

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS – DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

Wallace Burger Veríssimo de Oliveira

Construção de eletrodos 3D empregando tintas condutoras modificadas com materiais nanoestruturados para determinação de nimesulida em amostras de fármaco, água de abastecimento e urina sintética

Juiz de Fora

2024

Wallace Burger Veríssimo de Oliveira

Construção de eletrodos 3d empregando tintas condutoras modificadas com materiais nanoestruturados para determinação de nimesulida em amostras de fármaco, água de abastecimento e urina sintética

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química

Orientador: Prof. Dr. Renato Camargo Matos

Coorientador: Prof. Dr. Thalles Pedrosa Lisboa

Juiz de Fora

2024

Wallace Burger Veríssimo de Oliveira

Construção de eletrodos 3d empregando tintas condutoras modificadas com materiais nanoestruturados para determinação de nimesulida em amostras de fármaco, água de abastecimento e urina sintética

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química

Aprovada em 20 de fevereiro de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Renato Camargo Matos - Orientador

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Thalles Pedrosa Lisboa – Coorientador

Universidade Federal da Grande Dourados

Prof. Dr. Bruno Campos Janegitz

Universidade Federal de São Carlos

Prof. Dr. Rafael Arromba de Sousa

Universidade Federal de Juiz de Fora

Juiz de Fora, 09/01/2024.



Documento assinado eletronicamente por Renato Camargo Matos, Professor(a), em 20/02/2024, às 16:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Rafael Arromba de Sousa, Professor(a), em 20/02/2024, às 16:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Bruno Campos Janegitz, Usuário Externo, em 20/02/2024, às 16:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Thalles Pedrosa Lisboa, Usuário Externo, em 20/02/2024, às 16:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf (www2.ufjf.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador 1657533 e o código CRC 324D8209.

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Oliveira, Wallace Burger Veríssimo de.

Construção De Eletrodos 3D Empregando Tintas Condutoras Modificadas Com Materiais Nanoestruturados Para Determinação De Nimesulida Em Amostras De Fármaco, Água De Abastecimento E Urina Sintética / Wallace Burger Veríssimo de Oliveira. -- 2024.
100 f. : il.

Orientador: Renato Camargo Matos

Coorientador: Thalles Lisboa Pedrosa

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Química, 2024.

1. Eletrodo impresso em 3D. 2. Nimesulida. 3. Nanopartículas de prata. 4. Amperometria. 5. Voltametria de onda quadrada. I. Matos, Renato Camargo, orient. II. Pedrosa, Thalles Lisboa, coorient. III. Título.

Dedico este trabalho a minha família, amigos e a todos aqueles que me inspiram ou de alguma forma me auxiliaram na sua realização.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me concedido saúde e força ao longo de todo o caminho para superar as adversidades e nunca desistir de seguir o meu sonho.

Agradeço imensamente aos meus pais Laerte e Adriana por todo o incentivo, apoio e todo esforço realizado para me proporcionar a realização desse sonho, fazendo tudo que estava ao seu alcance, mesmo nos momentos mais difíceis.

Agradeço também a Andrezza por seu companheirismo, por todos esses anos juntos e por toda ajuda e inspiração. Sou eternamente grato por tudo o que estamos vivendo e construindo juntos.

Agradeço ao meu orientador, Renato Camargo Matos, por todos os ensinamentos e conselhos essenciais para meu desenvolvimento acadêmico e pessoal.

Agradeço também ao meu coorientador, Thalles Pedrosa Lisboa, por todos os ensinamentos e conversas ao longo desse tempo.

Agradeço aos meus amigos do NUPIS: Dora, Cassiano, Gabi, Raylla, Bruno e Esther, por todas as conversas e trocas de conhecimento.

E também agradeço a toda minha família e amigos, em especial ao Tukes, Allan e Adriana por todo o apoio e estrutura que me concederam.

Agradeço também a CAPES, FAPEMIG e CNPq pelo apoio financeiro.

“Se estiver se sentindo desmotivado ou sentindo que não é bom o suficiente, incendeie o seu coração, enxugue as lágrimas e siga em frente. Quando se entristecer ou se acovardar, lembre-se de que o fluxo do tempo nunca para; ele não vai te esperar enquanto você se afoga em tristeza.”

(DEMON, 2016)

RESUMO

A quantificação de compostos farmacêuticos em diferentes matrizes, incluindo amostras ambientais e biológicas, têm recebido muita atenção da comunidade científica devido ao seu impacto na saúde humana e no meio ambiente. Neste trabalho, é apresentado um sistema eletroquímico para a determinação de Nimesulida (NIM), anti-inflamatório não esteroide, em amostras de água de abastecimento, urina sintética e medicamentos. Um eletrodo descartável e de baixo custo, com valor máximo de fabricação de R\$ 0,09 por sensor, foi construído e otimizado, cuja estrutura básica foi um material compósito (MC) imobilizado em suporte 3D de acrilonitrila butadieno estireno (ABS), para a determinação de NIM em diferentes amostras. A composição do sensor foi otimizada, sendo avaliadas diferentes proporções de grafite e esmalte de unha na produção do material compósito. A caracterização da superfície dos eletrodos foi feita por microscopia eletrônica de varredura (MEV), espectroscopia de impedância eletroquímica (EIE) e voltametria cíclica (VC). O sensor foi aplicado para a quantificação de NIM usando a voltametria de onda quadrada (VOQ) e a análise por injeção em fluxo com detecção amperométrica (FIA-AMP). O primeiro método apresentou uma faixa linear de 10,0 a 50,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$, com um tratamento simples da amostra, boa precisão (RSD < 3,4 %) e boa detectabilidade (limite de detecção de 0,018 $\mu\text{mol L}^{-1}$). As amostras foram fortificadas a três níveis de concentração para avaliar a exatidão do método, obtendo valores de recuperação de 96 a 113 %. Adicionalmente, o sensor foi modificado por tratamento eletroquímico via VC em meio alcalino com KOH, onde os parâmetros de concentração da solução alcalina, número de ciclos e faixa de potencial foram otimizados. Em seguida, uma segunda modificação foi realizada, com a eletrodeposição de nanopartículas de prata (AgNP) usando um planejamento quimiométrico do tipo Box-Behnken 3^3 . Para o segundo método, o sensor apresentou boa sensibilidade ($0,173 \pm 0,002 \mu\text{A L } \mu\text{mol}^{-1} \text{ cm}^{-2}$) e precisão (RSD < 7%), além disso o método apresentou valores de recuperação na faixa de 92 a 104 %, faixa linear de 5,0 a 25,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ e um baixo limite de detecção de 0,81 $\mu\text{mol L}^{-1}$. Assim, ambos os sensores foram aplicados à determinação da NIM apresentando resultados concordantes a um nível de 95 % de confiança. Os resultados obtidos com esses sensores foram comparados com a cromatografia líquida de alta eficiência.

Palavras-chave: eletrodo impresso em 3D; nimesulida; nanopartículas de prata; análise por injeção em fluxo; amperometria; voltametria de onda quadrada.

ABSTRACT

The quantification of pharmaceutical compounds in different matrices, including environmental and biological samples, has received a lot of attention from the scientific community due to their impact on human health and the environment. This paper presents an electrochemical system for the determination of Nimesulide (NIM), a non-steroidal anti-inflammatory drug, in water supply samples, synthetic urine and medicines. A disposable, low-cost electrode, with a maximum manufacturing cost of R\$0.09 per sensor, was built and optimized, whose basic structure was a composite material (MC) immobilized on a 3D acrylonitrile butadiene styrene (ABS) support, for the determination of NIM in different samples. The composition of the sensor was optimized and different proportions of graphite and nail polish were evaluated in the production of the composite material. The surface of the electrodes was characterized using scanning electron microscopy (SEM), electrochemical impedance spectroscopy (EIE) and cyclic voltammetry (CV). The sensor was applied for the quantification of NIM using square wave voltammetry (VOQ) and flow injection analysis with amperometric detection (FIA-AMP). The first method showed a linear range from 10.0 to 50.0 $\mu\text{mol L}^{-1}$, with a simple sample treatment, good precision ($\text{RSD} < 3.4 \%$) and good detectability (detection limit of 0.018 $\mu\text{mol L}^{-1}$). Samples were fortified at three concentration levels to assess the accuracy of the method, obtaining recovery values of 96 to 113 %. In addition, the sensor was modified by electrochemical treatment via VC in an alkaline medium with KOH, where the parameters of alkaline solution concentration, number of cycles and potential range were optimized. A second modification was then carried out, with the electrodeposition of silver nanoparticles (AgNP) using a Box-Behnken 3^3 chemometric design. For the second method, the sensor showed good sensitivity ($0.173 \pm 0.002 \mu\text{A L } \mu\text{mol}^{-1} \text{ cm}^{-2}$) and precision ($\text{RSD} < 7\%$), as well as recovery values in the 92 to 104% range, a linear range of 5.0 to 25.0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ and a low detection limit of 0.81 $\mu\text{mol L}^{-1}$. Thus, both sensors were applied to the determination of NIM, showing concordant results at a 95% confidence level. The results obtained with these sensors were compared with high-performance liquid chromatography.

Keywords: 3D printed electrode; nimesulide; silver nanoparticles; flow injection analysis; amperometry; square wave voltammetry.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1** – Números de publicações envolvendo sensores eletroquímicos impressos 3D segundo a plataforma Web of science. 22
- Figura 2** – Representação estrutural da molécula da NIM. 28
- Figura 3** – Demonstração esquemática da aplicação de potencial pelo tempo na técnica de VOQ. 33
- Figura 4** – Representação esquemática da célula para (A) VOQ e (B) FIA-AMP feita em laboratório..... 37
- Figura 5** – Esquema da construção dos eletrodos propostos mostrando a partir da (A) inserção do cabo condutor no suporte impresso 3D, (B) Mistura de grafite e esmalte para preparo do material compósito e (C) eletrodo polido e pronto para uso. 39
- Figura 6** – (A) Voltamogramas cíclicos e (B) Diagramas de Nyquist para as diferentes composições de material compósito cuja relação grafite:esmalte de unha é de 3:1 (linha preta, ■), 2:1 (linha vermelha, ●), 1:1 (linha azul, ▲), 1:2 (linha rosa, ▼), e 1:3 (linha verde, ◆). Condições: Ferricianeto de potássio 5 mmol L⁻¹ em KCl 100 mmol L⁻¹. 45
- Figura 7** – Imagens de MEV da superfície dos eletrodos de composições de (A) 1:3; (B) 1:2; (C) 1:1; (D) 2:1; (E) 3:1 entre grafite:esmalte de unhas. Condições: Amplificação de 6000 vezes e tensão de aceleração de 15 kV. 45
- Figura 8** – a (A) Diagramas de Nyquist e (B) voltamogramas cíclicos para o sensor 3Ds-CME (linha preta) em comparação com um ECV (linha vermelha). O gráfico inserido mostra ampliação dos resultados. Condições: (A) potencial aplicado de +0,20 V (vs Ag|AgCl_(s), KCl_(sat.)), 10,0 mV de amplitude e a região de frequência de 10,0 KHz a 0,10 Hz, (A e B) 5 mmol L⁻¹ ferricianeto de potássio em KCl médio 100 mmol⁻¹L. 46
- Figura 9** – (A) Respostas relativas do teste reprodutibilidade de construção referente à média da densidade de corrente de oxidação e (B) Voltamogramas cíclicos obtidos para o teste de reprodutibilidade em 5 mmol L⁻¹ de ferricianeto de potássio em meio KCl 100 mmol L⁻¹. 47

Figura 10 – (A) Voltamogramas cíclicos obtidos no estudo do comportamento da solução de NIM 0,4 mmol L ⁻¹ para valores de pH entre 6,0 e 9,0 usando STF (0,2 mol L ⁻¹). (B) Relação da corrente de pico com o pH para o 3Ds-CME. (C) Distribuição de espécies da NIM em relação ao pH do meio. (D) Relação entre pH e potenciais de pico para o 3Ds-CME.	49
Figura 11 – (A) Estudo de transporte de massa para 3Ds-CME, variando a velocidade de varredura de (a) 25 a (h) 300 mV s ⁻¹ . O gráfico inserido apresenta a relação de linearidade entre a corrente de pico e a velocidade de varredura (R ² = 0,996). (B) Relação de linearidade entre os logaritmos da corrente de pico e da velocidade de varredura (R ² = 0,997).	50
Figura 12 – Voltamogramas cíclicos para o sensor 3Ds-CME (linha preta) em comparação com um ECV (linha vermelha). Condições: Solução de NIM 0,4 mmol L ⁻¹ em STF (0,2 mol L ⁻¹ , pH 7,0).	50
Figura 13 – Reação do processo de oxidação eletroquímico para NIM na superfície do sensor 3Ds-CME.	51
Figura 14 – Resultados e voltamogramas da otimização dos parâmetros (A e B) amplitude, (C e D) degrau de potencial e (E e F) frequência para determinação de NIM por VOQ usando 3Ds-CME. Condições: 25 µmol L ⁻¹ de NIM em STF, pH 7,0 a 0,2 mol L ⁻¹ como eletrólito de suporte.	53
Figura 15 – (A) Voltamogramas para curva analítica da NIM usando 3Ds-CME com concentrações de 0,0 (a) a 50,0 (f) µmol L ⁻¹ . O gráfico inserido mostra a correlação entre a corrente de pico e a concentração de NIM. Condições: STF (0,2 mol L ⁻¹ , pH 7,0), eletrodo de referência – Ag AgCl _(s) , KCl _(sat.) , amplitude 70,0 mV, degrau de potencial 9,0 mV e frequência 35,0 Hz. (B) voltamogramas de onda quadrada para repetibilidade (n = 10) do 3Ds-CME a 25,0 µmol L ⁻¹ de NIM. O gráfico inserido mostra a relação do resultado da corrente de pico.	55
Figura 16 – Respostas relativas de estudos de interferência de LAC, FRU, GLU, NO ₃ ⁻ , NO ₂ ⁻ , DIC, PAR, DIP, URC e ASC usando uma razão de concentração 1:1 e URC e ASC usando razão de concentração de 1:100 com solução padrão NIM (25 µmol L ⁻¹).	57
Figura 17 – Voltamogramas cíclicos para os diferentes parâmetros de otimização do tratamento eletroquímico (A) número de ciclos, (B) concentração da solução de KOH e (C) faixa de potencial.	58

Figura 18 – Imagens de MEV do (A) 3Ds-CME e (B) 3Ds-eCME. (C) Voltamogramas obtidos por VC para ambos os eletrodos em 5 mmol L⁻¹ de ferricianeto de potássio em KCl 100 mmol L⁻¹. (D) Voltamogramas obtidos por VOQ de ambos os eletrodos em presença de 25 μmol L⁻¹ de NIM em STF (0,2 mol L⁻¹, pH 7,0). (E) Diagramas Nyquist de 3Ds-CME (linha preta) e 3Ds-eCME (linha vermelha) em ferricianeto de potássio 5 mmol L⁻¹ em KCl 100 mmol L⁻¹. Condições EIS: potencial aplicado de +188 mV (vs Ag|AgCl_(s.), KCl_(sat.)), 10 mV de amplitude e frequência variando de 10,0 kHz a 0,10 Hz. (F) Espectros Raman para as superfícies 3Ds-CME (linha preta) e 3Ds-eCME (linha vermelha). 59

Figura 19 – Superfícies de resposta para a otimização dos parâmetros de eletrodeposição de AgNP por design 3³ Box-Behnken com (A) X₁ fixado ao nível (A1) -1, (A2) 0, (A3) 1; (B) X₂ fixado ao nível (B1) -1, (B2) 0, (B3) 1; e (C) X₃ fixado ao nível (C1) -1, (C2) 0, (C3) 1. 61

Figura 20 – Imagens de MEV da superfície do sensor de (A) 3Ds-CME e (B) 3Ds-CME/AgNP. (C) Voltamogramas obtidos por VC 5,0 mmol L⁻¹ de ferricianeto de potássio em KCl 100 mmol L⁻¹. (D) Diagramas Nyquist de 3Ds-CME (Linha Preta) e 3Ds-CME/AgNP (linha vermelha) em ferricianeto de potássio 5 mmol L⁻¹ em meio KCl 100 mmol L⁻¹. (E) 25 μmol L⁻¹ de NIM em STF (0,2 mol L⁻¹, pH 7,0). 62

Figura 21 – Imagens de MEV da superfície do sensor de (A) 3Ds-CME e (B) 3Ds-eCME/AgNP. (C) Diagramas Nyquist de 3Ds-CME (pontos pretos), 3Ds-eCME (pontos vermelhos), 3Ds-CME/AgNP (pontos azuis) e 3Ds-eCME/AgNP (pontos verdes) em ferricianeto de potássio 5 mmol L⁻¹ em meio KCl 100 mmol L⁻¹. (D) Voltamogramas cíclicos para 5,0 mmol L⁻¹ de ferricianeto de potássio em KCl 100 mmol L⁻¹. (E) 25 μmol L⁻¹ de NIM em STF (0,2 mol L⁻¹, pH 7,0). (F) Voltamogramas cíclicos para o sensor 3Ds-CME (linha preta) e 3Ds-eCME/AgNP (linha vermelha) em NIM 0,4 mmol L⁻¹ em STF (0,2 mol L⁻¹, pH 7,0).. 64

Figura 22 – (A) Voltamogramas cíclicos obtidos no estudo do comportamento da solução de NIM 0,4 mmol L⁻¹ para valores de pH entre 5,0 e 9,0 usando STF (0,2 mol L⁻¹). (B) Relação da corrente de pico com o pH para o 3Ds-eCME/AgNP. (C) Relação entre valores de pH e valores potenciais de pico para o 3Ds-eCME/AgNP. 65

Figura 23 – (A) Estudo de transporte de massa para 3Ds-eCME/AgNP, variando a velocidade de varredura de (a) 25 a (h) 300 mV s⁻¹. O gráfico inserido apresenta a relação de linearidade

entre a corrente de pico e a velocidade de varredura ($R^2 = 0,993$). **(B)** Relação de linearidade entre os logaritmos da corrente de pico e da velocidade de varredura ($R^2 = 0,993$). 66

Figura 24 – Resultados e amperogramas de otimização dos parâmetros instrumentais para determinação de NIM por FIA-AMP: **(A e B)** Potencial aplicado (vs $\text{Ag}|\text{AgCl}_{(s)}, \text{KCl}_{(\text{sat.})}$), **(C e D)** fluxo de eletrólito suporte e **(E e F)** volume da alça de amostragem. Condições: NIM $25 \mu\text{mol L}^{-1}$ e STF pH 7,0 a $0,2 \text{ mol L}^{-1}$ como eletrólito de suporte. 68

Figura 25 – Amperograma FIA **(A)** para curva analítica (crescente e decrescente) de NIM variando as concentrações de 5 (a) a $25 \mu\text{mol L}^{-1}$ e das amostras de água de abastecimento, urina sintética e medicamento, usando 3Ds-eCME/AgNP; **(B)** para estudo de repetibilidade da NIM ($n = 10$) no sensor 3Ds-eCME/AgNP a 5 e $25 \mu\text{mol L}^{-1}$. Gráficos de correlação entre a corrente de pico e a concentração de NIM para a curva analítica **(C)** crescente e **(D)** decrescente. Condições: STF ($0,2 \text{ mol L}^{-1}$, pH 7,0) como eletrólito de suporte, eletrodo de referência feito em laboratório de $\text{Ag}|\text{AgCl}_{(s)}, \text{KCl}_{(\text{sat.})}$, alça de $100 \mu\text{L}$, fluxo de 7 mL min^{-1} e potencial aplicado de $+1,2 \text{ V}$ (vs $\text{Ag}|\text{AgCl}_{(s)}, \text{KCl}_{(\text{sat.})}$). 70

Figura 26 – **(A)** Curva analítica por espectros UV obtidos para NIM, com concentrações variando de 5 a $25 \mu\text{mol L}^{-1}$; **(B)** Ajuste linear da curva, com correlação entre a absorbância e a concentração de NIM. 75

Figura 27 – Cromatogramas obtidos para a curva analítica em triplicata por UPLC-UV para NIM, com concentrações variando de 5 a $25 \mu\text{mol L}^{-1}$ 77

Figura 28 – Curva analítica e ajuste linear da curva, com correlação entre a U.A. de área do cromatograma e a concentração de NIM. 77

Figura 29 – Cromatogramas obtidos para as amostras de **(A)** água de abastecimento, **(B)** urina sintética e **(C)** formulação farmacêutica, puras e fortificadas por UPLC-UV para NIM. 80

Figura 30 – Relação de linearidade entre os logaritmos da corrente de pico e da velocidade de varredura ($R^2 = 0,963$) para o 3Ds-CME. 93

Figura 31 – Relação de linearidade entre os logaritmos da corrente de pico e da velocidade de varredura ($R^2 = 0,967$) para o 3Ds-eCME/AgNP. 94

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Sensores e métodos relatados na literatura para análise eletroquímica de NIM....	32
Tabela 2 – Planejamento de experimentos 3^3 do tipo Box-Behnken com triplicata no ponto central, contendo coeficientes, fatores, níveis e respostas para a sonda redox de ferricianeto de potássio.....	41
Tabela 3 – Condições otimizadas para determinação de NIM por VOQ usando 3Ds-CME. .	54
Tabela 4 – Valores de recuperação obtidos para NIM em formulação farmacêutica, água de abastecimento e urina sintética usando o sensor 3Ds-CME por VOQ (n = 3).....	56
Tabela 5 – Condições otimizadas para determinação de NIM por FIA-AMP usando 3Ds-eCME/AgNP.....	69
Tabela 6 – Valores de recuperação obtidos para NIM em formulação farmacêutica, água de abastecimento e urina sintética usando o sensor 3Ds-eCME/AgNP por FIA-AMP (n = 3). ...	71
Tabela 7 – Comparação do desempenho analítico obtido pelos sensores 3Ds-CME e 3Ds-eNPGE/AgNP para monitorar a NIM.....	73
Tabela 8 – Comparação de desempenho dos sensores 3Ds-CME e 3Ds-eCME/AgNP com outros reportados na literatura na detecção de NIM.....	74
Tabela 9 – Avaliações estatísticas para comparação de valores obtidos de concentração para NIM no medicamento.....	76
Tabela 10 – Avaliações estatísticas para comparação de valores obtidos de concentração para NIM no medicamento.....	78
Tabela 11 – Valores de recuperação obtidos para três níveis de concentração de NIM em formulação farmacêutica, água de abastecimento e urina sintética por UPLC-UV.....	79
Tabela 12 – avaliações estatísticas para comparação de valores obtidos de concentração para NIM nas amostras analisadas.	81
Tabela 13 - Figuras de mérito obtidas para ambos os trabalhos.....	83

Tabela 14 – Valores dos materiais básicos de construção do sensor.....94

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3D	Impressos tridimensionalmente
3Ds-CME/AgNP	Suporte 3D/Eletrodo de material compósito/Nanopartículas de prata – Do inglês “3D support –Composite material electrode/Ag nanoparticles”
3Ds-CME	Suporte 3D/Eletrodo de material compósito – do inglês “3D support/Composite material electrode”.
3Ds-eCM	Suporte 3D/Eletrodo de material compósito eletroquimicamente tratado – do inglês “3D support – electro-treatment Composite material electrode/Ag nanoparticles”
3Ds-eCME/AgNP	Suporte 3D/Eletrodo de material compósito eletroquimicamente tratada/Nanopartículas de prata – do inglês “3D support – electro-treatment Composite material electrode/Ag nanoparticles”
AINE	Anti-inflamatório não esteroide
AMP	Amperometria
ASC	Ácido ascórbico
Au	Ouro
CA	Cronoamperometria
CB	Negro de fumo - do inglês Carbon Black
CB	Negro de fumo - do inglês “Carbon Black”
DDB	Diamante dopado com Boro
DHP	Dihexadecilfosfato
DIC	Diclofenaco
DIP	Dipirona
ECV	Eletrodo de Carbono Vítreo
EIE	Espectroscopia de impedância eletroquímica
Ep	Potencial de pico
EPC	Eletrodo de pasta de carbono
FB	Farmacopéia brasileira
FDM	Modelagem por deposição fundida - do inglês “fused deposition modeling”
FIA	Análise por injeção em fluxo – do inglês “flow injection analysis”
FRU	Frutose
GLI	Glicose

Hg	Mercúrio
HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência - do inglês “High-performance liquid chromatography”
IHF	Insuficiência hepática fulminante
LAC	Lactose
LD	Limite de detecção
LQ	Limite de quantificação
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
MWCNT	Nanotubos de carbono em multicamadas – do inglês “multi-walled carbon nanotubes”
NIM	Nimesulida
NO ²⁻	Nitrito de sódio
NO ³⁻	Nitrato de sódio
PAR	Paracetamol
PEDOT:PSS	Poli (3,4-etilenodioxitiofeno) poliestireno sulfonato
PET	Politereftalato de etileno
PET	Poliétileno tereftalato
PLA	Poliácido láctico
PS	Poliestireno
Pt	Platina
rGO	Oxido de Grafeno Reduzido - do inglês “reduced graphene oxide”
RTC	Resistencia de transferência de carga
STF	Solução de tampão fosfato
U.A.	Unidade Arbitrária
UPLC	Cromatografia líquida de ultra eficiência - do inglês “ultra performance liquid chromatography”)
URIC	Ácido úrico
VC	Voltametria cíclica
VOQ	Voltametria de onda quadrada
VPD	Voltametria de pulso diferencial
VVL	Voltametria de Varredura Linear

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
1.1	Considerações gerais	19
1.2	Eletrodos de baixo custo e descartáveis	20
1.3	Construção de eletrodos impressos 3D usando tintas condutivas	21
1.4	Elaboração e otimização de modificações em sensores eletroquímicos	24
1.4.1	Elaboração do método de modificação	25
1.4.2	Otimização do método de modificação	25
1.4.3	Vantagens e desvantagens da realização de modificações	27
1.5	Nimesulida	27
1.5.1	Características Gerais	28
1.5.2	Contaminantes Emergentes	29
1.5.3	Métodos de análise da Nimesulida	30
1.6	Técnicas eletroanalíticas e sistema de injeção em fluxo	32
2	OBJETIVO.....	35
2.1	Objetivos específicos	35
3	METODOLOGIA EXPERIMENTAL	36
3.1	Instrumentação e células eletroquímicas.....	36
3.2	Reagentes, soluções e amostras.....	37
3.3	Construção do sensor eletroquímico.....	38
3.4	Otimização da composição do sensor, tratamento eletroquímico e eletrodeposição de nanopartículas de prata	39
3.5	Medidas eletroquímicas.....	41
3.6	Métodos de comparação dos resultados	43
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	44
4.1	Composição dos sensores	44
4.2	Comportamento eletroquímico da Nimesulida no 3Ds-CME.....	47
4.3	Aplicação do 3Ds-CME para determinação de Nimesulida por voltametria de onda quadrada	52
4.3.1	Otimização do método	52
4.3.2	Construção da curva analítica e repetibilidade do método	54
4.3.3	Aplicação em amostras reais e interferentes.....	55
4.4	Modificações da superfície	57

4.4.1	Tratamento eletroquímico com solução alcalina (3Ds-eCME)	57
4.4.2	Eletrodeposição de nanopartículas de prata (3Ds-CME/AgNP)	60
4.4.3	Efeito sinérgico das modificações	62
4.5	Comportamento eletroquímico da Nimesulida para o 3Ds-eCME/AgNP.....	64
4.6	Aplicação do sensor 3Ds-eCME/AgNP para a determinação da Nimesulida por FIA-AMP.....	67
4.6.1	Otimização do método	67
4.6.2	Construção da curva analítica e repetibilidade do método	69
4.6.3	Aplicação em amostras reais	70
4.7	Comparação entre métodos utilizados para cada sensor.....	72
4.8	Comparações com as técnicas de espectroscopia UV-Visível e cromatografia líquida de ultra eficiência.....	75
4.8.1	Avaliação da concentração do medicamento por espectroscopia UV-Visível	75
4.8.2	Avaliação das amostras por cromatografia líquida de ultra eficiência	76
5	CONCLUSÃO.....	82
5.1	Perspectivas	84
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	85
	ANEXO 1 – Informações complementares sobre avaliação do regime do transporte de massa e valores dos sensores.....	93
	ANEXO 2 – Produção bibliográfica.....	95

1 INTRODUÇÃO

Eletroquímica é o ramo da química que busca estudar as propriedades elétricas de reações de oxirredução com base na variação de potencial e/ou corrente gerada pela transformação de energia química em energia elétrica e vice-versa (GIRAULT, 2005). Na química analítica, essas reações são empregadas para conduzir análises de diversas espécies, sejam de característica orgânica ou inorgânica, em inúmeras matrizes como: alimentos, água, medicamentos, fluídos biológicos e amostras ambientais (CROW, 2017). Estas são divididas em dois grupos principais, as quantitativas, como controles de qualidade (GONG et al., 2022), e qualitativas como as línguas eletrônicas (WANG; WEI, 2015) ou testes *screening* (AVELINO et al., 2021). Entre as principais vantagens da aplicação das técnicas eletroanalíticas estão a alta sensibilidade, reprodutibilidade e, principalmente, o baixo custo, a portabilidade e a rapidez de respostas, que permitem análises *in situ* (GIRAULT, 2005).

1.1 Considerações gerais

Este tipo de conversão energética é a base do funcionamento de alguns sistemas eletroquímicos, como por exemplo, a pilha, onde ocorre uma reação química espontânea capaz de gerar alterações de energia livre negativa em ambos os eletrodos e a energia elétrica liberada pode ser aproveitada (CROW, 2017). Há também, o processo inverso, chamado de eletrólise, onde a energia é fornecida ao sistema a fim de induzir a ocorrência de uma reação química (CROW, 2017). É com base nesses sistemas que a maioria das análises eletroquímicas acontece, onde um transdutor é utilizado para medir o sinal gerado, nesse caso chamado de eletrodo e, desta forma, ser possível determinar a concentração de analito na interface eletrodo/solução com base em uma relação de proporcionalidade da concentração com o sinal eletroanalítico (WANG, 2006).

Anualmente, são conduzidas pesquisas com o objetivo de desenvolver e melhorar sensores eletroquímicos, visando aprimorar propriedades como sensibilidade, seletividade e eficiência, ao mesmo tempo em que se busca minimizar o tempo e o custo de produção. Esse foco resultou no surgimento de uma área promissora: o desenvolvimento de eletrodos de baixo custo (THIYAGARAJAN et al., 2014).

1.2 Eletrodos de baixo custo e descartáveis

A produção de novos sensores utilizando materiais de baixo custo e/ou reciclados representa hoje uma das principais áreas de pesquisa e desenvolvimento dentro da eletroanalítica (STEFANO et al., 2022b). Além de oferecerem a possibilidade da portabilidade, os sensores descartáveis possuem uma série de outros benefícios, sendo os principais; a sua alta acessibilidade, robustez e a facilidade tanto de produção, quanto preparo e utilização, contornando problemas como os efeitos de envenenamento e passivação dos sensores, uma vez que possam ser descartados e substituídos (THIYAGARAJAN et al., 2014). Outro benefício na produção desses sensores é ser considerado mais sustentável e menos agressivo ao meio ambiente, sendo uma possível solução para a substituição de sensores nocivos a natureza (STEFANO et al., 2022b). Como exemplos de materiais que podem ser utilizados para produção destes sensores temos, os derivados da celulose, como o papel (SOUZA et al., 2023), plásticos biodegradáveis, como o poliácido láctico (PLA – do Inglês “*Polilactic acid*”) (FONTANA-ESCARTÍN et al., 2022), e materiais reciclados como politereftalato de etileno (PET – do inglês “*Polyethylene terephthalate*”) (WANG et al., 2019).

Os eletrodos serigrafados (SPE – do inglês “*screen printed electrodes*”), são sensores produzidos por meio da técnica de serigrafia, que é um processo de impressão onde uma tinta é aplicada sobre uma malha para criar padrões (TALEAT; KHOSHROO; MAZLOUM-ARDAKANI, 2014). Estes sensores representam a principal classe de dispositivos eletroquímicos descartáveis e de baixo custo empregados atualmente na análise das mais diversas espécies (FERRARI; ROWLEY-NEALE; BANKS, 2021). Sua fabricação pode ser realizada em substratos planos, como plástico ou cerâmica contribuindo para uma abordagem de baixo custo e produção em larga escala (TALEAT; KHOSHROO; MAZLOUM-ARDAKANI, 2014). Esse sensor ainda se destaca pela facilidade de personalização, capacidade de integração em dispositivos portáteis e resposta apropriada em experimentos eletroquímicos em aplicações analíticas e sensoriais, conferindo boa sensibilidade, seletividade e estabilidade (FERRARI; ROWLEY-NEALE; BANKS, 2021).

Traçando uma linha do tempo relacionada ao desenvolvimento dos eletrodos descartáveis, é possível citar como um dos primeiros estudos nesse sentido a aplicação de microeletrodos descartáveis produzidos com fio de platina (LAITINEN; KOLTHOFF, 1941). Em seguida, surgiram os eletrodos a base de pasta de carbono, contudo este material ainda possuía um valor relativamente alto, visto que seu principal uso era em reparo de sistemas e circuitos elétricos (ADAMS, 1958). Mantendo o grafite como material, porém mudando o

arranjo a fim de minimizar sua desvantagem, surgiram os sensores fabricados com grafite utilizado em lápis (MAŠEK, 1960). Mais recentemente, os sensores construídos em papel ganharam grande destaque, com cerca de 5245 publicações encontradas nos últimos 10 anos (web of Science, 2012-2022, “paper based electrochemical sensors”), normalmente produzido por pintura em tela, ou máscaras de pintura (SOUZA et al., 2023). Hoje, uma das principais linhas de pesquisa com relato na literatura, que tem apresentado uma crescente de publicações nos anos e com já inúmeros trabalhos reportados, são os sensores impressos tridimensionalmente (3D) (LISBOA et al., 2023), que apresentam ótimos resultados e também baixíssimo custo de produção (OMAR et al., 2021).

1.3 Construção de eletrodos impressos 3D usando tintas condutivas

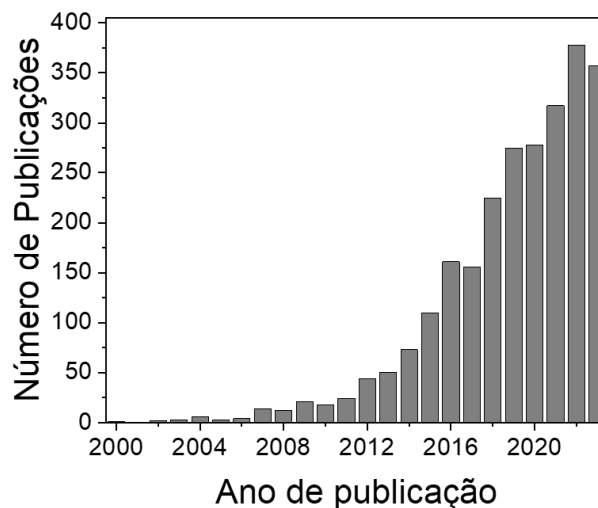
Os eletrodos impressos tridimensionalmente, ou eletrodos 3D, têm recebido cada vez mais atenção na comunidade científica (MARTINS et al., 2021). Dentre suas principais vantagens em relação aos eletrodos convencionais, como o de carbono vítreo (ECV), mercúrio (Hg), platina (Pt) ou ouro (Au), incluem seu baixo custo, a minimização dos efeitos de envenenamento da superfície e a liberdade de modelagem dos sensores (MARTINS et al., 2021). Essa liberdade possibilita uma alta versatilidade para uso em uma variedade de sistemas e células eletroquímicas. Além disso, a exequível miniaturização do sensor permite a redução do volume de solução, diminuindo proporcionalmente a geração de resíduos, o que contribui para a prática da Química Verde. (JAMIESON et al., 2019; MARTINS et al., 2021).

O processo de manufatura aditiva, popularmente conhecida atualmente como “Impressão 3D”, foi proposto inicialmente no início dos 1980 por Hideo Kodama, que propôs a estereolitografia, que consiste na construção de peças tridimensionais a partir de resinas fotopolimerizáveis (KODAMA, 1981). A partir de então, o desenvolvimento da técnica foi protegido por patentes, o que limitou significativamente o acesso à essa tecnologia pela comunidade científica. A revolução do código aberto na impressão 3D, se deu a partir de 2004 com o Projeto RepRap, onde um grupo de engenheiros iniciou uma colaboração internacional para construção de impressoras 3D autorreplicáveis, difundindo assim a técnica (KENTZER et al., 2011).

Dessa forma, o termo “Impresso em 3D” é utilizado para os processos de manufatura aditiva de objetos que são construídos por uma impressora 3D (SALVO et al., 2012). Dentre os diversos tipos de eletrodos 3D relatados na literatura científica podemos destacar: aqueles integralmente confeccionados em material condutivo, como os eletrodos planares (TULLY;

MELONI, 2020); os eletrodos cilíndricos, similares aos comerciais, onde um polímero isolante é empregado na fabricação do corpo do eletrodo – a fim de apenas dar forma e garantir o isolamento do contato elétrico, impedindo que a área eletroativa se altere – e um filamento condutivo para compor a superfície eletroativa do sensor (MARTINS et al., 2021), onde a reação eletroquímica será estudada. Além disso, há também os sensores 3 em 1, onde os eletrodos de trabalho, referência e auxiliar, são impressos simultaneamente em um mesmo corpo, podendo esse ser em formato cilíndrico ou para que sirva como célula eletroquímica (CARDOSO et al., 2020; STEFANO et al., 2022a). A Figura 1 mostra o número de trabalhos publicados por ano na base de dados do Web of Science, que apresenta em seu título ou resumo o termo “3D electrochemical sensors” entre os anos 2000 e 2022.

Figura 1 – Números de publicações envolvendo sensores eletroquímicos impressos 3D segundo a plataforma Web of science.



Fonte: elaborado pelo próprio autor.

O processo de impressão 3D mais comumente utilizado é a modelagem por deposição fundida (FDM – do inglês “*fused deposition modeling*”), que é caracterizada pela extrusão e deposição de um filamento termoplástico, semifundido (AMBROSI; PUMERA, 2016). O material ao ser pressionado contra um bico aquecido, se torna maleável e é depositado camada por camada seguindo um modelo (desenho) pré-definido (MARTINS et al., 2021). Em relação aos métodos mais convencionais, o FDM demonstra desempenho e versatilidade superiores, principalmente pela rapidez e facilidade que o método garante durante a impressão. Tal versatilidade tem promovido novos estudos para a construção de sensores e até mesmo de células por completo, principalmente se tratando de processos em fluxo, onde as células

eletroquímicas devem possuir diferenças significativas das utilizadas para as técnicas que empregam sistemas estacionários (CARNEIRO et al., 2018).

Diferentes materiais condutivos têm sido propostos para o preparo de sensores impressos em 3D. Disponíveis comercialmente, destacam-se os filamentos condutivos a base de PLA e negro de fumo (CB, do inglês “*Carbon Black*”) comercializados pela Proto-pasta[®] e os filamentos que utilizam grafeno como material condutor (Black Magic[®]). Recentemente, o desenvolvimento de filamentos termoplásticos poliméricos condutivos, é um dos principais temas de pesquisa na área, visando reduzir o custo e facilitar a produção em massa (CRUZ et al., 2018; FOSTER et al., 2020; STEFANO et al., 2022a; STEFANO; SILVA; JANEGITZ, 2022). Entretanto, essa abordagem requer alto custo instrumental além gerar um volume de resíduos significativamente altos. Nesse sentido, a utilização de diferentes materiais compósitos, têm sido alternativas promissoras para o desenvolvimento de dispositivos impressos em 3D descartáveis. Um material compósito, é um sistema multifásico, de pelo menos duas substâncias diferentes, com características distintas, que após homogeneização, mantenha alguma característica de ambos os sistemas, sendo o produto final com diferentes propriedades de cada fase inicial (SILVA et al., 2020).

O uso de tintas condutivas já é relatado na literatura há alguns anos, e teve seu início com a função de construir e reparar circuitos elétricos (DONALD A. BOLON; GARY SCHROETER; LUCAS; SIEGFRIED, 1979). A partir da década de 1990, estudos começaram a utilizar a tinta condutiva comercial para o desenvolvimento de sensores eletroquímicos descartáveis (TALLMAN; PETERSEN, 1990). Devido a seu elevado valor, a busca pela produção em laboratório vem crescendo ao longo dos anos, a fim de reduzir esse custo (CAMARGO et al., 2022). A maioria dos sensores são desenvolvidos por serigrafia, de geometria plana, onde a tinta é diretamente imobilizada em papel ou em materiais reciclados como folhas obtidas de garrafas de PET (CAMARGO et al., 2022).

Inúmeras composições têm sido estudadas para a fabricação da tinta condutiva em laboratório, a ideia básica é a formação de uma mistura homogênea que dê ao material compósito característica condutora. São três os componentes principais da tinta, o veículo (matriz polimérica), o material condutor e o solvente, sendo a escolha das razões ideais entre cada componente de extrema importância para a eficiência do sensor (CAMARGO et al., 2022). Para a construção do eletrodo, o material condutor e a base polimérica são dispersos em solvente por um tempo suficiente para completa homogeneização. O tempo de secagem também é essencial, embora o esperado para favorecer a produção em larga escala seja atingir o menor tempo possível de secagem, em casos onde essa ocorra de maneira muito acelerada, existe a

possibilidade de gerar algumas imperfeições, fissuras e depressões na superfície, inviabilizando a reprodutibilidade e em alguns casos até mesmo o uso do sensor (ANDREOTTI et al., 2019).

Na literatura, os principais polímeros empregados são esmalte de unha (ANDREOTTI et al., 2019), bio-polímero de quitosana (CAMARGO et al., 2022), resina epóxi (CANKURTARAN; BERBER KARADAYI; SUNGUR, 2016), poliestireno (PS) (TERZI et al., 2017) e PEDOT:PSS (do inglês – “*Poly (3,4-ethylenedioxythiophene) polystyrene sulfonate*”) (NGUYEN et al., 2019). Entre os materiais condutores empregados, o de maior destaque atualmente é o grafite, muito motivado pelo seu baixo custo e facilidade de ser adquirido (HENRIQUE et al., 2021; SOUZA et al., 2023), embora também seja possível encontrar alguns outros como CB (JOÃO et al., 2022; ŁYSONÍ et al., 2021; ROCHA et al., 2023), óxido de grafeno reduzido (rGO – do inglês “*reduced graphene oxide*”) (CHEN et al., 2018; WONG; SANTOS; FATIBELLO-FILHO, 2017), nanotubos de carbono em multicamadas (MWCNT – do inglês “*multi-walled carbon nanotubes*”) (ALOTHMAN et al., 2010; TURCO et al., 2021) e também algumas partículas metálicas ou de óxidos metálicos (BALASUBRAMANIAN et al., 2018; BUKKITGAR et al., 2016; KUMAR et al., 2022). Já entre os solventes, os orgânicos – como cetonas e ésteres – possuem alta volatilidade, que diminui substancialmente o tempo de secagem, favorecendo a produção do sensor. Já os solventes aquosos por possuírem baixa toxicidade, são prioridade em produções recicláveis, contudo, tintas condutoras com solventes a base de água apresentam desempenho inferior quando comparado com solventes orgânicos (INKS, 1996).

Após a elaboração do suporte, os sensores 3D demandam a utilização de equipamentos específicos, como canetas 3D e filamentos condutivos, para a conclusão de sua montagem. Este estudo propõe um modelo de construção inovador, no qual apenas o suporte é imprescindível ser impresso, enquanto o material responsável pela região condutiva pode ser prontamente produzido e imobilizado em laboratório. Dessa maneira, ao empregar materiais de fácil obtenção e baixo custo, o processo de fabricação é simplificado, reduzindo a dependência de equipamentos especializados.

1.4 Elaboração e otimização de modificações em sensores eletroquímicos

Alguns sensores de baixo custo apresentam a grande vantagem de serem facilmente modificados por processos capazes de alterar sua superfície de resposta de forma rápida e muitas vezes barata que pode ser essencial para aprimorar a sensibilidade, seletividade e eficiência desses dispositivos (KARTHIK et al., 2022). Essas modificações possibilitam que o

sensor revele características de diferentes materiais, mesmo que não sejam sua composição predominante. Esse avanço está intimamente ligado à produção de biossensores, pois a utilização de enzimas fixadas à superfície eletroativa é uma estratégia comum para conferir seletividade e sensibilidade a determinadas moléculas-alvo. Essa abordagem permite que o sensor seja capaz de detectar e responder a moléculas que anteriormente não demonstravam atividade neste dispositivo (HAMMOND et al., 2016).

1.4.1 Elaboração do método de modificação

Os eletrodos de pasta de carbono (EPC), apresentado em 1958, foi um dos primeiros sensores criados com o intuito de se obter uma superfície completamente renovável, o que facilitava seu reaproveitamento após sua modificação (ADAMS, 1958). Embora seus resultados ainda não tivessem se mostrados tão bem sucedidos, abriu portas para o seu aprimoramento e aplicação, e logo alguns anos depois, em 1965 (SCHULTZ; KUWANA, 1965), os EPCs já eram modificados eletroquimicamente, e passavam a representar o principal tipo de eletrodo de trabalho utilizado em análises eletroquímicas (VYTRĀS; SVANCARA; METELKA, 2009).

Existem diversas formas de se realizar uma modificação no sensor, como por exemplo, o tratamento eletroquímico, onde ocorre a aplicação de um potencial controlado em um eletrólito específico, podendo ainda ser chamado de tratamento alcalino (SANTOS OLIVEIRA et al., 2023) ou ácido (MARTINS et al., 2023). Ainda é possível realizar a incorporação de materiais via *drop casting*, onde uma dispersão em solvente de algum material escolhido, que possui composição e concentração conhecida, é depositada sobre a superfície do sensor na forma de uma gota de volume definido, muitas vezes em escalas de microlitros. Outro método de modificação é realizar a eletrodeposição, onde é possível adsorver um material ao sensor pela aplicação de potencial, seja na forma de um ciclo ou aplicação constante (KARTHIK et al., 2022). Ambos os métodos podem ser aplicados em nanomateriais (ZAPOROTSKOVA et al., 2016), enzimas (AZIZAN et al., 2023), nanopartículas de metais (CHEN; LU, 2009), polímeros de impressão molecular (MIP – do inglês “*Molecularly imprinted Polymer*”) (AFSHARARA et al., 2023), entre outros. Contudo, devido ao grande número de variáveis presentes em uma modificação, esta deve ser meticulosamente avaliada e aperfeiçoada a fim de garantir sua máxima eficiência.

1.4.2 Otimização do método de modificação

No processo de modificação de um sensor, é crucial avaliar diversos parâmetros que possam influenciar no resultado final, para dessa forma, poder identificar os parâmetros mais impactantes e obter uma resposta aprimorada (AZIZAN et al., 2023). Diferentes métodos de avaliação podem ser empregados, a calibração uni-variada é uma abordagem comum, na qual um parâmetro é selecionado aleatoriamente, e vários valores possíveis são testados, normalmente em uma faixa pré-estabelecida, e aquele que resulta na melhor resposta é mantido. Esse processo é repetido para outros parâmetros até que todos atinjam seu valor ideal (SANDHYARANI, 2019). No entanto, esse modelo possui a desvantagem de não avaliar interações entre variáveis independentes, onde para superar essa limitação, é necessário recorrer a um método de calibração multivariada, como um planejamento de experimento (ESMAELIAN; NABIZADEH CHIANEH; ASGHARI, 2019).

O planejamento de experimentos é uma área da investigação científica que busca proporcionar uma estrutura sistemática para explorar e compreender as relações existentes entre variáveis independentes e a resposta de interesse (LAZIC, 2004). É muito utilizada para otimizar a coleta de dados e inferir conclusões, permitindo uma análise eficiente de múltiplos fatores simultaneamente, considerando não só seus resultados individuais, como também as possíveis relações entre eles (LAZIC, 2004). Dentre os principais modelos conhecidos, é possível destacar aqueles que utilizam matrizes estrategicamente projetadas para oferecer superfícies de resposta extremamente eficientes e de fácil avaliação (ESMAELIAN; NABIZADEH CHIANEH; ASGHARI, 2019), como os modelos de planejamento composto central 2^2 (CCD – Do inglês “*Central Composite Design*”) (ESMAELIAN; NABIZADEH CHIANEH; ASGHARI, 2019) ou o planejamento 3^3 Box-Behnken (OLIVEIRA et al., 2023), que utilizam recursos experimentais para explorar a interação entre variáveis.

O modelo de planejamento fatorial 3^3 Box-Behnken, possui como característica fundamental a análise de 3 diferentes variáveis independentes – normalmente chamadas de X_1 , X_2 e X_3 , cada uma a 3 diferentes níveis lineares – -1, 0 e 1 (TEKINDAL et al., 2012). Dessa forma, inicialmente este modelo apresenta a necessidade da realização de 27 medidas diferentes, usando combinações específicas dos níveis das variáveis. Contudo, hoje existem alguns modelos simplificados que conseguem reduzir o número de experimentos, podendo chegar em valores como 15 medidas, sem perda significativa de resolução ou confiabilidade dos resultados (RANADE; THIAGARAJAN, 2017). Dessa forma, esta metodologia não apenas reduz significativamente o número de experimentos necessários, mas também permite uma análise estatística robusta, muitas vezes utilizando análise de variância (ANOVA), para identificar e interpretar os principais efeitos e interações (RANADE; THIAGARAJAN, 2017).

1.4.3 Vantagens e desvantagens da realização de modificações

A aplicação de modificações apresenta como sua principal vantagem o aprimoramento da seletividade e sensibilidade do sensor (AZIZAN et al., 2023). Essa otimização não apenas amplia a capacidade de detecção para uma variedade mais extensa de compostos, mas também reduz de maneira significativa as interferências provenientes de espécies indesejadas. Tal aprimoramento contribui de maneira substancial para a obtenção de resultados mais precisos e confiáveis (AZIZAN et al., 2023).

Certas modificações demonstram a habilidade de melhorar não apenas a estabilidade dos sensores, mas também de reduzir o tempo de resposta nas análises (KANOUN et al., 2021). Em alguns cenários, essas modificações são até capazes de mitigar a degradação gradual do sensor ao longo do tempo, assegurando uma operação mais duradoura e consistente, além de garantir seletividade do sensor a alguma molécula. Essa estabilidade aprimorada desempenha um papel crucial, especialmente em aplicações de monitoramento contínuo, onde a manutenção do desempenho é fundamental (TURCO et al., 2021)

No entanto, vale ressaltar que a aplicação de modificações em sensores eletroquímicos também apresenta algumas desvantagens. A complexidade na síntese e na incorporação de materiais modificadores pode aumentar os custos de produção dos sensores, tornando-os menos acessíveis em certos contextos (AZIZAN et al., 2023). Além disso, a seleção inadequada de materiais ou processos de modificação pode resultar em efeitos colaterais indesejados, como a diminuição da resposta do sensor ou a introdução de novas fontes de interferência (KANOUN et al., 2021). Portanto, é essencial abordar essas questões para garantir que as modificações contribuam efetivamente para o aprimoramento das capacidades analíticas dos sensores eletroquímicos.

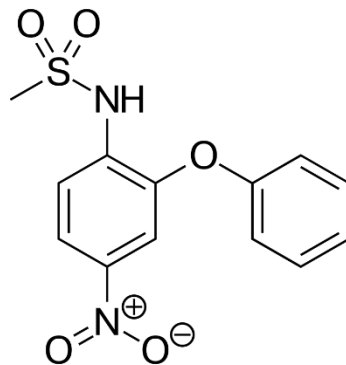
1.5 Nimesulida

A Nimesulida (NIM), *N*-(4-nitro-2-phenoxyphenyl) methanesulfonamide, (C₁₃H₁₂N₂O₅S), apresentada na Figura 2, é um medicamento anti-inflamatório não-esteróide (AINE) do grupo das sulfonilidas que possui ação analgésica e antitérmica (SOUSA; NETO; PARTATA, 2016), ela é utilizada para controlar dores agudas no tratamento de doenças como a osteoartrite, que age pela inibição de enzimas da *ciclooxigenase*, agente principal da produção de substâncias envolvidas na inflamação (MALODE; NANDIBEWOR, 2013).

1.5.1 Características Gerais

A principal via de excreção deste medicamento no corpo humano é a via urinária (aproximadamente de 50 a 60%), sendo que até 3% pode se manter na forma não modificada, enquanto que nas fezes esse valor pode chegar a quase 9% da dose administrada (MALODE; NANDIBEWOOR, 2013). A dose máxima de NIM recomendada é de quatro comprimidos diários, cada um contendo 100 mg, totalizando 400 mg e por um período máximo de cinco dias consecutivos (EUROFARMA, 2016). Portanto, considerando um adulto que faça uso do medicamento nessa dosagem, aproximadamente 12 mg são excretados inalterados na urina (RAINSFORD, 2005). Se uma pessoa elimina de 1,5 a 2,5 litros de urina por dia, variando de acordo com a ingestão de líquidos, a concentração na urina pode atingir cerca de $20 \mu\text{mol L}^{-1}$. Essa concentração também pode variar com base no intervalo de tempo entre o uso do medicamento e a excreção da urina (RAINSFORD, 2005).

Figura 2 – Representação estrutural da molécula da NIM.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

A NIM se destaca pelo baixo custo associado a rápida resposta de atuação, porém, pode causar alguns efeitos colaterais severos, principalmente quando utilizada em doses elevadas, podendo ser intensificado pelo uso incorreto, gerando danos severos ao fígado e aos rins (KWON et al., 2019), além de ser capaz de atacar o revestimento protetor do estômago, acarretando em úlceras que podem levar a desenvolvimento de câncer de estômago. A possibilidade destes efeitos é o fator responsável para que o medicamento seja proibido em diversos países como Reino Unido e Alemanha, onde nunca foi comercializado, ou Canadá, Estados Unidos, Japão e outros países onde foi retirado de circulação (KWON et al., 2019;

SOUSA; NETO; PARTATA, 2016). No Brasil, a NIM é um medicamento controlado, comercializado sob prescrição médica (SOUSA; NETO; PARTATA, 2016).

Dentre os possíveis problemas anteriormente citados, o uso incorreto da NIM também é capaz de gerar hepatotoxicidade, insuficiência hepática fulminante (IHF) incurável, requerendo transplante de fígado do paciente (ŁYSONÍ et al., 2021), e a toxicidade renal, que aumenta a chance de desenvolvimento de inflamações e doenças comuns do órgão (SOUSA; NETO; PARTATA, 2016). Graças à possibilidade de desenvolvimento destas doenças, a presença da NIM no sistema hídrico ganha destaque como um preocupante contaminante emergente (CE) (KRAMER et al., 2015). A sua excreção renal, e também de seus produtos metabolizados, contribuem para a introdução desse fármaco no meio ambiente aquático, levantando preocupações sobre os potenciais efeitos adversos nos ecossistemas e na saúde humana (KRAMER et al., 2015). Este fenômeno ressalta a importância de investigar e monitorar sua presença como parte integrante da complexa questão dos contaminantes emergentes e seus impactos na sustentabilidade ambiental e na saúde global.

1.5.2 Contaminantes Emergentes

Os contaminantes emergentes (CE) são quaisquer substâncias químicas que podem ser encontradas em matrizes ambientais e/ou biológicas (NOGUERA-OVIEDO; AGA, 2016). Essas normalmente estão presentes em concentrações muito baixas, por volta de microgramas por litro, motivo pelo qual suas pesquisas ainda são muito recentes, tendo se iniciado apenas nos últimos 30 anos, uma vez que necessitam de técnicas sensíveis e robustas de análise e não são monitoradas ou regidas por nenhuma legislação (NOGUERA-OVIEDO; AGA, 2016; TAHERAN et al., 2018). Dentre os principais exemplos, é possível citar resíduos de fármacos, tanto humano quanto veterinário, agroquímicos e hormônios (TAHERAN et al., 2018). Outro motivo agravante na sua distribuição está atrelado ao crescimento populacional descontrolado, capaz de gerar aumento de atividades industriais e agrícolas, além da falta de planejamento, que aumenta a demanda de medicamentos e geração de resíduos (DURIGAN; VAZ; PERALTA-ZAMORA, 2012).

Os anti-inflamatórios despontam como a principal classe de fármacos presentes em nosso cotidiano, sendo empregados para combater processos inflamatórios e aliviar sintomas frequentes, tais como febre, cefaleia e edemas (TYUMINA et al., 2020). Entre os exemplos mais notórios comercializados, destacam-se o ibuprofeno, o paracetamol e a NIM. Diversos fatores corroboram para a liberação inadvertida de fármacos nas vias aquáticas, indo desde a

utilização inadequada até o descarte inadequado dos mesmos (KRAMER et al., 2015). Em virtude da presença de grupos especialmente resistentes, alguns CE puderam ser encontrados mesmo em regiões até então consideradas isentas da influência e dos impactos humanos, como por exemplo o mar circundante à península antártica (GONZÁLEZ-ALONSO et al., 2017).

O grande problema da presença dessas espécies químicas é o fato de não serem facilmente removidas de efluentes em processos de tratamento comumente aplicados, sejam os processos químicos, físicos ou biológicos (NOGUERA-OVIEDO; AGA, 2016). Assim, mesmo após o tratamento, sua não degradação permite que atinjam o abastecimento humano ou agrícola, podendo dessa forma gerar um potencial risco à saúde, seja por consumo direto ou indireto, como por exemplo no caso de contaminação de subprodutos como o leite ou a carne (SOUZA; SOUZA, 2017). Como exemplo de possíveis danos à saúde, é possível citar mudanças de comportamento dos sistemas endócrino e reprodutivo, além de neoplasias, distúrbios metabólicos, insuficiência renal ou resistência de bactérias (KRAMER et al., 2015; SOUZA; SOUZA, 2017). No caso da NIM, ainda é possível ressaltar os problemas diretamente ligados a ela, citados anteriormente, que dessa forma, tornam essencial o desenvolvimento de técnicas cada vez mais sensíveis e sofisticadas a fim de controlar e avaliar a presença da mesma.

1.5.3 Métodos de análise da Nimesulida

Devido ao alto risco no desenvolvimento de doenças, a determinação da NIM em amostras de formulação farmacêutica ou de interesse clínico, é de grande importância, principalmente para garantir a qualidade do medicamento comercializado, evitando assim, problemas de saúde, além da importância da investigação de sua presença em água e outros efluentes. Na literatura, é possível encontrar alguns métodos desenvolvidos para a determinação de NIM, tais como: espectrofotometria (HEMMATEENEJAD; JAVIDNIA; SAEIDI-BOROUJENI, 2008), cromatografia gasosa (MALTESE; MAUGERI; BUCOLO, 2004), eletroforese capilar de zona (DOGRUKOL-AK; TUNCEL; ABOUL-ENEIN, 2001) e cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC – do inglês “*High-performance liquid chromatography*”) (TZANAVARAS; THEMELIS, 2007). Embora sejam muito utilizadas, tais técnicas instrumentais apresentam desvantagens em relação aos métodos eletroquímicos e podem ser substituídas por técnicas voltamétricas e amperométricas, destacando a sensibilidade e o custo da própria análise (MOSCOSO; ÁLVAREZ-LUEJE; SQUELLA, 2020).

As análises da NIM por técnicas eletroanalíticas são relativamente recentes, tendo seu início no fim da década de 1990 com o uso da polarografia com pulso diferencial, que buscou

determinar concentrações do composto em formulações farmacêuticas (ÁLVAREZ-LUEJE et al., 1997). Atualmente, existem diversos relatos na literatura acerca da quantificação da NIM por outros métodos eletroquímicos, nos mais diversos sensores, células e sistemas de análise, além de muitos relatos de modificações realizadas na superfície dos sensores para facilitar o processo de oxidação acarretando melhores resultados (ZHANG et al., 2010). Além das formulações farmacêuticas, também é possível encontrar relatos da determinação em outras matrizes, sendo algumas de interesse clínico, como amostras de urina real (SHETTI et al., 2020b) e sintética (SANTOS et al., 2022).

Os estudos de Ağin e Serdaroglu (2016) utilizaram um EPC modificado com MWCNT por voltametria de pulso diferencial (VPD) para análise de formulações farmacêuticas, atingindo um LD de $1,1 \times 10^{-3} \mu\text{mol L}^{-1}$ (AĞIN; SERDAROĞLU, 2016). Deroco e colaboradores (2018), utilizando um ECV modificado com Carbon Black (CB) modificado com dihexadecilfosfato (DHP) para análise de urina e água por voltametria de onda quadrada (VOQ) atingiu LD de $1,6 \times 10^{-2} \mu\text{mol L}^{-1}$ (DEROCO; ROCHA-FILHO; FATIBELLO-FILHO, 2018). Lima e colaboradores (2013), utilizando um eletrodo de Diamante Dopado com Boro (DDB) associado a amperometria (AMP) em sistema de análise por injeção em fluxo (FIA – do inglês “*flow injection analysis*”), atingiram um LD de $8,1 \times 10^{-2} \mu\text{mol L}^{-1}$ para formulações farmacêuticas (LIMA et al., 2013). Já o trabalho de Moscoso e colaboradores (2020) e Zhang e colaboradores (2010), utilizaram ECV modificado com MWCNT para análise de NIM em formulações farmacêuticas por voltametria de varredura linear (VVL) atingindo limites de detecção (LD) de $1,6 \times 10^{-3} \mu\text{mol L}^{-1}$ e $1,6 \times 10^{-1} \mu\text{mol L}^{-1}$, respectivamente (MOSCOSO; ÁLVAREZ-LUEJE; SQUELLA, 2020; ZHANG et al., 2010). Já Alvarez-Lueje e colaboradores (1997), um dos primeiros que relataram a análise deste fármaco, utilizaram a polarografia de pulso diferencial, com um eletrodo de gota de mercúrio para a análise em formulações farmacêuticas, sendo capaz de atingir um LD de $2,5 \mu\text{mol L}^{-1}$ (ÁLVAREZ-LUEJE et al., 1997). Os dados citados se encontram dispostos na Tabela 1.

Tabela 1 – Sensores e métodos relatados na literatura para análise eletroquímica de NIM.

Autor	Ano	Eletrodo de trabalho	Técnica	Meio eletrolítico	Amostras
Deroco e colaboradores	2018	CB–DHP/GC	VOQ	STF; 0,2 mol L ⁻¹ ; pH 7,0	Urina, água de abastecimento e de lago
Ağın e Serdaroğlu	2016	EPC/MWCNT	VPD	STF; 0,1 mol L ⁻¹ ; pH 5,0	Formulação farmacêutica e soro humano
Lima e colaboradores	2013	DDB	FIA-AMP	STF; 0,1 mol L ⁻¹ ; pH 7,0	Formulação farmacêutica
Moscoso e colaboradores	2020	ECV/MWCNT	VVL	BR; 0,1 mol L ⁻¹ ; pH 7,0	Formulação farmacêutica
Alvarez e colaboradores	1997	EG/Hg	PPD	BR; 0,1 mol L ⁻¹ ; pH 7,0	Formulação farmacêutica

STF: Solução de tampão fosfato; **BR**: Solução de tampão BR.

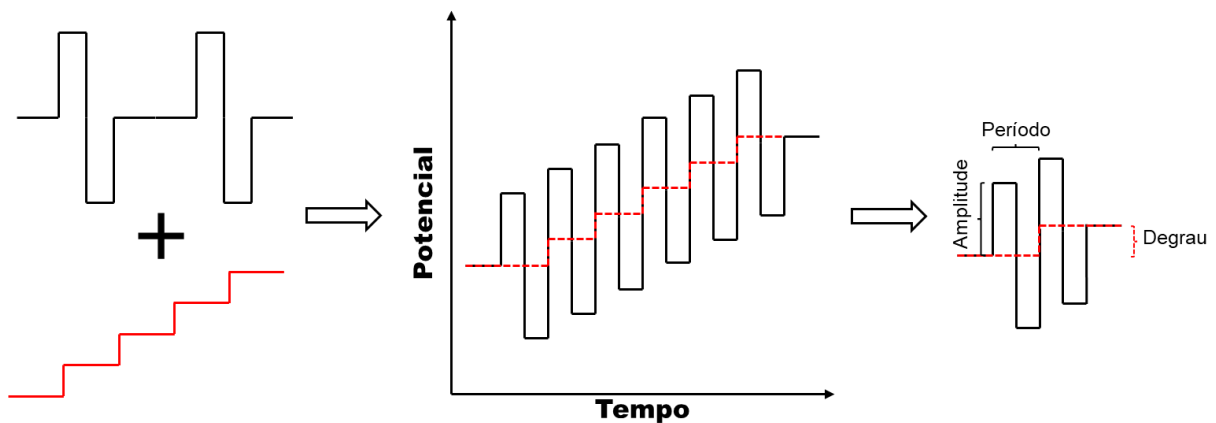
Fonte: Elaborado pelo autor.

1.6 Técnicas eletroanalíticas e sistema de injeção em fluxo

A utilização de técnicas voltamétricas tem sido cada vez mais importante para a análise de fármacos e substâncias que apresentam resposta eletroquímica. Dentre as principais técnicas, as de pulso tem como princípio a medida de corrente elétrica após a aplicação de um pulso de potencial por um determinado tempo, com o intuito de reduzir o efeito da corrente capacitiva sem grandes perdas da corrente faradaica (SOUZA; MACHADO; AVACA, 2003).

A VOQ é uma técnica de pulso que vem ganhando grande atenção da comunidade científica nos últimos anos. Esta técnica consiste na aplicação de um pulso direto de potencial, com amplitude definida, seguido de um segundo pulso inverso e de mesmo módulo. Diversos pulsos são aplicados de acordo com uma frequência bem definida onde o potencial inicial é variado de acordo com o desejado, como apresentado na representação esquemática da Figura 3.

Figura 3 – Demonstração esquemática da aplicação de potencial pelo tempo na técnica de VOQ.



Fonte: adaptado de SOUZA; MACHADO; AVACA, 2003.

Os parâmetros instrumentais desta técnica são a amplitude, degrau de potencial e frequência, onde a velocidade de varredura é fruto do produto direto do degrau de potencial com a frequência. Dentre as grandes vantagens desta técnica é necessário ressaltar que a corrente é amostrada duas vezes em cada ciclo, graças a aplicação dos pulsos direto e inverso, onde dessa forma, no caso de reações reversíveis ou semi-reversíveis, o pulso inverso é capaz de gerar um aumento significativo do sinal analítico gerado, podendo atingir limites de detecção extremamente baixos. Além disso, esta técnica é uma das técnicas voltamétricas que apresenta maior rapidez e sensibilidade entre todas (SOUZA et al., 2004; SOUZA; MACHADO; AVACA, 2003).

A característica principal da VOQ é fruto de seu desenvolvimento se basear em modelos matemáticos de diagnósticos de processos redox. Assim, essa técnica é capaz de levar em consideração espécies adsorvidas ao sensor (SOUZA; MACHADO; AVACA, 2003). Outro ponto muito importante da técnica é na sua implementação em análises de compostos orgânicos,

uma vez que nesses casos, os processos de adsorção podem provocar efeitos de resposta complexos e até desconhecidos. Variáveis como concentração, produto formado, potencial aplicado, natureza e concentração do eletrólito, e outros casos, são capazes de alterar os efeitos observados, seja acentuando, minimizando ou até mesmo gerando perda completa de sinal, aparecimento de ruídos ou envenenamento da superfície do sensor (SOUZA et al., 2004).

Já o FIA com detecção amperométrica (FIA-AMP) (FARIA et al., 2019; LISBOA et al., 2023), é uma técnica que implica na injeção de uma determinada quantidade de padrão ou amostra em um sistema em fluxo contínuo, o qual será responsável por carrear o material até a superfície do eletrodo de trabalho em uma célula eletroquímica, esse modelo de configuração de célula é chamado de “wall-jet”. Dentre as vantagens observadas nessa associação, destaca-se a instrumentação versátil e de fácil manuseio, elevada frequência analítica, possibilidade de automatização e também sistema fechado, com constante renovação do eletrólito suporte e baixo tempo de contato entre o sensor e a amostra, evitando contaminações na sua superfície (SANTOS et al., 2011).

O sistema é basicamente composto por um reservatório de eletrólito, uma bomba peristáltica, tubos ou mangueiras e um injetor. As condições para que uma análise seja eficiente, é que o caminho analítico e a velocidade do fluxo se mantenham constantes ao longo de toda a análise (SANTOS et al., 2011). Na AMP, ocorre a aplicação de um potencial constante ao longo do tempo, onde a corrente é monitorada e avaliada por toda a análise, como grande vantagem desta técnica, é possível citar a minimização da influência efetiva realizada pela corrente capacitiva quando comparada às técnicas que usam aplicação linear de potencial (MIRANDA et al., 2002; OLIVEIRA et al., 2014).

2 OBJETIVO

Construção de eletrodos descartáveis e de baixo custo usando material compósito e suportes impressos 3D para o desenvolvimento de métodos eletroquímicos usando a voltametria de onda quadrada e a amperometria para quantificação de nimesulida em amostras de interesse farmacêutico, ambiental e clínico.

2.1 Objetivos específicos

- a) construir suportes impressos tridimensionalmente para eletrodos;
- b) estudar a composição do material compósito mediante variação na proporção entre material condutivo (grafite), veículo (esmalte de unha) e solvente;
- c) avaliar e otimizar um tratamento do sensor por esfoliação eletroquímica;
- d) avaliar e otimizar a modificação por eletrodeposição do sensor eletroquímico com nanopartículas de prata;
- e) avaliar a resposta do sensor ao ser usada a esfoliação eletroquímica e a modificação com nanopartículas de prata simultaneamente;
- f) caracterizar a morfologia e o comportamento eletroquímico dos eletrodos impressos através da espectroscopia Raman, microscopia eletrônica de varredura (MEV), espectroscopia de impedância eletroquímica, e voltametria cíclica;
- g) estudar o transporte de massa, efeito do pH, bem como otimizar as condições instrumentais para determinação de NIM por VOQ e por FIA-AMP;
- h) aplicar o sensor desenvolvido na determinação da NIM em amostras de fármacos e de interesse ambiental e clínico;
- i) comparar os resultados obtidos usando o eletrodo impresso em 3D com a cromatografia líquida de alta eficiência.

3 METODOLOGIA EXPERIMENTAL

A metodologia experimental deste trabalho será apresentada a seguir. Esta envolveu a seleção de materiais, testes preliminares em condições controladas, calibração com soluções padrão de nimesulida, estudos de interferência e especificidade, e avaliação do desempenho em amostras reais.

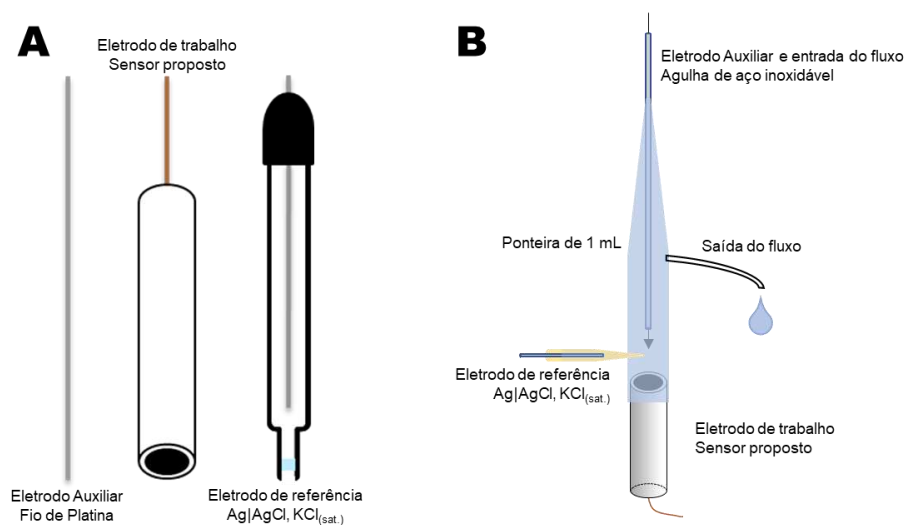
3.1 Instrumentação e células eletroquímicas

As medidas eletroquímicas, como voltametria cíclica (VC), VOQ, espectroscopia de impedância eletroquímica (EIE), AMP e cronoamperometria (CA) foram realizadas utilizando um potenciostato/galvanostato (Metrohm Autolab B.V., modelo PGSTAT-128N) interfaceado a um computador pelo software Nova, versão 2.1.6 (Metrohm Autolab BV, Utrecht, Países Baixos).

As análises realizadas em sistemas estacionários, como VOQ e VC, empregaram um béquer de 5 mL como célula eletroquímica em um sistema composto por três eletrodos. O sensor proposto (eletrodo de trabalho) foi combinado a um eletrodo de $\text{Ag}|\text{AgCl}_{(s.)}, \text{KCl}_{(sat.)}$, como eletrodo de referência e um fio de platina, como eletrodo auxiliar, como apresentado na Figura 4A. Para as análises por FIA-AMP, o eletrodo de referência utilizado também foi um eletrodo de $\text{Ag}|\text{AgCl}_{(s.)}, \text{KCl}_{(sat.)}$, porém este foi produzido no laboratório, utilizando um fio de Ag com AgCl depositado em sua superfície e imerso em uma solução de KCl saturada no interior de uma ponteira de 100 μL (PEDROTTI; ANGNES; GUTZ, 1996), além disso uma agulha de aço inoxidável foi usada como eletrodo auxiliar.

Todos os eletrodos foram dispostos em uma célula eletroquímica feita em laboratório utilizando uma ponteira de 1 mL cortada, cujas dimensões são 6 mm de diâmetro interno, 35 mm de altura e aproximadamente 450 μL de volume interno. O sistema de entrada de amostra na célula segue o modelo “wall-jet” onde a entrada do fluxo na célula se encontra diretamente na superfície do eletrodo de trabalho, de acordo com o esquema apresentado na Figura 4B. Para gerar o fluxo foi utilizado uma bomba peristáltica (ISMATEC, Alemanha) e tubos capilares de polietileno, com diâmetro de 1 mm, além de uma válvula injetora manual e seringas para injeção e preenchimento do tubo de amostragem, respectivamente. Já para o ajuste dos valores de pH foi utilizado um pHmetro DM22 (Digimed, São Paulo, Brasil).

Figura 4 – Representação esquemática da célula para (A) VOQ e (B) FIA-AMP feita em laboratório.



Fonte: elaborado pelo próprio autor.

3.2 Reagentes, soluções e amostras

O padrão de NIM foi obtido da Sigma-Aldrich (St. Louis, EUA) e as soluções estoque foram todas preparadas em solução de acetonitrila (99,9% v/v), logo antes da realização dos experimentos. Os padrões diluídos foram todos preparados apenas em solução de tampão fosfato (STF) ($0,2 \text{ mol L}^{-1}$, a pH 7,0). STF a $0,2 \text{ mol L}^{-1}$ de concentração foi preparado com quantidades equimolares dos sais fosfato de sódio monobásico e dibásico, ambos obtidos da Vetec Química Fina Ltda (Rio de Janeiro, Brasil). Para o estudo de interferentes, soluções padrão de frutose (FRU), glicose (GLI), lactose (LAC), nitrato de sódio (NO_3^-), nitrito de sódio (NO_2^-), obtidas da Vetec Química Fina Ltda (Rio de Janeiro, Brasil), e ácido ascórbico (ASC), ácido úrico (URIC), diclofenaco potássico (DIC), dipirona sódica (DIP) e paracetamol (PAR) da Sigma-Aldrich (St. Louis, EUA), foram preparados na concentração de 5 mmol L^{-1} também em STF. Todos os reagentes utilizados eram de pureza analítica e não requereram nenhuma outra etapa preparo e/ou purificação. As soluções aquosas, ao longo do procedimento, foram todas preparadas utilizando água deionizada obtida por um sistema de purificação Milli-Q (Millipore, Burlington, EUA), cuja condutividade máxima era de $0,055 \mu\text{S cm}^{-1}$.

As amostras de formulação farmacêutica foram adquiridas na farmácia local (cidade de Juiz de Fora, Brasil) com um valor de referência de 100 mg de NIM por comprimido. A solução estoque foi preparada com 10,0 mg do comprimido, previamente pulverizados com o auxílio de almofariz e pistilo, que foram posteriormente pesados e diluídos em um balão volumétrico

de 10,00 mL. A amostra de água de abastecimento foi recolhida nas instalações do laboratório, já a amostra de urina sintética foi preparada de acordo com relatado por Laube e colaboradores (LAUBE; MOHR; HESSE, 2001), com concentrações de 1,1 g L⁻¹ de cloreto de cálcio (CaCl₂·2H₂O), 2,9 g L⁻¹ de cloreto de sódio (NaCl), 2,2 g L⁻¹ de sulfato de sódio (Na₂SO₄), 1,4 g L⁻¹ de dihidrogenofostato de potássio (KH₂PO₄), 1,6 g L⁻¹ de cloreto de potássio (KCl), 1,0 g L⁻¹ de cloreto de amônio (NH₄Cl) e 25 g L⁻¹ de ureia, com o valor final de pH ajustado para 6,0. Todas as amostras foram diluídas 50 vezes em STF (0,2 mol L⁻¹, pH 7,0) num balão volumétrico de 5,00 mL e foram preparadas imediatamente antes das análises. Além disso, as amostras foram intencionalmente fortificadas a três níveis de concentração diferentes. Nas análises por VOQ os níveis de fortificação foram 10,0, 20,0, e 30,0 μmol L⁻¹ para amostras de formulação farmacêutica e 15,0, 25,0, e 35,0 μmol L⁻¹ para as demais amostras. Já nas análises por FIA-AMP, os níveis de fortificação foram 5,0, 10,0, e 15,0 μmol L⁻¹ para amostras de formulação farmacêutica e 10,0, 15,0, 20,0 μmol L⁻¹ para as demais amostras.

O pó de grafite (98% em massa) foi obtido da Synth (São Paulo, Brasil), acetona (99,5% v/v) foi obtido da Vetec Química Fina Ltda (Rio de Janeiro, Brasil). Os esmaltes de unha foram adquiridos no mercado local na cidade de Juiz de Fora (Risqué, Brasil), cujo componente responsável pela polimerização é uma mistura de resina epóxi e tosilamida, podendo também conter acetato de butila, acetato de etila, nitrocelulose, álcool isopropílico, álcool de diacetona, sílica-dimetil-silato, álcool e ácido málico

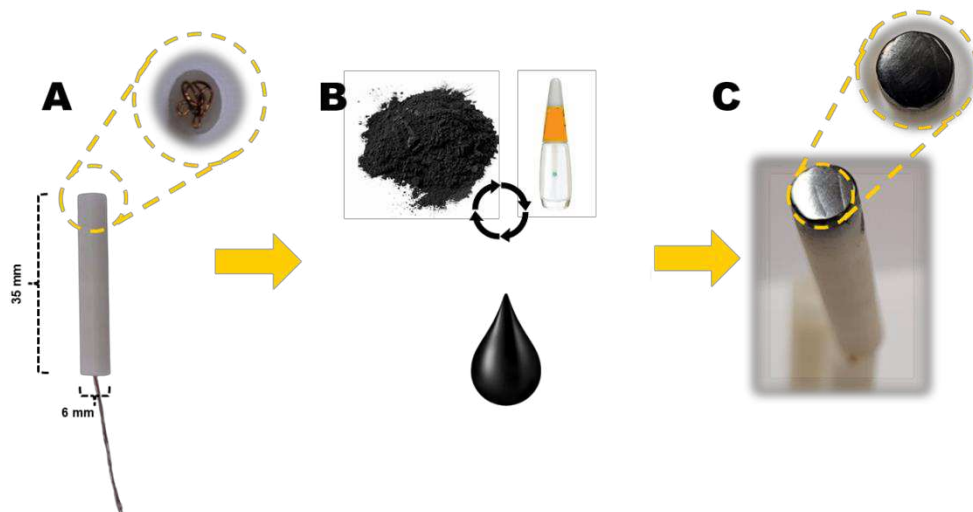
3.3 Construção do sensor eletroquímico

Para o preparo dos arquivos de impressão, inicialmente os suportes 3D foram modelados, com o auxílio do software gratuito e online Tinkercad Autodesk (disponível em <https://www.tinkercad.com/dashboard>), no formato de um cilindro oco, de dimensões de 6 mm de diâmetro e 35 mm de altura. Uma abertura cilíndrica concêntrica de 4 mm de diâmetro e 3 mm de profundidade em uma das extremidades foi usada para introdução do material compósito, com contato elétrico estabelecido por um fio de cobre inserido em uma abertura de forma cilíndrica também concêntrica de 0,5 mm de raio. Já o software Simplify3D, versão 4.1.2, foi utilizado para transformar o modelo em um ficheiro de camadas, possibilitando a impressão por uma impressora GTMax3D CORE A2V2, com filamento isolante de ABS premium (GTmax3D, Americanas, SP).

O material compósito feito em laboratório foi preparado a partir da mistura por agitação magnética do pó de grafite com o esmalte de unha (matriz polimérica). Diferentes proporções

entre o grafite e a matriz polimérica foram avaliadas nos intervalos de 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, e 3:1 (m/m de grafite:esmalte de unha). Para cada 1 g de material composto, foram adicionados 500 μL de acetona para ajudar no processo de dispersão do material condutor (grafite) sobre o esmalte de unha. A dispersão foi introduzida no suporte em contato com o fio de cobre até preencher completamente o espaço dedicado ao mesmo, como ilustrado na Figura 5. Em seguida, o eletrodo foi seco em estufa a 50 ± 5 °C durante pelo menos 4 horas. Finalmente, após a secagem, o sensor foi polido em lixa d'água com diferentes granulometrias (1200 e 2000 grt).

Figura 5 – Esquema da construção dos eletrodos propostos mostrando a partir da (A) inserção do cabo condutor no suporte impresso 3D, (B) Mistura de grafite e esmalte para preparo do material composto e (C) eletrodo polido e pronto para uso.



Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

3.4 Otimização da composição do sensor, tratamento eletroquímico e eletrodeposição de nanopartículas de prata

As diferentes composições do material composto, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, e 3:1 (m/m de grafite:esmalte de unhas), foram avaliadas a partir do sinal de uma sonda redox de comportamento bem definido de $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}/[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$ (5 mmol L^{-1} em 100 mmol L^{-1} de KCl) por VC. A caracterização da superfície foi avaliada por imagens obtidas por MEV em um microscópio eletrônico da marca FEI, modelo Quanta 250, utilizando tensões entre 5 e 30 kV. A caracterização dos sensores por EIE foi também realizada com a sonda redox de ferricianeto de potássio com faixa de frequência variando entre 10,0 kHz e 0,10 Hz, amplitude de sinal de 10,0 mV e 10 pontos de dados por ponto de frequência.

O tratamento eletroquímico do sensor foi realizado por VC utilizando solução de hidróxido de potássio, como relatado por da Silva et al. (SILVA et al., 2020). Para a otimização do tratamento, três parâmetros foram avaliados e otimizados, sendo eles a concentração da solução de KOH (10,0 a 1000,0 mmol L⁻¹), o número de ciclos (25 a 500 ciclos), e a faixa de potencial variando de (-0,5 a +0,5) a (-2,0 a +2,0) V (vs Ag|AgCl_(s), KCl_(sat)). Já a caracterização da superfície após a etapa do tratamento eletroquímico foi avaliada por MEV, RAMAM (Confocal Raman Microscope, Horiba, model LabRAM HR Evolution, Laser de Ar, 633 nm) e EIE.

A eletrodeposição de nanopartículas de prata (AgNP) foi otimizada por uma abordagem multivariada, utilizando um modelo 3³ Box-Behnken, onde os parâmetros variados foram a concentração da solução de nitrato de prata (em meio 100 vezes mais concentrado de nitrato de potássio), o potencial aplicado e o tempo de eletrodeposição. Os valores dos fatores e níveis definidos são mostrados na Tabela 2. A análise de dados e definição dos valores ótimos foi realizada pela metodologia de superfície de resposta considerando uma função polinomial de segunda ordem (Eq. 1). A avaliação da eletrodeposição ocorreu por MEV e EIE. Os cálculos do design experimental, superfície de resposta, falta de ajuste, normalidade e testes de homoscedasticidade foram realizados utilizando o software Microsoft Excel 2019, considerando um intervalo de confiança de 95%.

$$\hat{y} = \beta_0 + \sum_{i=1}^k \beta_i x_i + \sum_{i=1}^k \beta_{ii} x_i^2 + \sum_i \sum_{\substack{j \\ i < j}} \beta_{ij} x_i x_j \quad (Eq. 1)$$

Tabela 2 – Planejamento de experimentos 3^3 do tipo Box-Behnken com triplicata no ponto central, contendo coeficientes, fatores, níveis e respostas para a sonda redox de ferricianeto de potássio.

Ensaio	Média	Coeficientes									Respostas
		X ₁	X ₂	X ₃	X ₁ ²	X ₂ ²	X ₃ ²	X ₁ X ₂	X ₁ X ₃	X ₂ X ₃	Y
1	1	-1	-1	0	1	1	0	1	0	0	1,11
2	1	1	-1	0	1	1	0	-1	0	0	1,51
3	1	-1	1	0	1	1	0	-1	0	0	1,42
4	1	1	1	0	1	1	0	1	0	0	155
5	1	-1	0	-1	1	0	1	0	1	0	0,102
6	1	1	0	-1	1	0	1	0	-1	0	0,138
7	1	-1	0	1	1	0	1	0	-1	0	0,170
8	1	1	0	1	1	0	1	0	1	0	1,19
9	1	0	-1	-1	0	1	1	0	0	1	0,851
10	1	0	1	-1	0	1	1	0	0	-1	0,698
11	1	0	-1	1	0	1	1	0	0	-1	0,791
12	1	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0,975
13	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4,02
14	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3,20
15	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2,79

X₁- Concentração de AgNO₃ (mmol L⁻¹): (-1) 0.2; (0) 1.0; (1) 1.8.

X₂- Potencial de deposição (V): (-1) -0.4; (0) -0.2; (1) 0.

X₃- Tempo de deposição (s): (-1) 50; (0) 200; (1) 350.

Y – Corrente (μA)

Fonte: elaborado pelo próprio autor.

3.5 Medidas eletroquímicas

As medidas de EIE foram realizadas no sensor limpo (3Ds-CME), eletroquimicamente tratado (3Ds-eCME), com AgNP eletrodepositadas (3Ds-CME/AgNP) e com a junção do tratamento seguido da eletrodeposição (3Ds-eCME/AgNP – do inglês “*3D support – electro-treatment Composite material electrode/Ag nanoparticles*”), além de também para um ECV limpo para comparação. CA foram realizadas utilizando a mesma sonda redox num potencial

constante de +0,218 V (vs Ag|AgCl_(s.), KCl_(sat.)) por 15 s para determinar a área eletroativa do sensor utilizando a equação de Cottrell (Eq. 2).

$$I = nFACD^{\frac{1}{2}}(\pi t)^{-\frac{1}{2}} \quad (\text{Eq. 2})$$

Onde, I é a corrente (A), n é o número de elétrons envolvidos no processo redox, F é a constante de Faraday (96480 C mol⁻¹), A é a área eletroativa do sensor (cm²), t é o tempo (s), C é a concentração (mol L⁻¹) e D é a constante de difusão (cm² s⁻¹) do ferricianeto de potássio na solução de cloreto de potássio. Neste caso, apenas a zona de queda de corrente é analisada, pois é única parte onde a equação de Cottrell pode ser aplicada. A regressão linear é aplicada, e o valor do coeficiente angular utilizado para determinação da área do sensor.

Ainda com o uso da mesma sonda redox, foi realizado um estudo de reprodutibilidade na confecção do eletrodo utilizando dez sensores diferentes, fabricados da mesma forma em momentos distintos, a fim de investigar o perfil voltamétrico obtido e suas semelhanças em valores de densidade de corrente.

Para avaliação do efeito de pH no processo de oxidação da NIM, VC foi utilizada variando o potencial de +0,6 a +1,2 V (vs Ag|AgCl_(s.), KCl_(sat.)) com velocidade de varredura de 100,0 mV s⁻¹, em apenas um ciclo. Foi utilizada solução estoque de NIM em acetonitrila, para preparo do padrão de NIM com concentração de 400 μmol L⁻¹ em meio de STF (0,2 mol L⁻¹) como eletrólito suporte, variando os valores de pH entre 6,0 e 9,0. Além disso, a mesma técnica foi utilizada para avaliar o regime de transporte de massa da NIM, onde o pH ótimo foi utilizado, e a velocidade de varredura da técnica foi variada entre 25 e 300 mV s⁻¹.

As condições instrumentais para a determinação de NIM por VOQ foram otimizadas utilizando solução padrão de NIM com concentração na célula eletroquímica de 25 μmol L⁻¹, também em STF (0,2 mol L⁻¹, pH 7,0). Os parâmetros amplitude (10,0 a 100,0 mV), degrau de potencial (2,0 a 10,0 mV) e frequência (10,0 a 40,0 Hz) foram avaliados. Uma vez definidas tais condições, as mesmas foram utilizadas para realização de um estudo de repetibilidade de sinal, utilizando a mesma concentração, e também, foi construída uma curva analítica utilizando soluções padrão de NIM, com uma faixa linear de 10,0 a 50,0 μmol L⁻¹. Já para as análises envolvendo o sistema FIA, a AMP foi utilizada para a medida das correntes de oxidação da NIM e os parâmetros avaliados foram o potencial aplicado de +0,8 a +1,3 V (vs Ag|AgCl_(s.), KCl_(sat.)), o volume da alça de amostragem, de 50 a 200 μL, e a vazão do fluxo de eletrólito suporte (STF 0,2 mol L⁻¹, pH 7,0) de 3 a 7 mL min⁻¹. Todas as medidas foram realizadas a

temperatura ambiente e nas dependências do Núcleo de Pesquisas em Instrumentação e Separações Analíticas (NUPIS – UFJF).

3.6 Métodos de comparação dos resultados

Como forma de avaliação dos resultados obtidos, através de parâmetros estatísticos, duas técnicas distintas foram aplicadas, seguindo o indicado pela Farmacopeia Brasileira (FB) (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA, 2019). A NIM tem uma banda de absorção máxima em um comprimento de onda próximo a 390 nm, portanto, os métodos que usam UV-Vis são altamente recomendados para sua análise. Para as amostras de medicamento, as análises foram realizadas por espectrofotometria na região do UV-Vis utilizando um espectrofotômetro ultravioleta Shimadzu UV-1800 equipado com cubetas de quartzo, sendo esta, a principal técnica indicada pela FB para o doseamento deste medicamento. O comprimento de onda foi variado em valores entre 290 e 500 nm. Uma curva de calibração externa foi construída utilizando o padrão analítico de NIM, diluída em solução de NaOH 0,1 mol L⁻¹, onde as concentrações foram variadas de 5,0 a 25,0 µmol L⁻¹. Uma alíquota de 10 mg da amostra pulverizada foi diluída na mesma solução em um balão volumétrico de 10,0 mL e aplicada com a diluição necessária para o doseamento.

Já o segundo método de comparação foi a cromatografia líquida de ultra eficiência com detecção na região ultravioleta (UPLC-UV – do inglês “*ultra performance liquid chromatography*”), cujo equipamento utilizado foi o Shimadzu Prominence UFLC, equipado com o software LC Solution, uma micro-coluna Shim-pack XR-ODS (Shimadzu) (100,0×3,0 mm, 2,2 µm) e detector fotométrico UV-Vis (SPD-20 A UFLC) operando a 300 nm. A fase móvel, indicada também pela FB, foi composta de solução de água e acetonitrila na proporção de 50:50. Todas as amostras foram preparadas na fase móvel e filtradas em um filtro de politetrafluoretileno (PTFE, 0,45 µm) onde uma alíquota de 10,0 µL de solução foi injetada por vez utilizando um injetor automático SIL-20AC – Prominence (Shimadzu).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos neste estudo serão apresentados a seguir, onde o desenvolvimento e otimização de um novo sensor eletroquímico foi avaliado para análise eletroanalítica de nimesulida em diversas amostras, iniciando na otimização da composição do sensor.

4.1 Composição dos sensores

Antes de avaliar a composição dos sensores, produzidos neste projeto, foram determinadas as áreas eletroativas dos mesmos, utilizando a equação de Cottrell (Eq. 2), a fim de possibilitar a comparação real do sinal analítico obtido em cada um deles, desta forma se usou a densidade de corrente. Os valores de área obtidos foram de 12,72, 10,37, 8,64, 2,07 e 1,63 mm² para os respectivos eletrodos de diferentes composições (3:1 / 2:1 / 1:1 / 1:2 / 1:3, em proporção de grafite:esmalte), esses valores estão em concordância com o esperado, uma vez que com o aumento da proporção do polímero, ocorre o decréscimo do número de sítios ativos expostos, resultando na perda de área eletroativa.

De acordo com os voltamogramas cíclicos mostrados na Figura 6A para os diferentes sensores, é possível observar que, as melhores respostas em termos de densidade de corrente foram obtidas para os eletrodos com uma relação de composição de 1:1 e 2:1. Contudo, o perfil voltamétrico do primeiro provou ser melhor, pois, além de apresentar valor semelhante de resposta analítica, também apresenta um maior efeito eletrocatalítico nos processos de oxidação e redução da sonda redox, aproximando de um sistema reversível.

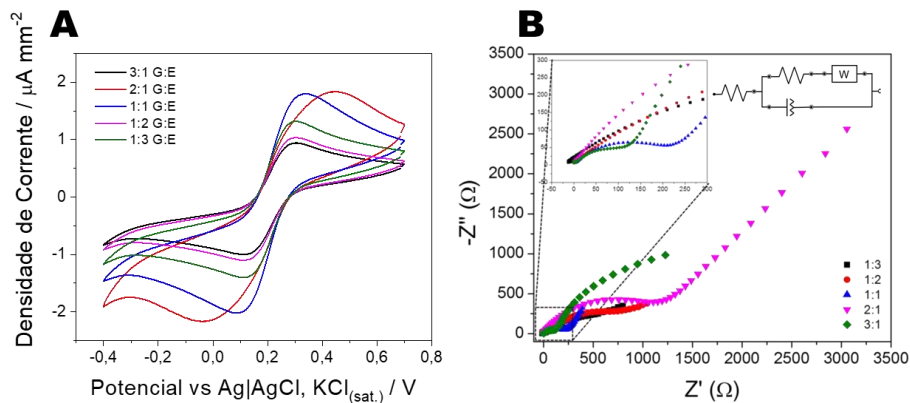
Além disso, uma segunda avaliação foi realizada por EIE para calcular a resistência de transferência de carga elétrica (RTC) dos sensores, a partir dos diagramas de Nyquist, apresentados na Figura 6B. Os valores de RTC foram obtidos por meio de simulação do semicírculo do diagrama Nyquist utilizando o software NOVA 2.1.6. Os valores de RTC obtidos foram de 109; 55; 36; 119 e 191 Ω , para as diferentes composições do material compósito (3:1 / 2:1 / 1:1 / 1:2 / 1:3, em proporção de esmalte:grafite, respectivamente), indicando assim que a composição onde a fração de grafite e esmalte de unhas é 1:1 apresentou o melhor resultado.

As imagens de MEV para os diferentes sensores foram obtidas sob as mesmas condições, conforme apresentado na Figura 7, todas as superfícies apresentaram aparências bastante semelhantes, sendo possível observar a alta rugosidade/porosidade do material, que é uma característica de materiais a base de carbono, devido as imperfeições do grafite.

O aumento de material condutor no sensor foi proporcional ao ganho de área eletroativa dos mesmos, e conseqüentemente ao ganho de sinal analítico, contudo, o material também se tornou mais quebradiço, resultando na diminuição da sua vida útil, e ainda gerando maiores dificuldades no processo de polimento, onde o material se apresentou mais inconsistente. Portanto, considerando os resultados obtidos anteriormente, a relação de 1:1 entre grafite e esmalte foi a escolhida como composição mais adequada para a preparação do material compósito.

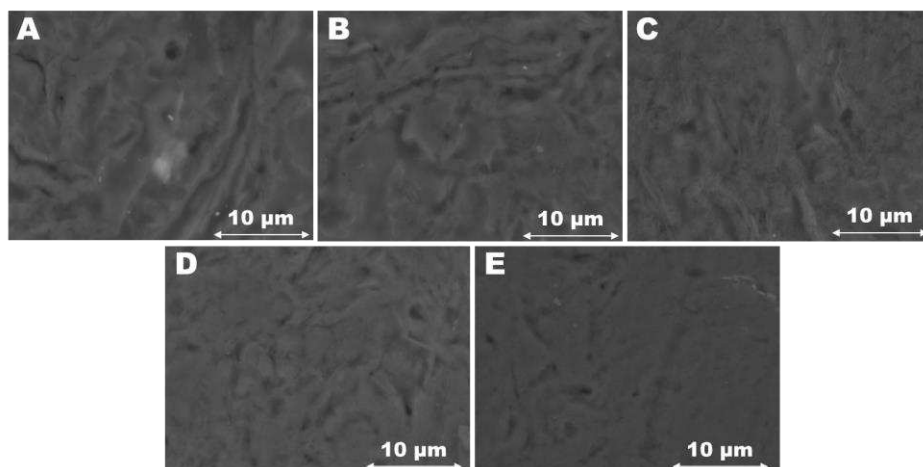
Figura 6 – (A) Voltamogramas cíclicos e (B) Diagramas de Nyquist para as diferentes composições de material compósito cuja relação grafite:esmalte de unha é de 3:1 (linha preta, ■), 2:1 (linha vermelha, ●), 1:1 (linha azul, ▲), 1:2 (linha rosa, ▼), e 1:3 (linha verde, ◆).

Condições: Ferricianeto de potássio 5 mmol L^{-1} em $\text{KCl } 100 \text{ mmol L}^{-1}$.



Fonte: elaborado pelo próprio autor.

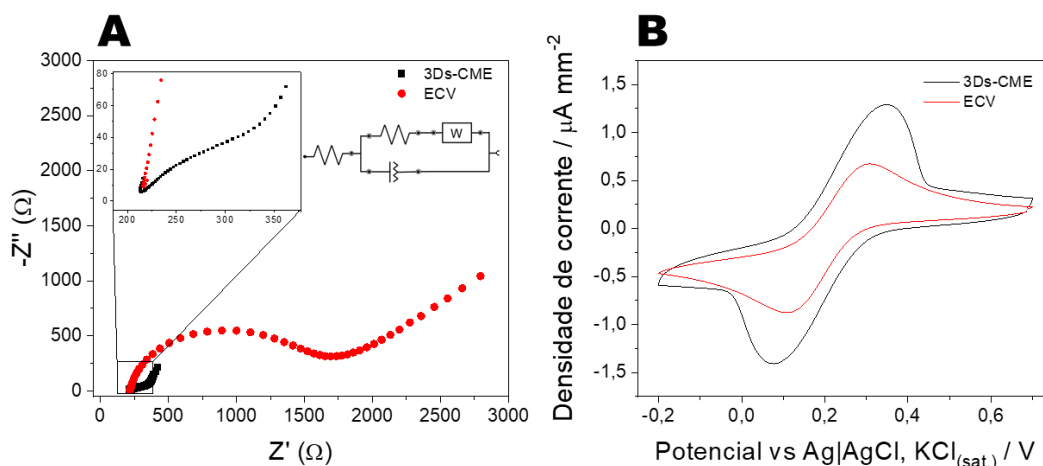
Figura 7 – Imagens de MEV da superfície dos eletrodos de composições de (A) 1:3; (B) 1:2; (C) 1:1; (D) 2:1; (E) 3:1 entre grafite:esmalte de unhas. Condições: Amplificação de 6000 vezes e tensão de aceleração de 15 kV.



Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Após, a composição do material composto ter sido otimizada, o sensor teve sua performance comparada a um eletrodo de ECV comercial, usando EIE e VC (Figura 8) com a mesma sonda redox de ferricianeto de potássio 5 mmol L^{-1} em 100 mmol L^{-1} de KCl. O valor da RTC para 3Ds-CME foi estimado em 35Ω , significativamente inferior ao encontrado para o eletrodo de ECV, de 1498Ω , indicando que o processo de oxidação é mais facilitado na superfície do sensor proposto. Na VC ocorreu um aumento de 71% na densidade da corrente do 3Ds-CME em comparação com ECV. Os valores da área eletroativa foram calculados por CA ($n=10$) usando a equação de Cottrell (Eq. 2). O sensor 3Ds-CME mostrou uma área eletroativa de $22,49 \pm 0,57 \text{ mm}^2$, enquanto para o ECV a área eletroativa foi de $6,61 \pm 0,18 \text{ mm}^2$. A composição final resultou em um sensor extremamente barato, em torno de R\$ 0,09, cujos valores são mostrados em detalhe no Anexo 1.

Figura 8 – **(A)** Diagramas de Nyquist e **(B)** voltamogramas cíclicos para o sensor 3Ds-CME (linha preta) em comparação com um ECV (linha vermelha). O gráfico inserido mostra ampliação dos resultados. Condições: (A) potencial aplicado de $+0,20 \text{ V}$ (vs $\text{Ag}|\text{AgCl}_{(s)}$, $\text{KCl}_{(\text{sat.})}$), $10,0 \text{ mV}$ de amplitude e a região de frequência de $10,0 \text{ KHz}$ a $0,10 \text{ Hz}$, (A e B) 5 mmol L^{-1} ferricianeto de potássio em KCl médio 100 mmol L^{-1} .

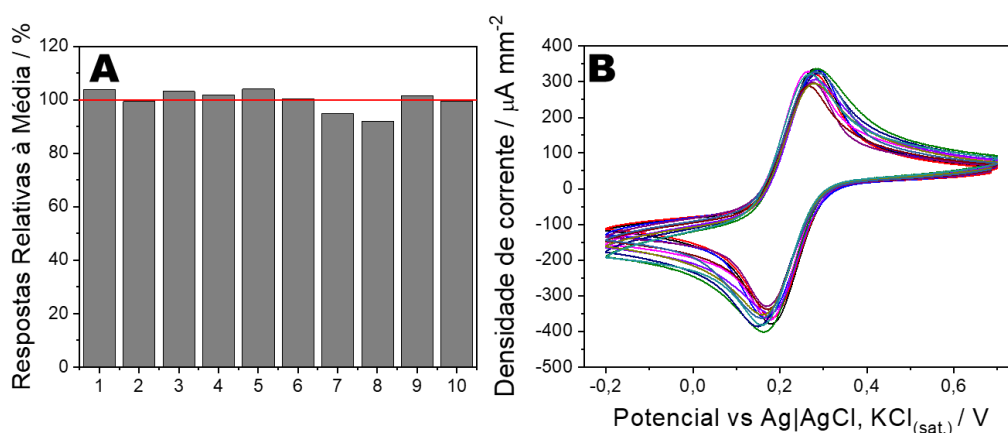


Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Foi realizado um teste de reprodutibilidade ($n = 10$) na construção dos sensores usando a VC com a mesma sonda redox de ferricianeto de potássio 5 mmol L^{-1} ($\text{KCl } 100 \text{ mmol L}^{-1}$) para verificar a semelhança dos resultados em diferentes sensores. Os resultados foram analisados no pico de oxidação do composto, e apresentaram uma densidade de corrente média de $24,92 \pm 0,97 \mu\text{A mm}^{-2}$ (Figura 9A), desvio padrão relativo (DPR) de 3,89 % e um potencial

de oxidação próximo de $0,343 \pm 0,03$ V (Figura 9B). Ainda em comparação, os sensores apresentam variação entre o potencial de oxidação e de redução (ΔE) de aproximadamente $95,2 \pm 3,7$, representando um coeficiente de variância de aproximadamente 3,9%, e razão em valores de corrente de pico, também entre ambos os sinais, de cerca de $1,07 \pm 0,01$, com coeficiente de variância de aproximadamente 1,2%.

Figura 9 – (A) Respostas relativas do teste reprodutibilidade de construção referente à média da densidade de corrente de oxidação e (B) Voltamogramas cíclicos obtidos para o teste de reprodutibilidade em 5 mmol L^{-1} de ferricianeto de potássio em meio $\text{KCl } 100 \text{ mmol L}^{-1}$.



Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

4.2 Comportamento eletroquímico da Nimesulida no 3Ds-CME

A fim de avaliar o efeito do pH sobre o processo de oxidação eletroquímico da NIM sobre a superfície do sensor proposto, medidas de VC foram realizadas utilizando solução padrão de NIM, com concentração na célula de $0,4 \text{ mmol L}^{-1}$ em STF ($0,2 \text{ mol L}^{-1}$). Os valores de pH estudados variaram de 6,0 a 9,0 e os resultados podem ser observados na Figura 10A. O processo de oxidação da NIM na superfície do sensor mostrou-se irreversível, com potencial de pico em torno de $+0,97$ V (vs $\text{Ag|AgCl}_{(s.)}$, $\text{KCl}_{(sat.)}$) (Figura 10B), característico da oxidação do grupo metilsulfonamida (ÁLVAREZ-LUEJE et al., 1997).

Em valores de $\text{pH} \leq 6,0$, a NIM mostrou ser insolúvel, precipitando momentos após o início da análise, o que acarretava perda de sinal analítico e consequentemente de precisão devido a um acentuado envenenamento do sensor. Já para valores de pH igual a 7,0, a NIM apresentou boa solubilidade, resolvendo o problema de perda de sinal analítico devido a precipitação, dessa forma, apresentou um aumento significativo na corrente de oxidação. A solubilidade da NIM varia com o pH, o que é evidenciado pelo seu valor de pKa. Em valores

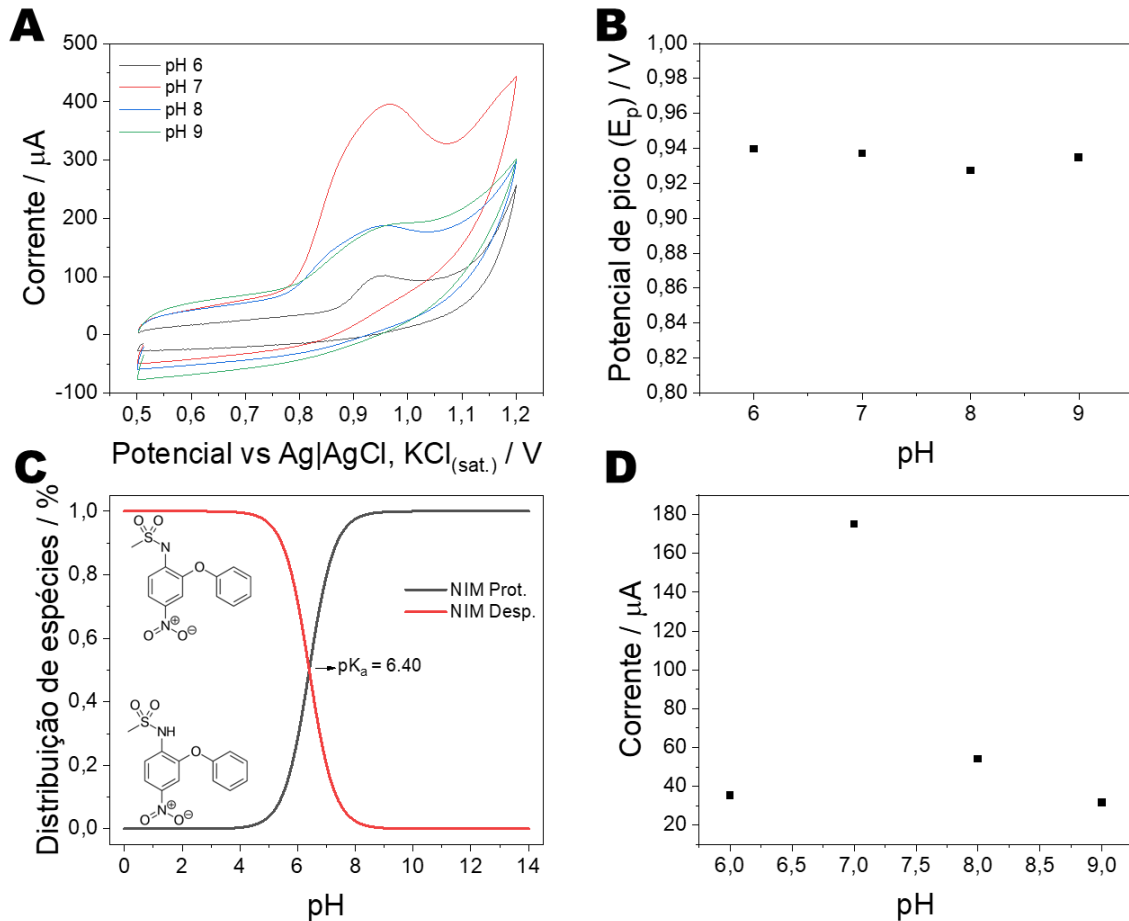
inferiores a 5,0, a NIM está predominantemente em sua forma protonada, enquanto em pHs superiores a 8,0, a maior parte está na forma desprotonada. Na faixa intermediária, entre 5,0 e 8,0, a distribuição de espécies pode ser visualizada na Figura 10C. A solubilidade do composto é explicada pelo fato de que sua forma protonada é insolúvel em meio aquoso, enquanto a forma desprotonada é altamente solúvel. Assim, em um pH próximo a 7,0, não são observados problemas de solubilidade, uma vez que aproximadamente 90% do composto encontra-se na forma desprotonada.

Para valores de pH maiores que 7,0, ocorreram perdas de sinal analítico, ou seja, queda de corrente de pico, resultando em menor sensibilidade e resolução de análise. Não foram observadas grandes variações do potencial de pico de oxidação (E_p) da NIM em relação ao pH, de forma que todos os valores se apresentaram muito próximos, porém ainda foi possível observar variações no seu sinal, de forma que a reação global foi dependente do valor do pH (Figura 10D). O aumento aparente no sinal entre o pH 6,0 e 7,0 ocorre pelo aumento da solubilidade da NIM no meio. Uma vez em pH 7,0, a solubilidade se aproxima muito do seu máximo, assim, não foram observados acréscimos de corrente fruto deste efeito. Em pH igual ou superior a 8,0, a queda de corrente pode ser explicada pela perda de efeito eletrocatalítico da reação de oxidação, favorecida em valores de pH mais baixos. Dessa forma, o pH 7,0 representa o meio termo entre relações de solubilidade e sinal analítico. Com base nesses resultados, STF a pH 7,0 ($0,2 \text{ mol L}^{-1}$) foi escolhido como condição ótima para realização das demais caracterizações referentes ao 3Ds-CME.

Utilizando uma solução de NIM $0,4 \text{ mmol L}^{-1}$, em STF ($0,2 \text{ mol L}^{-1}$) pH 7, foi possível avaliar o regime de transporte de massa para o 3Ds-CME usando a VC (Figura 11A), onde as velocidades de varredura variaram de 25 a 300 mV s^{-1} . A relação entre as correntes de pico obtidas e a velocidade de varredura apresentou excelente linearidade, indicada pelo valor de $R^2 = 0,996$ observado no gráfico inserido, enquanto que para a relação com a raiz quadrada da velocidade de varredura não foi obtida correlação linear adequada ($R^2 = 0,963$) (Apresentado no Anexo 1). Estes resultados indicam que o regime de transporte de massa não segue o modelo da equação de Randles-Sevcik (Eq. 3):

$$I_p = (2,69 \times 10^5) n^{\frac{2}{3}} A D_0^{\frac{1}{2}} \nu^{\frac{1}{2}} C_0 \quad (\text{Eq. 3})$$

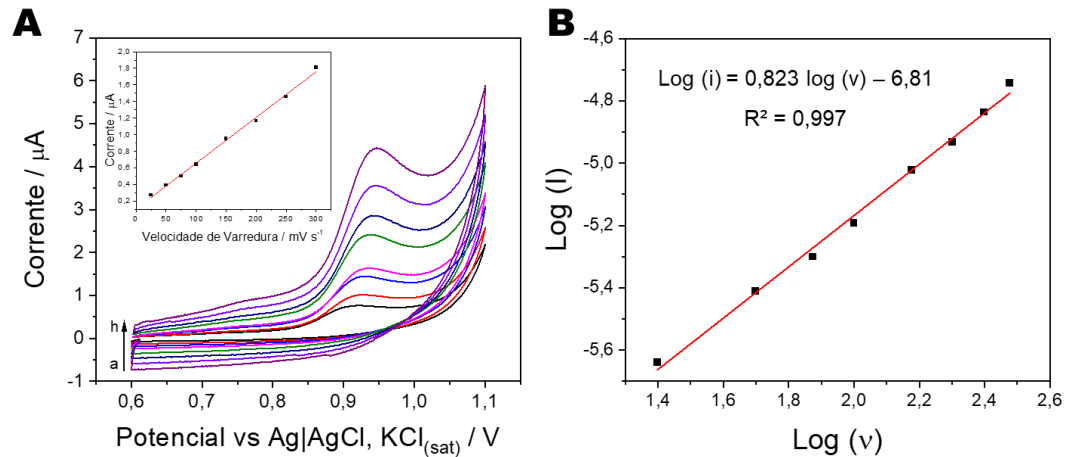
Figura 10 – (A) Voltamogramas cíclicos obtidos no estudo do comportamento da solução de NIM $0,4 \text{ mmol L}^{-1}$ para valores de pH entre 6,0 e 9,0 usando STF ($0,2 \text{ mol L}^{-1}$). (B) Relação da corrente de pico com o pH para o 3Ds-CME. (C) Distribuição de espécies da NIM em relação ao pH do meio. (D) Relação entre pH e potenciais de pico para o 3Ds-CME.



Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Equação esta, que dita sobre processos difusionais, de forma que o mecanismo de oxidação é controlado por um processo adsorptivo entre a NIM e a superfície do sensor. Comportamento semelhante foi observado por outros autores, também para superfícies a base de carbono (SHETTI et al., 2019). Também é possível avaliar o gráfico de $\text{Log}(I)$ vs $\text{Log}(v)$, onde coeficientes angulares da reta obtida mais próximos de 1, indicam processos majoritariamente adsorptivos, enquanto mais próximos de 0,5 indicam processos difusionais (D. K. GOSSER JR., 1993). Nesse caso, a equação que modela o gráfico obtida foi $\text{Log}(I) = 0,82 \text{ Log}(v) - 6,8$ ($R^2 = 0,997$), onde o coeficiente angular obtido (0,82) indica que o processo é controlado por ambos os processos, tendendo a ser majoritariamente controlado por adsorção, como mostrado na Figura 11B.

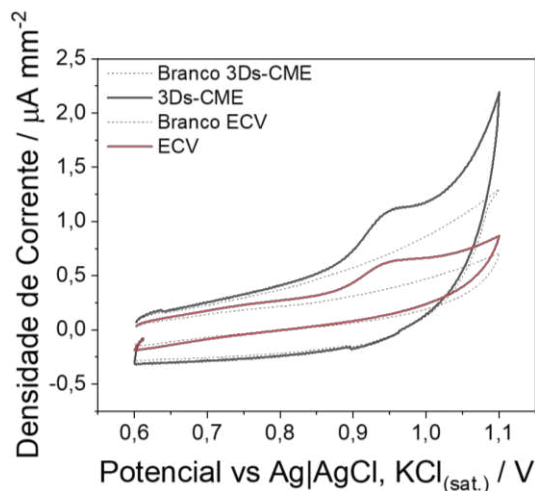
Figura 11 – (A) Estudo de transporte de massa para 3Ds-CME, variando a velocidade de varredura de (a) 25 a (h) 300 mV s^{-1} . O gráfico inserido apresenta a relação de linearidade entre a corrente de pico e a velocidade de varredura ($R^2 = 0,996$). (B) Relação de linearidade entre os logaritmos da corrente de pico e da velocidade de varredura ($R^2 = 0,997$).



Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Por fim, o comportamento eletroquímico da NIM no sensor proposto foi comparado a um ECV comercial, onde foi possível observar um aumento relativo de 78% na densidade de corrente (Figura 12). Contudo, não foi possível observar mudança significativa no potencial de oxidação da espécie nos diferentes eletrodos.

Figura 12 – Voltamogramas cíclicos para o sensor 3Ds-CME (linha preta) em comparação com um ECV (linha vermelha). Condições: Solução de NIM $0,4 \text{ mmol L}^{-1}$ em STF ($0,2 \text{ mol L}^{-1}$, pH 7,0).



Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Para avaliar o mecanismo de oxidação da NIM na superfície do sensor, a relação entre o potencial de pico (E_p) e o logaritmo neperiano da velocidade de varredura ($\ln v$), foi utilizada para determinar o número de elétrons envolvidos no processo de oxidação eletroquímica da NIM, utilizando a equação de Laviron (Eq. 4) para um sistema irreversível:

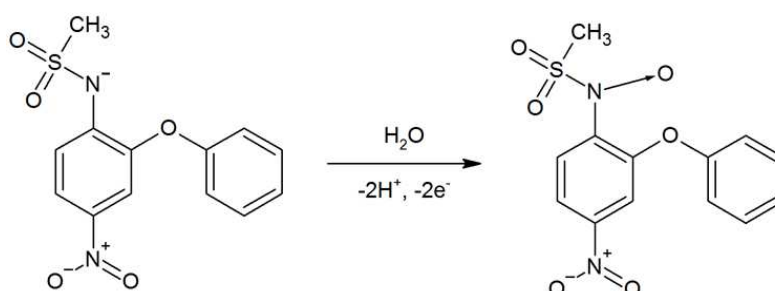
$$E_p(V) = E^0 + \left(\frac{2.303RT}{\alpha nF}\right) \log\left(\frac{RTK_0}{\alpha nF}\right) + \log v \left(\frac{2.303RT}{\alpha nF}\right) \quad (\text{Eq. 4})$$

Onde E_p é o valor do potencial de pico, E_0 é o potencial redox padrão da espécie, α é o coeficiente de transferência de elétrons, k_0 é a constante de reação heterogênea padrão, n é o número de elétrons transferidos, v é a velocidade de varredura, T é a temperatura, considerada 298 K, R é a constante universal dos gases ideais, igual a $8,314 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ e F é a constante de Faraday, igual a 96480 C mol^{-1} . Para o cálculo do valor do coeficiente de transferência de elétrons (α) foi utilizada a equação 5, onde $E_{p/2}$ é o potencial de meia-onda (MALODE; NANDIBEWOOR, 2013).

$$\alpha = \frac{47.7}{E_p - E_{p/2}} \quad (\text{Eq. 5})$$

O valor de n foi então calculado utilizando o coeficiente angular da reta obtida no gráfico, substituindo o valor de α obtido pela Eq. 5, onde o valor final obtido foi de 2,01, que se aproxima de 2. Uma vez obtida a proporção igual de prótons e elétrons, foi possível inferir o mecanismo de oxidação da NIM, apresentado na Figura 13, onde há a transferência de dois prótons e dois elétrons, e que está de acordo com os dados reportados na literatura (BUKKITGAR et al., 2016; DEROCO; ROCHA-FILHO; FATIBELLO-FILHO, 2018).

Figura 13 – Reação do processo de oxidação eletroquímico para NIM na superfície do sensor 3Ds-CME.



Fonte: elaborado pelo próprio autor

4.3 Aplicação do 3Ds-CME para determinação de Nimesulida por voltametria de onda quadrada

4.3.1 Otimização do método

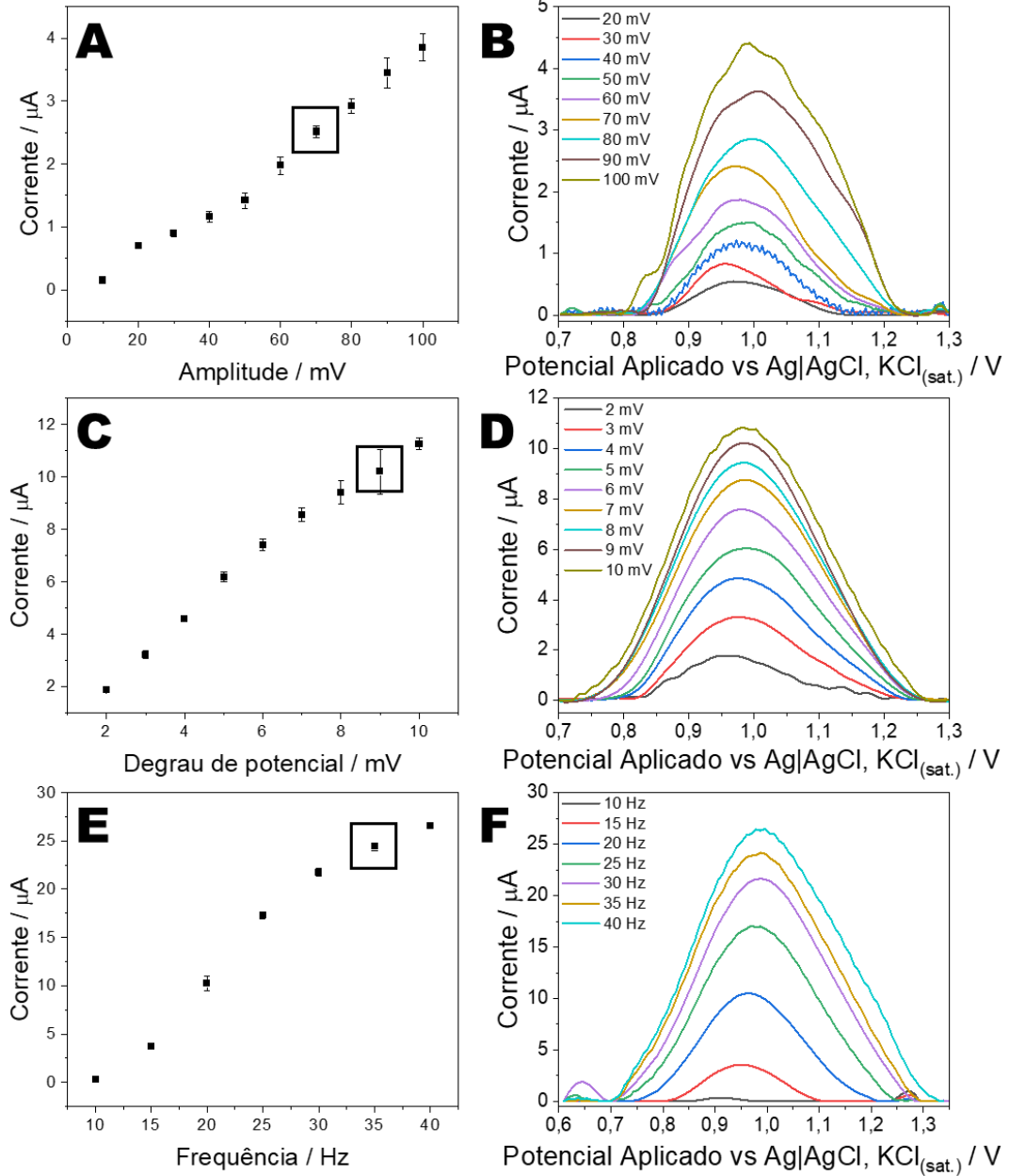
Uma vez determinado o comportamento eletroquímico da NIM na superfície do sensor, um método por VOQ foi otimizado para determinação deste analito em amostras de formulação farmacêutica, urina sintética e água de abastecimento. Com isso, os parâmetros de amplitude, degrau de potencial e frequência foram otimizados. A otimização foi realizada utilizando uma solução padrão de NIM a $25 \mu\text{mol L}^{-1}$, em STF a $0,2 \text{ mol L}^{-1}$ pH 7,0, como eletrólito suporte.

Os resultados para a amplitude mostraram um aumento quase linear para a resposta analítica, como mostra a Figura 14A e 14B. Para valores elevados de amplitude observou-se maior desvio-padrão entre os picos, e neste sentido a amplitude de 70,0 mV foi escolhida. Em reações irreversíveis, o aumento da amplitude é uma das formas de favorecer a sensibilidade da técnica, uma vez que em valores acima de 20 mV, a largura de meia-onda ($\Delta E_p/2$) se mantém constante (SOUZA; MACHADO; AVACA, 2003).

O degrau de potencial também foi analisado e observado uma relação linear com a resposta analítica, Figura 14C e 14D. De maneira análoga à amplitude, como a corrente é uma função linear também do degrau de potencial, o aumento do seu valor favorece o aumento do sinal analítico, sem grandes perdas de resolução (SOUZA; MACHADO; AVACA, 2003). Os valores de corrente de pico mais elevados foram observados até 10,0 mV, mas isso comprometeu o perfil voltamétrico da resposta, assim o valor de 9,0 mV foi escolhido como a condição ótima.

Já a relação entre potencial e a corrente, se dá em escala logarítmica, onde a relação linear observada é entre o E_p e o logaritmo da frequência. Esta relação pode ser utilizada para estimar o número de elétrons envolvidos no processo, e acaba gerando aumento do sinal de acordo com o aumento da frequência (SOUZA; MACHADO; AVACA, 2003). Contudo, ao contrário dos outros dois parâmetros, este acaba gerando também aumento do alargamento do pico de sinal e, conseqüentemente, perda de resolução do pico de oxidação. Para a frequência, o valor escolhido foi 35,0 Hz, onde foi observado uma maior sensibilidade do sensor e com perfil voltamétrico mais adequado (Figura 14E e 14F), sem notáveis perdas de sensibilidade ou resolução. As condições otimizadas para o método se encontram resumidas na Tabela 3.

Figura 14 – Resultados e voltamogramas da otimização dos parâmetros (**A e B**) amplitude, (**C e D**) degrau de potencial e (**E e F**) frequência para determinação de NIM por VOQ usando 3Ds-CME. Condições: $25 \mu\text{mol L}^{-1}$ de NIM em STF, pH 7,0 a $0,2 \text{ mol L}^{-1}$ como eletrólito de suporte.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Tabela 3 – Condições otimizadas para determinação de NIM por VOQ usando 3Ds-CME.

Condição	Faixa avaliada	Escolha
pH	6,0 a 9,0	7,0 (STF, 0,2 mol L ⁻¹)
Amplitude	10,0 a 100,0 mV	70,0 mV
Degrau de potencial	2,0 a 10,0 mV	9,0 mV
Frequência	10,0 a 40,0 Hz	35,0 Hz

Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

4.3.2 Construção da curva analítica e repetibilidade do método

Utilizando as condições instrumentais otimizadas, foi possível construir uma curva analítica para NIM usando STF (0,2 mol L⁻¹, pH 7,0), variando a concentração das soluções padrão de 10,0 a 50,0 μmol L⁻¹ para 3Ds-CME, como pode ser observado na Figura 15A. Assim, pôde ser observada uma faixa linear nas concentrações escolhidas, que apresentou satisfatório ajuste linear, de $R^2 = 0,999$, e regressão linear modelada por $I_p (\mu A) = (1,057 \pm 0,013) [NIM] (\mu mol L^{-1}) + (2,014 \pm 0,318)$. Foi também realizado um estudo de repetibilidade ($n = 10$) usando um nível de concentração (25 μmol L⁻¹). O DPR obtido para as medições de VOQ foi de 3,4% (Figura 15B). Este resultado sugere que o sensor proposto mostrou excelente precisão utilizando o método otimizado.

Os limites de detecção (LD) e quantificação (LQ) instrumentais foram calculados de acordo as equações 6 e 7:

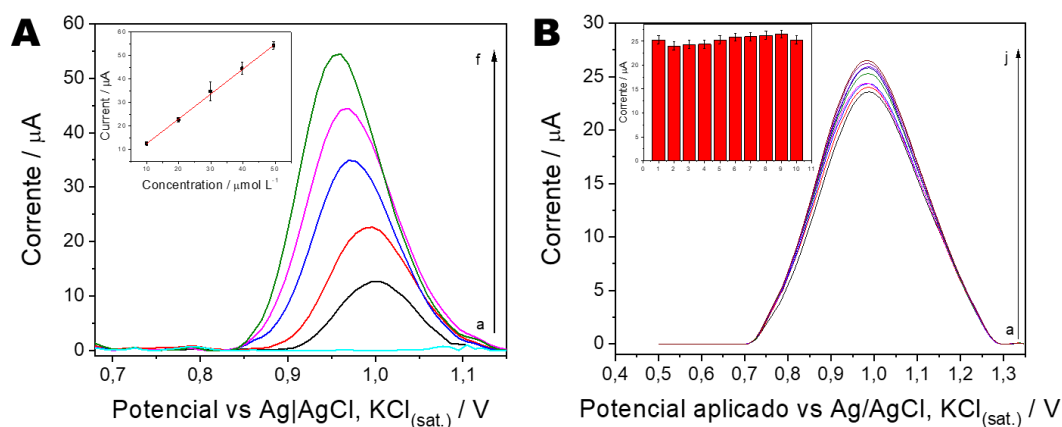
$$LD = 3,3 S_B/A \quad (\text{Eq. 6})$$

$$LQ = 10 S_B/A \quad (\text{Eq. 7})$$

seguindo as recomendações da União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC), onde S_B é o desvio padrão das medições em branco ($n = 10$) e A é o coeficiente angular da curva analítica, obtendo valores de 0,018 e 0,054 μmol L⁻¹, respectivamente, para o sensor 3Ds-CME. Considerando ainda que o valor médio de concentração de NIM na urina em cerca de 20 μmol L⁻¹, o limite de detecção se encontra em valor adequado para análise, permitindo ainda a realização de uma possível diluição como parte fundamental do preparo de amostras. Além

disso, o sensor apresentou uma sensibilidade considerável, $4,70 \mu\text{A L } \mu\text{mol}^{-1} \text{cm}^{-2}$ indicando ser apropriado para a aplicação em amostras reais.

Figura 15 – (A) Voltamogramas para curva analítica da NIM usando 3Ds-CME com concentrações de 0,0 (a) a 50,0 (f) $\mu\text{mol L}^{-1}$. O gráfico inserido mostra a correlação entre a corrente de pico e a concentração de NIM. Condições: STF ($0,2 \text{ mol L}^{-1}$, pH 7,0), eletrodo de referência – $\text{Ag}|\text{AgCl}_{(\text{s})}$, $\text{KCl}_{(\text{sat.})}$, amplitude 70,0 mV, degrau de potencial 9,0 mV e frequência 35,0 Hz. **(B)** voltamogramas de onda quadrada para repetibilidade ($n = 10$) do 3Ds-CME a $25,0 \mu\text{mol L}^{-1}$ de NIM. O gráfico inserido mostra a relação do resultado da corrente de pico.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

4.3.3 Aplicação em amostras reais e interferentes

O sensor 3Ds-CME foi aplicado em amostras de formulação farmacêutica para monitorar a concentração de NIM, além de amostras de água de abastecimento e urina sintética. A fim de avaliar a exatidão do método, foram realizados ensaios de adição e recuperação nas amostras, onde as mesmas foram dopadas a três níveis controlados de concentração, 10,0, 20,0, e 30,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ para a formulação farmacêutica e 15,0, 25,0, e 35,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ para as demais amostras.

Com base nas informações cedidas pelo fabricante no rótulo da amostra farmacêutica analisada, a massa de NIM presente em um comprimido é de 100 mg. O valor de massa de NIM determinado nas amostras de formulações farmacêuticas pelo método otimizado utilizando o sensor 3Ds-CME foi de 101 ± 3 mg por comprimido. Este valor foi comparado através do teste *t* pareado, utilizando o valor de referência indicado pelo fabricante a um nível de 95% de

confiança, e indicou que os resultados são concordantes uma vez que o valor de t_{calc} é inferior ao $t_{\text{crít}}$ (1,938 e 4,303, respectivamente).

A análise das amostras dopadas mostrou uma percentagem média de recuperação ($n = 3$) variando de 96 a 113%, como apresentado na Tabela 4. Dessa forma, estes resultados indicaram boa exatidão do método otimizado para o sensor 3Ds-CME a ser aplicado no monitoramento de anti-inflamatórios não esteroides como a NIM, utilizando apenas uma etapa de preparação rápida e simples que consiste na diluição da amostra no eletrólito suporte.

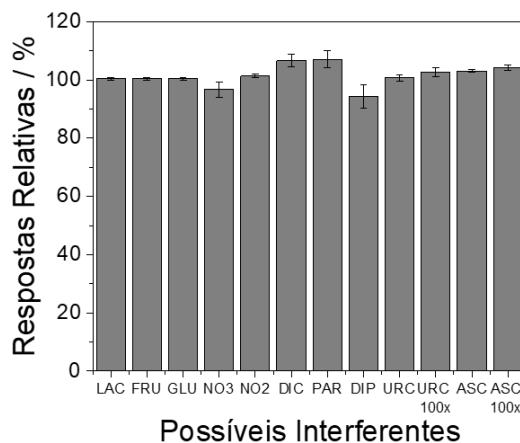
Foi também realizado um estudo de interferência com algumas substâncias que podem estar presentes em outras formulações farmacêuticas e que ocasionalmente são administradas em conjunto com a NIM, tais como DIC, DIP e PAR. Além disso, substâncias como FRU, GLU e LAC podem estar presentes em matrizes complexas desses medicamentos, enquanto URIC, ASC, NO_2^- e NO_3^- podem estar presentes em amostras de urina e as duas últimas também em amostras de água. Este estudo foi realizado utilizando uma relação de 1:1 de concentração entre a NIM e o potencial agente interferente. No entanto, não foi observada qualquer interferência significativa para a maioria das substâncias avaliadas, como mostrado na Figura 16.

Tabela 4 – Valores de recuperação obtidos para NIM em formulação farmacêutica, água de abastecimento e urina sintética usando o sensor 3Ds-CME por VOQ ($n = 3$).

Amostras	Adicionado ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	Encontrado ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	Recuperado (%)	SD (%)
	0,0	16,8	-	3,1%
Formulação farmacêutica	10,0	26,6	98,7%	7,8%
	20,0	36,0	96,2%	1,2%
	30,0	45,9	97,3%	7,5%
	0,0	< LD	-	-
Água de Abastecimento	15,0	15,3	108%	1,0%
	25,0	26,4	98,2%	7,6%
	35,0	39,2	112%	5,2%
	0,0	< LD	-	-
Urina sintética	15,0	15,2	101%	2,1%
	25,0	27,4	105%	7,8%
	35,0	35,5	102%	3,5%

Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 16 – Respostas relativas de estudos de interferência de LAC, FRU, GLU, NO_3^- , NO_2^- , DIC, PAR, DIP, URC e ASC usando uma razão de concentração 1:1 e URC e ASC usando razão de concentração de 1:100 com solução padrão NIM ($25 \mu\text{mol L}^{-1}$).



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

4.4 Modificações da superfície

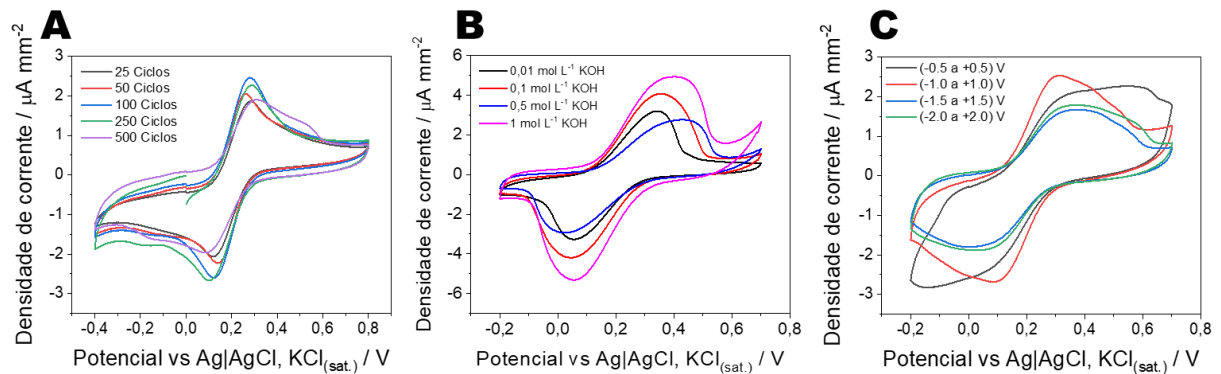
4.4.1 Tratamento eletroquímico com solução alcalina (3Ds-eCME)

Foram utilizadas diferentes estratégias para melhorar o desempenho analítico dos sensores eletroquímicos. A ativação superficial dos eletrodos de trabalho de carbono pode ser realizada por tratamentos mecânicos, químicos, térmicos e/ou eletroquímicos (HALDORAI et al., 2017). Neste trabalho, foi aplicado um tratamento eletroquímico onde os parâmetros foram avaliados e comparados com base nos efeitos do aumento do sinal analítico, da área eletroativa, do perfil voltamétrico, e consequentemente da densidade da corrente pelo processo de oxidação da sonda redox de ferricianeto de potássio em concentração de 5 mmol L^{-1} em meio de $\text{KCl } 100 \text{ mmol L}^{-1}$.

Os resultados para a otimização do número de ciclos, avaliado entre 25 a 500, mostraram que a partir de 100 ciclos, não foram observadas alterações significativas nas respostas eletroquímicas (densidade da corrente), além de apresentar perda de perfil voltamétrico, como mostrado na Figura 17A, sendo então, este o número de ciclos escolhido. Os resultados indicaram que há aumento do desempenho eletroquímico proporcional a concentração da solução alcalina utilizada para o tratamento eletroquímico Figura 17B, assim, uma solução de $\text{KOH } 1 \text{ mol L}^{-1}$ foi escolhida para realização dos tratamentos eletroquímicos a fim de promover

a exfoliação do grafite superficial (WANG; ZHANG, 2019). E, finalmente, para a faixa de potencial, os melhores resultados da densidade da corrente foram observados para o tratamento realizado de -1,0 a +1,0 V (vs Ag|AgCl_(s), KCl_(sat.)), como mostra a Figura 17C.

Figura 17 – Voltamogramas cíclicos para os diferentes parâmetros de otimização do tratamento eletroquímico **(A)** número de ciclos, **(B)** concentração da solução de KOH e **(C)** faixa de potencial.



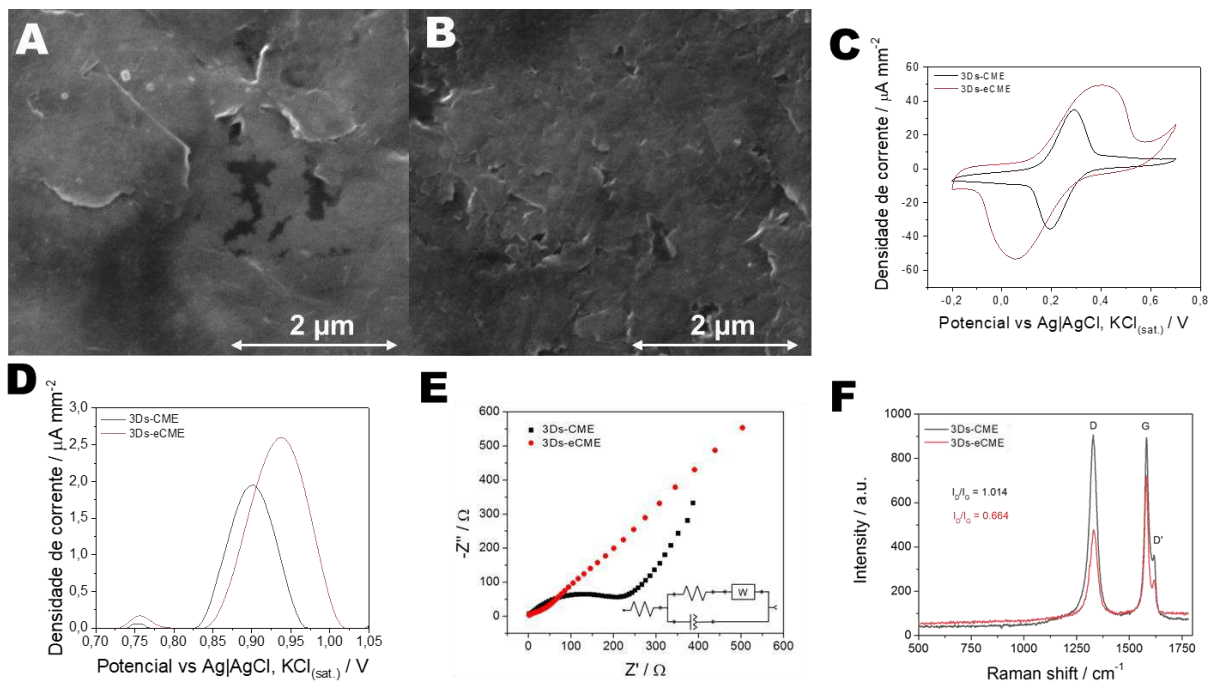
Fonte: Elaborado pelo autor.

Portanto, para a caracterização do sensor, imagens de MEV foram obtidas para permitir a comparação das morfologias das superfícies antes e após a realização do tratamento eletroquímico. A superfície do eletrodo não tratado (3Ds-CME), mostrada na Figura 18A, apresentou uma estrutura mais homogênea, com poucas rugosidades, principalmente, quando comparado com o sensor tratado (3Ds-eCME – Figura 18B), onde é notável uma maior porosidade da superfície, característica da esfoliação do grafite, causada pela solução alcalina (KOH). Tal tratamento também contribuiu para o aumento do número de sítios eletroativos na superfície do sensor, que pode ser verificado através de um aumento de 148% na área eletroativa, variando de $8,48 \pm 0,38 \text{ mm}^2$ a $21,03 \pm 0,17 \text{ mm}^2$.

A eficiência do tratamento eletroquímico pode ser também verificada através de um aumento de 1,42 vezes na resposta analítica da sonda redox de ferricianeto de potássio, como mostrado na Figura 18C. Além disso, verificou-se um aumento de 1,34 vezes na resposta analítica para o processo de oxidação da NIM na superfície tratada (Figura 18D). Alternativamente, os valores de RTC foram medidos por EIE (Figura 18E), onde o valor para o eletrodo tratado (42Ω) foi significativamente menor quando comparada com o mesmo eletrodo antes do tratamento (268Ω). Estes resultados indicam que o processo de oxidação da NIM foi facilitado na superfície 3Ds-eCME.

A alteração estrutural da superfície do eletrodo após o tratamento foi investigada utilizando a espectroscopia Raman, como mostra a Figura 18F. Foram identificadas duas bandas distintas a 1330 e 1581 cm^{-1} , chamadas de D e G, respectivamente. A banda D é indicativa da presença de defeitos estruturais, tais como a presença de ligações sp^3 ou falhas de interconexão de grafite. Entretanto, a banda G indica o estiramento da ligação entre alguns pares de carbono sp^2 . Portanto, a razão entre as bandas D/G pode ser analisada como um parâmetro de organização estrutural. Os resultados obtidos através dos espectros Raman indicam uma razão de densidade de defeitos (D/G) de 1,014 para 3Ds-CME e 0,664 para 3Ds-eCME, o que sugere que uma reorganização estrutural ocorre pelo processo de esfoliação das folhas de grafite, de tal forma que o valor desta razão se aproxima da razão média de defeitos das folhas de grafeno (0,3) (GAYATHRI et al., 2014; SILVA et al., 2020).

Figura 18 – Imagens de MEV do (A) 3Ds-CME e (B) 3Ds-eCME. (C) Voltamogramas obtidos por VC para ambos os eletrodos em 5 mmol L^{-1} de ferricianeto de potássio em KCl 100 mmol L^{-1} . (D) Voltamogramas obtidos por VOQ de ambos os eletrodos em presença de $25\text{ }\mu\text{mol L}^{-1}$ de NIM em STF ($0,2\text{ mol L}^{-1}$, pH 7,0). (E) Diagramas Nyquist de 3Ds-CME (linha preta) e 3Ds-eCME (linha vermelha) em ferricianeto de potássio 5 mmol L^{-1} em KCl 100 mmol L^{-1} . Condições EIS: potencial aplicado de $+188\text{ mV}$ (vs Ag|AgCl_(s), KCl_(sat)), 10 mV de amplitude e frequência variando de $10,0\text{ kHz}$ a $0,10\text{ Hz}$. (F) Espectros Raman para as superfícies 3Ds-CME (linha preta) e 3Ds-eCME (linha vermelha).



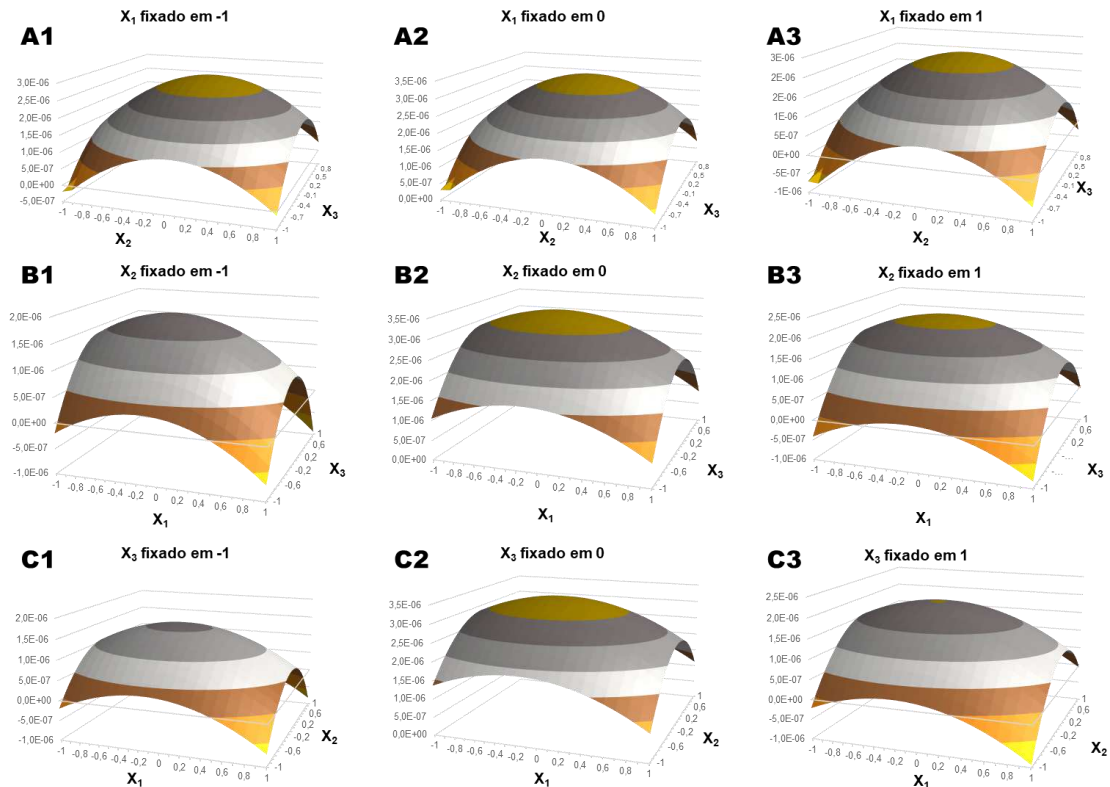
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

4.4.2 Eletrodeposição de nanopartículas de prata (3Ds-CME/AgNP)

Para a eletrodeposição de AgNP, a otimização foi realizada por uma abordagem usando calibração multivariada com um planejamento de experimentos Box-Behnken 3^3 , onde os parâmetros de concentração de prata, potencial e tempo aplicado para eletrodeposição por CA foram otimizados. A Figura 19 apresenta as superfícies de resposta obtidas na otimização do método. É possível observar que o ponto de eficiência máxima foi correspondente à concentração de AgNO_3 de $0,85 \text{ mmol L}^{-1}$ em meio de KNO_3 100 vezes mais concentrado (85 mmol L^{-1}) ($X_1 = -0,2$), potencial de deposição $-0,18 \text{ V}$ ($X_2 = 0,1$), e tempo de deposição de 215 segundos ($X_3 = 0,1$). Para o teste de falta de ajuste o valor de $F_{\text{calc}} < F_{\text{crit}}$ ($0,66 < 19,16$), e para o teste de significância $F_{\text{calc}} > F_{\text{crit}}$ ($90,00 > 4,77$), indicando ausência de falta de ajuste e alta significância para os resultados de regressão obtidos, modelados pela equação 8, considerando nível de confiança de 95%. Dessa forma, o modelo de previsão pode ser empregado no método a fim de se avaliar a melhor condição. O processo de otimização foi então definido utilizando estes parâmetros para toda a sequência de experimentos.

$$y = 3,33 e^{-6} - 2,85 e^{-7} X_1 + 1,61 e^{-7} X_2 + 1,83 e^{-7} X_3 - 7,54 e^{-7} X_1^2 - 1,36 e^{-6} X_2^2 - 1,58 e^{-8} X_3^2 + 2,13 e^{-8} X_1 X_2 - 5,42 e^{-8} X_1 X_3 + 2,47 e^{-7} X_3 X_2 \quad (\text{Eq. 8})$$

Figura 19 – Superfícies de resposta para a otimização dos parâmetros de eletrodeposição de AgNP por design 3^3 Box-Behnken com (A) X_1 fixado ao nível (A1) -1, (A2) 0, (A3) 1; (B) X_2 fixado ao nível (B1) -1, (B2) 0, (B3) 1; e (C) X_3 fixado ao nível (C1) -1, (C2) 0, (C3) 1.



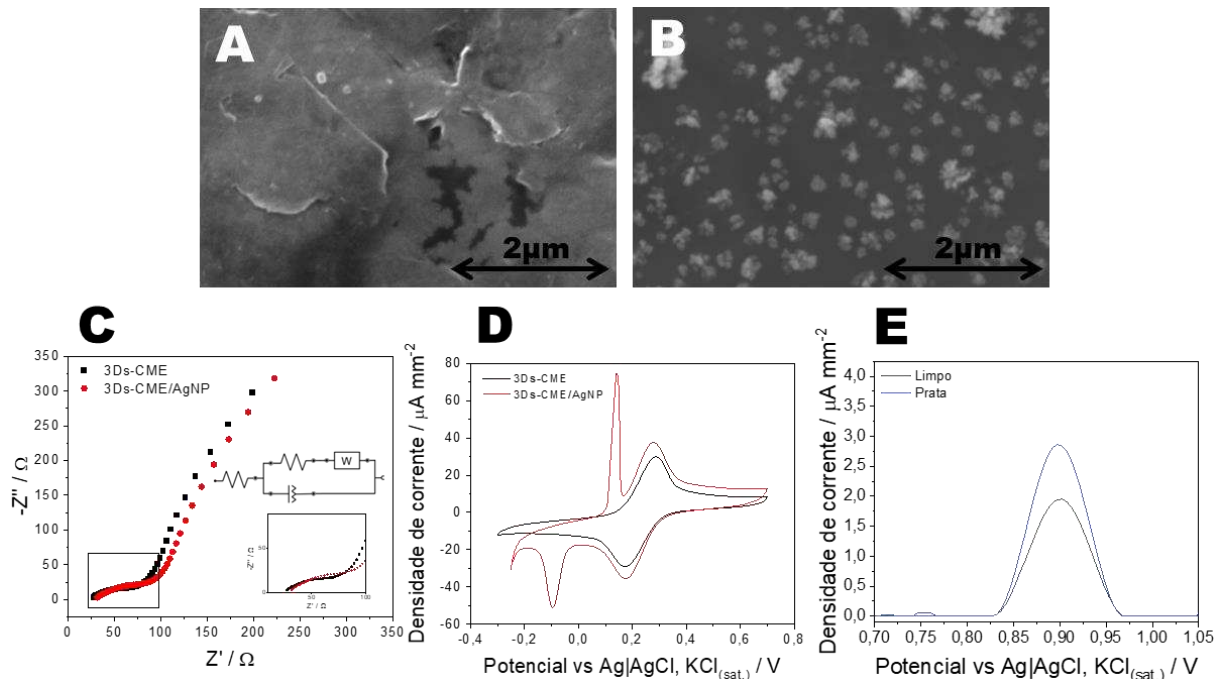
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Para a caracterização do sensor 3Ds-CME/AgNP imagens de MEV da superfície dos sensores limpo (Figura 20A) e modificado (Figura 20B) foram obtidas utilizando uma ampliação de 60000 vezes, onde foi possível observar deposição de AgNP na sua superfície, na presença de pequenos aglomerados de cor mais clara. Como segundo método de avaliação do desempenho eletroquímico do 3Ds-CME/AgNP, medidas de EIE foram realizadas (Figura 20C). Observou-se que o valor da RTC para 3Ds-CME foi de $94,01 \Omega$, enquanto que para o 3Ds-CME/AgNP foi de $81,54 \Omega$, indicando que não houve grande alteração nos valores observados e, portanto, as nanopartículas não alteram significativamente a transferência de carga.

As Figura 20D e Figura 20E apresentam as vantagens da modificação do sensor, onde foram observados 31% de aumento na densidade de carga para o ferricianeto de potássio (5 mmol L^{-1} em $\text{KCl } 100 \text{ mmol L}^{-1}$), onde também foi observado um segundo grupo de picos Redox aparecendo entre $-0,1$ e $0,2 \text{ V}$ (vs $\text{Ag}|\text{AgCl}_{(s)}, \text{KCl}_{(\text{sat.})}$), proveniente da presença da prata (processo de oxidação das AgNPs com consequente redução como Ag^0) e 36% de aumento no

sinal da NIM ($25 \mu\text{mol L}^{-1}$ em STF $0,2 \text{ mol L}^{-1}$, pH 7,0). Os valores da área eletroativa foram calculados de acordo com a equação de Cottrell (Eq. 2), onde o sensor 3Ds-CME mostrou uma área eletroativa de $30,66 \pm 0,98 \text{ mm}^2$, enquanto o 3Ds-CME/AgNP mostrou um valor de $35,07 \pm 1,53 \text{ mm}^2$, mostrando um aumento de 1,14 vezes.

Figura 20 – Imagens de MEV da superfície do sensor de (A) 3Ds-CME e (B) 3Ds-CME/AgNP. (C) Voltamogramas obtidos por VC $5,0 \text{ mmol L}^{-1}$ de ferricianeto de potássio em KCl 100 mmol L^{-1} . (D) Diagramas Nyquist de 3Ds-CME (Linha Preta) e 3Ds-CME/AgNP (linha vermelha) em ferricianeto de potássio 5 mmol L^{-1} em meio KCl 100 mmol L^{-1} . (E) $25 \mu\text{mol L}^{-1}$ de NIM em STF ($0,2 \text{ mol L}^{-1}$, pH 7,0).



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

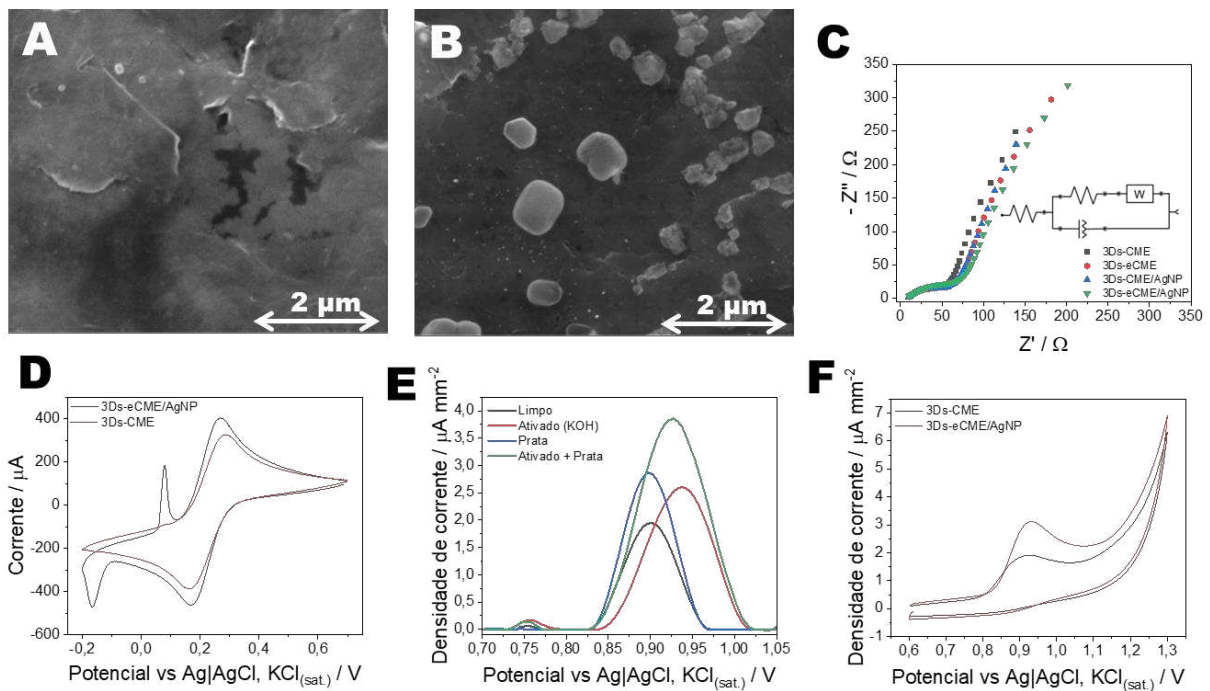
4.4.3 Efeito sinérgico das modificações

Com ambos os métodos de modificação do sensor otimizados, os mesmos foram aplicados em conjunto, onde primeiro o sensor limpo (3Ds-CME) foi polido e testado, então o tratamento eletroquímico com hidróxido de potássio foi realizado e o novo sensor (3Ds-eCME) testado. Por fim, a eletrodeposição de nanopartículas de prata foi realizada seguindo também o método anteriormente otimizado e, por fim, o novo sensor (3Ds-eCME/AgNP) foi testado. Todos os testes foram realizados utilizando a sonda redox $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}/[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$ a 5 mmol L^{-1} (100 mmol L^{-1} de KCl).

Para a caracterização das superfícies dos sensores, imagens de MEV para o sensor limpo (Figura 21A) e modificado (Figura 21B) foram obtidas igualmente às anteriores, com ampliação de 60000 vezes. Nesse caso, foi possível observar que as AgNPs eletrodepositadas se apresentaram como aglomerados maiores, onde foi possível observar partículas de tamanho variando de 10 nm a 500 nm. Como método de avaliação do desempenho eletroquímico, medidas de EIE foram realizadas, Figura 21C. Observou-se que o valor da RTC para 3Ds-CME foi de $94,01 \Omega$, enquanto para o 3Ds-eCME/AgNP foi de $52,18 \Omega$, esta queda é significativa para mostrar que o processo Redox é facilitado no sensor proposto. Já na Figura 21D, é possível observar o aumento da corrente proporcionado para o ferricianeto de potássio, onde o sinal de densidade de corrente apresentou um aumento de cerca de 23%, enquanto a área do sensor, também apresentou um aumento de $27,59 \pm 0,28 \text{ mm}^2$ para $36,42 \pm 1,11 \text{ mm}^2$.

Neste sensor, também é possível observar o grupo redox proveniente da presença de AgNPs. Já para o sinal da NIM ($25 \mu\text{mol L}^{-1}$ em STF $0,2 \text{ mol L}^{-1}$, pH 7,0), Figura 21E, é possível notar um aumento considerável, quase 2,0 vezes o valor do sinal para o sensor limpo. O desempenho dos sensores também foi comparado por VC para a NIM, onde foi possível observar um aumento relativo de 87 % na densidade de corrente (Figura 21F). Contudo, não foi possível observar mudança significativa no potencial de oxidação da espécie nos diferentes eletrodos, variando de 0,920 para 0,928 V. Ao final de todas as modificações, o custo de produção de um sensor foi de R\$ 0,30, cujos valores são mostrados em detalhes no Anexo 1.

Figura 21 – Imagens de MEV da superfície do sensor de (A) 3Ds-CME e (B) 3Ds-eCME/AgNP. (C) Diagramas Nyquist de 3Ds-CME (pontos pretos), 3Ds-eCME (pontos vermelhos), 3Ds-CME/AgNP (pontos azuis) e 3Ds-eCME/AgNP (pontos verdes) em ferricianeto de potássio 5 mmol L^{-1} em meio KCl 100 mmol L^{-1} . (D) Voltamogramas cíclicos para $5,0 \text{ mmol L}^{-1}$ de ferricianeto de potássio em KCl 100 mmol L^{-1} . (E) $25 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ de NIM em STF ($0,2 \text{ mol L}^{-1}$, pH 7,0). (F) Voltamogramas cíclicos para o sensor 3Ds-CME (linha preta) e 3Ds-eCME/AgNP (linha vermelha) em NIM $0,4 \text{ mmol L}^{-1}$ em STF ($0,2 \text{ mol L}^{-1}$, pH 7,0).



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

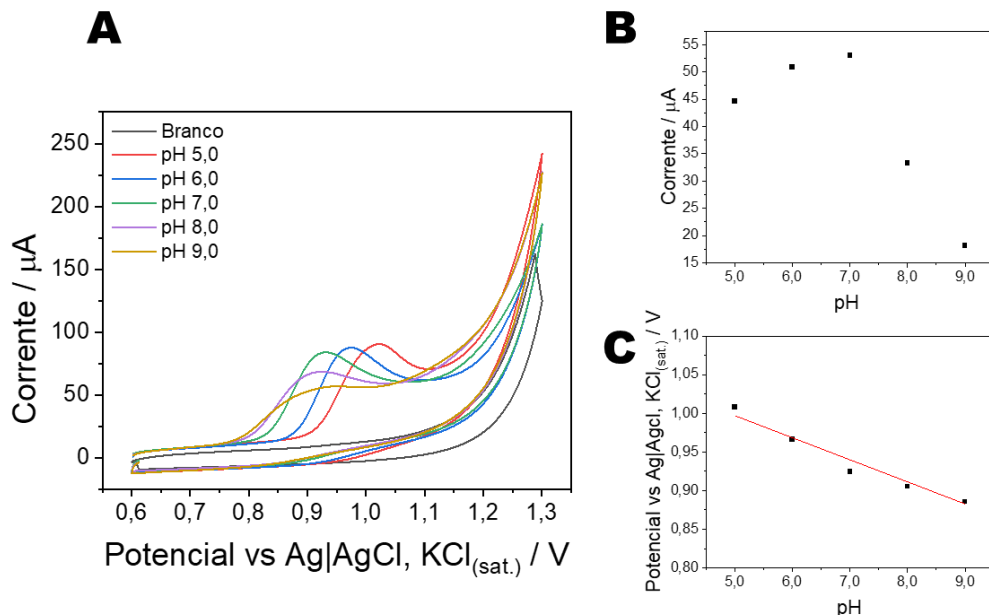
4.5 Comportamento eletroquímico da Nimesulida para o 3Ds-eCME/AgNP

Devido as modificações realizadas na superfície do sensor, o comportamento eletroquímico da NIM foi novamente estudado, iniciando pela verificação do efeito do pH sobre o processo de oxidação na superfície do novo sensor, onde novamente as medidas foram realizadas por VC utilizando solução padrão de NIM, com concentração em célula de $400 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ em STF ($0,2 \text{ mol L}^{-1}$). Os valores de pH foram variados de 5,0 a 9,0 e os resultados podem ser observado na Figura 22, onde a NIM também apresentou caráter irreversível, e o potencial de pico foi observado em torno de $+0,90 \text{ V}$ (vs $\text{Ag}|\text{AgCl}_{(s)}, \text{KCl}_{(sat.)}$). Em valores de pH de 5,0 e 6,0, a NIM se mostrou insolúvel, de forma que a perda de sinal ainda inviabilizava a análise nesses valores de pH. Já para pH 7,0, foi observado um aumento significativo do sinal e a

solubilidade já não se apresentava mais como um problema. Para valores de pH mais alcalinos, embora não se encontre mais problemas com solubilidade, os sinais de corrente começaram a diminuir, resultando em perda de sensibilidade e resolução de análise.

Após as modificações no sensor, foi possível observar uma mudança um pouco mais expressiva no potencial do pico de oxidação (E_p) da NIM em relação ao pH, embora os valores ainda se apresentem muito próximos. Com base nesses resultados, STF a pH 7,0 ($0,2 \text{ mol L}^{-1}$) foi escolhido como condição ótima para realização das demais caracterizações referentes ao 3Ds-eCME/AgNP. A relação da presença de prótons e elétrons presente no mecanismo ainda se mostrou próxima de 1:1, com valor de n se aproximando de 2, de forma que o possível mecanismo de oxidação da NIM se mantenha o mesmo apresentado anteriormente na Figura 13.

Figura 22 – (A) Voltamogramas cíclicos obtidos no estudo do comportamento da solução de NIM $0,4 \text{ mmol L}^{-1}$ para valores de pH entre 5,0 e 9,0 usando STF ($0,2 \text{ mol L}^{-1}$). (B) Relação da corrente de pico com o pH para o 3Ds-eCME/AgNP. (C) Relação entre valores de pH e valores potenciais de pico para o 3Ds-eCME/AgNP.



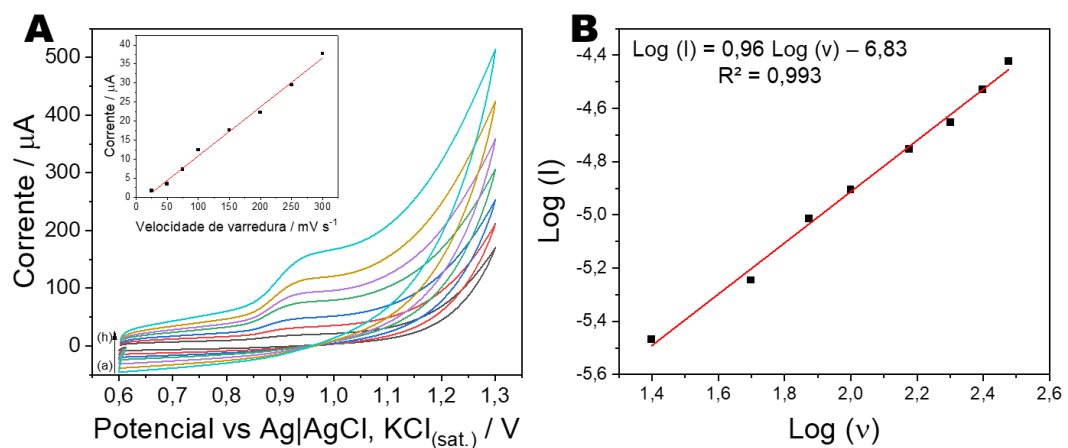
Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Novamente utilizando a solução de NIM $0,4 \text{ mmol L}^{-1}$ no valor de pH escolhido, STF ($0,2 \text{ mol L}^{-1}$) pH 7, foi possível avaliar o regime de transporte de massa da NIM para o 3Ds-eCME/AgNP, tal estudo foi realizado por VC e seus resultados são mostrados na Figura 23. Para realização do mesmo, a velocidade de varredura foi variada de 25 a 300 mV s^{-1} . A relação

entre as correntes de pico obtidas e a velocidade de varredura apresentou excelente linearidade, indicada pelo valor de $R^2 = 0,993$, observado no gráfico inserido na Figura 23A.

Já para a relação com a raiz quadrada da velocidade de varredura não foi obtida correlação linear tão adequada ($R^2 = 0,967$) (apresentado no Anexo 1). Estes resultados indicam que o regime de transporte de massa não se assemelha ao apresentado e esperado pela equação de Randles-Sevcik (Eq. 3), que dita processos difusionais, portanto, o regime de transporte de massa da NIM em relação a este sensor é controlado por um processo adsorptivo, comportamento semelhante ao observado ao se utilizar o eletrodo sem o tratamento. Também foi possível avaliar o gráfico de $\text{Log}(I) \text{ vs } \text{Log}(v)$, onde valores de coeficiente angular mais próximos de 1, indicam processos majoritariamente adsorptivos, enquanto mais próximos de 0,5 indicam processos difusionais (D. K. GOSSER JR., 1993). Nesse caso, a equação que modela o gráfico obtida foi $\text{Log}(I) = 0,96 \text{ Log}(v) - 6,83$ ($R^2 = 0,993$), onde o coeficiente angular obtido (0,96) indica que o processo é majoritariamente controlado por adsorção, como mostrado na Figura 23B, como também é relatado pela literatura (SHETTI et al., 2019).

Figura 23 – (A) Estudo de transporte de massa para 3Ds-eCME/AgNP, variando a velocidade de varredura de (a) 25 a (h) 300 mV s^{-1} . O gráfico inserido apresenta a relação de linearidade entre a corrente de pico e a velocidade de varredura ($R^2 = 0,993$). (B) Relação de linearidade entre os logaritmos da corrente de pico e da velocidade de varredura ($R^2 = 0,993$).



Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

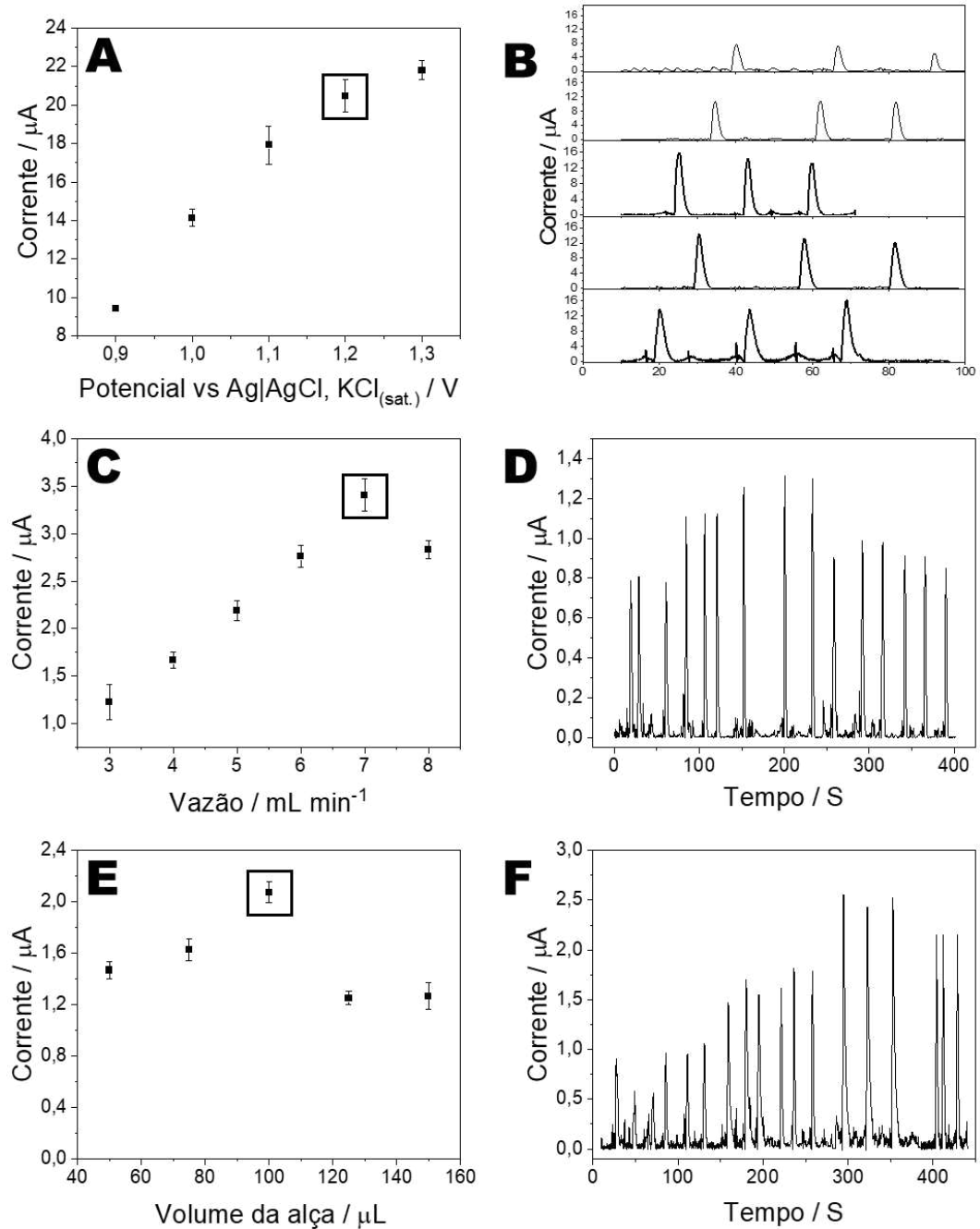
4.6 Aplicação do sensor 3Ds-eCME/AgNP para a determinação da Nimesulida por FIA-AMP

4.6.1 Otimização do método

Uma vez determinada a característica adsorptiva da NIM na superfície do sensor, o método de análise por FIA-AMP foi escolhido a fim de contornar o problema da adsorção e conseqüentemente envenenamento do eletrodo, uma vez que a passagem do fluxo reduz o tempo de contato entre o analito e o sensor. Desta forma, alguns parâmetros, intrínsecos à técnica, foram otimizados, sendo eles o potencial aplicado, a vazão do fluxo de eletrólito suporte e o volume da alça de amostragem. As faixas escolhidas foram de +0,90 a +1,30 V (vs Ag|AgCl_(s.), KCl_(sat.)), 3 a 8 mL min⁻¹ e 50 a 150 µL, respectivamente. A otimização foi realizada utilizando uma solução padrão de NIM a 25 µmol L⁻¹ diluída em STF a 0,2 mol L⁻¹ pH 7,0, a mesma solução tampão foi utilizada como eletrólito suporte para o fluxo.

Os valores de potencial aplicado (vs Ag|AgCl_(s.), KCl_(sat.)), resumidos na Figura 24A, mostraram aumento significativo na corrente até +1,2 V, porém em potenciais mais elevados, além do aumento não ser tão expressivo, o sinal começou a apresentar muito ruído e instabilidade. Por este motivo, o valor de +1,20 V foi definido como ideal para a análise. Já para o fluxo de eletrólito entre 3,0 e 8,0 mL min⁻¹, Figura 24B, o resultado da corrente de pico é crescente e os picos apresentam boa simetria, a partir de 8,0 mL min⁻¹ observa-se uma diminuição do sinal analítico e da sensibilidade. Assim, o valor de 7,0 mL min⁻¹ foi escolhido para as demais análises uma que representa o tempo ideal para carreamento do analito sem que o mesmo sofra diluição significativa pelo fluxo, ao mesmo tempo em que é capaz de mantê-lo em contato com o sensor para que o sinal seja máximo. Como último parâmetro da técnica foi otimizado o volume da alça de amostragem (Figura 24C). Foi observado melhor sensibilidade, além de estabilidade de sinal, no volume de 100,0 µL, sendo este definido como condição ótima. Em volumes maiores, o sinal se apresentava menor além de um tempo de queda muito elevado, de forma a alargar o pico obtido. As condições otimizadas para o método se encontram resumidas na Tabela 5.

Figura 24 – Resultados e amperogramas de otimização dos parâmetros instrumentais para determinação de NIM por FIA-AMP: **(A e B)** Potencial aplicado (vs Ag|AgCl_(s), KCl_(sat.)), **(C e D)** fluxo de eletrólito suporte e **(E e F)** volume da alça de amostragem. Condições: NIM 25 $\mu\text{mol L}^{-1}$ e STF pH 7,0 a 0,2 mol L⁻¹ como eletrólito de suporte.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Tabela 5 – Condições otimizadas para determinação de NIM por FIA-AMP usando 3Ds-eCME/AgNP.

Condição	Faixa Avaliada	Escolha
pH	5,0 a 9,0	7,0 (STF, 0,2 mol L ⁻¹)
Potencial Aplicado	0,90 a 1,30 V (vs Ag AgCl _(s.) , KCl _(sat.))	+1,2 V (vs Ag AgCl _(s.) , KCl _(sat.))
Vazão	3,0 a 8,0 mL min ⁻¹	7 mL min ⁻¹
Volume da alça	50,0 a 150,0 µL	100,0 µL

Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

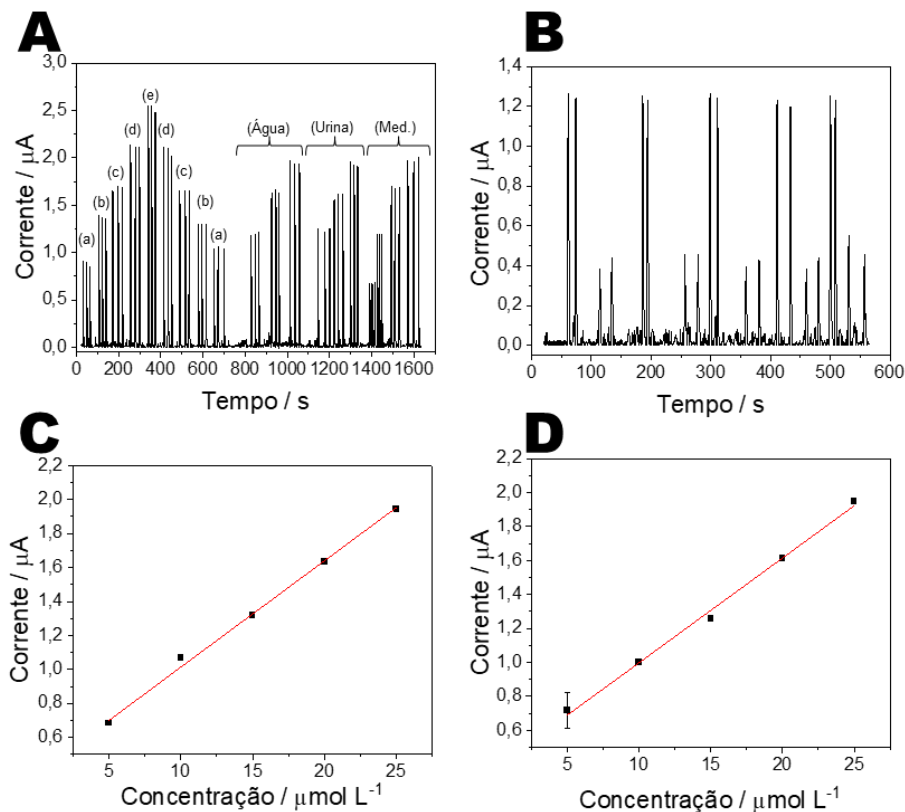
4.6.2 Construção da curva analítica e repetibilidade do método

Usando as condições de análise otimizadas, uma curva analítica foi construída, na faixa de 5,0 a 25,0 µmol L⁻¹, usando solução padrão de NIM diluída em STF (0,2 mol L⁻¹, pH 7,0). A curva analítica foi realizada no modelo crescente e decrescente, a fim de avaliar se os efeitos de memória comprometiam os sinais obtidos, como pode ser observado na Figura 25A. Nesse caso, é possível observar a presença da faixa linear crescente e decrescente, que apresentaram ajustes satisfatórios, R² = 0,997 e 0,998, respectivamente, expressos pelas seguintes equações: $I_p (\mu A) = (0,063 \pm 0,002) [NIM] (\mu mol L^{-1}) + (0,386 \pm 0,029)$ para a curva crescente (Figura 25C) e $I_p (\mu A) = (0,062 \pm 0,002) [NIM] (\mu mol L^{-1}) + (0,382 \pm 0,024)$ para a curva decrescente (Figura 25D). Observa-se que o coeficiente angular de ambas as curvas analíticas (0,063 e 0,062) não apresentam diferenças significativas, o que sugere não haver efeito de memória decorrente da adsorção de NIM ou outro produto de oxidação sobre a superfície eletródica comprometendo as análises. Além disso, um estudo de repetibilidade foi realizado em dois níveis de concentração, 5 e 25 µmol L⁻¹ (n = 10, Figura 25B) onde o DPR obtido foi de 5,7 e 7,1%, indicando excelente precisão das medidas amperométricas sob condições otimizadas de análise.

Com os dados das curvas tratados, foi possível estimar os valores de LD e LQ, seguindo as equações 6 e 7, de acordo com as recomendações da IUPAC, obtendo valores de 0,81 e 2,45 µmol L⁻¹, respectivamente, para a curva crescente (Figura 25C), e valores de 0,69 e 2,10 µmol L⁻¹, respectivamente, para a curva decrescente (Figura 25D). Além disso, o sensor apresenta

uma sensibilidade considerável, $0,171 \pm 0,002 \mu\text{A L } \mu\text{mol}^{-1} \text{cm}^{-2}$ indicando ser apropriado para a aplicação em amostras reais.

Figura 25 – Amperograma FIA (A) para curva analítica (crescente e decrescente) de NIM variando as concentrações de 5 (a) a 25 (e) $\mu\text{mol L}^{-1}$ e das amostras de água de abastecimento, urina sintética e medicamento, usando 3Ds-eCME/AgNP; (B) para estudo de repetibilidade da NIM ($n = 10$) no sensor 3Ds-eCME/AgNP a 5 e 25 $\mu\text{mol L}^{-1}$. Gráficos de correlação entre a corrente de pico e a concentração de NIM para a curva analítica (C) crescente e (D) decrescente. Condições: STF ($0,2 \text{ mol L}^{-1}$, pH 7,0) como eletrólito de suporte, eletrodo de referência feito em laboratório de $\text{Ag}|\text{AgCl}_{(s)}$, $\text{KCl}_{(\text{sat.})}$, alça de $100 \mu\text{L}$, fluxo de 7 mL min^{-1} e potencial aplicado de $+1,2 \text{ V}$ (vs $\text{Ag}|\text{AgCl}_{(s)}$, $\text{KCl}_{(\text{sat.})}$).



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

4.6.3 Aplicação em amostras reais

Por fim, o sensor 3Ds-eCME/AgNP foi aplicado em amostras de formulação farmacêutica, água de abastecimento e urina sintética, a fim de monitorar e avaliar a presença de NIM. Para avaliar a exatidão do método, ensaios de adição e recuperação em 3 níveis de

concentração foram realizadas nas amostras, sendo 5,0, 10,0 e 15,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ para a formulação farmacêutica e 10,0, 15,0 e 20,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ para as demais amostras.

A amostra de NIM analisada foi da mesma marca utilizada no método desenvolvido por VOQ, onde informações cedidas pelo fabricante no rótulo da amostra indicam que a massa de NIM presente em um comprimido é de 100 mg. O valor de massa de NIM determinado por FIA-AMP na amostra de formulação farmacêutica utilizando o sensor 3Ds-eCME/AgNP foi de $97,8 \pm 4,3$ mg de NIM por comprimido. Este valor foi comparado através do teste *t* pareado, utilizando o valor de referência indicado pelo fabricante a um nível de 95% de confiança, e indicou que os resultados são concordantes uma vez que o valor de t_{calc} é inferior ao t_{crit} (0,931 e 4,302, respectivamente). A análise das amostras fortificadas mostrou uma percentagem média de recuperação ($n = 3$) variando entre 92 a 104% entre todas as amostras, água abastecimento, formulação farmacêutica e urina sintética, como apresentado na Tabela 6. Dessa forma, estes resultados indicam boa exatidão do método otimizado usando o sensor 3Ds-eCME/AgNP a ser aplicado na monitorização de anti-inflamatórios não esteroides como a NIM nas amostras estudadas, utilizando apenas uma etapa de preparação rápida e simples que consiste na simples diluição da amostra no eletrólito de suporte.

Tabela 6 – Valores de recuperação obtidos para NIM em formulação farmacêutica, água de abastecimento e urina sintética usando o sensor 3Ds-eCME/AgNP por FIA-AMP ($n = 3$).

Amostras	Adicionado ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	Encontrado ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	Recuperado (%)	SD (%)
Formulação farmacêutica	0,0	4,88	-	-
	5,0	9,94	101%	0,4%
	10,0	14,51	96%	3,1%
	15,0	18,62	92%	2,2%
Urina sintética	0,0	-	-	-
	10,0	9,27	93%	3,8%
	15,0	15,24	102%	0,2%
	20,0	20,85	104%	1,8%
Água de abastecimento	0,0	-	-	-
	10,0	9,71	97%	2,1%
	15,0	14,34	96%	1,3%
	20,0	18,68	93%	1,1%

Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

4.7 Comparação entre métodos utilizados para cada sensor

Tendo os resultados obtidos para a análise da NIM por diferentes sensores e técnicas, é possível realizar uma investigação comparativa entre os diferentes sensores. O sensor limpo apresentou maiores vantagens quanto ao tempo e facilidade de fabricação, uma vez que apenas necessitou de um simples polimento e estava pronto para uso. Já o sensor modificado, foi aplicado e apresentou faixa linear em menores concentrações, porém necessita de duas modificações eletroquímicas que juntas somaram o tempo de quase 7 minutos. A Tabela 7 apresenta as comparações entre o desempenho, tempo de preparo e algumas características de análise entre os sensores 3Ds-CME e 3Ds-eCME/AgNP.

Entre as técnicas utilizadas, a vantagem da VOQ se dá pela alta sensibilidade e a velocidade da técnica, principalmente quando realizada a altas frequências. Contudo, embora o método por FIA-AMP, utilizando o eletrodo modificado tenha se mostrado menos sensível, o mesmo apresentou boa frequência analítica, corroborando para redução do efeito de envenenamento do eletrodo, o que aumenta sua vida útil e permite a aplicação para amostras mais complexas, ainda mantendo o rápido preparo de amostra por simples diluição. Também como método de comparação, os resultados obtidos por VOQ e FIA-AMP foram comparados a partir do teste t pareado, também a um nível de confiança de 95%, onde foi observado que os resultados também se mostraram concordantes já que o t_{calc} é inferior ao t_{crit} (0,798 e 4,302, respectivamente).

Os resultados obtidos para ambos os sensores foram comparados com outros dispositivos relatados na literatura para determinação da NIM (Tabela 8). Pode-se observar que os dispositivos apresentaram bom desempenho analítico com faixa linear de trabalho comparável aos dispositivos reportados. A detectabilidade, frequentemente reportada pelo LD também se encontra na mesma ordem de grandeza (nmol L^{-1}) dos trabalhos reportados. Em alguns dos trabalhos é possível observar a presença de sensores de baixo custo e descartáveis feitos à base de carbono, como os sensores de pasta de carbono (CPE) (MALODE; NANDIBEWOR, 2013; SHETTI et al., 2019, 2020a) estes apresentam vantagens semelhantes, dadas suas características, porém, alguns necessitam de complexas etapas de modificação da superfície para atingir baixos valores de LD. Outros, apresentam o uso de sensores comerciais, como o ECV (BUKKITGAR et al., 2016; ŁYSONÍ et al., 2021; WONG; SANTOS; FATIBELLO-FILHO, 2017) ou DDB (LIMA et al., 2013), estes que embora muito relatados, não apresentam características descartáveis, além de valor consideravelmente

elevado e maiores cuidados de manuseio. Em sua maioria, os sensores são aplicados para amostras de características similares às aquelas estudadas nesse projeto. Dessa forma, considerando a simplicidade, o baixo custo de produção (aproximadamente R\$ 0,09 por eletrodo para o 3Ds-CME, e R\$ 0,30 por eletrodo para o 3Ds-eCME/AgNP) e o desempenho analítico usando o método por VOQ (mais sensível), é possível inferir que os sensores propostos aqui, apresentam características e performance adequadas para aplicações analíticas e implementação em análises de rotina.

Tabela 7 – Comparação do desempenho analítico obtido pelos sensores 3Ds-CME e 3Ds-eNPGE/AgNP para monitorar a NIM.

Eletrodos	3Ds-CME	3Ds-eCME/AgNP
Tratamento eletroquímico	N.A.	100 ciclos por VC de -1 a +1 V (vs Ag AgCl _(s) , KCl _(sat.)) em KOH 1 mol L ⁻¹
Modificação eletroquímica	N.A.	215 s por CA, aplicando -0,18 V a 1 mmol L ⁻¹ de AgNO ₃ em 100 mmol L ⁻¹ de KNO ₃
Tempo necessário de modificação (min)	N.A.	6,91
STF (0,2 mol L⁻¹)	pH 7,0	pH 7,0
Regime do transporte de massa	Adsorativo	Adsorativo
Método de análise	VOQ	FIA-AMP
Faixa linear (μmol L⁻¹)	10,0 a 50,0	5,0 a 25,0
LD (μmol L⁻¹)	0,018	0,81
Sensibilidade (μA L μmol⁻¹ cm⁻²)	4,70	0,173
Recuperação (%)	96 a 113	92 a 104
Frequência analítica (det h⁻¹)	95	192

N.A. – Não aplicável; det h⁻¹ – Determinações por hora.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor

Tabela 8 – Comparação de desempenho dos sensores 3Ds-CME e 3Ds-eCME/AgNP com outros reportados na literatura na detecção de NIM.

Sensor	Técnica de análise	Faixa linear ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	LD (nmol L^{-1})	Amostras	Referência
NC/CPE	VOQ	0,01 – 0,35	1,0	Formulação farmacêutica e urina	(SHETTI et al., 2020a)
NS/CPE	VPD	0,3 – 1	1,4	Formulação farmacêutica e urina	(SHETTI et al., 2019)
rGO-PEDOT:PSS/GCE	VOQ	0,08 – 1,9	2,4	Água de rio e formulação farmacêutica	(WONG; SANTOS; FATIBELLO-FILHO, 2017)
TiO ₂ /GCE	VPD	0,1 – 40	3,4	Formulação farmacêutica e urina	(BUKKITGAR et al., 2016)
ER-GONRs/SPCE	AMP	0,01 – 1500	3,5	Formulação farmacêutica e urina	(GOVINDASAMY et al., 2017)
CPE	VPD	0,5 – 10	8,6	Formulação farmacêutica e urina	(MALODE; NANDIBEWOR, 2013)
CB-DHP/GC	VOQ	0,35 – 2	16	Urina, água de abastecimento e água de lago	(DEROCO; ROCHA-FILHO; FATIBELLO-FILHO, 2018)
CB-Nafion/GCE	VPD	0,25 – 1,75	60	Formulação farmacêutica	(ŁYSONÍ et al., 2021),
BDD	FIA-AMP	0,20 – 80	81	Formulação farmacêutica	(LIMA et al., 2013)
3Ds-CME	VOQ	10 – 50	18	Formulação farmacêutica, urina e	Este trabalho
3Ds-eCME/AgNP	FIA-AMP	5 – 25	810	água de abastecimento	

rGO-PEDOT:PSS/GCE: ECV modificado com rGO e PEDOT:PSS; **MWCNT/CPE:** EPC modificado com MWCNT; **TiO₂/GCE:** ECV modificado com nanopartículas de TiO₂; **CB-DHP/GC:** ECV modificado com CB imobilizado por dihex-adeacylfosfato; **BDD:** Eletrodo de diamante dopado com boro; **CB-Nafion/GCE:** ECV modificado com CB imobilizado por nafion.

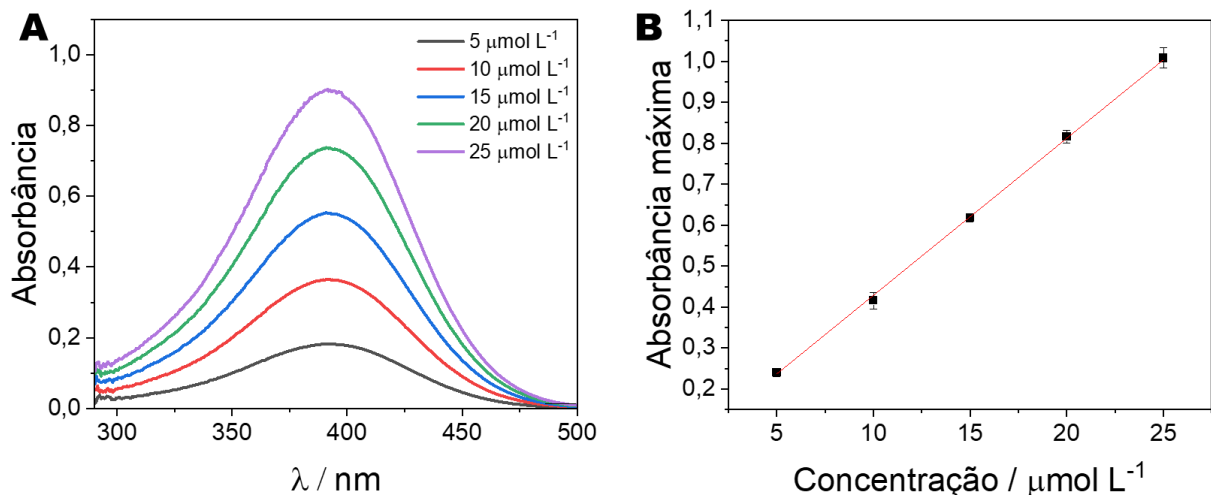
Fonte: Elaborado pelo próprio autor

4.8 Comparações com as técnicas de espectroscopia UV-Visível e cromatografia líquida de ultra eficiência

4.8.1 Avaliação da concentração do medicamento por espectroscopia UV-Visível

Foi possível observar que o comprimento de onda de absorção máxima da NIM se apresentou em um valor próximo a 390 nm. As amostras de fármacos foram avaliadas com base em uma curva analítica, apresentada na Figura 26A, construída para concentrações de 5 a 25 $\mu\text{mol L}^{-1}$. A curva apresentou ajuste linear adequado ($R^2 = 0,999$), e foi modelada pela equação $\text{Abs} = (0,0387 \pm 0,0005) [\text{NIM}] (\mu\text{mol L}^{-1}) + (0,0388 \pm 0,008)$, conforme observado na Figura 26B. O resultado obtido para as amostras de medicamentos de NIM foi de 101 mg/comprimido. Com base nestes parâmetros, os limites de detecção e quantificação foram determinados usando os coeficientes da equação de regressão linear. Os valores obtidos foram 0,682 $\mu\text{mol L}^{-1}$ para o LD e 2,04 $\mu\text{mol L}^{-1}$ para o LQ. O método demonstrou uma sensibilidade considerável, com um valor encontrado de 0,0387 $\text{L } \mu\text{mol}^{-1}$ para o analito. Além disso, apresentou boa precisão, com um desvio padrão relativo (RSD) abaixo de 1,01%.

Figura 26 – (A) Curva analítica por espectros UV obtidos para NIM, com concentrações variando de 5 a 25 $\mu\text{mol L}^{-1}$; (B) Ajuste linear da curva, com correlação entre a absorbância e a concentração de NIM.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Os resultados obtidos por ambos os métodos propostos e pelo método recomendado pela FB foram comparados estatisticamente usando um teste t-pareado para verificar a possível

presença de diferenças significativas entre as médias, bem como um teste ANOVA para avaliar possíveis diferenças entre suas variâncias, ambos em um intervalo de confiança de 95%. Para ambos os casos, os valores calculados são inferiores ao valor crítico, portanto, não há diferenças significativas entre suas médias e variâncias, como pode ser visto na Tabela 9. Esses resultados atestam a confiabilidade do método proposto para monitorar a NIM em medicamentos.

Tabela 9 – Avaliações estatísticas para comparação de valores obtidos de concentração para NIM no medicamento.

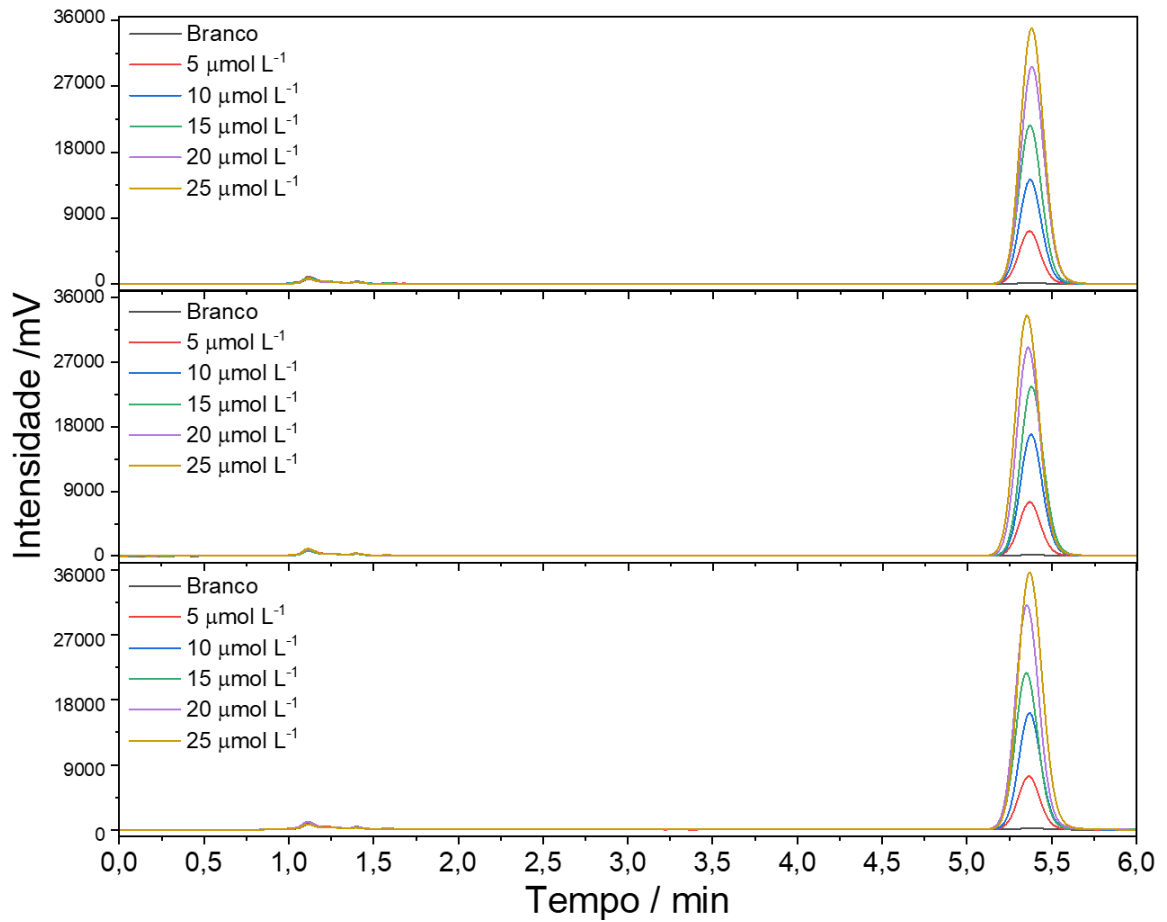
Sensor	3Ds-CME VOQ	3Ds-eCME/AgNP FIA-AMP	UV-Vis
Média (mg/comp.)	101	97,7	101
D.P.A. (mg/comp.)	3,60	4,31	1,01
C.V. (%)	3,57	4,42	1,01
Teste T			
Sensor	T Calculado		T Crítico
3Ds-CME	0,155		4,31
3Ds-eCME/AgNP	1,49		4,31
ANOVA			
F Calculado	0,972	F Crítico	5,14

Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

4.8.2 Avaliação das amostras por cromatografia líquida de ultra eficiência

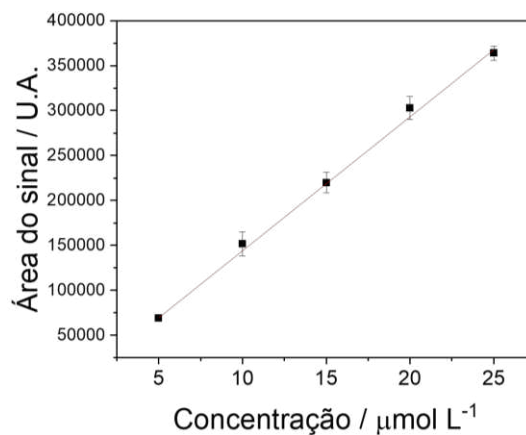
Para o segundo método de comparação dos resultados obtidos, todas as amostras foram avaliadas por UPLC-UV, após a construção de uma curva analítica em triplicata, variando as concentrações de 5 a 25 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de NIM, seguindo o método indicado pela FB, cujos cromatogramas se encontram na Figura 27. A regressão linear foi então realizada para a curva, indicando ajuste linear adequado ($R^2 = 0,999$), e foi modelada pela equação U.A. = $(14904,22 \pm 218,12)$ [NIM] ($\mu\text{mol L}^{-1}$) - $(5043,03 \pm 1721,58)$, conforme observado na Figura 28. O resultado obtido para as amostras de medicamentos de NIM foi de $99,7 \pm 3,35$ mg/comprimido.

Figura 27 – Cromatogramas obtidos para a curva analítica em triplicata por UPLC-UV para NIM, com concentrações variando de 5 a 25 $\mu\text{mol L}^{-1}$.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 28 – Curva analítica e ajuste linear da curva, com correlação entre a U.A. de área do cromatograma e a concentração de NIM.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Os resultados obtidos por ambos os métodos propostos e pelo método de UPLC-UV foram comparados estatisticamente usando o teste t-pareado e o teste ANOVA para avaliar possíveis diferenças entre suas médias e variâncias, respectivamente, ambos em um intervalo de confiança de 95%. Para ambos os casos, os valores calculados são inferiores ao valor crítico, portanto, não haver diferenças significativas, como pode ser visto na Tabela 10. Esses resultados atestam a confiabilidade do método proposto para monitorar a NIM em medicamentos.

Tabela 10 – Avaliações estatísticas para comparação de valores obtidos de concentração para NIM no medicamento.

Sensor	3Ds-CME VOQ	3Ds-eCME/AgNP FIA-AMP	UPLC-UV
Média (mg/comp.)	101	97,7	99,7
D.P.A. (mg/comp.)	3,60	4,31	3,35
C.V. (%)	4,57	4,42	3,36
Teste T			
Sensor	T Calculado		T Crítico
3Ds-CME	0,320		4,31
3Ds-eCME/AgNP	0,464		4,31
ANOVA			
F Calculado	0,528	F Crítico	5,14

Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

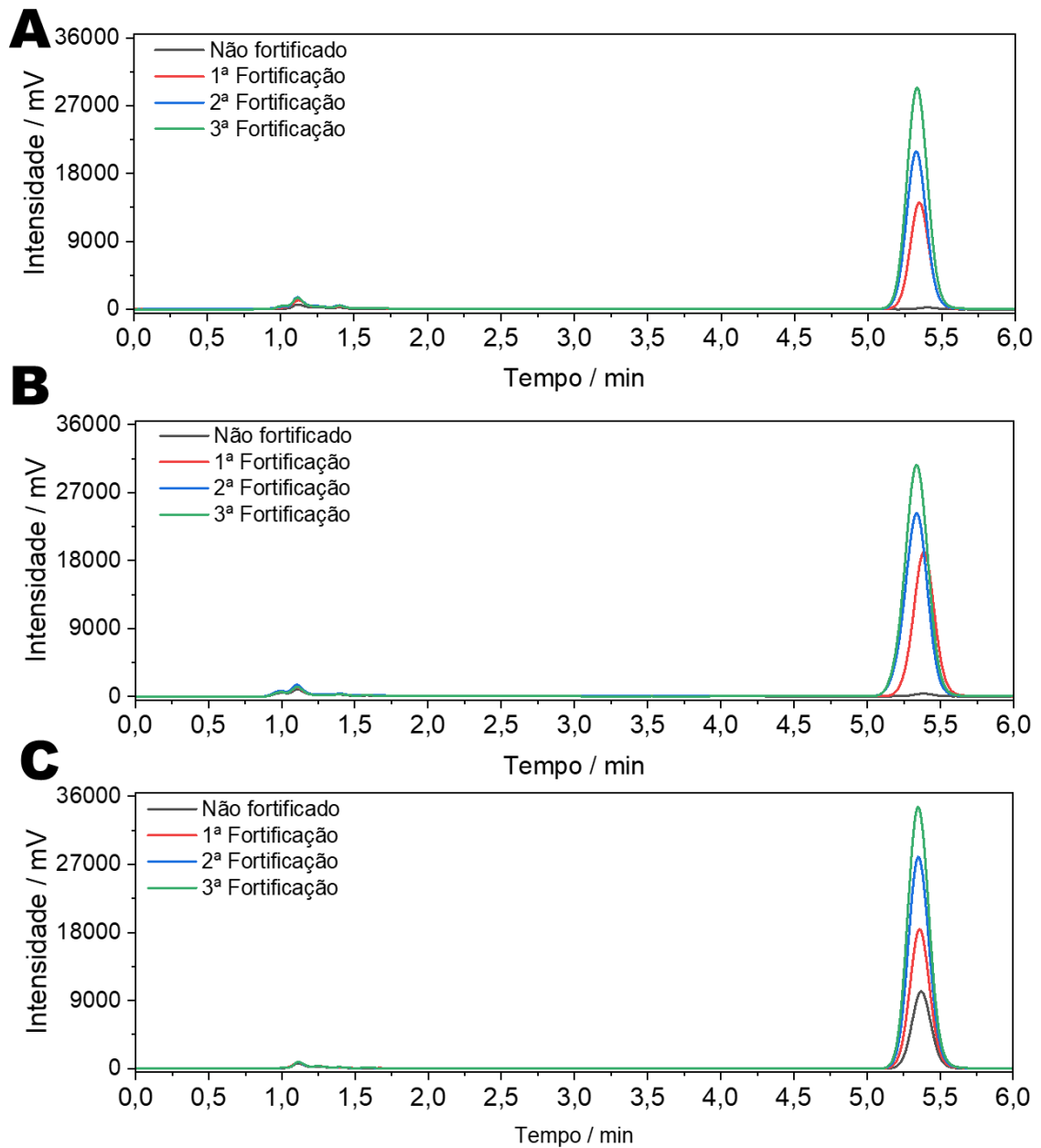
Com base nestes parâmetros, os limites de detecção e quantificação foram determinados usando os coeficientes da equação de regressão linear. Os valores obtidos foram $0,381 \mu\text{mol L}^{-1}$ para o LD e $1,14 \mu\text{mol L}^{-1}$ para o LQ. O método demonstrou uma sensibilidade considerável, com um valor encontrado de $14904 \text{ U.A. L } \mu\text{mol}^{-1}$ para o analito. Assim, as amostras foram analisadas pelo método, resultando em valores de recuperação entre 98 e 115%, os dados completos se encontram na Tabela 11. Os cromatogramas obtidos para as amostras se encontram presentes na Figura 29.

Tabela 11 – Valores de recuperação obtidos para três níveis de concentração de NIM em formulação farmacêutica, água de abastecimento e urina sintética por UPLC-UV.

Amostras	Adicionado ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	Encontrado ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	Recuperado (%)	SD (%)
Formulação farmacêutica	0,0	6,56	-	1,2
	5,0	11,54	100	3,1
	10,0	16,70	101	1,8
	15,0	23,38	112	6,9
Urina sintética	0,0	-	-	-
	10,0	10,13	101	1,3
	15,0	14,64	98	5,4
	20,0	21,78	109	1,5
Água de abastecimento	0,0	-	-	-
	10,0	10,65	107	3,6
	15,0	16,49	110	1,8
	20,0	22,96	115	0,9

Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 29 – Cromatogramas obtidos para as amostras de (A) água de abastecimento, (B) urina sintética e (C) formulação farmacêutica, puras e fortificadas por UPLC-UV para NIM.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Os resultados alcançados pelo método proposto de FIA-AMP com o sensor 3Ds-eCME/AgNP foram submetidos a uma análise estatística comparativa com o método UPLC-UV recomendado pela FB. Essa comparação envolveu a aplicação de um teste t-pareado para detectar eventuais discrepâncias significativas nas médias e um teste ANOVA para avaliar possíveis disparidades em suas variabilidades, todos dentro de um nível de confiança de 95%.

Neste caso, como pode ser observado na Tabela 12, a grande maioria dos valores calculados são inferiores ao valor crítico de forma que não há diferenças significativas entre suas médias, entretanto para algumas amostras de água de abastecimento fortificada, o valor se encontra superior ao valor máximo, indicando que existem diferenças significativas entre estes resultados, isso pode ter ocorrido devido a algum erro experimental durante o preparo das amostras, necessitando de um novo experimento para confirmar essa diferença. O teste de ANOVA, indicou um valor de F inferior ao crítico, de forma a não haver diferenças significativas entre suas variâncias. Esses resultados atestam a confiabilidade do método proposto para monitorar a NIM em medicamentos e urina sintética, porém deve ser melhor averiguado quanto a amostras de água de abastecimento.

Tabela 12 – avaliações estatísticas para comparação de valores obtidos de concentração para NIM nas amostras analisadas.

Teste T				
Amostra	Nível de fortificação	Recuperação (%)		Teste T
		FIA-AMP	UPLC-UV	Tcrit. = 4,30
Medicamento	0,0	-	-	-
	5,0	101	100	1,1
	10,0	96	101	1,9
	15,0	92	112	4,2
Urina	0,0	N.D.	N.D.	-
	10,0	93	101	3,3
	15,0	102	98	3,8
	20,0	104	109	3,4
Água de abastecimento	0,0	N.D.	N.D.	-
	10,0	97	107	4,1
	15,0	96	110	12,7
	20,0	93	115	11,8
ANOVA				
Fcalc.	1,45	Fcrit		1,91

Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

5 CONCLUSÃO

A caracterização do sensor envolveu a aplicação de métodos como microscopia eletrônica de varredura, espectroscopia Raman e técnicas eletroquímicas, incluindo voltametria cíclica e espectroscopia de impedância eletroquímica. Na análise por microscopia eletrônica de varredura, foi identificada a rugosidade característica do sensor limpo, a qual foi intensificada após o tratamento eletroquímico devido à esfoliação das folhas de grafite, resultando em um aumento significativo da área eletroativa do sensor. Em contrapartida, a eletrodeposição de nanopartículas de prata revelou a presença de pequenas partículas na superfície do sensor, algumas aglomeradas, contribuindo para um incremento adicional na área eletroativa e, por conseguinte, melhorando o desempenho do sensor.

Nos estudos utilizando técnicas eletroquímicas, foi possível constatar, por meio da espectroscopia de impedância eletroquímica, que o processo de oxidação do analito foi facilitado na superfície do sensor. Isso foi evidenciado pela redução da resistência à transferência de carga em cada etapa de tratamento. Em relação à voltametria cíclica, os incrementos na corrente em função da densidade de corrente apontaram para um aumento significativo na sensibilidade do sensor. No entanto, mesmo com as modificações realizadas, não houve antecipação do potencial de oxidação da NIM. No que diz respeito à reprodutibilidade da construção do sensor, um estudo realizado por voltametria cíclica revelou resultados consistentes, apresentando uma boa semelhança entre as réplicas, com um desvio padrão relativo de aproximadamente 7%.

O preparo de todas as amostras seguiu procedimentos simples e semelhantes, consistindo essencialmente em uma diluição direta em eletrólito suporte. Não houve necessidade de aplicar processos adicionais, como filtração ou qualquer outra etapa. A determinação da NIM foi conduzida em amostras de fármaco, água de abastecimento e urina sintética. Utilizaram-se duas abordagens distintas: voltametria de onda e análise por injeção em fluxo com detecção amperométrica.

As análises das amostras de fármacos revelaram resultados próximos aos valores fornecidos pelo fabricante (100 mg), registrando 101 mg e 97 mg para VOQ e FIA-AMP, respectivamente. A comparação do método proposto com as técnicas recomendadas pela FB, UV-Vis e UPLC-UV não evidenciou diferença significativa dos resultados obtidos com o sensor limpo e modificado usando a VOQ e FIA-AMP, respectivamente, a um nível de confiança de 95%, de tal modo que os sensores apresentam características interessantes para utilização para o monitoramento desse fármaco com precisão e exatidão adequados.

Nos ensaios de adição e recuperação, as amostras apresentaram índices de recuperação variando de 96% a 112% para o sensor 3Ds-CME por VOQ e de 91% a 104% para o sensor 3Ds-eCME/AgNP por FIA-AMP. Duas técnicas diferentes foram utilizadas como técnicas de comparação de resultados, sendo essas o UV-vis e o UPLC-UV, seguindo o recomendado pela FB, onde foi possível observar que os métodos e sensores propostos são adequados para serem implementados em análises de rotina da maioria das amostras.

Concluindo, os sensores desenvolvidos neste estudo foram comparados com outros previamente relatados na literatura para a determinação da NIM. Tanto os sensores quanto os métodos propostos demonstraram eficiência notável, sendo comparáveis aos dispositivos já existentes. Além disso, os métodos de modificação empregados mostraram-se mais rápidos e simples em comparação com outras abordagens. Ambos os sensores apresentaram características como boa detectabilidade, alta frequência analítica, aplicabilidade em diversas matrizes, além de boa precisão, exatidão e seletividade. A versatilidade do sistema eletroquímico proposto, aliada à sua acessibilidade financeira, torna-o uma ferramenta viável para análises de rotina, contribuindo assim para o entendimento mais abrangente do impacto ambiental e da presença de fármacos em ecossistemas aquáticos e biológicos.

Tabela 13 - Figuras de mérito obtidas para ambos os trabalhos

Eletrodos	3Ds-CME	3Ds-eCME/AgNP
	VOQ	FIA-AMP
Tempo de modificação (min)	N.A.	6,91
STF (0,2 mol L⁻¹)	pH 7,0	pH 7,0
Regime do transporte de massa	Adsorativo	Adsorativo
Faixa linear (μmol L⁻¹)	10,0 a 50,0	5,0 a 25,0
LD (μmol L⁻¹)	0,018	0,81
Sensibilidade (μA L μmol⁻¹ cm⁻²)	4,70	0,173
Recuperação (%)	96 a 113	92 a 104
Frequência analítica (det h⁻¹)	95	192

N.A. – Não aplicável; det h⁻¹ – Determinações por hora.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor

5.1 Perspectivas

Considerando os avanços alcançados na determinação eletroquímica da NIM por um eletrodo descartável e de baixo custo, o presente estudo abre portas para novas pesquisas. Uma linha promissora é a aplicação desses sensores em estudos de monitoramento ambiental em larga escala, visando a detecção de NIM em amostras reais de diferentes corpos d'água e ambientes aquáticos. É possível também a aplicação do mesmo em amostras reais de urina e outros tipos de fluidos biológicos. A versatilidade do sistema eletroquímico proposto, aliada à sua acessibilidade financeira, torna-o uma ferramenta viável para análises de rotina, contribuindo assim para o entendimento mais abrangente do impacto ambiental e da presença de fármacos em ecossistemas aquáticos e biológicos.

Além disso, aprimoramentos adicionais podem ser explorados para estender a aplicabilidade do sensor em diferentes contextos analíticos. Investigações futuras poderiam se concentrar na modificação do eletrodo para a detecção tanto de novos fármacos, seja de forma única ou múltiplas, caso aplicado em detecções simultâneas, ou incorporação de outros nanomateriais, como os a base de carbono, ou nanopartículas de outros metais, a fim de agregar ainda mais propriedades ao sensor. Assim como estudos de pré-concentração do analito na superfície do sensor, a fim de aprimorar sua sensibilidade. Essas perspectivas representam passos importantes em direção a avanços significativos na área de monitoramento ambiental e farmacêutico, destacando o potencial impacto positivo dessa tecnologia na saúde pública e na preservação ambiental.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMS, R. N. Carbon Paste Electrodes. **Analytical Chemistry**, v. 30, n. 9, p. 1576–1576, 1 set. 1958.
- AFSHARARA, H. et al. Molecularly imprinted polymer-modified carbon paste electrodes (MIP-CPE): A review on sensitive electrochemical sensors for pharmaceutical determinations. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 160, p. 116949, mar. 2023.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. **Farmacopéia Brasileira**. 6th. ed. Brasília: ANVISA, 2019.
- AĞIN, F.; SERDAROĞLU, V. Voltammetric Determination of Nimesulide Using Multiwalled Carbon Nanotubes Modified Carbon Paste Electrode. **Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 13, n. 3, p. 335–341, 1 dez. 2016.
- ALOTHMAN, Z. A. et al. Simultaneous electrochemical determination of dopamine and acetaminophen using multiwall carbon nanotubes modified glassy carbon electrode. **Sensors and Actuators, B: Chemical**, v. 146, n. 1, p. 314–320, 2010.
- ÁLVAREZ-LUEJE, A. et al. Voltammetric study of nimesulide and its differential pulse polarographic determination in pharmaceuticals. **Electroanalysis**, v. 9, n. 15, p. 1209–1213, out. 1997.
- AMBROSI, A.; PUMERA, M. 3D-printing technologies for electrochemical applications. **Chemical Society Reviews**, v. 45, n. 10, p. 2740–2755, 2016.
- ANDREOTTI, I. A. A. et al. Disposable and flexible electrochemical sensor made by recyclable material and low cost conductive ink. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 840, p. 109–116, maio 2019.
- AVELINO, K. Y. P. S. et al. Flexible sensor based on conducting polymer and gold nanoparticles for electrochemical screening of HPV families in cervical specimens. **Talanta**, v. 226, p. 122118, maio 2021.
- AZIZAN, M. A. I. et al. A review on surface modification in the development of electrochemical biosensor for malathion. **Biosensors and Bioelectronics: X**, v. 13, p. 100291, maio 2023.
- BALASUBRAMANIAN, P. et al. Voltammetric sensing of sulfamethoxazole using a glassy carbon electrode modified with a graphitic carbon nitride and zinc oxide nanocomposite. **Microchimica Acta**, v. 185, n. 8, 2018.
- BUKKITGAR, S. D. et al. Electrochemical oxidation of nimesulide in aqueous acid solutions based on TiO₂ nanostructure modified electrode as a sensor. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 778, p. 103–109, 2016.
- CAMARGO, J. R. et al. Novel eco-friendly water-based conductive ink for the preparation of disposable screen-printed electrodes for sensing and biosensing applications. **Electrochimica Acta**, v. 409, p. 139968, mar. 2022.

CANKURTARAN, H.; BERBER KARADAYI, E.; SUNGUR, S. Conductive composites of serigraphic inks and their usage in heavy metal sensor and biosensor. **Progress in Organic Coatings**, v. 98, p. 6–9, set. 2016.

CARDOSO, R. M. et al. Drawing Electrochemical Sensors Using a 3D Printing Pen. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 31, n. 9, p. 1764–1770, 2020.

CARNEIRO, E. A. et al. 3D-printed Microfluidic Device Based on Cotton Threads for Amperometric Estimation of Antioxidants in Wine Samples. **Electroanalysis**, v. 30, n. 1, p. 101–108, jan. 2018.

CHEN, C. et al. Facile fabrication of ascorbic acid reduced graphene oxide-modified electrodes toward electroanalytical determination of sulfamethoxazole in aqueous environments. **Chemical Engineering Journal**, v. 352, n. June, p. 188–197, 2018.

CHEN, Y.-Q.; LU, C.-J. Surface modification on silver nanoparticles for enhancing vapor selectivity of localized surface plasmon resonance sensors. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 135, n. 2, p. 492–498, jan. 2009.

CROW, D. R. **Principles and applications of electrochemistry, fourth edition**. [s.l.] Routledge, 2017.

CRUZ, M. A. et al. Multigram Synthesis of Cu-Ag Core–Shell Nanowires Enables the Production of a Highly Conductive Polymer Filament for 3D Printing Electronics. **Particle & Particle Systems Characterization**, v. 35, n. 5, p. 1700385, 25 maio 2018.

DEMON slayer- Mugen Train: O Filme; Direção: Haruo Sotozaki. Produção: Ufotable. Japão: Aniplex, 2021. Versão Digital (117 min.).

DEROCO, P. B.; ROCHA-FILHO, R. C.; FATIBELLO-FILHO, O. A new and simple method for the simultaneous determination of amoxicillin and nimesulide using carbon black within a dihexadecylphosphate film as electrochemical sensor. **Talanta**, v. 179, n. July 2017, p. 115–123, 2018.

DOGRUKOL-AK, D.; TUNCEL, M.; ABOUL-ENEIN, H. Y. A capillary zone electrophoretic method for the determination of nimesulide in pharmaceutical preparation and serum. **Journal of Separation Science**, v. 24, n. 9, p. 743–748, 1 set. 2001.

DONALD A. BOLON; GARY SCHROETER; LUCAS; SIEGFRIED. **U.V. radation curable electrically conductive ink and circuit boards made therewith**. , 1979. Disponível em: <<https://patents.google.com/patent/US4088801>>

DURIGAN, M. A. B.; VAZ, S. R.; PERALTA-ZAMORA, P. Degradação de poluentes emergentes por processos Fenton e foto-Fenton. **Química Nova**, v. 35, n. 7, p. 1381–1387, 2012.

ESMAELIAN, M.; NABIZADEH CHIANEH, F.; ASGHARI, A. Degradation of ciprofloxacin using electrochemical oxidation by Ti/nanoSnO₂-MWCNT electrode: Optimization and modelling through central composite design. **Journal of Industrial and**

Engineering Chemistry, v. 78, p. 97–105, out. 2019.

EUROFARMA. **Bula para profissional da saúde de nimesulida comprimidos**. Disponível em: <https://cdn.eurofarma.com.br/wp-content/uploads/2016/09/Bula_Nimesulida_Profissional-1.pdf>. Acesso em: 3 jan. 2024.

FARIA, L. V. et al. High-throughput amperometric determination of tetracycline residues in milk and quality control of pharmaceutical formulations: Flow-injection: Versus batch-injection analysis. **Analytical Methods**, v. 11, n. 41, p. 5328–5336, 2019.

FERRARI, A. G.; ROWLEY-NEALE, S. J.; BANKS, C. E. Screen-printed electrodes: Transitioning the laboratory in-to-the field. **Talanta Open**, v. 3, p. 100032, ago. 2021.

FONTANA-ESCARTÍN, A. et al. Electrochemical multi-sensors obtained by applying an electric discharge treatment to 3D-printed poly(lactic acid). **Applied Surface Science**, v. 597, p. 153623, set. 2022.

FOSTER, C. W. et al. Additively manufactured graphitic electrochemical sensing platforms. **Chemical Engineering Journal**, v. 381, p. 122343, fev. 2020.

GAYATHRI, S. et al. Synthesis of few layer graphene by direct exfoliation of graphite and a Raman spectroscopic study. **AIP Advances**, v. 4, n. 2, p. 027116, fev. 2014.

GIRAULT, H. **Analytical and physical electrochemistry**. [s.l: s.n.]. v. 24

GONG, D. et al. Electrochemical-based quantitative fingerprint evaluation strategy combined with multi-markers assay by monoliner method for quality control of herbal medicine. **Phytomedicine**, v. 104, p. 154274, set. 2022.

GONZÁLEZ-ALONSO, S. et al. Occurrence of pharmaceutical, recreational and psychotropic drug residues in surface water on the northern Antarctic Peninsula region. **Environmental Pollution**, v. 229, p. 241–254, out. 2017.

GOSSER JR. D. K. **Cyclic Voltammetry: Simulation and Analysis of Reaction Mechanisms**. 1st. ed. New York: Wiley–Blackwell, 1993.

GOVINDASAMY, M. et al. Highly sensitive determination of non-steroidal anti-inflammatory drug nimesulide using electrochemically reduced graphene oxide nanoribbons. **RSC Advances**, v. 7, n. 52, p. 33043–33051, 2017.

HALDORAI, Y. et al. Electrochemical determination of dopamine using a glassy carbon electrode modified with TiN-reduced graphene oxide nanocomposite. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 247, p. 61–69, ago. 2017.

HAMMOND, J. L. et al. Electrochemical biosensors and nanobiosensors. **Essays in Biochemistry**, v. 60, n. 1, p. 69–80, 30 jun. 2016.

HEMMATEENEJAD, B.; JAVIDNIA, K.; SAEIDI-BOROUJENI, M. Spectrophotometric monitoring of nimesulide photodegradation by a combined hard–soft multivariate curve resolution-alternative least square method. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical**

Analysis, v. 47, n. 3, p. 625–630, jul. 2008.

HENRIQUE, J. M. et al. Disposable electrochemical sensor based on shellac and graphite for sulfamethoxazole detection. **Microchemical Journal**, v. 170, n. May, p. 106701, nov. 2021.

INKS, W. B. **Chemistry and Technology of Water Based Inks**. [s.l: s.n.].

JAMIESON, O. et al. Screen Printed Electrode Based Detection Systems for the Antibiotic Amoxicillin in Aqueous Samples Utilising Molecularly Imprinted Polymers as Synthetic Receptors. **Chemosensors**, v. 8, n. 1, p. 5, 29 dez. 2019.

JOÃO, A. F. et al. 3D-printed carbon black/polylactic acid electrochemical sensor combined with batch injection analysis: A cost-effective and portable tool for naproxen sensing. **Microchemical Journal**, v. 180, p. 107565, set. 2022.

KANOUN, O. et al. A Review of Nanocomposite-Modified Electrochemical Sensors for Water Quality Monitoring. **Sensors**, v. 21, n. 12, p. 4131, 16 jun. 2021.

KARTHIK, V. et al. Recent advances in electrochemical sensor developments for detecting emerging pollutant in water environment. **Chemosphere**, v. 304, p. 135331, out. 2022.

KENTZER, J. et al. **An open source hardware-based mechatronics project: The replicating rapid 3-D printer**. 2011 4th International Conference on Mechatronics (ICOM). **Anais...IEEE**, maio 2011. Disponível em: <<http://ieeexplore.ieee.org/document/5937174/>>

KODAMA, H. Automatic method for fabricating a three-dimensional plastic model with photo-hardening polymer. **Review of Scientific Instruments**, v. 52, n. 11, p. 1770–1773, nov. 1981.

KRAMER, R. et al. Determinação de anti-inflamatórios na água e sedimento e suas relações com a qualidade da água na bacia do Alto Iguaçu, Curitiba-PR. **Revista Brasileira de Recursos Hídricos**, v. 20, n. 3, p. 657–667, 2015.

KUMAR, P. S. et al. Investigation of Nafion coated GO-ZnO nanocomposite behaviour for sulfamethoxazole detection using cyclic voltammetry. **Food and Chemical Toxicology**, v. 167, n. July, p. 113311, 2022.

KWON, J. et al. Nimesulide-induced hepatotoxicity: A systematic review and meta-analysis. **PLOS ONE**, v. 14, n. 1, p. e0209264, 24 jan. 2019.

LAITINEN, H. A.; KOLTHOFF, I. M. Voltammetric Determinations and Amperometric Titrations with a Rotating Microelectrode of Platinum Wire. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 45, n. 7, p. 1079–1093, 1 jul. 1941.

LAUBE, N.; MOHR, B.; HESSE, A. Laser-probe-based investigation of the evolution of particle size distributions of calcium oxalate particles formed in artificial urines. **Journal of Crystal Growth**, v. 233, n. 1–2, p. 367–374, nov. 2001.

LAZIĆ, Ž. R. **Design of Experiments in Chemical Engineering**. [s.l.] Wiley, 2004.

- LIMA, A. B. et al. Determinação de nimesulida por análise por injeção em fluxo com detecção amperométrica de múltiplos pulsos. **Química Nova**, v. 36, n. 9, p. 1296–1302, 2013.
- LISBOA, T. P. et al. Development of a 3D disposable device for the electrochemical determination of diclofenac in different matrices. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 415, n. 2, p. 357–366, 8 jan. 2023.
- ŁYSON, M. et al. Nimesulide Determination on Carbon Black-Nafion Modified Glassy Carbon Electrode by Means of Adsorptive Stripping Voltammetry. **Electrocatalysis**, v. 12, n. 6, p. 641–649, 1 nov. 2021.
- MALODE, S. J.; NANDIBEWOOR, S. T. Electrochemical Oxidation and Determination of Nimesulide Using a Carbon Paste Electrode. **Zeitschrift für Physikalische Chemie**, v. 227, n. 1, p. 73–88, 1 jan. 2013.
- MALTESE, A.; MAUGERI, F.; BUCOLO, C. Rapid determination of nimesulide in rabbit aqueous humor by liquid chromatography. **Journal of Chromatography B**, v. 804, n. 2, p. 441–443, maio 2004.
- MARTINS, G. et al. 3D-printed electrode as a new platform for electrochemical immunosensors for virus detection. **Analytica Chimica Acta**, v. 1147, p. 30–37, fev. 2021.
- MARTINS, T. S. et al. Optimized paper-based electrochemical sensors treated in acidic media to detect carbendazim on the skin of apple and cabbage. **Food Chemistry**, v. 410, p. 135429, jun. 2023.
- MAŠEK, J. A simple microcoulometric arrangement for polarographic purposes using the three-electrode system. **Journal of Electroanalytical Chemistry (1959)**, v. 1, n. 5, p. 416–421, ago. 1960.
- MIRANDA, C. E. S. et al. Sistemas interfaceados de análise por injeção em fluxo e eletroforese capilar (FIA - CE): desafios, aplicações e perspectivas. **Química Nova**, v. 25, n. 3, p. 412–419, maio 2002.
- MOSCOSO, R.; ÁLVAREZ-LUEJE, A.; SQUELLA, J. A. Nanostructured interfaces containing MWCNT and nitro aromatics: A new tool to determine Nimesulide. **Microchemical Journal**, v. 159, p. 105361, dez. 2020.
- NGUYEN, T. N. H. et al. Facile fabrication of flexible glutamate biosensor using direct writing of platinum nanoparticle-based nanocomposite ink. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 131, p. 257–266, abr. 2019.
- NOGUERA-OVIEDO, K.; AGA, D. S. Lessons learned from more than two decades of research on emerging contaminants in the environment. **Journal of Hazardous Materials**, v. 316, p. 242–251, out. 2016.
- OLIVEIRA, S. M. et al. Flow injection analysis with amperometric detection for morpholine determination in corrosion inhibitors. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 25, n. 8, p. 1399–1406, 2014.

- OLIVEIRA, W. B. V. et al. Chemometric tools applied to silver nanoparticles electrodeposition in 3D-printed disposable device for the determination of sulfamethoxazole in different samples by voltammetry. **Microchemical Journal**, v. 193, n. May, 2023.
- OMAR, M. H. et al. Recent progress of conductive 3D-printed electrodes based upon polymers/carbon nanomaterials using a fused deposition modelling (FDM) method as emerging electrochemical sensing devices. **RSC Advances**, v. 11, n. 27, p. 16557–16571, 2021.
- PEDROTTI, J. J.; ANGNES, L.; GUTZ, I. G. R. Miniaturized reference electrodes with microporous polymer junctions. **Electroanalysis**, v. 8, n. 7, p. 673–675, jul. 1996.
- RAINSFORD, K. D. (ED.). **Nimesulide — Actions and Uses**. Basel: Birkhäuser Basel, 2005.
- RANADE, S. S.; THIAGARAJAN, P. Selection of a design for response surface. **IOP Conference Series: Materials Science and Engineering**, v. 263, p. 022043, nov. 2017.
- ROCHA, R. G. et al. Carbon Black Integrated Polylactic Acid Electrodes Obtained by Fused Deposition Modeling: A Powerful Tool for Sensing of Sulfanilamide Residues in Honey Samples. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 71, n. 6, p. 3060–3067, 15 fev. 2023.
- SALVO, P. et al. A 3D printed dry electrode for ECG/EEG recording. **Sensors and Actuators A: Physical**, v. 174, p. 96–102, fev. 2012.
- SANDHYARANI, N. Surface modification methods for electrochemical biosensors. In: **Electrochemical Biosensors**. [s.l.] Elsevier, 2019. p. 45–75.
- SANTOS, A. M. et al. Using Carbon Paste Electrode Modified with Graphene and Nanodiamond for the Determination of Nimesulide in Biologic and Environmental Samples. **Electroanalysis**, v. 34, n. 9, p. 1441–1449, 28 set. 2022.
- SANTOS, W. T. P. DOS et al. Análise por injeção em fluxo com detecção amperométrica de múltiplos pulsos: Potencialidades e aplicações. **Química Nova**, v. 34, n. 10, p. 1753–1761, 2011.
- SANTOS, R. O. et al. Sustainable device based on reduced graphene oxide and carbon black 3D printed for sensitive monitoring of paracetamol. **Electroanalysis**, v. 35, n. 12, 20 dez. 2023.
- SHETTI, N. P. et al. Electro-oxidation and determination of nimesulide at nanosilica modified sensor. **Materials Science for Energy Technologies**, v. 2, n. 3, p. 396–400, 2019.
- SHETTI, N. P. et al. Novel nanoclay-based electrochemical sensor for highly efficient electrochemical sensing nimesulide. **Journal of Physics and Chemistry of Solids**, v. 137, n. August 2019, p. 109210, 2020a.
- SHETTI, N. P. et al. Amberlite XAD-4 modified electrodes for highly sensitive electrochemical determination of nimesulide in human urine. **Microchemical Journal**, v. 153, p. 104389, mar. 2020b.

- SILVA, F. D. et al. In situ electrochemical exfoliation of embedded graphite to superficial graphene sheets for electroanalytical purposes. **Electrochimica Acta**, v. 354, p. 136762, set. 2020.
- SOUSA, J. M.; NETO, M. F. A.; PARTATA, A. K. Ação antiinflamatória da nimesulida e seu grau de hepatotoxicidade. **Revista Científica do ITPAC**, v. v9, p. 1–11, 2016.
- SOUZA, C. C. et al. Simple strategy for the detection of the amoxicillin antibiotic in different matrices using a low-cost paper electrode. **Talanta**, v. 253, p. 124050, fev. 2023.
- SOUZA, D. DE et al. Voltametria de onda quadrada. Segunda parte: aplicações. **Química Nova**, v. 27, n. 5, p. 790–797, 2004.
- SOUZA, D. DE; MACHADO, S. A. S.; AVACA, L. A. Voltametria de onda quadrada. Primeira parte: aspectos teóricos. **Química Nova**, v. 26, n. 1, p. 81–89, jan. 2003.
- SOUZA, M. C. DA S. A. DE; SOUZA, G. K. A. DE. Poluentes emergentes: um perigo silencioso para o meio ambiente e um desafio para as novas tecnologias de informação e comunicação. **Direito Público**, v. 13, n. 72 SE-Parte Geral-Doutrinas, 19 ago. 2017.
- STEFANO, J. S. et al. New conductive filament ready-to-use for 3D-printing electrochemical (bio)sensors: Towards the detection of SARS-CoV-2. **Analytica Chimica Acta**, v. 1191, p. 339372, jan. 2022a.
- STEFANO, J. S. et al. Different approaches for fabrication of low-cost electrochemical sensors. **Current Opinion in Electrochemistry**, v. 32, p. 100893, abr. 2022b.
- STEFANO, J. S.; SILVA, L. R. G. E; JANEGITZ, B. C. New carbon black-based conductive filaments for the additive manufacture of improved electrochemical sensors by fused deposition modeling. **Microchimica Acta**, v. 189, n. 11, p. 414, 10 nov. 2022.
- TAHERAN, M. et al. Emerging contaminants: Here today, there tomorrow! **Environmental Nanotechnology, Monitoring & Management**, v. 10, p. 122–126, dez. 2018.
- TALEAT, Z.; KHOSHROO, A.; MAZLOUM-ARDAKANI, M. Screen-printed electrodes for biosensing: a review (2008–2013). **Microchimica Acta**, v. 181, n. 9–10, p. 865–891, 8 jul. 2014.
- TALLMAN, D. E.; PETERSEN, S. L. Composite electrodes for electroanalysis: Principles and applications. **Electroanalysis**, v. 2, n. 7, p. 499–510, out. 1990.
- TEKINDAL, M. et al. Box- behnken experimental design in factorial experiments: The importance of bread for nutrition and health. **Turkish Journal of Field Crops**, v. 17, p. 115–123, 1 jan. 2012.
- TERZI, F. et al. Amperometric paper sensor based on Cu nanoparticles for the determination of carbohydrates. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 245, p. 352–358, jun. 2017.
- THIYAGARAJAN, N. et al. Disposable electrochemical sensors: A mini review.

Electrochemistry Communications, v. 38, p. 86–90, jan. 2014.

TULLY, J. J.; MELONI, G. N. A Scientist's Guide to Buying a 3D Printer: How to Choose the Right Printer for Your Laboratory. **Analytical Chemistry**, v. 92, n. 22, p. 14853–14860, 17 nov. 2020.

TURCO, A. et al. An innovative and simple all electrochemical approach to functionalize electrodes with a carbon nanotubes/polypyrrole molecularly imprinted nanocomposite and its application for sulfamethoxazole analysis. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 599, p. 676–685, 2021.

TYUMINA, E. A. et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs as Emerging Contaminants. **Microbiology**, v. 89, n. 2, p. 148–163, 7 mar. 2020.

TZANAVARAS, P. D.; THEMELIS, D. G. Validated high-throughput HPLC assay for nimesulide using a short monolithic column. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 43, n. 4, p. 1483–1487, mar. 2007.

WANG, J. **Analytical Electrochemistry**. 3. ed. Weinheim: [s.n.].

WANG, J.; WEI, Z. B. The classification and prediction of green teas by electrochemical response data extraction and fusion approaches based on the combination of e-nose and e-tongue. **RSC Advances**, v. 5, n. 129, p. 106959–106970, 2015.

WANG, X.; ZHANG, L. Green and facile production of high-quality graphene from graphite by the combination of hydroxyl radicals and electrical exfoliation in different electrolyte systems. **RSC Advances**, v. 9, n. 7, p. 3693–3703, 2019.

WANG, Y. et al. A thin film polyethylene terephthalate (PET) electrochemical sensor for detection of glucose in sweat. **Talanta**, v. 198, p. 86–92, jun. 2019.

WONG, A.; SANTOS, A. M.; FATIBELLO-FILHO, O. Determination of piroxicam and nimesulide using an electrochemical sensor based on reduced graphene oxide and PEDOT:PSS. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 799, n. June, p. 547–555, 2017.

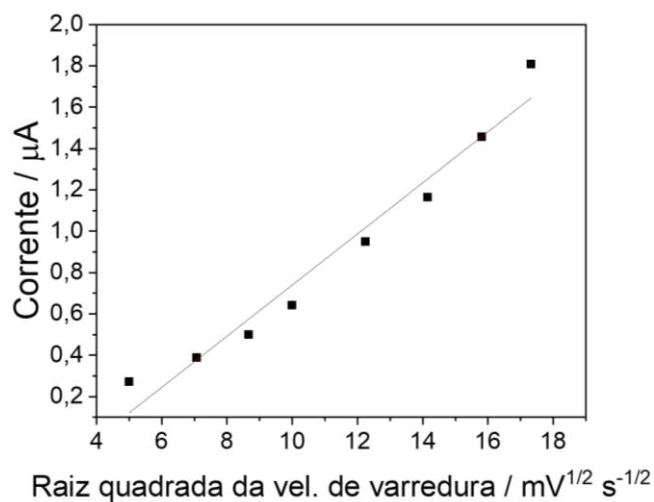
ZAPOROTSKOVA, I. V. et al. Carbon nanotubes: Sensor properties. A review. **Modern Electronic Materials**, v. 2, n. 4, p. 95–105, dez. 2016.

ZHANG, J. et al. Study of nimesulide and its determination using multiwalled carbon nanotubes modified glassy carbon electrodes. **Electrochimica Acta**, v. 55, n. 7, p. 2522–2526, fev. 2010.

ANEXO 1 – Informações complementares sobre avaliação do regime do transporte de massa e valores dos sensores

Durante o desenvolvimento deste projeto de mestrado foi apresentado a estudo do comportamento da NIM diante da variação da velocidade de varredura, a fim de avaliar o regime de transporte de massa da reação redox. Neste caso, uma solução de NIM $0,4 \text{ mmol L}^{-1}$, em STF ($0,2 \text{ mol L}^{-1}$) pH 7, foi avaliada com o sensor 3Ds-CME usando a VC (Figura 11A), onde as velocidades de varredura variaram de 25 a 300 mV s^{-1} . A relação da raiz quadrada da velocidade de varredura não foi obtida correlação linear adequada ($R^2 = 0,963$), e seus dados são apresentados a seguir na Figura 30.

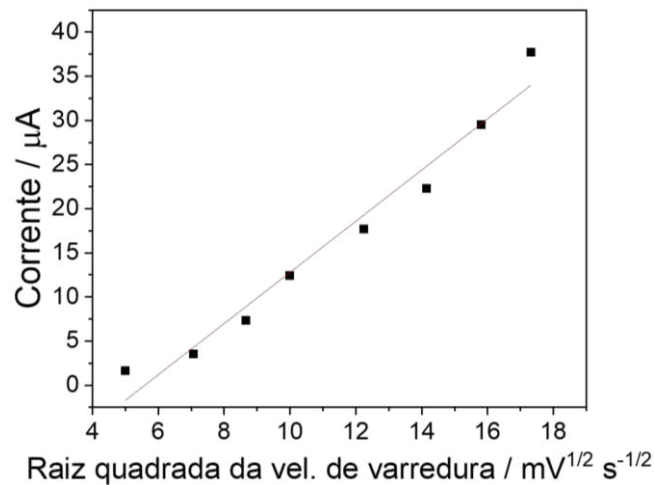
Figura 30 – Relação de linearidade entre os logaritmos da corrente de pico e da velocidade de varredura ($R^2 = 0,963$) para o 3Ds-CME.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Igualmente para o segundo sensor, 3Ds-eCME/AgNP, a relação entre a correntes de pico obtida e a raiz quadrada da velocidade de varredura não havia sido apresentado, pois não exibiu correlação linear tão adequada ($R^2 = 0,967$). Seus dados são apresentados a seguir na Figura 31. Outro ponto citado, foi sobre os custos de produção dos sensores, sendo em torno de R\$ 0,09 para o 3Ds-CME e R\$ 0,30 para o 3Ds-eCME/AgNP. Os sensores são basicamente compostos de 4 materiais, ABS, esmalte de unhas, grafite e acetona, no caso das modificações, ainda é necessário soluções de nitrato de prata, nitrato de potássio e hidróxido de sódio. Os custos detalhados de produção dos sensores são apresentados na Tabela 14 abaixo.

Figura 31 – Relação de linearidade entre os logaritmos da corrente de pico e da velocidade de varredura ($R^2 = 0,967$) para o 3Ds-eCME/AgNP.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Tabela 14 – Valores dos materiais básicos de construção do sensor

Materiais	Preço (R\$) *	Quantidade Utilizada	Preço / Un. (R\$)	Preço / Un. (US\$) **
ABS	73,22 (/ Kg)	$8,10 \times 10^{-04}$ Kg	$1,50 \times 10^{-04}$	$3,13 \times 10^{-05}$
Esmalte de Unha	5,99 (/ 8 g)	$2,50 \times 10^{-05}$ L	$5,93 \times 10^{-05}$	$1,24 \times 10^{-02}$
Grafite	630 (/Kg)	$5,00 \times 10^{-05}$ Kg	$3,15 \times 10^{-02}$	$6,58 \times 10^{-03}$
Acetona	101 (L)	$2,50 \times 10^{-05}$ L	$2,53 \times 10^{-03}$	$5,27 \times 10^{-04}$
Preço total	3Ds-CME		0,09**	0,02**
NaOH	24,24 (/500g)	$2,00 \times 10^{-04}$ g	$1,00 \times 10^{-05}$	$2,02 \times 10^{-06}$
AgNO₃	788,75 (/500g)	$1,44 \times 10^{-04}$ g	$1,09 \times 10^{-03}$	$2,27 \times 10^{-04}$
KNO₃	4,38 (/Kg)	$8,59 \times 10^{-03}$ g	0,21	$4,47 \times 10^{-02}$
Preço total	3Ds-eCME/AgNP		0,30	0,06*

* O Valor de alguns dos materiais podem sofrer pequenas flutuações;

** O valor do dólar durante o cálculo foi considerado como US\$ 1 = R\$ 4,79

Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

ANEXO 2 – Produção bibliográfica

TRABALHOS PUBLICADOS

DE OLIVEIRA, W. B. V. *et al.* Cost-Effective Electrodes for Dopamine Monitoring Based On 3D-Printed Support Combined with Composite Material. **Journal of The Electrochemical Society**. v. 170, n. 2, p. 027508 , 1 fev. 2023.

DOI: 10.1149/1945-7111/acbac3

DE OLIVEIRA, W. B. V. *et al.* Composite material immobilized in 3D-printed support, an economical approach for electrochemical sensing of nimesulide. **Microchemical Journal**. v. 188, p. 108463 , maio 2023.

DOI: 10.1016/j.microc.2023.108463

OLIVEIRA, W. B. V. *et al.* Chemometric tools applied to silver nanoparticles electrodeposition in 3D-printed disposable device for the determination of sulfamethoxazole in different samples by voltammetry. **Microchemical Journal**. v. 193, maio, 2023.

DOI: 10.1016/j.microc.2023.109091

OLIVEIRA, W. B. V. *et al.* Silver nanoparticles electrodeposited on electrochemically treated 3D sensor for nimesulide monitoring by amperometric detection with flow injection analysis. **Journal of Applied Electrochemistry**. Fevereiro, 2024.

DOI: 10.1007/s10800-024-02077-0

TRABALHOS EM COLABORAÇÃO

DE SOUZA, C. C. *et al.* Simple strategy for the detection of the amoxicillin antibiotic in different matrices using a low-cost paper electrode. **Talanta** v. 253, p. 124050 , fev. 2023.

DOI: 10.1016/j.talanta.2022.124050

FERNANDES, B. L. M. *et al.* A new sustainable approach using a composite material based on dimethylglyoxime and graphite immobilized on a 3D printed support for selective nickel detection. **Journal of Electroanalytical Chemistry**. v. 941, n. May, p. 117538 , 2023.

DOI: 10.1016/j.jelechem.2023.117538

LISBOA, T. P.; OLIVEIRA, R. S. et al. A 3D carbon black disposable electrochemical sensor modified with reduced graphene oxide used for the sensitive determination of levofloxacin. **New Journal of Chemistry**. v. 47, n. 5, p. 2240–2247 , 2022.

DOI: 10.1039/d2nj05338a

LISBOA, T. P; et al. A pencil graphite-based disposable device for electrochemical monitoring of sulfanilamide in honey and water samples. **Analytical Methods**. v. 14, n. 39, p. 3867–3874 , 2022.

DOI: 10.1039/d2ay01137a

LISBOA, T. P. et al. Cost-effective protocol to produce 3D-printed electrochemical devices using a 3D pen and lab-made filaments to ciprofloxacin sensing. **Microchimica Acta**. v. 190, n. 8, p. 1–11 , 2023.

DOI: 10.1007/s00604-023-05892-y

LISBOA, T. P. et al. Development of a 3D disposable device for the electrochemical determination of diclofenac in different matrices. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**. v. 415, n. 2, p. 357–366 , 8 jan. 2023.

DOI: 10.1007/s00216-022-04414-8

LISBOA, T. P. et al. Electrochemical monitoring of levofloxacin using a silver nanoparticle-modified disposable device based on a lab-made conductive ink. **Analytical Methods**. v. 15, n. 18, p. 2262–2269 , 2023.

DOI: 10.1039/d3ay00499f

OLIVEIRA, R. S. et al. Sustainable device based on reduced graphene oxide and carbon black 3D printed for sensitive monitoring of paracetamol. **Electroanalysis**. v. 35, n. 12, p. 1–10 , 2023.

DOI: 10.1002/elan.202300152

PARTICIPAÇÃO EM CONGRESSOS

20º Encontro Nacional de Química Analítica, 8ª Congresso Ibero-Americano de Química Analítica

OLIVEIRA, W. B. V.; Lisboa, T. P.; De Souza, C. C.; Alves, G. F.; Oliveira, R. S.; Matos, M. A. C.; Matos, R. C. 3D-Printed support combined with composite material for electrochemical determination of dopamine, 2022.

Lisboa, Thalles; Alves, Guilherme; Faria, Lucas; de Souza, Cassiano C. ; de Oliveira, Wallace B. V.; Matos, Maria A. C.; Matos, Renato C. 3D-electrode for sulfanilamide monitoring in breast milk, synthetic urine, and pharmaceutical formulation samples, 2022.

46ª Reunião Anual Da Sociedade Brasileira De Química

Oliveira, Wallace; Lisboa, Thalles; De Souza, Cassiano; Alves, Guilherme; Oliveira, Raylla; Matos, Maria; Matos, Renato. Composite Material Immobilized in 3D-printed Support, an Economical Approach for Electrochemical Sensing of Nimesulide, 2023.

Lisboa, Thalles; Oliveira, Raylla; Oliveira, Wallace; Souza, Cassiano; Alves, Guilherme; Matos, Maria A. C.; Matos, Renato C. A 3D carbon black disposable electroanalytical sensor modified with reduced graphene oxide used to the sensitive determination of levofloxacin, 2023.

Oliveira, Raylla; Lisboa, Thalles ; Oliveira, Wallace ; Souza, Cassiano; Matos, Maria ; Matos, Renato. Sustainable device based on reduced graphene oxide and carbon black 3D printed for monitoring of paracetamol, 2023.

XXIV Simpósio Brasileiro De Eletroquímica E Eletroanalítica

Silva, Gabriela; Oliveira, Wallace; Souza, Cassiano; Lisboa, Thalles; Duarte, Esther; Oliveira, Raylla; Matos, Maria; Matos, Renato. Conductive graphite-based ink and varnish screen printed electrode: a cost-effective approach for electrochemical determination of dipyrone, 2023.

Lisboa, Thalles; Faria, Lucas; Oliveira, Wallace; Oliveira, Raylla; Matos, Maria; Dornellas, Rafael; Matos, Renato. Cost-effective protocol to produce 3D-printed electrochemical devices using a 3D pen and lab-made filaments to ciprofloxacin sensing, 2023.

Oliveira, Wallace; Lisboa, Thalles; Oliveira, Raylla; Silva, Gabriela; Souza, Cassiano; Duarte, Esther; Matos, Maria; Matos, Renato. Construction of composite material electrodes immobilized on 3D printed support electrochemically treated and modified with silver nano particles for the determination of nimesulide in samples of pharmaceutical and clinical interest, 2023.