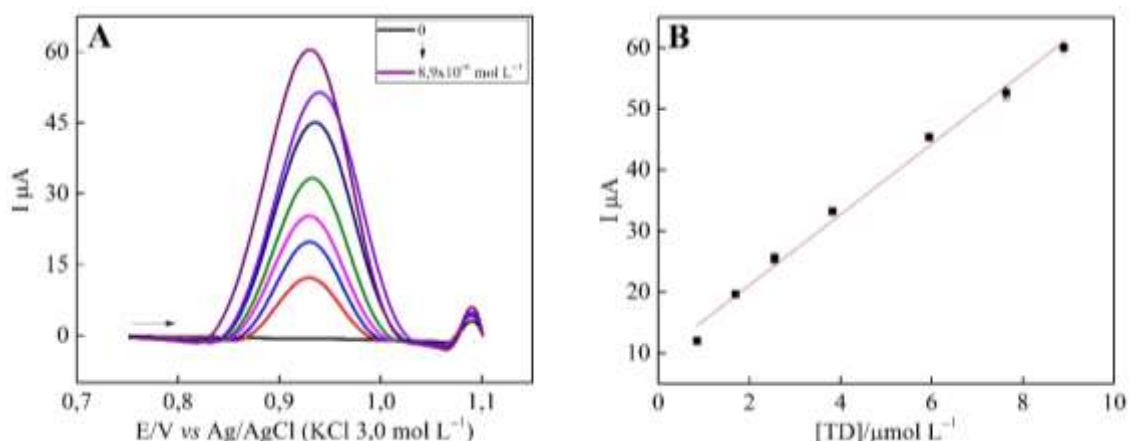
Diversas foram as medidas executadas com o intuito de construir a curva analítica. Os voltamogramas demonstram que conforme houve o aumento da concentração de TD, do mesmo modo, houve um aumento proporcional da corrente (Figura 4.12 A) de forma que ao plotar o gráfico $I/\mu\text{A} \times [\text{TD}]$ observou-se linearidade entre concentrações do fármaco de $8,5 \times 10^{-7}$ a

$8,9 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ (Figura 4.12 B). A equação obtida no qual relacionou-se magnitude de corrente e concentração do analito foi $I (\mu\text{A}) = 5,8[\text{TD}] + 9,5 \times 10^{-6}$ com coeficiente de correlação próximo à 0,993. Para este estudo o limite de detecção foi de $7,8 \times 10^{-8} \text{ mol L}^{-1}$ calculado a partir da seguinte equação (Eq. 2):

$$\frac{3 \times SD}{SL}$$

No qual SD trata-se do desvio padrão calculado a partir de 10 brancos e SL refere-se ao coeficiente angular da reta obtido através do gráfico $I/\mu\text{A}$ vs $[\text{TD}]$ (RIBANI et al., 2004).

Figura 4.12: A) LSVs para VACNT na presença das seguintes concentrações de TD: 0; $8,5 \times 10^{-7}$; $1,7 \times 10^{-6}$; $2,6 \times 10^{-6}$; $3,8 \times 10^{-6}$; $5,9 \times 10^{-6}$; $7,6 \times 10^{-6}$ e $8,9 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ em solução tampão fosfato $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 5,0) com $v = 150 \text{ mV s}^{-1}$ e $t = 240 \text{ s}$. B) Gráfico $I/\mu\text{A}$ vs $[\text{TD}]/\mu\text{mol L}^{-1}$.



Fonte: Elaborada pelo autor

4.3.9. Determinação de tadalafila em amostras farmacêuticas

Com o intuito de testar a eficácia do sensor para detecção de TD, optou-se por determinar o composto presente tanto em um medicamento genérico quanto em um manipulado. O preparo das amostras foi feito como descrito no tópico 4.2.6. O método aplicado foi o de recuperação no qual analisou-se a corrente obtida através da adição de uma concentração conhecida do fármaco na célula eletroquímica comparando então os resultados adquiridos com os da curva analítica. Os resultados podem ser conferidos na Tabela 4.2.

Tabela 4.2: Estudo de recuperação de TD em amostras farmacêuticas (A) genérica e (B) manipulada.

Amostra	[DQ] $\mu\text{mol L}^{-1}$	Recuperado $\mu\text{mol L}^{-1}$	% Recuperada
(A)	5,9	6,2	103
	8,9	7,8	87
(B)	7,6	7,5	98
	8,9	7,7	86

A porcentagem de recuperação do medicamento variou entre 86 e 103% indicando que os excipientes presentes nas amostras não influenciam na magnitude de corrente para essas concentrações.

4.3.10. Repetibilidade e reprodutibilidade

Para estudar a repetibilidade do dispositivo 4 medidas ($n=4$) foram feitas em um mesmo dia na presença de $5,9 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ de TD. Obteve-se como resultado um desvio padrão relativo próximo a 3,9%. Já para a reprodutibilidade foram feitas 4 medidas ($n=4$) em dias diferentes com a mesma concentração de TD descrita anteriormente, no qual foi obtido um desvio padrão relativo de 3,4%. Ambos os resultados se mostraram satisfatórios por possuírem um desvio padrão relativo baixo.

4.3.11. Comparação dos parâmetros obtidos neste trabalho com o de outros trabalhos descritos na literatura

Diversos são os dispositivos propostos para detecção de TD descritos na literatura. Para avaliar o desempenho do eletrodo VACNT comparou-se os resultados obtidos com os resultados descritos na literatura para eletrodo de diamante dopado com boro (SARTORI et al.,

2017), eletrodo de carbono vítreo modificado com filmes nano-híbridos de carboneto de silício e nanopartículas de ouro com β -Ciclodextrinas (YANG et al., 2015), eletrodo de carbono vítreo modificado com compósito de p-sulfonated calix[6]arene com óxido de grafeno (ZHAO et al., 2017) e compósito de grafite poroso dopado com nitrogênio modificado com nanopartículas de platina (SALAH et al., 2018). A faixa linear para o sensor proposto neste trabalho mostrou-se maior do que a apresentada para o dispositivo BDDE, além do mesmo exibir um limite de detecção menor ou similar a alguns trabalhos da literatura, como observado na Tabela 4.3. O disposto VACNT mostrou-se de fácil preparo, visto que, depois de formados os filmes com os nanotubos de carbono verticalmente alinhados apenas é necessário colar os mesmos em uma placa de cobre e selar para que somente a parte de interesse entre em contato com a solução, sem necessidade de tratamento eletroquímico ou até mesmo da modificação da superfície eletródica.

Tabela 4.3: Comparação do eletrodo VACNT e outros descritos na literatura.

Sensor	Técnica	Faixa Linear mol L ⁻¹	LOD mol L ⁻¹	Referência
BDDE	SWV	$1,5 \times 10^{-7}$ a $1,3 \times 10^{-6}$	$4,2 \times 10^{-8}$	(SARTORI et al., 2017)
β-CD-Au@SiC-NH₂/GCE	DPV	$1,0 \times 10^{-8}$ a $1,0 \times 10^{-4}$	$2,5 \times 10^{-9}$	(YANG et al., 2015)
SCX6@RGO/GCE	DPV	$1,0 \times 10^{-7}$ a $5,0 \times 10^{-5}$ e $5,0 \times 10^{-5}$ a $1,0 \times 10^{-3}$	$4,5 \times 10^{-8}$	(ZHAO et al., 2017)
Pt/NPGR-120	DPV	$1,3 \times 10^{-6}$ a $4,9 \times 10^{-4}$	$2,7 \times 10^{-7}$	(SALAH et al., 2018)
VACNT	LSV	$8,5 \times 10^{-7}$ a $8,9 \times 10^{-6}$	$7,8 \times 10^{-8}$	Este trabalho

BDDE: Eletrodo de diamante dopado com boro catodicamente pré-tratado (do inglês – boron-doped diamond electrode); β -CD-Au@SiC-NH₂/GCE: eletrodo de carbono vítreo modificado com filme nano-híbrido de carboneto de silício e nanopartículas de ouro com β -Ciclodextrinas (do inglês – carboxymethyl- β -cyclodextrin and thiol- β -cyclodextrin functionalized Au@SiC (β -

CD-Au@SiC) modified glassy carbon electrode); SCX6@RGO/GCE: eletrodo de carbono vítreo modificado compósitos de p-sulfonated calix[6]arene com óxido de grafeno (do inglês – p-sulfonated calix[6]arene functionalized reduced graphene oxide modified glassy carbon electrode); Pt/NPGR-120: compósito de grafite poroso (tamanho dos poros de 120 nm) dopado com nitrogênio modificado com nanopartículas de platina (do inglês – Pt nanoparticles supported on nitrogen-doped porous graphene).

4.4. Conclusões para VACNT

O presente trabalho sugeriu um novo dispositivo capaz de detectar TD em amostras farmacêuticas a partir de um eletrodo de VACNT. A partir dos estudos eletroquímicos calculou-se uma área eletroativa significativamente maior que a área geométrica do mesmo, garantindo assim grandes correntes de pico anódicas.

Baseado nos estudos da molécula de TD por CV, em primeira instância, a molécula oxidou em um potencial de aproximadamente 0,89 V apresentando melhor resposta para a técnica de LSV. O potencial de oxidação e a magnitude de corrente foram se modificando conforme variação dos parâmetros estudados. O dispositivo obteve resposta linear em uma faixa de concentração de 0,85 a 8,9 $\mu\text{mol L}^{-1}$ além de um limite de detecção de apenas $7,8 \times 10^{-8} \text{ mol L}^{-1}$. O eletrodo aqui proposto mostrou-se eficaz na detecção de TD em dois tipos de amostras farmacêuticas: genérica e manipulada.

O VACNT revelou-se um eletrodo de preparo simples e rápido, não necessitando de modificações posteriores, facilitando o manuseio do mesmo. O dispositivo mostrou-se eficaz na análise de TD em amostras farmacêuticas apresentando resultados satisfatórios.

5. CONCLUSÕES GERAIS

Neste trabalho foram propostas duas novas arquiteturas para sensores eletroquímicos baseados em nanomateriais de carbono como ND e VACNT.

Através da técnica de SWV, o sensor ND-MS/GCE foi utilizado para quantificar DQ. Sua validação foi feita em amostras de águas tanto de distribuição quanto de abastecimento, indicando que é possível utilizar um biopolímero em conjunto com nanomaterial condutor para modificar a superfície do eletrodo de trabalho e aumentar a resposta analítica. A utilização do biopolímero se mostrou essencial para ancorar o nanomaterial e garantir a eficácia do dispositivo.

O sensor VACNT, por meio da técnica LSV, mostrou-se um bom dispositivo para quantificar TD em amostras de medicamentos tanto manipulado quanto genérico, indicando ser um sensor capaz de realizar análises de qualidade. Por possuir uma superfície eletroquimicamente ativa, não necessitando de qualquer modificação ou pré tratamento eletroquímico, mostrou ser um eletrodo que atende aos quesitos de fácil preparo e manuseio, facilitando o seu uso para os devidos fins.

Conclui-se então que os resultados obtidos para ambos os sensores foram satisfatórios.

6. TRABALHOS FUTUROS

A partir do desenvolvimento do presente trabalho objetiva-se estudar novas arquiteturas de sensores a partir de nanomateriais de carbono ou até mesmo nanopartículas condutoras, bem como estudar novos analitos tanto de interesse ambiental quanto farmacológico.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABU SHAWISH, H. M.; GHALWA, N. A.; HAMADA, M.; BASHEER, A.-H. Modified carbon paste electrode for potentiometric determination of diquat dibromide pesticide in water and urine samples. **Materials Science and Engineering: C**, v. 32, n. 2, p. 140-145, 2012.

ADHIKARI, B.-R.; GOVINDHAN, M.; CHEN, A. Carbon Nanomaterials Based Electrochemical Sensors/Biosensors for the Sensitive Detection of Pharmaceutical and Biological Compounds. **Sensors**, v. 15, n. 9, p. 22490, 2015.

ALONSO-GOMEZ, L.; NIÑO-LÓPEZ, A. M.; ROMERO-GARZÓN, A. M.; PINEDA-GOMEZ, P.; DEL REAL-LOPEZ, A.; RODRIGUEZ-GARCIA, M. E. Physicochemical transformation of cassava starch during fermentation for production of sour starch in Colombia. **Starch - Stärke**, v. 68, n. 11-12, p. 1139-1147, 2016.

BAPTISTA, F. R.; BELHOUT, S. A.; GIORDANI, S.; QUINN, S. J. Recent developments in carbon nanomaterial sensors. **Chemical Society Reviews**, v. 44, n. 13, p. 4433-4453, 2015.

BEITOLLAHI, H.; MOSTAFAVI, M. Nanostructured Base Electrochemical Sensor for Simultaneous Quantification and Voltammetric Studies of Levodopa and Carbidopa in Pharmaceutical Products and Biological Samples. **Electroanalysis**, v. 26, n. 5, p. 1090-1098, 2014.

BRAIEK, M.; DJEBBI, M. A.; CHATEAUX, J.-F.; JAFFREZIC-RENAULT, N. A conductometric sensor for potassium detection in whole blood. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 235, n., p. 27-32, 2016.

CAMARGO, J. R.; BACCARIN, M.; RAYMUNDO-PEREIRA, P. A.; CAMPOS, A. M.; OLIVEIRA, G. G.; FATIBELLO-FILHO, O.; OLIVEIRA, O. N.; JANEGITZ, B. C. Electrochemical biosensor made with tyrosinase immobilized in a matrix of nanodiamonds and

potato starch for detecting phenolic compounds. **Analytica Chimica Acta**, v. 1034, n., p. 137-143, 2018.

CARLISLE, J. A.; AUCIELLO, O. Ultrananocrystalline diamond. **Interface-Electrochemical Society**, v. 12, n. 1, p. 28-32, 2003.

CHEN, Z.; LU, C. Humidity Sensors: A Review of Materials and Mechanisms. **Sensor Letters**, v. 3, n. 4, p. 274-295, 2005.

CHOU, A.; BOCKING, T.; SINGH, N. K.; GOODING, J. J. Demonstration of the importance of oxygenated species at the ends of carbon nanotubes for their favourable electrochemical properties. **Chemical Communications**, v., n. 7, p. 842-844, 2005.

CHUNG, P. H.; PEREVEDENTSEVA, E.; TU, J. S.; CHANG, C. C.; CHENG, C. L. Spectroscopic study of bio-functionalized nanodiamonds. **Diamond and Related Materials**, v. 15, n. 4, p. 622-625, 2006.

CUENCA, J. A.; THOMAS, E.; MANDAL, S.; WILLIAMS, O.; PORCH, A. Microwave determination of sp² carbon fraction in nanodiamond powders. **Carbon**, v. 81, n., p. 174-178, 2015.

CURÁ, J. A.; JANSSON, P. E.; KRISMAN, C. R. Amylose is not Strictly Linear. **Starch - Stärke**, v. 47, n. 6, p. 207-209, 1995.

DAUGAN, A.; GRONDIN, P.; RUAULT, C.; LE MONNIER DE GOUVILLE, A.-C.; COSTE, H.; LINGET, J. M.; KIRILOVSKY, J.; HYAFIL, F.; LABAUDINIÈRE, R. The Discovery of Tadalafil: A Novel and Highly Selective PDE5 Inhibitor. 2: 2,3,6,7,12,12a-hexahydropyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione Analogues. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 21, p. 4533-4542, 2003.

DE FIGUEIREDO-FILHO, L. C. S.; BACCARIN, M.; JANEGITZ, B. C.; FATIBELLO-FILHO, O. A disposable and inexpensive bismuth film minisensor for a voltammetric determination of diquat and paraquat pesticides in natural water samples. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 240, n., p. 749-756, 2017.

DEEYAI, P.; SUPHANTHARIKA, M.; WONGSAGONSUP, R.; DANGTIP, S. Characterization of modified tapioca starch in atmospheric argon plasma under diverse humidity by FTIR spectroscopy. **Chinese Physics Letters**, v. 30, n. 1, p. 018103, 2013.

DEMIR, E.; INAM, R.; OZKAN, S. A.; USLU, B. Electrochemical behavior of tadalafil on TiO₂ nanoparticles–MWCNT composite paste electrode and its determination in pharmaceutical dosage forms and human serum samples using adsorptive stripping square wave voltammetry. **Journal of Solid State Electrochemistry**, v. 18, n. 10, p. 2709-2720, 2014.

EL HARMOUDI, H.; ACHAK, M.; LAHRICH, S.; FARAHI, A.; EL GAINI, L.; BAKASSE, M.; EL MHAMMEDI, M. A. Square wave voltammetric determination of diquat using natural phosphate modified platinum electrode. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 10, n., p. S671-S676, 2017.

EROGUL, S.; BAS, S. Z.; OZMEN, M.; YILDIZ, S. A new electrochemical sensor based on Fe₃O₄ functionalized graphene oxide-gold nanoparticle composite film for simultaneous determination of catechol and hydroquinone. **Electrochimica Acta**, v. 186, n., p. 302-313, 2015.

GALEANO, D. T.; GUIBERTEAU, C. A.; FRANCISCO, S. Square-Wave and Differential Pulse Oxidative Voltammetric Determination of Diquat and Paraquat in Alkaline Medium. **Electroanalysis**, v. 12, n. 8, p. 616-621, 2000.

GALLI, A.; DE SOUZA, D.; GARBELLINI, G. S.; COUTINHO, C. F. B.; MAZO, L. H.; AVACA, L. A.; MACHADO, S. A. S. Utilização de técnicas eletroanalíticas na determinação de pesticidas em alimentos. **Química Nova**, v. 29, n., p. 105-112, 2006.

GEVAERD, A.; DE OLIVEIRA, P. R.; MANGRICH, A. S.; BERGAMINI, M. F.; MARCOLINO-JUNIOR, L. H. Evaluation of antimony microparticles supported on biochar for application in the voltammetric determination of paraquat. **Materials Science and Engineering: C**, v. 62, n., p. 123-129, 2016.

GOODING, J. J.; WIBOWO, R.; LIU; YANG, W.; LOSIC, D.; ORBONS, S.; MEARNs, F. J.; SHAPTER, J. G.; HIBBERT, D. B. Protein Electrochemistry Using Aligned Carbon Nanotube Arrays. **Journal of the American Chemical Society**, v. 125, n. 30, p. 9006-9007, 2003.

HALLIWELL, B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? **The Lancet**, v. 344, n. 8924, p. 721-724, 1994.

HERBST, M. H.; MACÊDO, M. I. F.; ROCCO, A. M. Tecnologia dos nanotubos de carbono: tendências e perspectivas de uma área multidisciplinar. **Química Nova**, v. 27, n., p. 986-992, 2004.

HOLLAND, P. T. **Pesticides report 36. Glossary of terms relating to pesticides (IUPAC Recommendations 1996)**: secondary title, 1996. 68, 1167 p.

HOOVER, R. Composition, molecular structure, and physicochemical properties of tuber and root starches: a review. **Carbohydrate Polymers**, v. 45, n. 3, p. 253-267, 2001.

HUANG, L. C. L.; CHANG, H.-C. Adsorption and Immobilization of Cytochrome c on Nanodiamonds. **Langmuir**, v. 20, n. 14, p. 5879-5884, 2004.

IJIMA, S. Helical microtubules of graphitic carbon. **Nature**, v. 354, n. 6348, p. 56-58, 1991.

Índice Monográfico - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). secondary title, 2016.

JANE, J.; CHEN, Y. Y.; LEE, L. F.; MCPHERSON, A. E.; WONG, K. S.; RADOSAVLJEVIC, M.; KASEMSUWAN, T. Effects of Amylopectin Branch Chain Length and Amylose Content on the Gelatinization and Pasting Properties of Starch. **Cereal Chemistry**, v. 76, n. 5, p. 629-637, 1999.

JARIWALA, D.; SANGWAN, V. K.; LAUHON, L. J.; MARKS, T. J.; HERSAM, M. C. Carbon nanomaterials for electronics, optoelectronics, photovoltaics, and sensing. **Chemical Society Reviews**, v. 42, n. 7, p. 2824-2860, 2013.

JOBLING, S. Improving starch for food and industrial applications. **Current Opinion in Plant Biology**, v. 7, n. 2, p. 210-218, 2004.

JODAR, L. V.; SANTOS, F. A.; ZUCOLOTTI, V.; JANEGITZ, B. C. Electrochemical sensor for estriol hormone detection in biological and environmental samples. **Journal of Solid State Electrochemistry**, v. 22, n. 5, p. 1431-1438, 2018.

JONES, G. M.; VALE, J. A. Mechanisms of Toxicity, Clinical Features, and Management of Diquat Poisoning: A Review. **Journal of Toxicology: Clinical Toxicology**, v. 38, n. 2, p. 123-128, 2000.

KIMMEL, D. W.; LEBLANC, G.; MESCHIEVITZ, M. E.; CLIFFEL, D. E. Electrochemical Sensors and Biosensors. **Analytical Chemistry**, v. 84, n. 2, p. 685-707, 2012.

KRUEGER, A. Diamond Nanoparticles: Jewels for Chemistry and Physics. **Advanced Materials**, v. 20, n. 12, p. 2445-2449, 2008.

LENZ, J. E. A review of magnetic sensors. **Proceedings of the IEEE**, v. 78, n. 6, p. 973-989, 1990.

LI, H.-H.; WANG, H.-H.; LI, W.-T.; FANG, X.-X.; GUO, X.-C.; ZHOU, W.-H.; CAO, X.; KOU, D.-X.; ZHOU, Z.-J.; WU, S.-X. A novel electrochemical sensor for epinephrine based on three dimensional molecularly imprinted polymer arrays. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 222, n., p. 1127-1133, 2016.

LI, L.; TIAN, L.; WANG, Y.; ZHAO, W.; CHENG, F.; LI, Y.; YANG, B. Smart pH-responsive and high doxorubicin loading nanodiamond for in vivo selective targeting, imaging, and enhancement of anticancer therapy. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 4, n. 29, p. 5046-5058, 2016.

LUO, H.; SHI, Z.; LI, N.; GU, Z.; ZHUANG, Q. Investigation of the Electrochemical and Electrocatalytic Behavior of Single-Wall Carbon Nanotube Film on a Glassy Carbon Electrode. **Analytical Chemistry**, v. 73, n. 5, p. 915-920, 2001.

MCDONAGH, C.; BURKE, C. S.; MACCRAITH, B. D. Optical Chemical Sensors. **Chemical Reviews**, v. 108, n. 2, p. 400-422, 2008.

MELO, L. C.; SALAZAR-BANDA, G. R.; MACHADO, S. A. S.; DE LIMA-NETO, P.; DE SOUZA, D.; CORREIA, A. N. A simple and sensitive detection of diquat herbicide using a dental amalgam electrode: A comparison using the chromatographic technique. **Talanta**, v. 79, n. 5, p. 1216-1222, 2009.

MOCHALIN, V. N.; SHENDEROVA, O.; HO, D.; GOGOTSI, Y. The properties and applications of nanodiamonds. **Nature Nanotechnology**, v. 7, n., p. 11, 2011.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**: Artmed, 2014. 1220 p.

NEUMEYER, K.; KIRKPATRICK, P. Tadalafil and vardenafil. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 3, n., p. 295, 2004.

NIU, L. M.; LIU, Y.; LIAN, K. Q.; MA, L.; KANG, W. J. Characterization of a sensitive biosensor based on an unmodified DNA and gold nanoparticle composite and its application in diquat determination. **Arabian Journal of Chemistry**, v., n., p., 2015.

OLIVEIRA, G. C. M. D.; PALMA, E. P. D.; KUNITA, M. H.; MEDEIROS, R. A.; MATOS, R. D.; FRANCISCO, K. R.; JANEGITZ, B. C. Tapioca Biofilm Containing Nitrogen-doped Titanium Dioxide Nanoparticles for Electrochemical Detection of 17- β Estradiol. **Electroanalysis**, v. 29, n. 11, p. 2638-2645, 2017.

OLSON, K. R. **Manual de Toxicologia Clínica**, 2014. 830 p.

ORZARI, L. O.; DE ARAUJO ANDREOTTI, I. A.; BERGAMINI, M. F.; MARCOLINO, L. H.; JANEGITZ, B. C. Disposable electrode obtained by pencil drawing on corrugated fiberboard substrate. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 264, n., p. 20-26, 2018.

PACHECO, J. G.; CASTRO, M.; MACHADO, S.; BARROSO, M. F.; NOUWS, H. P. A.; DELERUE-MATOS, C. Molecularly imprinted electrochemical sensor for ochratoxin A detection in food samples. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 215, n., p. 107-112, 2015.

PANDEY, A.; SOCCOL, C. R.; NIGAM, P.; SOCCOL, V. T.; VANDENBERGHE, L. P. S.; MOHAN, R. Biotechnological potential of agro-industrial residues. II: cassava bagasse. **Bioresource Technology**, v. 74, n. 1, p. 81-87, 2000.

PASTRANA-MARTÍNEZ, L. M.; MORALES-TORRES, S.; CARABINEIRO, S. A. C.; BUIJNSTERS, J. G.; FARIA, J. L.; FIGUEIREDO, J. L.; SILVA, A. M. T. Nanodiamond–TiO₂ Composites for Heterogeneous Photocatalysis. **ChemPlusChem**, v. 78, n. 8, p. 801-807, 2013.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. A. **Introduction to spectroscopy**: Cengage Learning, 2008

PIRIYA V.S, A.; JOSEPH, P.; DANIEL S.C.G, K.; LAKSHMANAN, S.; KINOSHITA, T.; MUTHUSAMY, S. Colorimetric sensors for rapid detection of various analytes. **Materials Science and Engineering: C**, v. 78, n., p. 1231-1245, 2017.

PORST, H.; PADMA-NATHAN, H.; GIULIANO, F.; ANGLIN, G.; VARANESE, L.; ROSEN, R. Efficacy of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction at 24 and 36 hours after dosing: a randomized controlled trial. **Urology**, v. 62, n. 1, p. 121-125, 2003.

RATHER, J. A.; DE WAEL, K. Fullerene-C60 sensor for ultra-high sensitive detection of bisphenol-A and its treatment by green technology. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 176, n., p. 110-117, 2013.

RAZZAQ, S. N.; ASHFAQ, M.; KHAN, I. U.; MARIAM, I.; RAZZAQ, S. S.; AZEEM, W. Simultaneous determination of dexamethasone and moxifloxacin in pharmaceutical formulations using stability indicating HPLC method. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 10, n. 3, p. 321-328, 2017.

RIBANI, M.; BOTTOLI, C. B. G.; COLLINS, C. H.; JARDIM, I. C. S. F.; MELO, L. F. C. Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos. **Química Nova**, v. 27, n., p. 771-780, 2004.

RIBEIRO, M. L.; LOURENCETTI, C.; PEREIRA, S. Y.; MARCHI, M. R. R. D. Contaminação de águas subterrâneas por pesticidas: avaliação preliminar. **Química Nova**, v. 30, n., p. 688-694, 2007.

ROSANO, G. M. C.; AVERSA, A.; VITALE, C.; FABBRI, A.; FINI, M.; SPERA, G. Chronic Treatment with Tadalafil Improves Endothelial Function in Men with Increased Cardiovascular Risk. **European Urology**, v. 47, n. 2, p. 214-222, 2005.

SAEED, S.; NILOUFAR, H. N. Nanodiamond Decorated with Silver Nanoparticles as a Sensitive Film Modifier in a Jeweled Electrochemical Sensor: Application to Voltammetric Determination of Thioridazine. **Electroanalysis**, v. 25, n. 2, p. 417-425, 2013.

SALAH, A.; HASSAN, M.; LIU, J.; LI, M.; BO, X.; NDAMANISHA, J. C.; GUO, L. Pt nanoparticles supported on nitrogen-doped porous graphene for sensitive detection of Tadalafil. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 512, n., p. 379-388, 2018.

SARTORI, E. R.; CLAUSEN, D. N.; PIRES, I. M. R.; SALAMANCA-NETO, C. A. R. Sensitive square-wave voltammetric determination of tadalafil (Cialis®) in pharmaceutical samples using a cathodically pretreated boron-doped diamond electrode. **Diamond and Related Materials**, v. 77, n., p. 153-158, 2017.

SCHNETZLER, G.; BANKS, I.; KIRBY, M.; ZOU, K. H.; SYMONDS, T. ORIGINAL RESEARCH—ED PHARMACOTHERAPY: Characteristics, Behaviors, and Attitudes of Men Bypassing the Healthcare System When Obtaining Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors. **The Journal of Sexual Medicine**, v. 7, n. 3, p. 1237-1246, 2010.

SHAIBANI, P. M.; ETAYASH, H.; JIANG, K.; SOHRABI, A.; HASSANPOURFARD, M.; NAICKER, S.; SADRZADEH, M.; THUNDAT, T. Portable Nanofiber-Light Addressable Potentiometric Sensor for Rapid Escherichia coli Detection in Orange Juice. **ACS Sensors**, v. 3, n. 4, p. 815-822, 2018.

SIDDIQUI, M. R.; ALOTHMAN, Z. A.; RAHMAN, N. Analytical techniques in pharmaceutical analysis: A review. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 10, n., p. S1409-S1421, 2017.

SILVA, G. D. O. D.; TAKIZAWA, F. F.; PEDROSO, R. A.; FRANCO, C. M. L.; LEONEL, M.; SARMENTO, S. B. S.; DEMIATE, I. M. Características físico-químicas de amidos modificados de grau alimentício comercializados no Brasil. **Food Science and Technology**, v. 26, n., p. 188-197, 2006.

SILVA, H. A. D.; MURRIETA, R. S. S. Mandioca, a rainha do Brasil? Ascensão e queda da *Manihot esculenta* no estado de São Paulo. **Boletim do Museu Paraense Emílio Goeldi. Ciências Humanas**, v. 9, n., p. 37-60, 2014.

SILVA, T. A.; ZANIN, H.; SAITO, E.; MEDEIROS, R. A.; VICENTINI, F. C.; CORAT, E. J.; FATIBELLO-FILHO, O. Electrochemical behaviour of vertically aligned carbon nanotubes and graphene oxide nanocomposite as electrode material. **Electrochimica Acta**, v. 119, n., p. 114-119, 2014.

SILVA, T. A. **Eletrodos voltamétricos à base de nanotubos de carbono verticalmente alinhados aplicados na determinação de estatinas em formulações farmacêuticas e fluidos biológicos**. (Dissertação (Mestrado)). Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de São Carlos São Carlos, 2015. 85 p.

SIMIONI, N. B.; SILVA, T. A.; OLIVEIRA, G. G.; FATIBELLO-FILHO, O. A nanodiamond-based electrochemical sensor for the determination of pyrazinamide antibiotic. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 250, n. Supplement C, p. 315-323, 2017.

SMOLINSKA-KEMPISTY, K.; AHMAD, O. S.; GUERREIRO, A.; KARIM, K.; PILETSKA, E.; PILETSKY, S. New potentiometric sensor based on molecularly imprinted nanoparticles for cocaine detection. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 96, n., p. 49-54, 2017.

SOUZA FILHO, A. G. D.; FAGAN, S. B. Funcionalização de nanotubos de Carbono. **Química Nova**, v. 30, n., p. 1695-1703, 2007.

STOYTCHIEVA, M. Electrochemical Sensors for Environmental Analysis. In: (Ed.). 2011, STRADIOTTO, N. R.; YAMANAKA, H.; ZANONI, M. V. B. Electrochemical sensors: a powerful tool in analytical chemistry. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 14, n., p. 159-173, 2003.

ŠVORC, L.; RIEVAJ, M.; BUSTIN, D. Green electrochemical sensor for environmental monitoring of pesticides: Determination of atrazine in river waters using a boron-doped diamond electrode. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 181, n., p. 294-300, 2013.

THÉVENOT, D. R.; TOTH, K.; DURST, R. A.; WILSON, G. S. ELECTROCHEMICAL BIOSENSORS: RECOMMENDED DEFINITIONS AND CLASSIFICATION*. **Analytical Letters**, v. 34, n. 5, p. 635-659, 2001.

VALENZUELA, A. L.; VASQUEZ-MEDRANO, R.; IBANEZ, J. G.; FRONTANA-URIBE, B. A.; PRATO-GARCIA, D. Remediation of Diquat-Contaminated Water by Electrochemical Advanced Oxidation Processes Using Boron-Doped Diamond (BDD) Anodes. **Water, Air, & Soil Pollution**, v. 228, n. 2, p. 67, 2017.

VENHUIS, B. J.; DE KASTE, D. Towards a decade of detecting new analogues of sildenafil, tadalafil and vardenafil in food supplements: A history, analytical aspects and health risks. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 69, n., p. 196-208, 2012.

VICENTINI, F. C.; SILVA, T. A.; PELLATIERI, A.; JANEGITZ, B. C.; FATIBELLO-FILHO, O.; FARIA, R. C. Pb(II) determination in natural water using a carbon nanotubes paste electrode modified with crosslinked chitosan. **Microchemical Journal**, v. 116, n., p. 191-196, 2014.

VON KLEIN, C. H. The medical features of the papyrus ebers. **Journal of the American Medical Association**, v. XLV, n. 26, p. 1928-1935, 1905.

WANG, J. Carbon-Nanotube Based Electrochemical Biosensors: A Review. **Electroanalysis**, v. 17, n. 1, p. 7-14, 2005.

WONG, A.; SANTOS, A. M.; SILVA, T. A.; FATIBELLO-FILHO, O. Simultaneous determination of isoproterenol, acetaminophen, folic acid, propranolol and caffeine using a

sensor platform based on carbon black, graphene oxide, copper nanoparticles and PEDOT:PSS. **Talanta**, v. 183, n., p. 329-338, 2018.

YANG, L.; ZHAO, H.; LI, C.-P.; FAN, S.; LI, B. Dual β -cyclodextrin functionalized Au@SiC nanohybrids for the electrochemical determination of tadalafil in the presence of acetonitrile. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 64, n., p. 126-130, 2015.

ZAGONEL, J. Herbicide Application Timing in Preharvest Desiccation of Soybean Cultivars with Different Growth Habits. **Journal of Environmental Science and Health, Part B**, v. 40, n. 1, p. 13-20, 2005.

ZARBIN, A. J. G.; OLIVEIRA, M. M. Nanoestruturas de carbono (nanotubos, grafeno): Quo Vadis? **Química Nova**, v. 36, n., p. 1533-1539, 2013.

ZHAO, H.; YANG, L.; LI, Y.; RAN, X.; YE, H.; ZHAO, G.; ZHANG, Y.; LIU, F.; LI, C.-P. A comparison study of macrocyclic hosts functionalized reduced graphene oxide for electrochemical recognition of tadalafil. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 89, n., p. 361-369, 2017.