



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

TESE DE DOUTORADO

**DESENVOLVIMENTO DE SENSORES À BASE DE
NANOPARTÍCULAS DE RÓDIO PARA DETERMINAÇÃO DE
COMPOSTOS FENÓLICOS**

Larissa Moreira Ferreira

Área de concentração: Química Analítica
Orientadora: Prof.^a Dr.^a Iolanda Cruz Vieira

Florianópolis – SC
Novembro / 2016

LARISSA MOREIRA FERREIRA

DESENVOLVIMENTO DE SENSORES À BASE DE
NANOPARTÍCULAS DE RÓDIO PARA DETERMINAÇÃO DE
COMPOSTOS FENÓLICOS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do título de Doutora em Química. Área de concentração: Química Analítica.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Iolanda Cruz Vieira

Florianópolis – SC

2016

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Ferreira, Larissa Moreira
DESENVOLVIMENTO DE SENSORES À BASE DE NANOPARTÍCULAS DE
RÓDIO PARA DETERMINAÇÃO DE COMPOSTOS FENÓLICOS / Larissa
Moreira Ferreira ; orientadora, Iolanda Cruz Vieira -
Florianópolis, SC, 2016.
122 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, . Programa de Pós-Graduação em Química.

Inclui referências

1. Química. 2. ácido p-cumárico. 3. nanopartículas de
ródio. 4. nanotubos de haloisita . 5. paracetamol. I. Cruz
Vieira, Iolanda. II. Universidade Federal de Santa
Catarina. Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.

LARISSA MOREIRA FERREIRA

**DESENVOLVIMENTO DE SENSORES À BASE DE
NANOPARTÍCULAS DE RÓDIO PARA DETERMINAÇÃO DE
COMPOSTOS FENÓLICOS**

Esta tese foi julgada e aprovada para a obtenção do título de **Doutora em Química** no **Programa de Pós-Graduação em Química** da Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 16 de dezembro de 2016.

Prof. Dr. Vanderlei Gageiro Machado
Coordenador do Programa

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Iolanda Cruz Vieira
Orientadora

Prof. Dr. Luiz Humberto
Marcolino Junior

Prof. Dr. Valdir Souza Ferreira
Relator

Prof.^a Dr.^a Hérica Aparecida
Magosso

Prof. Dr. Luciano Vitali

Prof. Dr. Almir Spinelli

À todas as mulheres
que dedicaram suas
vidas à produção e
propagação do
conhecimento
científico.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, aos meus pais, Denise Maria Moreira Ferreira e Humberto Gomes Ferreira, pelo zelo, dedicação, sacrifício e incentivo para que eu pudesse prosseguir com os estudos;

A meu companheiro, Raphael R. Costa, pelo incentivo e companheirismo;

A minha orientadora, professora Iolanda Cruz Vieira, por ter aceitado me orientar e por toda a ajuda, incentivo e simpatia com que sempre me recebeu;

Aos meus divertidos, inteligentes e prestativos colegas de laboratório pelo suporte e pela amizade;

Aos amigos Marinês D. Cordeiro, Otávio R. Bittencourt e a todos os que compartilharam uma palavra de apoio ao longo da elaboração desta tese;

À Franciane Dutra de Souza, à Gizelle Inácio Almeirindo e ao professor Faruk Nome pela síntese e caracterização das nanopartículas de ródio utilizadas neste trabalho;

A todos os professores que, ao longo de minha trajetória, contribuíram para minha formação, em especial, ao professor Almir Spinelli pela atenção sempre que solicitei sua ajuda;

À Universidade Federal de Santa Catarina e ao Departamento de Metodologia de Ensino, pela cessão do afastamento para a conclusão deste trabalho;

Ao Laboratório Central de Microscopia Eletrônica pelas análises das amostras;

Aos membros da banca por aceitarem fazer parte da mesma;

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico pelo suporte financeiro.

RESUMO

O presente trabalho trata da construção de dois sensores eletroquímicos. O primeiro sensor foi construído pela modificação de um eletrodo de carbono vítreo (GCE) a partir de nanopartículas de ródio estabilizadas em surfactante zwitteriônico (Rh-(ImS3-14)) para a determinação de ácido *p*-cumárico. O sensor (Rh-(ImS3-14))/GCE foi caracterizado eletroquimicamente por espectroscopia de impedância eletroquímica (EIS), voltametria cíclica (CV) e cronocoulometria (CC). A caracterização das nanopartículas foi realizada por microscopia de transmissão eletrônica (TEM). As condições otimizadas de análise foram obtidas em solução tampão acetato (0,1 mol L⁻¹, pH 4,0) empregando voltametria de pulso diferencial (DPV), as quais resultaram em um limite de detecção (LOD) de 472 nmol L⁻¹ e faixa linear de 0,9 a 9,9 μmol L⁻¹. O sensor demonstrou boa repetibilidade e reprodutibilidade intradia e interdia e foi aplicado na determinação de uma amostra farmacêutica de ácido *p*-cumárico em matriz celulósica. As recuperações foram de 97,31 a 105,53 % e o erro relativo foi de 9,8% na determinação analítica. O segundo sensor foi construído com o mesmo material aplicado no primeiro, porém, com a adição de nanotubos de haloisita (HNT) para a determinação do paracetamol. As nanopartículas foram caracterizadas por TEM. O sensor (HNT-Rh-(ImS3-14))/GCE foi caracterizado por perfilometria, e eletroquimicamente por EIS e CV. As condições experimentais otimizadas foram obtidas por DPV em solução tampão acetato (0,1 mol L⁻¹, pH 5,0), as quais proporcionaram um limite de detecção de 82,78 nmol L⁻¹ com faixa linear de 0,9 a 10,9 μmol L⁻¹. O sensor demonstrou boa reprodutibilidade e repetibilidade intradia e interdia e foi aplicado na determinação de uma amostra comercial de comprimidos de paracetamol com recuperações variando de 107,6 a 123,16 %, e erro relativo de 1,67%.

Palavras-chave: ácido *p*-cumárico, nanopartículas de ródio, nanotubos de haloisita, paracetamol, sensor eletroquímico.

ABSTRACT

The present work deals with the construction of two electrochemical sensors. The first sensor was constructed by modifying a vitreous carbon electrode (GCE) from rhodium nanoparticles stabilized in zwitterionic surfactant (Rh- (ImS3-14)) for the determination of *p*-coumaric acid. The sensor (Rh- (ImS3-14)) / GCE was characterized electrochemically by electrochemical impedance spectroscopy (EIS), cyclic voltammetry (CV) and chronocoulometry (CC). The characterization of the nanoparticles was performed by electron transmission microscopy (TEM). The optimum conditions of analysis were obtained in acetate buffer solution (0.1 mol L⁻¹, pH 4.0) using differential pulse voltammetry (DPV), which resulted in a limit of detection (LOD) of 472 nmol L⁻¹ and linear range of 0.9 to 9.9 nmol L⁻¹. The sensor demonstrated good repeatability and intraday reproducibility and interdia and was applied in the determination of a pharmaceutical sample of *p*-coumaric acid in cellulosic matrix. The recoveries were 97,31 to 105,53 % and the relative error was 9.8% in the analytical determination. The second sensor was constructed with the same material applied in the first, but with the addition of halloysite nanotubes (HNT) for the determination of paracetamol. The nanoparticles were characterized by TEM. The sensor (HNT-Rh- (ImS3-14)) / GCE was characterized by profilometry, and electrochemically by EIS and CV. Optimized experimental conditions were obtained by DPV in acetate buffer solution (0.1 mol L⁻¹, pH 5.0), which provided a detection limit of 82.78 nmol L⁻¹ with a linear range of 0.9 to 10.9 nmol L⁻¹. The sensor demonstrated good reproducibility and intraday and inter-repeatability and was applied in the determination of a commercial sample of paracetamol tablets with recoveries varying from 107,6 to 123,16%, and relative error of 1.67%.

Keywords: *p*-coumaric acid, rhodium nanoparticles, halloysite nanotubes, paracetamol, electrochemical sensor.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Configuração de um sensor químico, representando a organização dos seus componentes.	27
Figura 2 Representação esquemática do método <i>drop-coating</i>	30
Figura 3 Representação da estrutura do carbono vítreo (COMPTON E BANKS, 2011).....	31
Figura 4 Exemplo de distribuição de tamanhos de nanopartículas. Extraído de (FIEDLER et al., 2013).	32
Figura 5 Imagens de diferentes nanopartículas, evidenciando as formas que podem exibir: nanoesfera de prata (a), tetraedro de ouro (b), nanocubo de prata (c), nanocaixa de ouro (d), nano-haste de ouro (e). Extraído de Zijlstra e Orrit, 2011).	33
Figura 6 Imagem obtida por TEM de nanotubos de haloisita comerciais (a) e imagem destacando a distribuição de grupos silanol e aluminol nas superfícies externa e interna dos nanotubos de haloisita, respectivamente (b) (ZIEBA <i>et al.</i> , 2014).	34
Figura 7 Mecanismos de estabilização de nanopartículas: eletrostática (A) e estérica (B) Adaptado de (BRIEF, 2009).....	36
Figura 8 Representações de diferentes organizações que moléculas anfífilas podem adotar em solução.	38
Figura 9 Representação de uma (A) micela normal e de uma (B) micela reversa (Fernandes, 2012).	39
Figura 10 Representação da estrutura química do surfactante ImS3-14.	39
Figura 11 Representação da estrutura química do ácido <i>p</i> -cumárico (3-(4-hidroxifenil)-2-ácido propenóico).	43
Figura 12 Espécies químicas do ácido <i>p</i> -cumárico em solução (A) e distribuição das espécies em função do pH (B).	43
Figura 13 Fórmula estrutural da molécula de paracetamol.	45
Figura 14 Espécies químicas do paracetamol em solução (A) e distribuição das espécies em função do pH (B).	45
Figura 15. Etapas do processo de desenvolvimento do sensor	55
Figura 16 Imagens de TEM (A) das Rh-(ImS3-14). (B) Diagrama com a distribuição de diâmetros das nanopartículas.	57
Figura 17 Representação esquemática da oxidação do ácido <i>p</i> -cumárico sobre a superfície do eletrodo recoberto com filme de	

surfactante contendo as nanopartículas de ródio sob aplicação do potencial de oxidação.....	59
Figura 18 (A) Voltamogramas obtidos por DPV para diferentes compostos fenólicos: hidroquinona (a), paracetamol (b), ácido vanílico (c) e ácido <i>p</i> -cumárico (d). (B) Resposta eletroanalítica dos mesmos compostos que (A) obtidas com o GCE não-modificado e com o sensor proposto.	60
Figura 19 Voltamogramas de pulso diferencial (incremento de 3 mV, amplitude de pulso de 120 mV, tempo de 0,6 s) para ácido <i>p</i> -cumárico (9,9 $\mu\text{mol L}^{-1}$ em solução tampão acetato 0,1 mol L ⁻¹ ; pH 4,0) para diferentes sensores.	62
Figura 20 (A) Correntes obtidas por DPV (incremento de 3 mV, amplitude de pulso de 120 mV, tempo de 0,6 s) para ácido <i>p</i> -cumárico (9,9 $\mu\text{mol L}^{-1}$) em função do pH da solução. (B) Deslocamento do potencial de pico em relação ao potencial. (C) Voltamogramas correspondentes.	63
Figura 21 Representação da reação de oxidação do ácido <i>p</i> -cumárico.	65
Figura 22 Voltamogramas cíclicos (25 mv s ⁻¹) para ácido <i>p</i> -cumárico 59 $\mu\text{mol L}^{-1}$ em solução tampão acetato 0,1 mol L ⁻¹ ; pH 4,0) obtidos empregando o GCE não-modificado e o sensor proposto.....	65
Figura 23 Espectroscopia de impedância eletroquímica para o GCE e para o Rh-(ImS3-14)/GCE em uma solução contendo 10 mmol L ⁻¹ de Fe(CN) ₆ ^{3-/4-} , circuito aberto, 10 mV de amplitude e frequência entre 0,1-100000 Hz.....	66
Figura 24 Gráficos $i_p \times v^{1/2}$ obtidos por voltametria cíclica com solução de Fe(CN) ₆ ^{3-/4-} 5 mmol L ⁻¹ em KCl 0,1 mol L ⁻¹ empregando o GCE não-modificado (A) e o sensor proposto (B).	67
Figura 25 (A) CC realizada em 0,8 V com ácido <i>p</i> -cumárico 19,6 $\mu\text{mol L}^{-1}$ em solução tampão acetato 0,1 mol L ⁻¹ , pH 4,0) empregando Rh-(ImS3-13)/GCE (a), GCE não-modificado (b) e na ausência do analito usando GCE não-modificado (c) e Rh-(ImS3-13)/GCE (d). (B) Gráficos de Anson feitos a partir dos dados obtidos com os experimentos de CC.	69
Figura 26 Resposta relativa do sensor obtida de acordo com o número de camadas depositadas na superfície do eletrodo. Resultados determinados por DPV (incremento 3 mV, amplitude de pulso 120 mV, tempo 0,6 s) para ácido <i>p</i> -cumárico (9,9 $\mu\text{mol L}^{-1}$ em solução tampão acetato 0,1 mol L ⁻¹ ; pH 4,0).....	71

Figura 27 Voltamogramas obtidos por LSV variando a velocidade de varredura para o ácido <i>p</i> -cumárico 9,9 $\mu\text{mol L}^{-1}$ em solução tampão acetato (0,1 mol L^{-1} ; pH 4,0).	72
Figura 28 Investigação dos parâmetros de SWV ($n = 3$) sobre a resposta analítica do sensor proposto utilizando ácido <i>p</i> -cumárico 9,9 $\mu\text{mol L}^{-1}$ em solução tampão acetato (0,1 mol L^{-1} ; pH 4,0). (A) Estudo do incremento de potencial (1 - 7 mV); (B) Estudo da amplitude de pulso (10 - 90 mV); (C) Estudo da frequência (10 - 40 Hz).	73
Figura 29 Investigação dos parâmetros da DPV ($n = 3$) sobre a resposta analítica do sensor proposto utilizando ácido <i>p</i> -cumárico 9,9 $\mu\text{mol L}^{-1}$ em solução tampão acetato (0,1 mol L^{-1} ; pH 4,0). (A) Estudo do incremento de potencial (1 - 5 mV); (B) Estudo da amplitude de pulso (10 - 170 mV); (C) Estudo do tempo (0,1 - 0,7 s).	74
Figura 30 Curva de calibração do ácido <i>p</i> -cumárico (solução tampão acetato; pH 4) por DPV com concentrações de 0,99, 2,0; 2,9; 3,98; 4,98; 5,96; 6,95; 7,94; 8,92 e 9,90 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (incremento 3 mV; amplitude 120 mV; tempo 0,6 s) e os respectivos voltamogramas.	78
Figura 31 Imagens de TEM para HNT-Rh-(ImS3-14) evidenciado os HNTs (A) e, em maior ampliação, exibindo um HNT cercado por Rh-(ImS3-14) (B).	84
Figura 32 Diagrama de distribuição de tamanho das Rh-(ImS3-14) quando misturadas à haloisita.	84
Figura 33 Perfilometria de uma alíquota de 2 μL de suspensão HNT-Rh-(ImS3-14) sobre uma placa de carbono vítreo.	85
Figura 34 Representação esquemática da oxidação do paracetamol na superfície do eletrodo modificado HNT-Rh-(ImS3-14)/GCE.	87
Figura 35 Correntes de pico para a oxidação de paracetamol 5,96 $\mu\text{mol L}^{-1}$ em pH 5,0 (solução tampão acetato 0,1 mol L^{-1}) usando DPV (incremento de 6 mV, amplitude de pulso de 130 mV e tempo de 0,8 s) empregando diferentes modificadores sobre o GCE.	88
Figura 36 Correntes de pico para a oxidação do paracetamol em relação ao pH (A). Variação do potencial em função do pH (B) e seus respectivos voltamogramas cíclicos (velocidade de varredura de 25 mV s^{-1}) (C).	89
Figura 37 Dependência do potencial de pico de oxidação do paracetamol em relação ao logaritmo da velocidade de varredura (A) e relação linear entre o logaritmo da corrente de pico e	

logaritmo da velocidade de varredura (B) para paracetamol 49,5 $\mu\text{mol L}^{-1}$ em solução tampão acetato (0,1 mol L^{-1} , pH 5,0) empregando CV.	90
Figura 38 Voltamogramas cíclicos para paracetamol 49,5 $\mu\text{mol L}^{-1}$ em solução tampão acetato (0,1 mol L^{-1} , pH 5,0) empregando diferentes modificadores.	92
Figura 39 Gráficos de Nyquist de EIS para o GCE não-modificado, Rh-(ImS3-14)/GCE e para HNT-Rh-(ImS3-14)/GCE obtidos com $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-/4-}$ 5 mmol L^{-1} , modo de circuito aberto, 10 mV de amplitude e frequência de 0.1-100000 Hz.	93
Figura 40 Gráficos $i_p \times v^{1/2}$ obtidos por voltametria cíclica com $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-/4-}$ 0,1 mmol L^{-1} empregando o sensor proposto (A) e o GCE não-modificado (B).	94
Figura 41 Correntes de pico para a oxidação do paracetamol em função da quantidade de solução de Rh-(ImS3-14) para 1 mg de haloisita.	95
Figura 42 Voltamogramas obtidos por LSV variando a velocidade de varredura para paracetamol 9,9 $\mu\text{mol L}^{-1}$ em solução tampão acetato (0,1 mol L^{-1} ; pH 5,0).	96
Figura 43 Investigação dos parâmetros de SWV ($n = 3$) sobre a resposta analítica do sensor proposto utilizando paracetamol 9,9 $\mu\text{mol L}^{-1}$ em solução tampão acetato (0,1 mol L^{-1} ; pH 5,0). (A) Estudo do incremento de potencial (1 - 10 mV); (B) Estudo da amplitude de pulso (10 - 90 mV); (C) Estudo da frequência (10 - 30 Hz).	97
Figura 44 Investigação dos parâmetros da DPV ($n = 3$) sobre a resposta analítica do sensor proposto utilizando paracetamol 9,9 $\mu\text{mol L}^{-1}$ em solução tampão acetato (0,1 mol L^{-1} ; pH 5,0). (A) Estudo do incremento de potencial (1 - 10 mV); (B) Estudo da amplitude de pulso (10 - 170 mV); (C) Estudo do tempo (0,1 - 1,1 s).	98
Figura 45 Voltamogramas (A) correspondentes à curva de calibração (B) do paracetamol (solução tampão acetato; pH 5,0) por DPV (incremento 6 mV; amplitude 130 mV; tempo 0,8 s)..	101

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Classes e exemplos de surfactantes.....	37
Tabela 2	Estruturas básicas dos ácidos fenólicos	41
Tabela 3	Respostas relativas do sensor Rh-(ImS4-14)/GCE para diferentes compostos fenólicos.....	61
Tabela 4	Equações da reta obtidas por meio dos experimentos de cronocoulometria.....	70
Tabela 5	Figuras de mérito para diferentes técnicas eletroanalíticas usando o sensor proposto.....	75
Tabela 6	Recuperação de ácido <i>p</i> -cumárico em amostras de cápsulas empregando o sensor proposto.....	80
Tabela 7	Determinação de ácido <i>p</i> -cumárico em matriz celulósica usando um método comparativo espectrofotométrico e o sensor proposto.....	81
Tabela 8	Parâmetros analíticos obtidos a partir das técnicas otimizadas para o sensor HNT-Rh-(ImS3-14)/GCE.	99
Tabela 9	Comparativo entre os parâmetros analíticos obtidos com o presente estudo e sensores desenvolvidos a partir de outros modificadores.	100
Tabela 10	Recuperação de paracetamol em amostras de comprimidos empregando o sensor proposto.	103
Tabela 11	Determinação de paracetamol em comprimidos usando um método comparativo espectrofotométrico e o sensor proposto.	104

LISTA DE ACRÔNIMOS E ABREVIATURAS

A - Área superficial do eletrodo

C - Concentração da espécie eletroativa

CMC – Concentração micelar crítica

CV – Voltametria cíclica (*cyclic voltammetry*)

D - Coeficiente de difusão da espécie eletroativa

DPV – Voltametria de pulso diferencial (*differential pulse voltammetry*)

EIS – Espectroscopia de impedância eletroquímica (*electrochemical impedance spectroscopy*)

GCE – Eletrodo de carbono vítreo (*glassy carbon electrode*)

HNT – Nanotubos de haloisita (*halloysite nanotubes*)

HNT-(Rh-(ImS3-14)) – Suspensão de nanotubos de haloisita com nanopartículas de ródio estabilizadas em 3-(1-tetradecilimidazólio-3-il)-1-propanosulfonato

ImS3-14 - 3-(1-tetradecilimidazólio-3-il)-1-propanosulfonato

i_p - Corrente de pico

i_{pa} - Corrente de pico anódica

i_{pc} - Corrente de pico catódica

IUPAC – União Internacional de Química Pura e Aplicada (*International Union of Pure Applied Chemistry*)

LDL – Lipoproteína de baixa densidade (*low density lipoprotein*)

LOD – Limite de detecção (*limit of detection*)

LOQ – Limite de quantificação (*limit of quantification*)

LSV – Voltametria de varredura linear (*linear sweep voltammetry*)

MWCN – Nanotubos de carbono de camada múltipla (*multi-walled carbono nanotubes*)

n - Número de elétrons transferidos na reação eletroquímica

NP – Nanopartículas

NPV – Voltametria de pulso normal (*normal pulse voltammetry*)

R_{ct} - Resistência à transferência de carga (*charge-transfer resistance*)

Rh-(ImS3-14) – Nanopartículas de ródio estabilizadas em 3-(1-tetradecil-imidazólio-3-il)-1-propanosulfonato

RSD – Desvio-padrão relativo (*relative standard deviation*)

SPME – Microextração em fase sólida (*solid-phase microextraction*)

SWV – Voltametria de onda quadrada (*square-wave voltammetry*)

TEM – Microscopia eletrônica de transmissão (*transmission electron microscopy*)

UV-Vis – Ultravioleta-visível

v - Velocidade de varredura

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	23
2.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	27
2.1.	Sensores eletroquímicos: funcionamento e modificação.....	27
2.2.	Nanopartículas	31
2.2.1.	Estabilizantes para nanopartículas	36
2.3.	Compostos fenólicos	40
2.3.1.	Ácido <i>p</i> -cumárico.....	42
2.3.2.	Paracetamol	45
3.	OBJETIVOS.....	49
3.1.	Objetivo Geral	49
3.2.	Objetivos Específicos.....	49
3.2.1.	Sensor modificado com nanopartículas de ródio estabilizadas em surfactante zwitteriônico para determinação de ácido <i>p</i> -cumárico	49
3.2.2.	Sensor modificado com nanopartículas de ródio estabilizadas em surfactante zwitteriônico e nanotubos de haloisita para a determinação de paracetamol.....	50
4.	MATERIAIS E MÉTODOS.....	51
4.1.	Reagentes e Soluções	51
4.1.1.	Síntese das Rh-(ImS3-14)	52
4.1.2.	Preparo da suspensão HNT-Rh-(ImS3-14).....	52
4.1.3.	Amostras	52
4.1.3.1.	Ácido <i>p</i> -cumárico.....	52
4.1.3.2.	Paracetamol	53
4.2.	Instrumentação.....	53
4.3.	Medidas eletroquímicas	54
4.4.	Construção dos sensores	55
5.	SENSOR MODIFICADO COM NANOPARTÍCULAS DE RÓDIO ESTABILIZADAS EM SURFACTANTE ZWITERIÔNICO PARA DETERMINAÇÃO DE ÁCIDO <i>P</i>-CUMÁRICO.....	57
5.1.	Caracterização das nanopartículas.....	57
5.2.	Estrutura e funcionamento do sensor proposto	58
5.3.	Resposta do sensor para compostos fenólicos	60
5.4.	Estudo da contribuição dos modificadores	62

5.5.	Estudo do pH do eletrólito de suporte	63
5.6.	Estudos eletroquímicos	65
5.6.1.	Voltametria cíclica	65
5.6.2.	Impedância eletroquímica	66
5.6.3.	Estudo da área ativa do eletrodo	67
5.6.4.	Cronocoulometria	68
5.7.	Otimização do método.....	71
5.7.1.	Otimização do número de camadas sobre o GCE.....	71
5.7.2.	Otimização das técnicas eletroanalíticas	72
5.8.	Desempenho analítico do sensor	77
5.8.1.	Curva de calibração.....	77
5.8.2.	Estudo de precisão.....	78
5.8.3.	Estudos de interferentes.....	79
5.8.4.	Estudo de recuperação e aplicação analítica do sensor proposto	80

6. SENSOR MODIFICADO COM NANOPARTÍCULAS DE RÓDIO ESTABILIZADAS EM SURFACTANTE ZWITERIÔNICO E NANOTUBOS DE HALOISITA PARA A DETERMINAÇÃO DE PARACETAMOL..... 83

6.1.	Caracterização da suspensão de (HNT-Rh-(ImS3-14)).....	83
6.2.	Estrutura e funcionamento do sensor proposto	86
6.3.	Estudos da contribuição dos modificadores	88
6.4.	Estudo do pH do eletrólito de suporte	89
6.5.	Estudos eletroquímicos	91
6.5.1.	Voltametria cíclica	91
6.5.2.	Impedância eletroquímica	92
6.5.3.	Estudo da área ativa do eletrodo	93
6.6.	Otimização do método.....	95
6.6.1.	Otimização da proporção de HNT e número de camadas da suspensão HNT- Rh-(ImS3-14)) sobre o GCE.....	95
6.6.2.	Otimização das técnicas eletroanalíticas	96
6.7.	Desempenho analítico do sensor	101
6.7.1.	Curva de calibração.....	101
6.7.2.	Estudo de precisão.....	102
6.7.3.	Estudos de interferentes.....	102
6.7.4.	Estudo de recuperação e aplicação analítica do sensor proposto	103

7. CONCLUSÃO..... 105

8. REFERÊNCIAS 107

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

O progresso da química analítica permitiu o desenvolvimento de diversas técnicas para a determinação de espécies químicas em várias matrizes, o que se traduz em grande amplitude de aplicações. Além da evolução do próprio campo de conhecimento, a pesquisa em química analítica fomenta o avanço de ciências aplicadas em campos distintos que se expandem desde a tecnologia de análises industriais até a arqueologia. A pesquisa em química analítica, portanto, é de inquestionável interesse dado seu alcance.

Com seu advento na primeira metade do século XX, as técnicas eletroanalíticas destacam-se, em relação a outras técnicas de análise química, pelo baixo custo instrumental e operacional bem como pelo curto tempo de análise. Além disso, oferecem a possibilidade de estudos termodinâmicos, cinéticos, de equilíbrios e investigação de mecanismos reacionais. Em sua aplicação analítica, permitem identificar e medir concentrações de espécies eletroativas, fazendo uso da seletividade do potencial e do material usado na construção do eletrodo de trabalho.

As variáveis fundamentais das técnicas eletroanalíticas são o potencial, a corrente e o tempo, a partir das quais derivam as diferentes técnicas. A voltametria, como se sabe, é uma técnica de potencial controlado, ou seja, a corrente é medida em função do potencial aplicado em condições de completa polarização por concentração de modo que a velocidade de oxidação ou redução do analito é limitada pela velocidade de transferência de massa do analito para a superfície do eletrodo (SKOOG et al., 2006). Desse princípio, derivam vários métodos que se diferenciam, especialmente, pelo modo com que é realizada a variação do potencial (WANG, 2006). Uma característica em comum de destaque é que operam em uma faixa linear extensa (10^{-3} a 10^{-8} mol L⁻¹), com aplicabilidade para uma faixa apreciável de concentrações em amostras (KISSINGER; HEINEMAN, 1996).

Os programas de potencial possíveis de serem aplicados em voltametria dão origem às técnicas voltamétricas que podem ser subdivididas em lineares, como a voltametria cíclica e linear, e técnicas de pulso, como a voltametria de onda quadrada e voltametria de pulso diferencial. As técnicas de pulso, em virtude

de realizarem a distinção entre correntes capacitivas e faradaicas, geralmente proporcionam limites de detecção mais baixos, entre outros parâmetros analíticos. Cabe ressaltar que devem ser realizados testes de otimização dos parâmetros de cada técnica (frequência, velocidade, amplitude, entre outros), bem como de fatores como a composição do eletrólito de suporte e pH da solução para determinar a melhor resposta analítica para um determinado analito.

Os avanços em química analítica alinham-se a pesquisas em outras áreas da ciência, tais como a nanotecnologia que teve grande expansão a partir década de 80 do século XX. O interesse por nanomateriais é justificado em função das propriedades que demonstram em escala nanométrica tais como grande área superficial bem como mudança em propriedades magnéticas, eletrônicas e ópticas. Uma das aplicações da nanotecnologia na eletroanalítica reside na construção de sensores com modificação da superfície do eletrodo de trabalho a fim de obter melhores parâmetros analíticos como maior sensibilidade e menor limite de detecção. Além de nanomateriais, são empregados, com o mesmo propósito, compostos como cristais líquidos, polímeros, surfactantes e até mesmo biomateriais tais como enzimas e anticorpos (JANATA, 1992; SILVA, 2014).

A modificação de detectores eletroquímicos com nanopartículas metálicas, portanto, tem sido aplicado na determinação de grande variedade de compostos. Nanopartículas metálicas, no entanto, necessitam de estabilizantes que evitem sua aglomeração e conseqüente transformação em metal maciço. Polímeros e surfactantes, por exemplo, têm sido empregados com essa finalidade. Recentemente, bons resultados analíticos foram obtidos com novos sensores desenvolvidos a partir de nanopartículas de ouro e paládio estabilizadas no surfactante zwitteriônico ImS3-14 (3-(1-tetradecil-imidazólio-3-il)-1-propanosulfonato) (CADORIN et al., 2012; ZAPP et al., 2013), o que estimula novas investigações para a síntese de outras nanopartículas metálicas estabilizadas nessa classe de surfactantes. Nesse contexto, o presente trabalho visa ao desenvolvimento de sensores eletroquímicos com nanopartículas de ródio estabilizadas no surfactante ImS3-14.

Apesar de serem usualmente associadas à noção de que são obtidas por meio de rotas sintéticas, as nanopartículas também têm ocorrência natural, com aplicações tecnológicas e

científicas. Um importante exemplo nesse contexto são os nanotubos de haloisita, formados a partir de um aluminossilicato com estrutura microtubular e que encontram funções como agentes de prevenção em corrosão e catalisadores, além de serem utilizados como modificadores em sensores eletroquímicos (BRONDANI et al., 2012; SANGHAVI et al., 2012; YANG et al., 2016). O presente trabalho avalia o emprego desse material como sensor eletroquímico em conjunto com as nanopartículas de ródio.

Os sensores eletroquímicos são aplicados na análise de compostos que apresentem eletroatividade, ou seja, que sejam capazes de sofrer processos de transferência de elétrons. Nesse sentido, destacam-se os compostos fenólicos em função de sua ocorrência que se estende desde plantas até insumos industriais. O ácido *p*-cumárico, por exemplo, é um antioxidante encontrado em plantas que possui propriedades biomédicas como ação fungicida e bactericida (LUCERI et al., 2007; LOU et al., 2012; KONG et al., 2013). O paracetamol, outro composto fenólico, é o antipirético e analgésico mais utilizado do mundo, constituindo-se como uma substância de ampla importância médica e comercial (PRESCOTT, 2000; BRUNE et al., 2015). Sendo assim, o desenvolvimento de métodos que aprimorem a determinação desses compostos é de interesse científico e industrial, o que também é objeto do presente trabalho.

2. REVISÃO BIBILOGRÁFICA

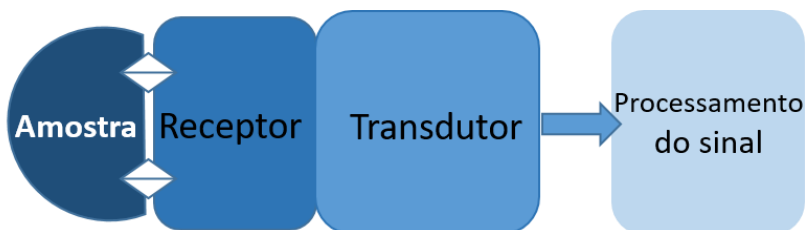
2.1. Sensores eletroquímicos: funcionamento e modificação

De acordo com Hulanicki et al. (1981), sensor químico é um dispositivo cujo propósito é transformar informações químicas em sinais analíticos, as quais podem ser provenientes de uma reação química ou uma propriedade física do sistema investigado. Em uma definição mais específica, sensores químicos podem ser descritos como pequenos dispositivos que contêm um elemento de reconhecimento, um elemento de transdução e um processador de sinal capaz de continuamente e reversivelmente reportar uma concentração química (Fig. 1) (GRÜNDLER, 2007). O termo “reversibilidade” é empregado no sentido de que o sensor deve responder dinamicamente a mudanças de concentração na amostra durante uma medida.

Portanto, um sensor detecta e mede a concentração de uma substância por meio de alguma propriedade físico-química, sendo desejável que possua algumas características tais como uma rápida resposta, baixo custo e pequeno tamanho. Além disso, é interessante que o sensor tenha alta seletividade e baixo limite de detecção (GRÜNDLER, 2007; BĂNICĂ, 2012).

No receptor, a informação química é transformada em uma forma de energia que pode ser medida pelo transdutor, o qual a converte em sinal analítico (HULANICKI et al., 1991). Já a unidade de amplificação e processamento do sinal, trata as informações recebidas.

Figura 1 Configuração de um sensor químico, representando a organização dos seus componentes.



O receptor, portanto, é um elemento de reconhecimento que pode interagir seletivamente com moléculas do analito, catalisar uma reação seletivamente ou participar em um equilíbrio químico juntamente com o analito (GRÜNDLER, 2007). Em um sensor do tipo eletroquímico, esse componente é a superfície do eletrodo de trabalho, e, no caso de um eletrodo modificado, o receptor equivale ao material que é depositado sobre a superfície (TARLEY et al., 2005).

O transdutor é definido como um dispositivo que converte uma mudança observável (física ou química) em um sinal mensurável. Esse componente do sensor serve para transferir o sinal proveniente do sistema de reconhecimento para um sinal elétrico, no caso dos sensores eletroquímicos. Assim, também é chamado de detector, sensor ou eletrodo, embora o termo “transdutor” seja mais adequado para maior clareza (THEVENOT et al., 1999). Os sensores são categorizados de acordo com o princípio de operação dos transdutores, em subgrupos que incluem os sensores ópticos, térmicos, magnéticos e eletroquímicos. Este último abrange sensores que se utilizam de interações eletroquímicas para a geração de sinais e que podem ou não envolver presença de corrente como os condutimétricos, amperométricos e potenciométricos (HULANICKI et al., 1991).

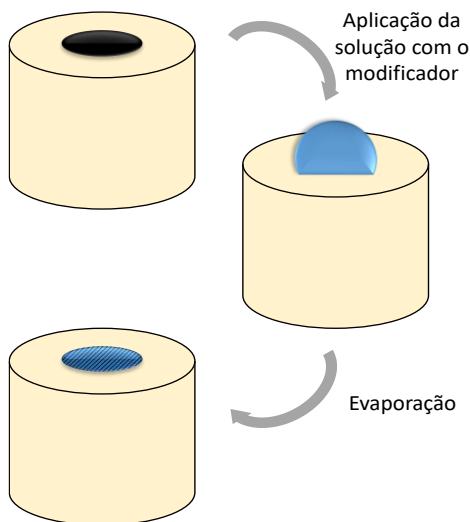
O processamento do sinal ocorre por operações como a amplificação, integração ou derivação do sinal, quando necessário, no instrumento que, no caso de sensores eletroquímicos, se conhece como potenciostato. O processamento da informação obtida nos elementos anteriores ocorre por meio de um computador dotado de programas (*softwares*) para a análise e tratamento dos dados.

No caso de sensores eletroquímicos, eletrodos podem ser modificados com diversas finalidades, como promover a catálise de determinadas reações químicas que não ocorrem no eletrodo não-modificado. Uma aplicação de grande interesse, no entanto, é a analítica, de modo que os modificadores podem exercer efeitos como, por exemplo, a pré-concentração, favorecendo o acúmulo de analito na superfície do eletrodo. O modificador também pode promover a seletividade, permitindo que apenas determinadas moléculas cheguem da solução à superfície do eletrodo (BARD, 1983; PEREIRA et al., 2002). Essa constitui-se em uma utilidade interessante dos modificadores uma vez que interferentes podem adsorver-se na superfície do eletrodo, impedindo o acesso da

espécie de interesse e competindo com o analito por sítios na superfície do eletrodo. Outro fenômeno que pode ser evitado com a ação dos modificadores é a eletrólise do interferente no mesmo potencial que a espécie de interesse, o que gera um sinal analítico inespecífico (SOUZA, 1997). Além disso, os eletrodos modificados conferem outras vantagens para determinações analíticas como diminuição dos limites de detecção e quantificação e aumento da sensibilidade e faixa linear (KISSINGER; HEINEMAN, 1996; SOUZA, 1997).

Os métodos para modificar a superfície dos eletrodos são variados, sendo os mais comuns a realização de ligação covalente e recobrimento com filmes, embora outros estejam descritos na literatura (BARD; FAULKNER, 2001). A ligação covalente é realizada por uma reação química entre o substrato – material do qual é feito o eletrodo – e uma molécula de interesse. Um método para tal é a oxidação da superfície do eletrodo com posterior silanização por meio da reação com um organossilano, a partir do qual subseqüentes reações podem ser realizadas, adicionando grupos de interesse (BARD, 1983).

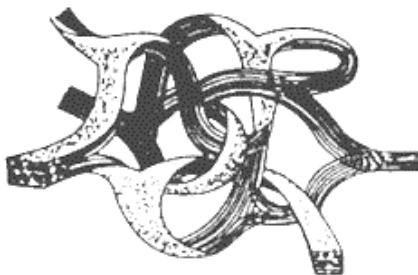
Os recobrimentos com filmes podem ser realizados pelo método *drop-coating*, aplicando-se pequenas quantidades de soluções do modificador ao substrato e deixando secar o solvente (Fig. 2). O resultado é a formação de um filme com espessura da ordem de micrômetros na superfície do eletrodo. Outra forma de realizar a aplicação é pelo método *spin-coating*, com a aplicação da solução sobre um substrato em plataforma giratória. O recobrimento é geralmente realizado sobre um material condutor ou semicondutor que é coberto com um filme monomolecular, multimolecular, iônico ou polimérico de um modificador químico. Exemplos de modificadores incluem moléculas anfifílicas como surfactantes (HU; LIU, 2012); polímeros (ATES, 2013); cristais líquidos (SINGH et al., 2012) e nanomateriais, como nanopartículas metálicas (CAMPBELL; COMPTON, 2010).

Figura 2 Representação esquemática do método *drop-coating*

Quando a modificação é realizada com biomoléculas, os dispositivos são denominados “biossensores”, os quais destacam-se pela sua alta seletividade e podem ser classificados como sensores de biocatálise ou bioafinidade (GRÜNDLER, 2007). No primeiro caso, enzimas geralmente são imobilizadas na superfície do eletrodo para agirem como catalisadores seletivos, nos quais sobressaem o uso das enzimas da classe das óxidorredutases, dada a sua capacidade de catalisar reações de óxido-redução. (ANSARI; HUSAIN, 2012). Sensores de bioafinidade, por sua vez, formam complexos de alta estabilidade com as moléculas da amostra que se ligam fortemente à superfície do sensor, sendo os imunossensores o maior exemplo dessa classe (QURESHI et al., 2012).

Os materiais dos quais os eletrodos são constituídos variam: ouro, platina e carbono, por exemplo, costumam ser bastante utilizados. Entre os substratos em uso, destaca-se o carbono vítreo, uma forma muito mais dura que o grafite, preparado tipicamente a partir de uma resina polimérica via tratamento com calor (1000-3000 °C), geralmente sob pressão, formando uma estrutura conjugada de carbonos sp^2 , gerando um esqueleto de fitas de grafite entrelaçadas (Fig. 3) (COMPTON; BANKS, 2011).

Figura 3 Representação da estrutura do carbono vítreo (COMPTON; BANKS, 2011).



O carbono vítreo possui como principais propriedades a baixa permeabilidade a gases, pouca porosidade a solventes como a água e alta dureza. Além disso, é inerte a uma grande gama de reagentes, com alta resistência à corrosão (COWLARD; LEWIS, 1967; KISSINGER; HEINEMAN, 1996). Devido a tais características, esse material tem sido amplamente empregado na construção de sensores e como substrato adequado para a modificação de eletrodos (PEREIRA et al., 2002; BAKKER, 2004; HATEFI-MEHRJARDI et al., 2014).

2.2. Nanopartículas

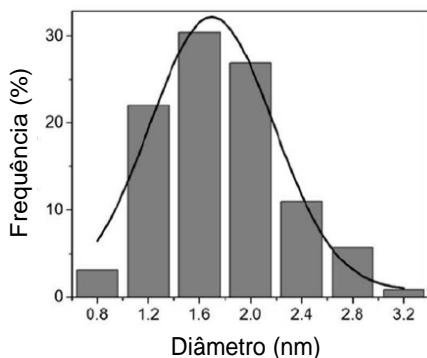
O campo da nanotecnologia tem se expandido tanto em produções acadêmicas como na área industrial, tendo recebido grandes investimentos, especialmente desde o final do século XX (ZARBIN, 2007). Tal cenário é fruto da ampla gama de aplicações dos nanopartículas, como no desenvolvimento de materiais com efeito bactericida (RAI et al., 2009), liberação controlada de fármacos (MITRAGOTRI; STAYTON, 2014), no tratamento de água (GEHRKE et al., 2015) e emprego em sensores eletroquímicos (LUO et al., 2006; CAMPBELL; COMPTON, 2010).

Uma particularidade das nanopartículas é a sua elevada área superficial, que tende a aumentar de modo inversamente proporcional à quantidade de átomos no aglomerado (ZIJLSTRA; ORRIT, 2011). Essa propriedade é um dos principais fatores que contribuem em suas aplicações, como a catálise, por exemplo. Assim, a fim de maximizar a área superficial, é importante que as nanopartículas sejam pequenas e minimamente aglomeradas.

Desse modo, a característica de maior destaque dos nanomateriais, é o tamanho. Em dimensões nanométricas (na ordem de 10^{-9} m), um determinado material possui características distintas daquelas do material maciço (*bulk*), com modificação em suas propriedades físicas, magnéticas, eletrônicas e químicas (WANG, 2005). Nanopartículas de ouro, por exemplo, podem possuir a cor vinho em vez do amarelo metálico do ouro elementar, conforme descrito por Fiedler et. al. (2013), na síntese de nanopartículas de ouro estabilizadas em ImS3-14 com clorofórmio.

Apesar dos recentes esforços, ainda não foi possível o desenvolvimento de um método que proporcione a síntese de nanopartículas de tamanho exatamente igual. Os procedimentos de síntese atuais resultam em nanopartículas de diferentes tamanhos, conforme se pode observar pelo exemplo apresentado na Figura 4.

Figura 4 Exemplo de distribuição de tamanhos de nanopartículas. Extraído de (FIEDLER et al., 2013).

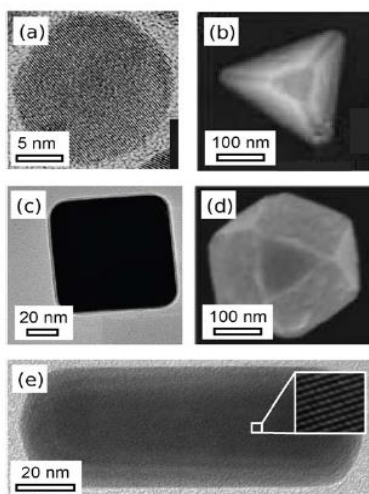


As características dos nanomateriais são determinadas, em grande parte, pelas condições de sua preparação (HERNÁNDEZ-SANTOS et al., 2002). Os métodos de síntese de nanopartículas podem ser classificados em dois tipos: *top-down*, que visa partir o material bruto até partículas pequenas, e *bottom-up*, cujo propósito é formar agregados a partir de precursores moleculares. O segundo encontra-se no âmbito da química, sendo objeto de investigação por vários pesquisadores com a finalidade de

desenvolver rotas sintéticas simples que formem nanopartículas estáveis (KRAYNOV; MULLER, 2011).

A forma das partículas é outro fator importante. Em uma mesma síntese, podem surgir agregados de diversos aspectos (Fig. 5), dando origem ao que se denomina nanotubos, nanofios, nanoesferas, nanocubos, estruturas planas, entre outras (ZIJLSTRA; ORRIT, 2011). A separação dessas diferentes configurações é importante, especialmente em relação às aplicações desses materiais, uma vez que apresentam propriedades distintas entre si.

Figura 5 Imagens de diferentes nanopartículas, evidenciando as formas que podem exibir: nanoesfera de prata (a), tetraedro de ouro (b), nanocubo de prata (c), nanocaixa de ouro (d), nano-haste de ouro (e). Extraído de Zijlstra e Orrit, 2011).

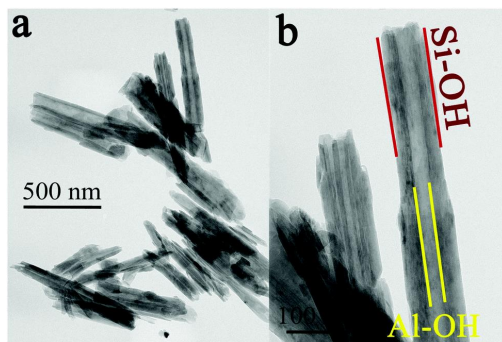


Desse modo, nanopartículas de carbono, argila, metais, entre outros materiais têm sido sintetizadas e empregadas para diversas funções. No que diz respeito aos sensores eletroquímicos, o mecanismo de ação das nanopartículas está relacionado ao aumento da condutividade e de suas propriedades catalíticas, facilitando a transferência de elétrons entre o analito e superfície dos eletrodos (LUO et al., 2006). Além disso, têm a capacidade de imobilizar biomoléculas, mantendo sua atividade

biológica (SIANGPROH et al., 2011). A utilização de nanomateriais em sensores eletroquímicos tem proporcionado avanços em parâmetros analíticos como maior sensibilidade, seletividade e diminuição dos limites de detecção e quantificação para analitos que abrangem desde compostos fenólicos até biomoléculas complexas como anticorpos. Nesse contexto, nanopartículas metálicas tanto de metais nobres como prata, ouro, platina, quanto de outros metais como níquel, bismuto e cobre têm sido usadas (CAMPBELL; COMPTON, 2010).

Embora exista grande esforço na área da síntese, os nanomateriais também possuem ocorrência natural. Os nanotubos de haloisita, por exemplo (Fig. 6), constituem-se em uma argila de aluminossilicato ($\text{Al}_2\text{Si}_2\text{O}_5(\text{OH})_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) e são encontrados em depósitos em países como China, Nova Zelândia, Brasil e França (RAWTANI; AGRAWAL, 2012).

Figura 6 Imagem obtida por TEM de nanotubos de haloisita comerciais (a) e imagem destacando a distribuição de grupos silanol e aluminol nas superfícies externa e interna dos nanotubos de haloisita, respectivamente (b) (ZIEBA *et al.*, 2014).



O primeiro relato deste material na literatura científica data de 1826 (BERTHIER, 1826), sendo caracterizado como um mineral de argila da classe caulinita. Sua estrutura nanométrica foi identificada apenas na década de 50 do século XX por meio de métodos espectroscópicos e o interesse pelo composto vem crescendo desde então (DU et al., 2010).

Os nanotubos de haloisita são um material de pouco impacto ambiental e baixo custo. Em comparação com outros nanomateriais como os nanotubos de carbono, por exemplo, os nanotubos de haloisita são uma alternativa economicamente

viável e custam aproximadamente 125 vezes menos do que os nanotubos de carbono (YUAN et al., 2015). São encontrados na forma de parede simples ou parede múltipla e possuem alta porosidade, elevada capacidade de adsorção, grande área superficial, além de serem atóxicos e biodegradáveis (KAMBLE et al., 2012). Os nanotubos de haloisita possuem aplicações como agentes anticorrosão, estabilizantes térmicos, catalisadores e sorbentes para contaminantes (DU et al., 2010; KAMBLE et al., 2012).

Em consequência de sua estrutura, múltiplos sítios do nanotubo de haloisita podem sofrer funcionalização, ou seja, a introdução de grupos funcionais no material que pode ser realizada por modificações físicas (interações de hidrogênio, atração eletrostática e afins) bem como por modificações químicas (como formação de ligação covalente). Tais alterações abrem caminhos para a transformação de suas propriedades físico-químicas e consequente ampliação em termos de aplicações desse material. (YUAN et al., 2015). Em seu estado original, os nanotubos de haloisita são bastante hidrofílicos e têm, majoritariamente, em sua superfície interna grupos aluminol (Al-OH) e sua superfície externa constituída por grupos silanol (Si-OH), o que permite uma série de reações com a adição de diferentes grupos funcionais (ZIEBA et al., 2014).

Em virtude de suas propriedades, esse material tem atraído investigações em diversas áreas da química analítica, como, por exemplo, no desenvolvimento de fibras para SPME para a determinação de paration (SARAJI et al., 2016). Esse versátil material também é aplicado na construção de sensores eletroquímicos para variados analitos, como, por exemplo, em uma associação de nanotubos de haloisita, nanopartículas de ouro e óxido de manganês na determinação de peróxido de hidrogênio na qual foi observado que a adição dos nanotubos de haloisita diminui a resistência à reação de transferência de carga (ZHANG et al., 2015). Os nanotubos de haloisita também foram empregados em conjunto com polianilina e nanopartículas de prata em sensor não-enzimático para determinação de peróxido de hidrogênio (YANG et al., 2016) e em conjunto com nanotubos de carbonos funcionalizados com grupos carboxila e carboximetilcelulose em sensor para a determinação de ácido úrico, adenina e guanina (CHANG et al., 2016). Além disso, nanotubos de haloisita funcionalizados com grupos siloxano

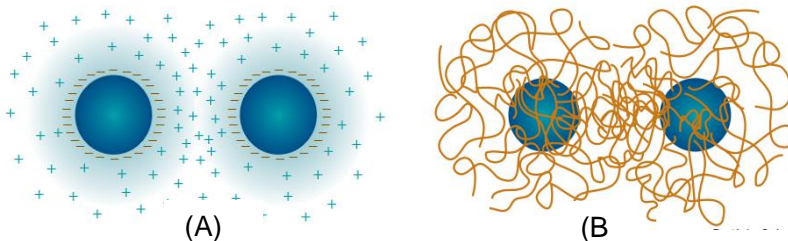
ligados a nanopartículas de ouro foram utilizados na construção de um sensor para detecção de peróxido de hidrogênio (CAO et al., 2012).

2.2.1. Estabilizantes para nanopartículas

Apesar do seu amplo uso, as nanopartículas metálicas não são estáveis termodinamicamente e necessitam de agentes estabilizantes a fim de que não se aglomerem, tornando-se metal maciço (*bulk*). Métodos para sua estabilização envolvem mecanismos de proteção eletrostática – pela repulsão proveniente das cargas das partículas (Fig. 7 (A)) ou estérica por meio de agentes adsorvidos ou ligados à superfície da partícula que se repelem (Fig. 7 (B)) (ARAKI, 2013). A ação de ambos os mecanismos simultaneamente também é possível, sendo denominada estabilização eletroestérica.

A adição de estabilizantes também contribui para a

Figura 7 Mecanismos de estabilização de nanopartículas: eletrostática (A) e estérica (B) Adaptado de (BRIEF, 2009).



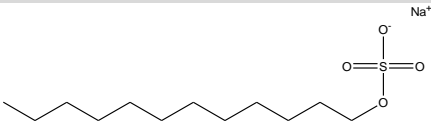
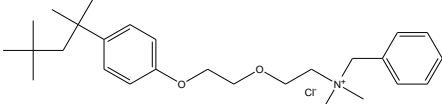
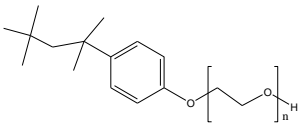
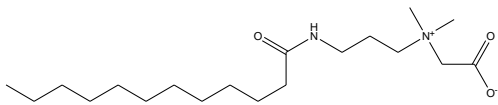
alteração de propriedades físico-químicas do material, como maior solubilidade em água ou meio salino, o que permite aplicações *in vivo*, por exemplo. Agentes como surfactantes, líquidos iônicos, sais de amônio quaternário, polímeros naturais (como celulose e amido), e polímeros artificiais (como acetato de polivinila) tem sido utilizados com esse propósito (POMOGAILO; KESTELMAN, 2005).

De acordo com Goodwin (2004), surfactantes são moléculas que possuem uma estrutura química particularmente favorável para permanecer em interfaces. Essas moléculas são compostas por um grupo químico que possui pouca atração pelo solvente,

denominado grupo liofóbico, e outro que possui grande atração pelo solvente, ou seja, um grupo liofílico (ERBIL, 2006). As estruturas químicas dos surfactantes são compostas por um grupo polar e um grupo apolar, o qual consiste, frequentemente, em cadeias alquílicas. A classificação dos surfactantes e alguns exemplos podem ser vistos na Tabela 1.

Tabela 1 Classes e exemplos de surfactantes

Quando em contato com o solvente, as moléculas de

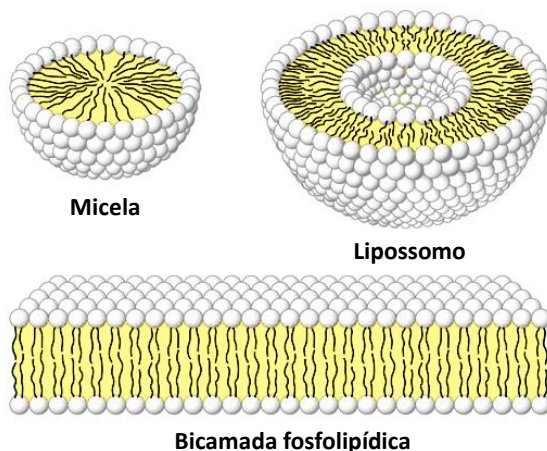
Classe de Surfactante	Exemplo
Aniônico	 <p>Dodecilsulfato de sódio (SDS)</p>
Catiônico	 <p>Cloreto de benzetonio</p>
Não-Iônico	 <p>TRITON - X-100</p>
Zwitterionico / Dipolar iônico	 <p>Cocamidopropil betaína (CAPB)</p>

surfactante tendem a se associar de modo a diminuir a energia superficial. Assim, as porções liofóbicas ficam em contato entre si, enquanto as liofílicas ficam em contato com o solvente (ERBIL, 2006). Algumas organizações propiciam um arranjo energeticamente favorável em solução, tal qual pode-se observar na Figura 8. A micela, no entanto, é a organização mais simples, de modo que, em solvente polar, os grupos polares ficam em contato com o solvente enquanto as caudas hidrofóbicas ficam em contato entre si. A concentração na qual ocorre a formação de micelas é denominada concentração micelar crítica (CMC) e é

associada a mudança em propriedades físico-químicas da solução como turbidez, condutividade, pressão osmótica e tensão superficial (GOODWIN, 2004; ERBIL, 2006).

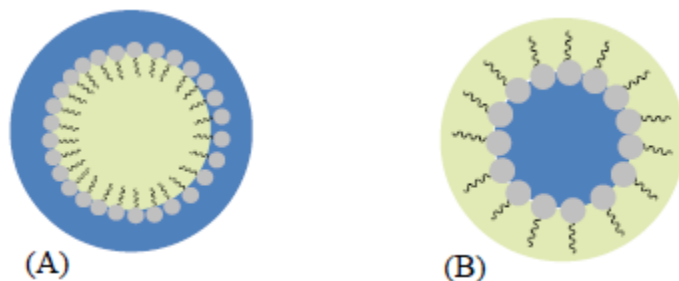
No entanto, quando o surfactante encontra-se em solvente orgânico apolar, as moléculas organizam-se de modo a formar

Figura 8 Representações de diferentes organizações que moléculas anfifílicas podem adotar em solução.



micelas reversas, com os grupos apolares em contato com o solvente e os grupos polares voltados para o centro da micela, o qual pode conter água estabilizada em seu centro e servir como um nanorreator (Fig. 9). Esse arranjo micelar é de especial interesse na síntese de nanopartículas metálicas e possui múltiplas funções. Durante a síntese, contribui para o controle do tamanho das partículas. Após o preparo, tem o papel de estabilizante, além de propiciar a alteração de propriedades físico-químicas, como a solubilidade (FERNANDES, 2012).

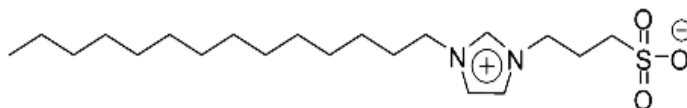
Figura 9 Representação de uma (A) micela normal e de uma (B) micela reversa (FERNANDES, 2012).



Os surfactantes com grupo polar pequeno, mais solúveis em óleo, como o colesterol, tendem a formar micelas reversas. Seu tamanho é bem menor do que o das micelas formadas em meio aquoso. Enquanto aproximadamente 30-50 moléculas de surfactante são necessárias para a formação de micela em meio aquoso, apenas 10 são capazes de estabelecer uma micela reversa (ERBIL, 2006).

Um dos surfactantes que têm sido usados com esse propósito é o ImS3-14 (3-(1-tetradecil-imidazólio-3-il)-1-propanosulfonato), cuja estrutura pode ser vista na Figura 10. Sua característica proeminente é o fato de ser zwitteriônico (também conhecido como dipolar iônico), ou seja, é um composto neutro que possui cargas distintas em diferentes átomos, com carga total nula. Esse tipo de composto tende a ter CMC maior do que os surfactantes não iônicos e menor do que iônicos, fenômeno que pode ser explicado levando-se em consideração que surfactantes mais carregados têm mais dificuldade em superar as forças repulsivas entre as cadeias (HERRMANN, 1966).

Figura 10 Representação da estrutura química do surfactante ImS3-14.



Além disso, ao contrário da tendência geral para surfactantes dessa classe, é pouco solúvel em água devido ao empacotamento provocado pelo anel imidazólio. Sendo assim, as soluções do composto, dependendo de sua aplicação, podem ser feitas em solventes orgânicos como o clorofórmio (TONDO et al., 2010). Contudo, o aumento da temperatura e a adição de sal tornam o composto solúvel em água.

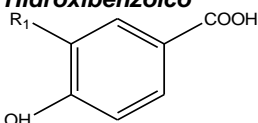
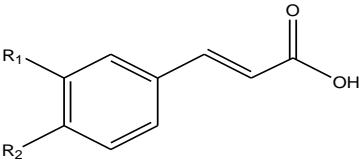
O ImS3-14 tem sido aplicado como agente estabilizante para nanopartículas de diferentes metais. Seu uso em sensores eletroquímicos também é reportado na literatura a exemplo dos sistemas contendo nanopartículas de ouro (Au-(ImS3-14)) (CADORIN et al., 2012) e de paládio (Pd-(ImS3-14)) (ZAPP et al., 2013) na determinação de compostos fenólicos.

2.3. Compostos fenólicos

O que caracteriza os fenóis é a ligação de um ou mais grupos hidroxila ao anel aromático (McMurry, 2005), sendo denominados “polifenóis” os fenóis com mais de um anel aromático. Essa classe de compostos é facilmente encontrada em plantas usuais na alimentação humana, sendo superior a 8000 o número de compostos fenólicos conhecidos (ROBBINS, 2003; CHEYNIER, 2012).

Os compostos fenólicos também podem ser discriminados de acordo com seus substituintes, dentre os quais se encontram os ácidos fenólicos. De acordo com Robbins (2003), o nome “ácido fenólico” é usado para descrever compostos orgânicos que apresentam em sua estrutura molecular grupos fenólicos e uma carboxila. No entanto, quando se trata de metabólitos de plantas, refere-se a um grupo distinto de ácidos orgânicos que estão majoritariamente divididos em duas categorias: ácidos hidroxibenzoicos e ácidos cinâmicos (Tabela 2).

Tabela 2 Estruturas básicas dos ácidos fenólicos

Classe de Ácido Fenólico	Exemplos	
<p>Hidroxibenzóico</p> 	<p>Ácido 4-hidroxibenzóico Ácido Vanílico</p>	<p>R1 H OCH₃</p>
<p>Hidroxicinâmico</p> 	<p>Ácido cinâmico Ácido <i>p</i>-cumárico Ácido cafeico</p>	<p>R1 R2 H H H OH OH OH</p>

A capacidade antioxidante dos ácidos hidroxicinâmicos é uma das características de grande importância dessa classe de compostos uma vez que são capazes de prevenir o estresse oxidativo em células, evitando o desencadeamento de doenças como o câncer. Outras propriedades, como atividade antimicrobiana, antitumoral e anti-inflamatória podem ser citadas (SURH, 2002; SOVA, 2012; IBRAHIM, 2014).

Em busca da identificação e da quantificação desses compostos, alimentos como o mel (BIESAGA, 2009), frutas (RIBEIRO DA SILVA et al., 2014), ervas (VALLVERDU-QUERALT et al., 2014) e bebidas como o vinho (ARRIBAS et al., 2013) têm sido analisadas. Compostos fenólicos encontrados nessas matrizes incluem resveratrol, ácido cafeico, ácido *p*-cumárico, ácido ferúlico e ácido vanílico, dentre outros (CLIFFORD, 2000). Suas propriedades também atraem a atenção da área farmacêutica e química, o que tem levado pesquisadores a sintetizar derivados desses ácidos e encontrado propriedades que possibilitam aplicações como antidiabéticos, antifúngicos, antivirais, ansiolíticos, e até mesmo como absorventes de raios ultravioleta (SHARMA, 2011).

Além de sua ocorrência natural, compostos fenólicos encontram ampla gama de aplicações industriais, como, por exemplo o bisfenol A, usado como estabilizante térmico em plásticos, apesar de sua associação a perturbações do sistema

endócrino e carcinogênese. Outros exemplos incluem substâncias da classe dos triclorofenóis, aplicados como pesticidas, além de compostos de aplicação médica como a hidroquinona, usada como clareador de manchas cutâneas.

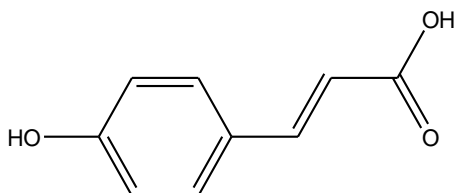
A determinação analítica dos compostos fenólicos tem sido realizada por variados métodos. Para a análise de fenóis totais, o método mais empregado é o de Folin-Ciocalteu por espectroscopia na região UV-Vis adicionando um reagente formado por uma mistura dos ácidos fosfomolibdico e fosfotungstístico, que, em presença de certos agentes redutores, como os compostos fenólicos, formam-se os chamados molibdênio azul e tungstênio azul, cuja coloração permite a determinação da concentração das substâncias redutoras (SOUSA et al., 2007). Métodos de separação são geralmente empregados na determinação de compostos fenólicos em amostras complexas, como extratos vegetais, por exemplo. Assim, técnicas de cromatografia gasosa e líquida têm sido amplamente empregada com essa finalidade (PROESTOS et al., 2006).

Métodos eletroanalíticos também são bastante utilizados na determinação de compostos fenólicos, especialmente pela simplicidade, baixo custo e rapidez de sua operação. Essa classe de compostos é, em maioria, facilmente oxidada na superfície de eletrodos de carbono de modo que os potenciais de oxidação variam bastante de acordo com a estrutura (KISSINGER; HEINEMAN, 1996), o que permite certo grau de seletividade. Assim, há abundância de relatos na literatura de determinação desses compostos tanto em matrizes farmacêuticas (TAEI et al., 2015) como em amostras complexas como extratos vegetais (ABDEL-HAMID; NEWAIR, 2016).

2.3.1. Ácido *p*-cumárico

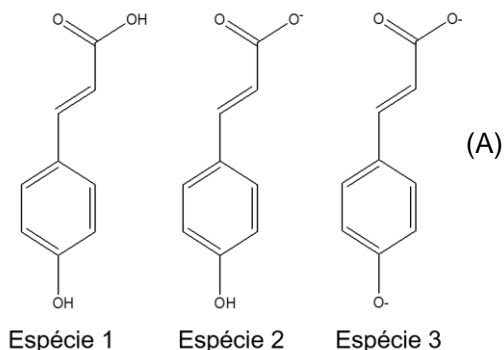
O ácido *p*-cumárico (Fig. 11) é um ácido fenólico hidroxicinâmico e tem ampla ocorrência em alimentos como frutas, cereais, ervas, bebidas e castanhas. Dentre suas propriedades físico-químicas, cabe mencionar que é um sólido branco solúvel em água e solventes polares como o etanol.

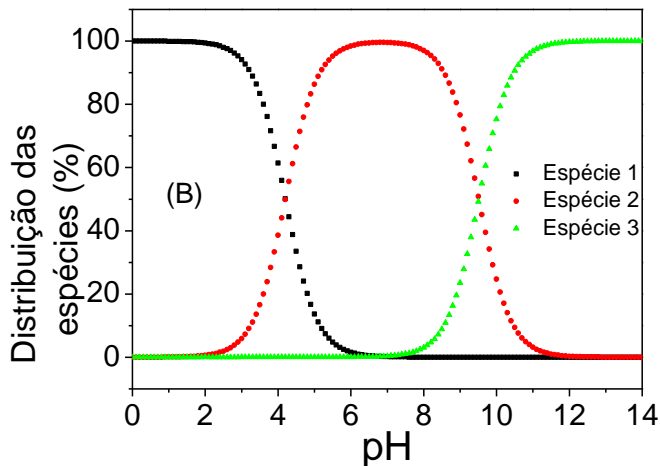
Figura 11 Representação da estrutura química do ácido *p*-cumárico (3-(4-hidroxifenil)-2-ácido propenóico).



O pK_a do hidrogênio ácido é de 4,3, enquanto o do hidrogênio do grupo fenol é de 8,9 (JANEIRO et al., 2007; LOU et al., 2012). Assim, o ácido *p*-cumárico assume diferentes espécies em solução, dependendo do pH em se encontra (Fig. 12 (A)). Sua forma protonada, a espécie 1, é predominante até aproximadamente pH 3,0. As espécies 1 e 2 coexistem na faixa compreendida entre pH 2 a 6, ou seja estão presentes na relação de 50% cada uma em pH 4,2. A espécie 2, que consiste no ácido *p*-cumárico com o grupo ácido desprotonado, é majoritária entre o pH 6 a 8, a partir do qual passa a coexistir com a espécie 3, na qual ocorre também o desprotonamento do hidrogênio do grupo fenol. A espécie 3 é prevalectente em pH mais básico (>12) (Fig 12 (B)).

Figura 12 Espécies químicas do ácido *p*-cumárico em solução (A) e distribuição das espécies em função do pH (B).





Este ácido fenólico possui algumas propriedades biomédicas, dentre as quais se destacam a atividade antimicrobiana, anti-inflamatória e antioxidante (LOU et al., 2012). Há também estudos que demonstram suas aplicações como inibidor de plaquetas no tratamento de doenças cardíacas (LUCERI et al., 2007), como antidiabético (SHAIRIBHA; RAJADURAI, 2014) e inibidor da oxidação de lipídeos, reduzindo níveis de colesterol LDL (ZANG et al., 2000). Portanto, tendo em vista suas propriedades e aplicações, há interesse no desenvolvimento de métodos de análise que visem sua determinação.

Diversos métodos para a análise do ácido *p*-cumárico são descritos na literatura, os quais incluem cromatografia e eletroforese acopladas com diferentes detectores, como espectrômetro de massa (VALLVERDU-QUERALT et al., 2014) e arranjo de fotodiodos (BIESAGA, 2009; DEL MONACO et al., 2015). Métodos espectroscópicos também são descritos para a análise deste ácido (GARCÍA SÁNCHEZ et al., 1988). Além disso, técnicas eletroanalíticas têm sido utilizadas para sua determinação (JANEIRO et al., 2007), bem como para avaliação de capacidade oxidante (GALATO et al., 2013; TEIXEIRA et al., 2013).

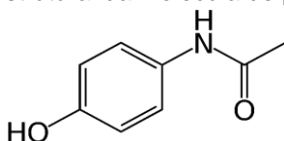
O comportamento eletroquímico desse ácido fenólico é descrito como irreversível, com oxidação que envolve o mesmo número de prótons e elétrons (JANEIRO et al., 2007), sendo sua

determinação por métodos voltamétricos frequente na literatura científica (LAWRENCE et al., 2002; DOBES et al., 2013).

2.3.2. Paracetamol

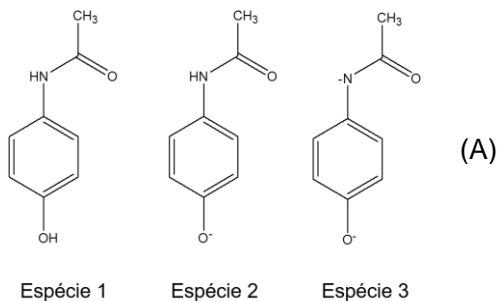
O paracetamol (*N*-(4-hidroxifenil)acetamida) é também conhecido como acetaminofeno (Fig. 13). Embora seja historicamente um derivado da anilina, é considerado um composto fenólico em razão da presença da hidroxila ligada ao anel aromático.

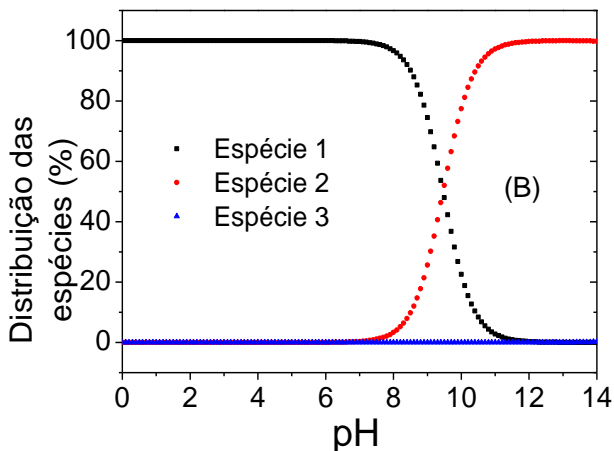
Figura 13 Fórmula estrutural da molécula de paracetamol.



A molécula de paracetamol é solúvel em água e etanol, além de outros solventes orgânicos polares tais como metanol e éter etílico. O pK_a em relação ao hidrogênio do grupo fenol é de 9,38. A variação do pH da solução propicia a formação de diferentes espécies químicas (Fig. 14). A espécie 1, com o paracetamol em sua forma protonada, é predominante até o pH 7,0, a partir do qual passa a coexistir com a espécie 2, com o grupo fenol desprotonado e que é majoritária em pH acima de 12. A espécie 3, por sua vez, tem ocorrência mínima em toda a faixa de pH.

Figura 14 Espécies químicas do paracetamol em solução (A) e distribuição das espécies em função do pH (B).





Esse fármaco persiste como uma das drogas mais utilizadas do mundo como antitérmico e analgésico, frequentemente utilizado sem prescrição médica. É disponível em formulações farmacêuticas como comprimidos, soluções, supositórios e preparações intravenosas. Além disso, o paracetamol é usualmente encontrado em associação com outras drogas como cafeína, tramadol e codeína (BLIEDEN et al., 2014; JIBRIL et al., 2015; KAUFMAN et al., 2016).

Apesar de sua ampla administração, esse composto possui conhecidos efeitos colaterais que incluem danos hepáticos, sangramentos gastrointestinais e até mesmo de problemas psiquiátricos, como depressão. Embora de sua síntese ter sido primeiramente descrita no século XIX, a viabilidade comercial do paracetamol ocorreu durante os anos 50 do século XX e, por causa das complicações associadas a seu uso, estudiosos questionam se essa droga seria aprovada para uso com as metodologias de avaliação de segurança de fármacos modernas (PRESCOTT, 2000; BRUNE et al., 2015).

Esse composto tem outras propriedades menos conhecidas, mas também importantes, como proteção do LDL contra variadas formas de dano oxidativo, atuando como um removedor de radicais livres do mesmo modo que agem outros compostos fenólicos. Por sua capacidade antioxidante, o composto também tem sido pesquisado como agente na prevenção de catarata (PRESCOTT, 2000).

Seu comportamento eletroquímico pode ser reversível, irreversível ou quase-reversível, a depender do pH e do sensor utilizado na análise. Os picos de corrente são correspondentes aos processos de oxidação/redução do oxigênio ligado ao anel aromático, assim como ocorre com outros compostos fenólicos (NEMATOLLAHI et al., 2009).

Em virtude de sua importância química, comercial e médica, diversos métodos foram desenvolvidos para determinações analíticas em variadas matrizes como formulações farmacêuticas, fluidos corporais e até mesmo em águas superficiais dada sua ocorrência como poluente ambiental (WU et al., 2012). Técnicas como espectrofotometria, (HANAEE, 1997; TORAL et al., 2008; SOURI et al., 2015), cromatografia (BOSE et al., 2005; CUNHA et al., 2015), espectrometria de massa (WILLIAMS; SCRIVENS, 2005; KAUPPILA et al., 2006) têm sido empregadas na análise do paracetamol.

Dada de sua natureza eletroativa, técnicas eletroanalíticas também são utilizadas na determinação do paracetamol (MINER et al., 1981; ZEN; TING, 1997; MAZLOUM-ARDAKANI et al., 2015). Nesse contexto, sensores eletroquímicos têm sido desenvolvidos com o propósito de detectar e quantificar esse importante composto empregando materiais tais como fulerenos (GOYAL; SINGH, 2006), grafeno (GUO; WANG, 2007) e nanopartículas de ouro (ATTA et al., 2011).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Desenvolver sensores eletroquímicos a partir da modificação da superfície de eletrodos de carbono vítreo (GCE) com filmes de surfactante ImS3-14 (3-(1-tetradecil-imidazólio-3-il)-1-propanosulfonato) contendo nanopartículas de ródio e de nanotubos de haloisita (HNT), aplicando-os na determinação de compostos fenólicos.

3.2. Objetivos Específicos

3.2.1. Sensor modificado com nanopartículas de ródio estabilizadas em surfactante zwitteriônico para determinação de ácido *p*-cumárico

- Caracterizar as nanopartículas de ródio por TEM;
- Construir sensores a partir da modificação de eletrodo de carbono vítreo com filmes de ImS3-14 contendo nanopartículas de ródio;
- Comparar a resposta analítica de compostos fenólicos (ácido *p*-cumárico, paracetamol, ácido cafeico e ácido vanílico) empregando o sensor proposto e o eletrodo não-modificado (GCE);
- Avaliar a contribuição de cada modificador, separadamente, na resposta analítica do ácido *p*-cumárico;
- Caracterizar eletroquimicamente o sensor por meio de EIS, CV e CC;
- Otimizar o número de camadas de solução de Rh-(ImS3-14) aplicadas à superfície do GCE;
- Otimizar o pH do eletrólito de suporte;
- Otimizar e determinar parâmetros analíticos para as técnicas de LSV, SWV e DPV;
- Avaliar a repetitividade e reprodutibilidade interdia e intradia do método proposto;
- Avaliar a seletividade do método proposto por meio do estudo de possíveis interferentes;

- Aplicar os sensores desenvolvidos nas condições otimizadas, na determinação de ácido *p*-cumárico em matriz celulósica;
- Comparar o teor de ácido *p*-cumárico determinado na amostra pelo sensor proposto em relação ao método espectrofotométrico.

3.2.2. Sensor modificado com nanopartículas de ródio estabilizadas em surfactante zwitteriônico e nanotubos de haloisita para a determinação de paracetamol

- Estudar o efeito da adição de nanotubos de haloisita (HNT) à solução de Rh-(ImS3-14) na construção de novos sensores.;
- Caracterizar a suspensão HNT-Rh-(ImS3-14) por TEM;
- Comparar a resposta analítica do paracetamol empregando o sensor proposto (HNT-Rh-(ImS3-14)/GCE) e o GCE;
- Caracterizar eletroquimicamente o sensor proposto EIS e CV;
- Otimizar a proporção de HNT em relação à Rh-(ImS3-14) e o número de camadas da suspensão HNT-Rh-(ImS3-14) aplicadas à superfície do GCE;
- Otimizar o pH do eletrólito de suporte;
- Otimizar e determinar parâmetros analíticos para as técnicas voltamétricas de LSV, SWV e DPV;
- Determinar a repetitividade e reprodutibilidade interdia e intradia do método proposto;
- Avaliar a seletividade do método proposto por meio do estudo de possíveis interferentes;
- Aplicar o sensor desenvolvido, em condições otimizadas, na determinação de paracetamol em amostra comercial;
- Comparar o teor de paracetamol determinado na amostra pelo sensor proposto em relação ao método oficial espectrofotométrico.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Reagentes e Soluções

As soluções foram preparadas empregando-se água purificada pelo sistema Milli-Q e todos os reagentes utilizados foram de grau analítico, obtidos comercialmente. Para o preparo da solução tampão acetato ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) foram dissolvidos 8,2 g de acetato de sódio anidro (Nuclear) em um béquer contendo água destilada, ao qual foram adicionados 5,7 mL de ácido acético concentrado (Vetec). A solução foi transferida para um balão de 1 L e seu volume completado com água destilada. O ajuste do pH 2,0 a 5,0 foi realizado com ácido acético concentrado ou hidróxido de sódio (F. Maia) $2,0 \text{ mol L}^{-1}$. A solução tampão fosfato ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) foi preparada dissolvendo-se em água destilada 11,998 g de monohidrogenofosfato de potássio (Vetec) e 14,196 g de dihidrogenofosfato de potássio (Vetec) em um béquer. Essa solução foi transferida para um balão volumétrico de 1,0 L onde foi completado o volume. O ajuste do pH 6,0 a 8,0 foi realizado com ácido fosfórico concentrado (Nuclear) ou hidróxido de sódio (F. Maia) $2,0 \text{ mol L}^{-1}$.

Os compostos utilizados nos ensaios eletroanalíticos, ácido *p*-cumárico, ácido vanílico, hidroquinona e paracetamol, bem como aqueles aplicados em testes de interferentes como celulose, amido ácido cafeico, ácido rosmarínico e ácido ferúlico foram adquiridos da Sigma-Aldrich e suas soluções-estoque foram preparadas diariamente em água.

Os nanotubos de haloisita foram adquiridos da Sigma-Aldrich com tamanhos de 30-70 nm de diâmetro e 1–3 μm de comprimento.

A suspensão de alumina em água (0,05 μm) foi obtida da Aratec, Brasil e utilizada para a limpeza dos eletrodos de carbono vítreo.

4.1.1. Síntese das Rh-(ImS3-14)

A síntese e a caracterização das nanopartículas de ródio estabilizadas no surfactante 3-(1-tetradecil-imidazólio-3-il)propano-1-sulfonato (ImS3-14) foi realizada no Laboratório de Catalise e Fenômenos Interfaciais, coordenado pelo professor Dr. Faruk Nome - Universidade Federal de Santa Catarina.

As nanopartículas de ródio estabilizadas em surfactante zwitteriônico Rh-(ImS3-14) foram obtidas pela redução de íons ródio aprisionados em micelas reversas. As nanopartículas foram preparadas misturando-se rapidamente volumes iguais de duas soluções: uma contendo ImS3-14 $0,05 \text{ mol L}^{-1}$ em CHCl_3 , água $0,20 \text{ mol L}^{-1}$ e RhCl_3 $7,2 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$; e outra contendo água $0,20 \text{ mol L}^{-1}$ e NaBH_4 $7,2 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ (FIEDLER et al., 2013). A mudança de cor da solução, de amarelo pálido para amarelo escuro, indicou a formação das nanopartículas metálicas cuja caracterização é apresentada posteriormente neste trabalho.

4.1.2. Preparo da suspensão HNT-Rh-(ImS3-14)

Uma alíquota de $100 \mu\text{L}$ da solução de Rh-(ImS3-14) foi adicionada a 1 mg nanotubos de haloisita e a suspensão resultante (HNT-Rh-(ImS3-14)) foi misturada usando um agitador do tipo vortex durante 1 minuto .

4.1.3. Amostras

4.1.3.1. Ácido *p*-cumárico

O ácido *p*-cumárico foi adquirido em farmácia de manipulação local com a concentração de 5 mg por cápsula. O conteúdo de três cápsulas de ácido *p*-cumárico foi dissolvido em 50 mL de água purificada pelo sistema Milli-Q sob agitação. Com o propósito de determinar o tempo ótimo de solubilização, alíquotas de $10 \mu\text{L}$ da solução foram analisadas por espectrofotometria ($\lambda = 286 \text{ nm}$) em 3 mL de água. As medidas foram realizadas em intervalos de tempo de 5 minutos , sendo o

experimento encerrado em 20 minutos. Foi observado que a absorbância máxima ocorreu em 10 minutos, sendo este o tempo selecionado para a extração. A solução foi estocada em frasco âmbar e mantida sob refrigeração.

O efeito do banho de ultrassom na amostra também foi avaliado, mas não foi identificada nenhuma contribuição significativa na extração, sendo, portanto, descartado do procedimento de preparo da amostra. A amostra preparada foi determinada por voltametria empregando o sensor Rh-(ImS3-14)/GCE e por espectrofotometria (HOLSER, 2012) ($\lambda = 286 \text{ nm}$).

4.1.3.2.Paracetamol

Uma caixa contendo comprimidos de paracetamol 750 mg foi comprada em uma farmácia local, sendo que 10 comprimidos foram macerados e homogeneizados. Uma massa de 150 mg foi dissolvida em 2,5 mL de NaOH $0,1 \text{ mol L}^{-1}$, na qual foram adicionados 5 mL de água e a mistura resultante foi agitada por 15 min. Após a agitação, a mistura foi diluída com água em um frasco volumétrico de 10 mL e, em seguida, filtrada. Uma alíquota de 1 mL do sobrenadante foi transferida para um balão volumétrico de 10 mL ao qual foi adicionado 1 mL de NaOH $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ e completado com água. A solução resultante foi transferida para um frasco âmbar e mantida sob refrigeração.

O teor de paracetamol foi determinado por voltametria empregando o sensor HNT-Rh-(ImS3-14)/GCE e por espectrofotometria (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010) ($\lambda = 270 \text{ nm}$).

4.2. Instrumentação

Para auxiliar na homogeneização das soluções foi utilizado um banho ultrassônico Unique 1400A.

As medidas de pH foram obtidas empregando um pHmetro com um eletrodo da Micronal modelo B-474.

Os experimentos de espectroscopia na faixa UV-Vis foram realizados com o espectrofotômetro Cary 60 UV-Vis (Agilent Technologies, USA).

As medidas eletroquímicas foram realizadas em um potenciostato/galvanostato Autolab PGSTAT12 (Eco Chemie, Holanda), sendo utilizado o software NOVA 1.6.013 para aquisição e processamento de dados. A célula eletroquímica na qual foram feitas as análises possui capacidade aproximada de 15 mL, com tampa de Teflon na qual foram colocados os eletrodos de trabalho (sensor proposto), um eletrodo de Ag/AgCl ($3,0 \text{ mol L}^{-1}$ KCl), como eletrodo de referência e uma placa de platina ($0,5 \text{ cm}^2$), como eletrodo auxiliar. Os GCEs, com diâmetro de 2 mm, foram adquiridos da Metrohm.

Os experimentos de espectroscopia de impedância eletroquímica foram realizados em um potenciostato Autolab PGSTAT128N (Eco Chemie, The Netherlands) sendo o software Nova 1.10 utilizado para coletar e tratar os dados obtidos. Os experimentos de cronocoulometria foram realizados com o mesmo equipamento, porém, o software utilizado para a coleta dos dados foi o General Purpose Electrochemical System (GPES) 4.9.

As medidas de perfilometria foram realizadas em um perfilômetro Dektak XT (Bruker), localizado no Departamento de Física da UFSC. Uma alíquota de HNT-Rh-(ImS3-14) foi depositada sobre uma placa de carbono vítreo. Após a secagem, um risco foi feito ao filme. A diferença entre as alturas do filme e a placa de carbono vítreo foram registradas e analisadas.

A microscopia eletrônica de transmissão (TEM) foi realizada em um microscópio JEOL JEM-1011 localizado no Laboratório Central de Microscopia Eletrônica (LCME/UFSC). O preparo da amostra para a análise foi realizado depositando-se uma alíquota da suspensão em um *grid* de cobre recoberto com carbono. A contagem das nanopartículas foi feita utilizando o *software* ImageJ e o tratamento dos dados foi realizado com o *software* Origin Pro 8.5 (OriginLab Corporation).

4.3. Medidas eletroquímicas

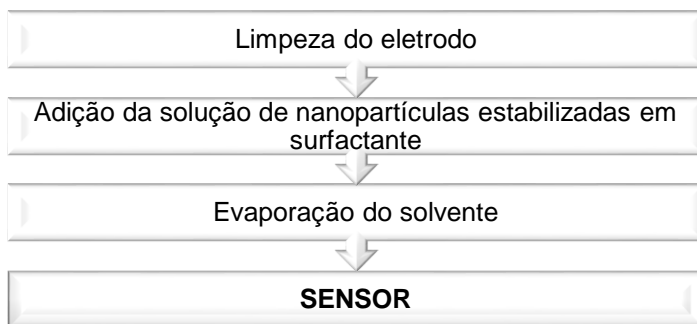
Os experimentos foram executados em uma cela contendo 10,0 mL do eletrólito de suporte (solução tampão acetato $0,1 \text{ mol L}^{-1}$; pH 4,0 ou 5,0), onde foram adicionados os padrões e amostras com alíquotas apropriadas para cada experimento seguidos por

agitação magnética durante 30 segundos. Todas as medidas foram realizadas à temperatura ambiente (25 °C) e sem o emprego de procedimentos de desoxigenação.

4.4. Construção dos sensores

A etapa inicial para a construção dos sensores (Fig. 15) consiste na limpeza do GCE, a qual foi realizada por meio de polimento do eletrodo com suspensão aquosa de alumina (0,05 μm) em feltro, realizando movimentos em forma de oito pelo período de dois minutos, sendo posteriormente lavado com água deionizada. Possíveis resíduos de alumina foram então removidos por meio de um banho de ultrassom durante 5 minutos em uma mistura de partes iguais de etanol e água.

Figura 15. Etapas do processo de desenvolvimento do sensor



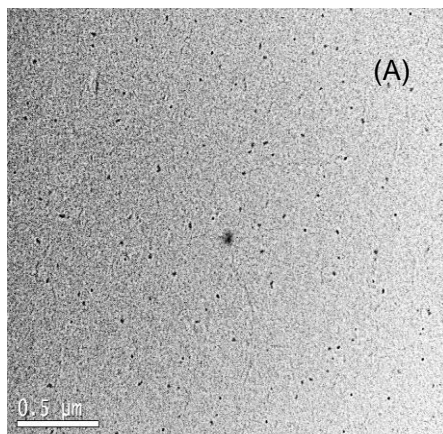
Ao GCE limpo foram aplicados manualmente 2,0 μL das soluções de NPs com o auxílio de uma micropipeta, método conhecido como *drop coating*. Após o recobrimento, o eletrodo foi deixado para secar por 5 minutos.

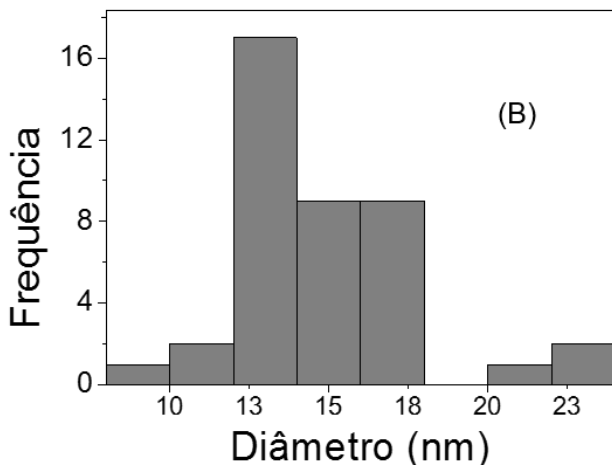
5. SENSOR MODIFICADO COM NANOPARTÍCULAS DE RÓDIO ESTABILIZADAS EM SURFACTANTE ZWITERIÔNICO PARA DETERMINAÇÃO DE ÁCIDO *P*-CUMÁRICO

5.1. Caracterização das nanopartículas

Sabe-se que as propriedades dos nanomateriais são fortemente dependentes de seu tamanho. Sendo assim, realizou-se a caracterização das nanopartículas Rh-(ImS3-14) por TEM. Conforme pode-se observar na Figura 16 (A), as nanopartículas estão bem dispersas, não exibindo sinais de agregação e apresentando uma forma aproximadamente esférica. De acordo com o diagrama de distribuição de tamanhos (Fig. 16 (B)), as nanopartículas apresentam tamanho bastante pequeno, com a maioria exibindo diâmetros entre 13 a 18 nm, a partir de medidas feitas com aproximadamente 300 partículas.

Figura 16 Imagens de TEM (A) das Rh-(ImS3-14). (B) Diagrama com a distribuição de diâmetros das nanopartículas.





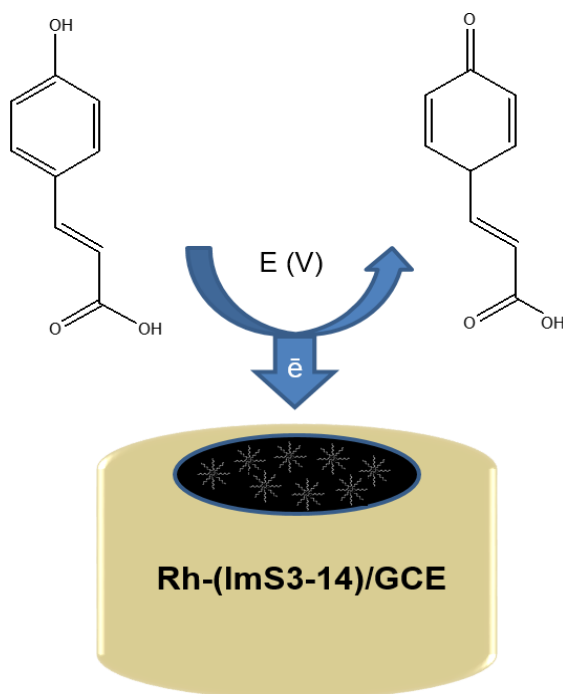
5.2. Estrutura e funcionamento do sensor proposto

A utilização de nanopartículas metálicas como modificadores no desenvolvimento de sensores eletroquímicos tem sido objeto de grande interesse da comunidade científica devido a propriedades que incluem grande área superficial ativa e elevada capacidade catalítica, o que proporciona melhora dos parâmetros analíticos em relação ao eletrodo sem modificação (GUO; WANG, 2007; CAMPBELL; COMPTON, 2010; CADORIN et al., 2012; ZAPP et al., 2013; SILVA et al., 2015). Tendo em vista a aplicação bem sucedida de sistemas contendo nanopartículas de Au (CADORIN et al., 2012) e Pd (ZAPP et al., 2013) estabilizadas em surfactante zwitteriônico, na construção de sensores eletroquímicos para a detecção e quantificação de compostos fenólicos, optou-se por testar o sistema Rh-(ImS3-14) para finalidade similar.

Conforme descrito no item 4.4, a construção do sensor ocorre pela deposição da solução Rh-(ImS3-14) na superfície do GCE, com posterior evaporação do solvente (clorofórmio) obtendo-se, o filme sobre o qual ocorre a oxidação do composto fenólico em estudo.

No que diz respeito à organização estrutural, os grupos polares do surfactante realizam interações eletrostáticas com as NPs, enquanto as porções apolares possuem interações hidrofóbicas – Forças de London - com o CGE, já que o carbono apresenta caráter hidrofóbico (RAJBONGSHI et al., 2010; ZAPP, 2012). Assim, é plausível propor que as nanopartículas encontrem-se espalhadas pela superfície do sensor e que conservem a organização micelar reversa do surfactante conforme indicado na Figura 17 (SARKAR et al., 2009).

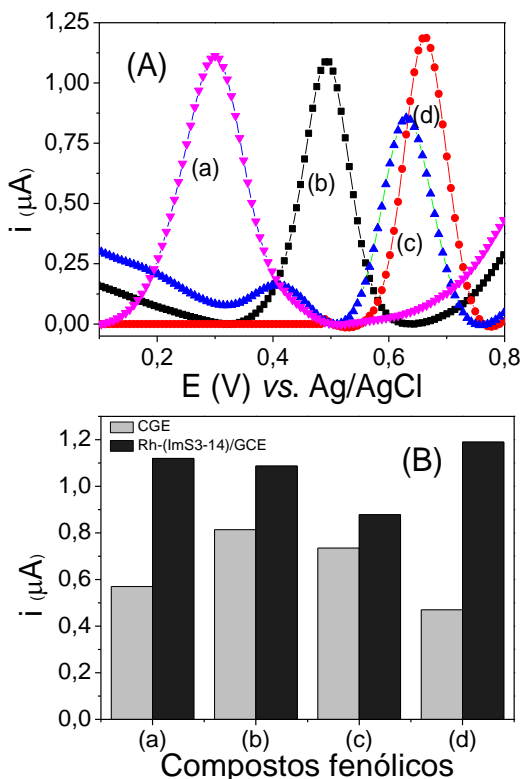
Figura 17 Representação esquemática da oxidação do ácido *p*-cumárico sobre a superfície do eletrodo recoberto com filme de surfactante contendo as nanopartículas de ródio sob aplicação do potencial de oxidação.



5.3. Resposta do sensor para compostos fenólicos

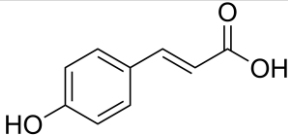
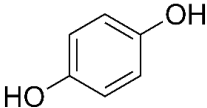
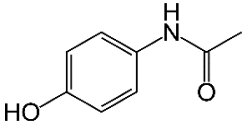
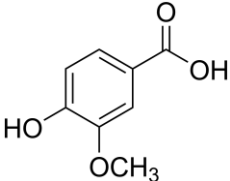
Com o propósito de identificar os compostos fenólicos passíveis de serem determinados com o sensor proposto, um estudo comparativo foi feito utilizando individualmente o ácido *p*-cumárico, ácido vanílico, hidroquinona e paracetamol na mesma concentração ($4,98 \mu\text{mol L}^{-1}$) em solução tampão acetato ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$; pH 5,0) por DPV (incremento de 3 mV, amplitude de pulso de 120 mV, tempo de 0,6 s). Os resultados mostram que, para os compostos testados, a resposta analítica do ácido *p*-cumárico, expressa pela corrente, foi maior frente aos demais (Fig. 18 (A)).

Figura 18 (A) Voltamogramas obtidos por DPV para diferentes compostos fenólicos: hidroquinona (a), paracetamol (b), ácido vanílico (c) e ácido *p*-cumárico (d). (B) Resposta eletroanalítica dos mesmos compostos que (A) obtidas com o GCE não-modificado e com o sensor proposto.



Também foi avaliado o ganho de resposta analítica entre o sensor proposto e o CGE para cada substância. Na Figura 18 (B), observa-se que o ganho de resposta é mais acentuado para o ácido *p*-cumárico, sendo aproximadamente o dobro em relação ao eletrodo não-modificado. A Tabela 3 apresenta as respostas relativas obtidas com o sensor proposto (Fig. 18 (B)) em ordem decrescente: ácido *p*-cumárico, hidroquinona, paracetamol e ácido vanílico. Portanto, levando-se em consideração que o ácido *p*-cumárico teve a maior resposta frente aos compostos testados, selecionou-se esse composto como analito para os estudos subsequentes.

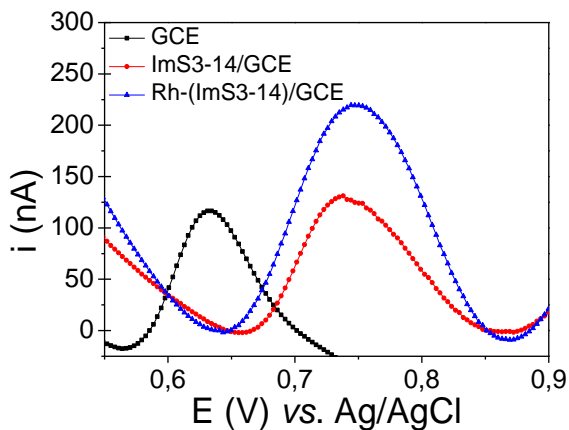
Tabela 3 Respostas relativas do sensor Rh-(ImS4-14)/GCE para diferentes compostos fenólicos

Composto fenólico	Estrutura	E (V)	Resposta Relativa (%)
Ácido <i>p</i> -cumárico		+0,66	100
Hidroquinona		+0,30	94,1
Paracetamol		+0,49	91,3
Ácido Vanílico		+0,63	73,8

5.4. Estudo da contribuição dos modificadores

A fim de avaliar o efeito de cada componente empregado na construção dos sensores para detecção do ácido *p*-cumárico ($9,9 \mu\text{mol L}^{-1}$ em solução tampão acetato $0,1 \text{ mol L}^{-1}$; pH 4,0), comparou-se a resposta analítica entre o GCE, ImS3-14/GCE e um o sensor Rh-(ImS3-14)/CGE empregando-se DPV (incremento 3 de mV, amplitude de pulso de 120 mV, tempo de 0,6 s). Como pode ser observado nos voltamogramas da Figura 19, a resposta analítica para a oxidação do ácido *p*-cumárico pouco varia na presença do surfactante, mas aumenta significativamente na presença das nanopartículas.

Figura 19 Voltamogramas de pulso diferencial (incremento de 3 mV, amplitude de pulso de 120 mV, tempo de 0,6 s) para ácido *p*-cumárico ($9,9 \mu\text{mol L}^{-1}$ em solução tampão acetato $0,1 \text{ mol L}^{-1}$; pH 4,0) para diferentes sensores.



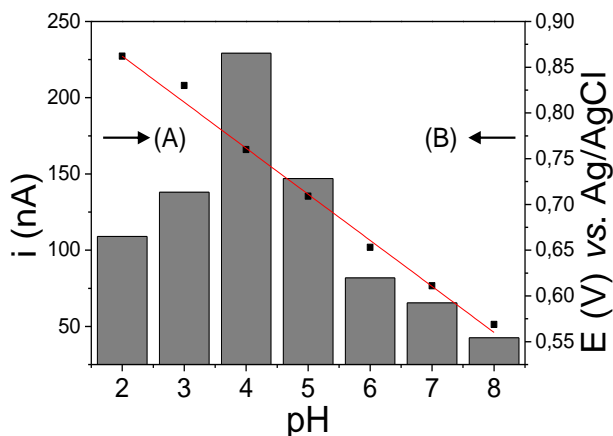
Observa-se também um deslocamento no potencial para valores mais positivos quando é adicionado o surfactante, o que indica que a reação de oxidação necessita de mais energia para ocorrer. Tal resultado permite concluir que o surfactante age como uma barreira à reação de transferência de elétrons, dificultando-a. Apesar disso, a eliminação do surfactante não é possível dado o seu papel em estabilizar as nanopartículas de Rh.

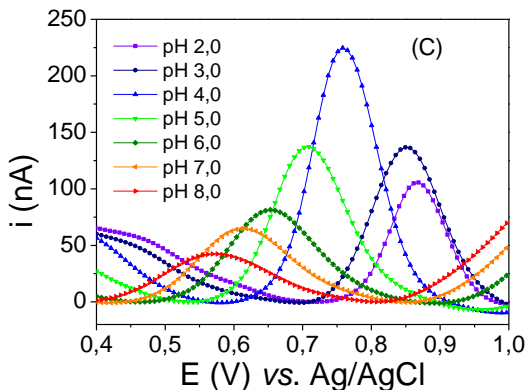
5.5. Estudo do pH do eletrólito de suporte

Investigou-se a influência do pH do eletrólito de suporte sobre a reação redox do ácido *p*-cumárico empregando-se o sensor proposto. Os estudos foram realizados por DPV (incremento de 3 mV, amplitude de pulso de 120 mV, tempo de 0,6 s) utilizando $9,9 \mu\text{mol L}^{-1}$ do ácido *p*-cumárico em uma faixa de pH de 2,0 a 8,0 sobre a resposta do sensor, sendo utilizada solução de ácido acético e acetato de sódio $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 2,0 - 3,0), solução tampão acetato $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 4,0 - 5,0) e solução tampão fosfato $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 6,0 - 8,0). Conforme se pode constatar na Figura 20 (A), a corrente de pico aumenta proporcionalmente com o pH da solução, alcançando um máximo em pH 4,0, com uma tendência decrescente a partir deste valor. Tendo em vista os resultados, a solução tampão acetato em pH 4,0 foi selecionada como eletrólito de suporte em estudos posteriores.

Nessas condições (pH 4,0), a reação de transferência de elétrons ocorre em um pH abaixo do pK_a do ácido *p*-cumárico, (pK_a 4,3) (WEN et al., 2003), e conforme a distribuição de espécies em função do pH apresentada na seção 2.3.1, pode-se afirmar que

Figura 20 (A) Correntes obtidas por DPV (incremento de 3 mV, amplitude de pulso de 120 mV, tempo de 0,6 s) para ácido *p*-cumárico ($9,9 \mu\text{mol L}^{-1}$) em função do pH da solução. (B) Deslocamento do potencial de pico em relação ao potencial. (C) Voltamogramas correspondentes.





em pH 4,0, há uma distribuição das formas protonada (61,44 %) e desprotonada (38,56 %) do grupo ácido da molécula. Assim, conclui-se que a corrente de pico em relação ao pH não é privilegiada uma espécie em absoluto, mas em pH 4,0 é favorecida pela forma protonada da molécula.

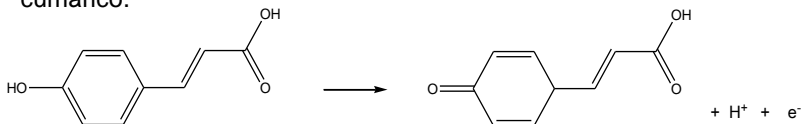
Outro componente relevante a ser considerado na influência sobre a resposta analítica é o surfactante. Conforme descrito na seção 2.2.1, o aumento da salinidade torna o surfactante ImS3-14 mais solúvel em meio aquoso. Além disso, as micelas formadas pelo surfactante são capazes de ligar ânions a sua superfície, adquirindo caráter aniônico, além de interagirem também com cátions (TONDO, 2011). Portanto, a combinação de fatores que incluem o pH, a força iônica do meio e o caráter dos íons em solução provoca alterações na superfície das micelas, também contribui para as respostas analíticas observadas.

A influência do pH em relação ao potencial de oxidação também foi avaliada neste estudo. Observa-se um deslocamento linear e decrescente do potencial conforme o pH aumenta (Fig. 20 (B) e (C)). O coeficiente angular da reta da reta obtida foi - 50,3 mV, um valor próximo do valor teórico de - 59 mV/n para sistemas que envolvem mesmo número de prótons e elétrons, um resultado em concordância com a literatura (JANEIRO et al., 2007; TEIXEIRA et al., 2013).

O número de elétrons transferidos em uma reação eletroquímica irreversível pode ser determinado pela largura do pico a meia-altura, com o valor teórico de 90 mV para reações envolvendo a transferência de 1 elétron (BRETT; BRETT, 1994).

Para o sistema em questão, o valor encontrado foi de 101 mV, o que permite concluir que a oxidação do ácido *p*-cumárico ocorre com a transferência de um elétron e um próton (Figura 21), um resultado em conformidade com outros estudos encontrados na literatura (JANEIRO et al., 2007; TEIXEIRA et al., 2013).

Figura 21 Representação da reação de oxidação do ácido *p*-cumárico.

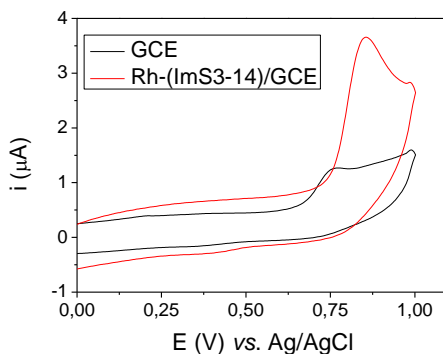


5.6. Estudos eletroquímicos

5.6.1. Voltametria cíclica

Estudos de CV foram realizados para investigar se a oxidação do ácido *p*-cumárico se mantém irreversível quando é utilizado o sensor proposto (HAPIOT et al., 1996; HERNÁNDEZ-SANTOS et al., 2002; JANEIRO et al., 2007; TEIXEIRA et al., 2013). Os experimentos foram realizados com o sensor proposto e com o GCE nas mesmas condições; em solução tampão acetato ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$, pH 4,0) contendo ácido *p*-cumárico $59 \mu\text{mol L}^{-1}$. Os

Figura 22 Voltamogramas cíclicos (25 mV s^{-1}) para ácido *p*-cumárico $59 \mu\text{mol L}^{-1}$ em solução tampão acetato $0,1 \text{ mol L}^{-1}$; pH 4,0) obtidos empregando o GCE não-modificado e o sensor proposto.



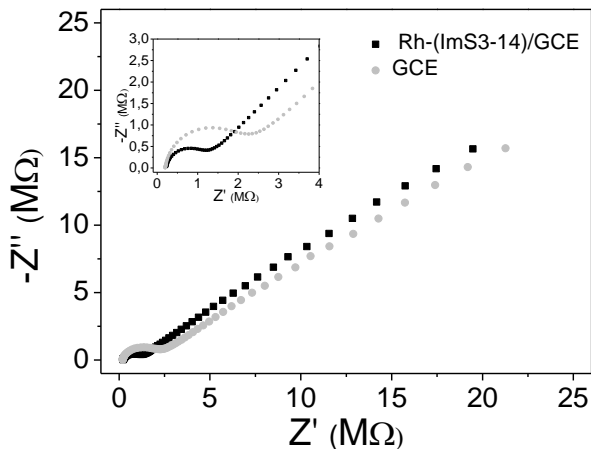
voltamogramas (Fig. 22) mostram picos de oxidação irreversível em ambos os casos. Observa-se também o aumento da resposta analítica e o deslocamento do pico de oxidação em direção a potenciais mais positivos com o sensor proposto.

5.6.2. Impedância eletroquímica

Uma investigação foi realizada com o objetivo de determinar as causas do aumento da resposta analítica quando é empregado o sensor proposto. Primeiramente, realizou-se estudos de espectroscopia de impedância eletroquímica (EIS) com o objetivo de comparar a resistência a reação de transferência de carga (R_{ct}) entre o GCE e o sensor proposto, usando solução de $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-/4-}$ 10 mmol L^{-1} como sonda eletroquímica em circuito aberto com 10 mV de amplitude e frequência entre $0,1 - 100000 \text{ Hz}$. (Fig. 23).

Observa-se que a resistência diminui quando é utilizado o sensor proposto, o qual facilita a reação de transferência de elétrons provavelmente pela ação das nanopartículas metálicas que aumentam a condutividade na superfície do eletrodo. Os valores de R_{ct} obtidos foram $2,55 \text{ k}\Omega$ e $1,38 \text{ k}\Omega$ para o GCE e para o $\text{Rh}-(\text{ImS3-14})/\text{GCE}$, respectivamente.

Figura 23 Espectroscopia de impedância eletroquímica para o GCE e para o $\text{Rh}-(\text{ImS3-14})/\text{GCE}$ em uma solução contendo 10 mmol L^{-1} de $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-/4-}$, circuito aberto, 10 mV de amplitude e frequência entre $0,1-100000 \text{ Hz}$.

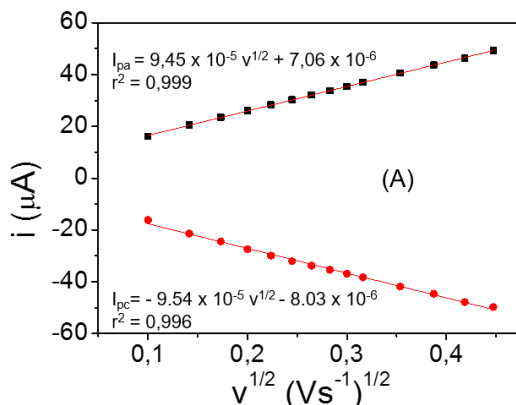


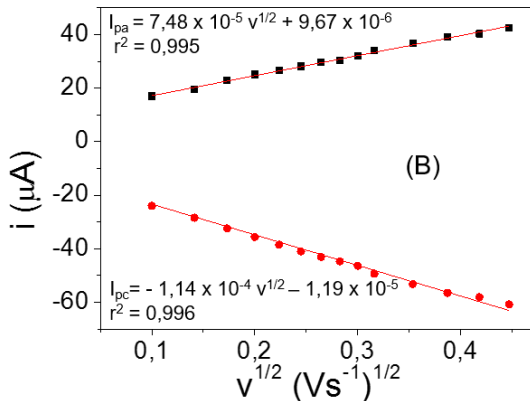
5.6.3. Estudo da área ativa do eletrodo

Além do aumento da condutividade provocada pela adição das nanopartículas metálicas ao eletrodo, o efeito catalítico dos nanomateriais também é usualmente atribuído como responsável pelo aumento da resposta analítica conforme descrito na literatura (LUO et al., 2006; CAMPBELL; COMPTON, 2010; DORIA et al., 2012; ZAPP et al., 2013). No entanto, conforme a discussão realizada anteriormente, há um deslocamento do pico em direção a potenciais mais positivos quando empregado o sensor proposto, o que não caracteriza um efeito catalítico.

Outro fator que geralmente ocasiona aumento da resposta analítica é o aumento da área eletroativa do eletrodo (NDLOVU; AROTIBA, 2015; SILVA et al., 2015). A fim de investigar essa hipótese, estudos de CV foram realizados empregando solução de $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-/4-}$ 5 mmol L⁻¹ em KCl 0,1 mol L⁻¹ e variando a velocidade de varredura de 10 a 200 mV s⁻¹ empregando o GCE e sensor proposto (Fig. 24).

Figura 24 Gráficos $i_p \times v^{1/2}$ obtidos por voltametria cíclica com solução de $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-/4-}$ 5 mmol L⁻¹ em KCl 0,1 mol L⁻¹ empregando o GCE não-modificado (A) e o sensor proposto (B).





Com a determinação dos coeficientes angulares das retas dos gráficos de i_p vs $v^{1/2}$, empregou-se a relação de Randles-Sevcik (Eq. 1).

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

onde i_p refere-se a corrente de pico, n é o número de elétrons transferidos na reação eletroquímica ($n=1$), A é a área superficial do eletrodo, D é o coeficiente de difusão da espécie eletroativa ($D = 6,70 \times 10^{-6} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$) (LIANG et al., 2013), C é a concentração da espécie eletroativa (5 mmol L^{-1}) e v é a velocidade de varredura. Assim, determinou-se a área eletroativa dos eletrodos como sendo $0,0273 \text{ cm}^2$ e $0,0271 \text{ cm}^2$, para o sensor proposto e para o GCE, respectivamente, o que permite concluir que a adição do modificador Rh-(ImS3-14) não aumenta significativamente a área eletroativa do eletrodo, e, portanto, não é um dos fatores que levam ao aumento da resposta analítica.

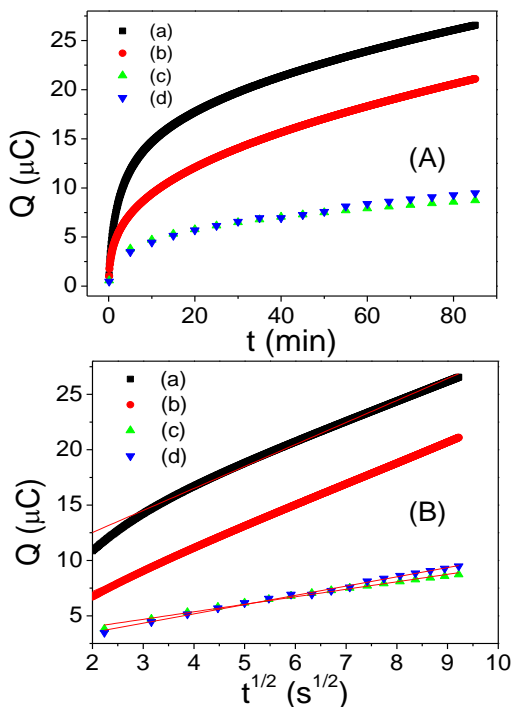
5.6.4. Cronocoulometria

O aumento da resposta analítica também pode ocorrer pela adsorção do analito na superfície do sensor (HU et al., 2007), que pode ser determinada por CC tendo em vista a relação estabelecida na equação integrada de Cottrell (Eq. 2) entre Q e $t^{1/2}$:

$$Q = 2nFACD^{1/2}t^{1/2}\pi^{-1/2} + Q_{dl} + Q_{ads} \dots (2)$$

onde A é a área do eletrodo, C é a concentração de ácido *p*-cumárico, Q_{dl} é a carga da dupla-camada elétrica, Q_{ads} é a carga de adsorção e os demais símbolos têm seus significados usuais. Q_{dl} pode ser determinada realizando-se o experimento no eletrólito de suporte puro. Tanto Q_{dl} como Q_{ads} são variáveis independentes do tempo e podem ser determinadas pelo intercepto do gráfico de Anson (BOTT; HEINEMAN, 2004). Experimentos cronocoulométricos e os respectivos gráficos de Anson podem ser observados na Figura 25 e foram realizados em potencial fixo de 0,8 V utilizando solução tampão acetato 0,1 mol L⁻¹, pH 4,0).

Figura 25 (A) CC realizada em 0,8 V com ácido *p*-cumárico 19,6 μmol L⁻¹ em solução tampão acetato 0,1 mol L⁻¹, pH 4,0 empregando Rh-(ImS3-13)/GCE (a), GCE não-modificado (b) e na ausência do analito usando GCE não-modificado (c) e Rh-(ImS3-13)/GCE (d). (B) Gráficos de Anson feitos a partir dos dados obtidos com os experimentos de CC.



A Tabela 4 apresenta as equações das retas obtidas nos gráficos de Anson.

Tabela 4 Equações da reta obtidas por meio dos experimentos de cronocoulometria

Solução	Eletrodo	Equação da reta
Solução tampão acetato pH 4,0	GCE	$Q = 2,56 \times 10^{-6} + 6,77 \times 10^{-6} t^{1/2}$
Solução tampão acetato pH 4,0	Rh-(ImS3- 14)/GCE	$Q = 1,83 \times 10^{-6} + 0,84 \times 10^{-6} t^{1/2}$
Solução tampão acetato pH 4,0 / $1,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ de ácido <i>p</i> -cumárico	GCE	$Q = 3,33 \times 10^{-6} + 9,13 \times 10^{-6} t^{1/2}$
Solução tampão acetato pH 4,0 / $1,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ de ácido <i>p</i> -cumárico	Rh-(ImS3- 14)/GCE	$Q = 8,55 \times 10^{-6} + 1,99 \times 10^{-6} t^{1/2}$

Subtraindo Q_{dl} , o valor de Q_{ads} para o ácido *p*-cumárico foi calculado como sendo $0,77 \mu\text{C}$ para o GCE e $6,72 \mu\text{C}$ para o sensor proposto. O recobrimento da superfície foi então determinada pela Lei de Faraday (Eq. 3):

$$Q_{ads} = nFA\Gamma \quad (3)$$

Onde $n = 1$, A = área do eletrodo, $F = 96485 \text{ C mol}^{-1}$ e Γ é o recobrimento da superfície. Assim, determinou-se que os valores de recobrimento de superfície foram $2,94 \times 10^{-10}$ e $2,55 \times 10^{-9} \text{ mol cm}^{-2}$ para o GCE e para o sensor proposto, respectivamente. Portanto, a quantidade de analito adsorvido no sensor proposto é quase 9 vezes maior do que no GCE. Com base nos resultados, pode-se afirmar que o aumento do sinal analítico observado é devido a adsorção do analito na superfície do eletrodo por uma pré-concentração do mesmo nas nanopartículas de ródio estabilizadas no surfactante ImS3-14.

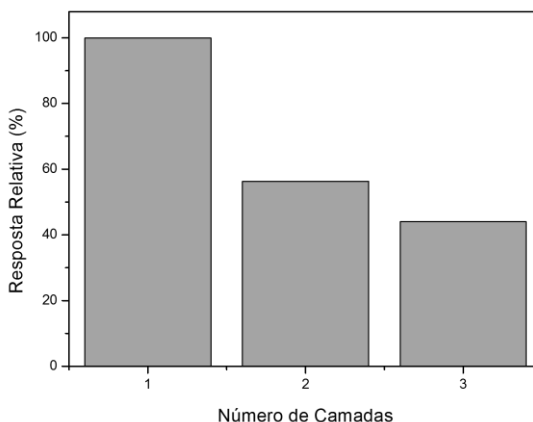
5.7. Otimização do método

5.7.1. Otimização do número de camadas sobre o GCE

Foi avaliada a resposta analítica do sensor a partir o número de camadas colocadas sobre a superfície do eletrodo, depositando-se alíquotas de 2 μL da solução de Rh-(ImS3-14), sucessivamente, após a secagem da camada anterior. Esse estudo foi realizado por DPV (incremento 3 mV, amplitude de pulso 120 mV, tempo 0,6 s) para ácido *p*-cumárico 9,9 $\mu\text{mol L}^{-1}$ em solução tampão acetato (0,1 mol L^{-1} ; pH 4).

A resposta do sensor para o ácido *p*-cumárico, conforme pode ser observado na Figura 26, diminui à medida que aumenta o número de camadas, o que indica um efeito de bloqueio da superfície do eletrodo, dificultando a reação de oxidação. Portanto, optou-se por utilizar apenas uma camada de filme.

Figura 26 Resposta relativa do sensor obtida de acordo com o número de camadas depositadas na superfície do eletrodo. Resultados determinados por DPV (incremento 3 mV, amplitude de pulso 120 mV, tempo 0,6 s) para ácido *p*-cumárico (9,9 $\mu\text{mol L}^{-1}$ em solução tampão acetato 0,1 mol L^{-1} ; pH 4,0).

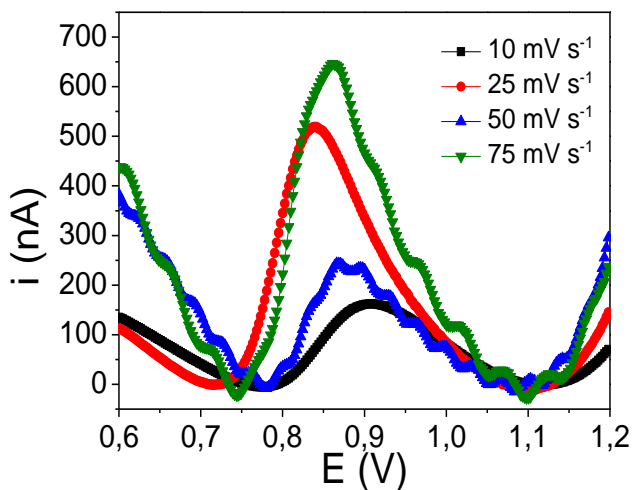


5.7.2. Otimização das técnicas eletroanalíticas

Três técnicas foram selecionadas e otimizadas ao sistema em estudo a fim de identificar a que proporcione melhores parâmetros analíticos para a determinação do ácido *p*-cumárico. Desse modo, foram estudadas as variáveis de cada técnica e construídas as curvas de calibração para esse ácido fenólico utilizando LSV, SWV e DPV.

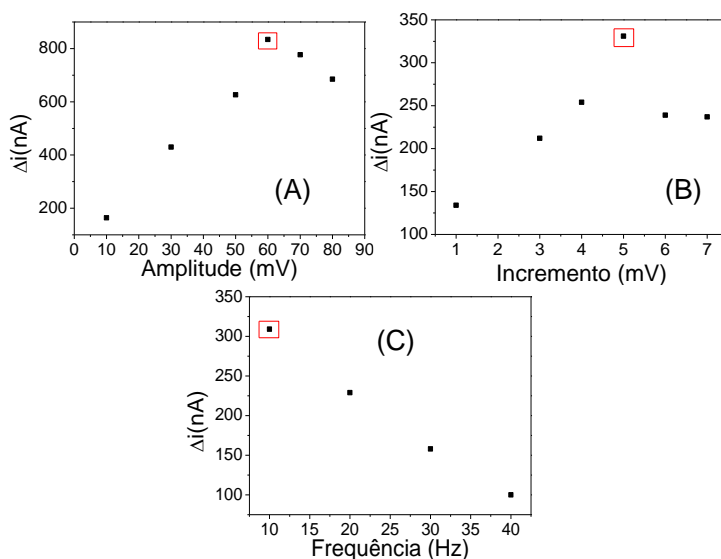
Inicialmente, foi empregada a voltametria linear, de modo que o parâmetro a ser avaliado e otimizado é a velocidade. Assim, fez-se medidas com velocidades nos valores de 10, 25, 50 e 75 mV s^{-1} utilizando $9,9 \mu\text{mol L}^{-1}$ de ácido *p*-cumárico em triplicatas. Conforme pode-se observar na Figura 27, não há proporcionalidade entre o aumento da resposta e o aumento da velocidade, já que na velocidade de 50 mV s^{-1} observa-se uma resposta inferior à de 25 e 75 mV s^{-1} . Além disso, os picos voltamétricos para os valores de 50 e 75 mV s^{-1} apresentaram ruído. Portanto, tendo em vista a melhor combinação entre resposta analítica e perfil do pico voltamétrico, escolheu-se como velocidade ótima a de 25 mV s^{-1} .

Figura 27 Voltamogramas obtidos por LSV variando a velocidade de varredura para o ácido *p*-cumárico $9,9 \mu\text{mol L}^{-1}$ em solução tampão acetato ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$; pH 4,0).



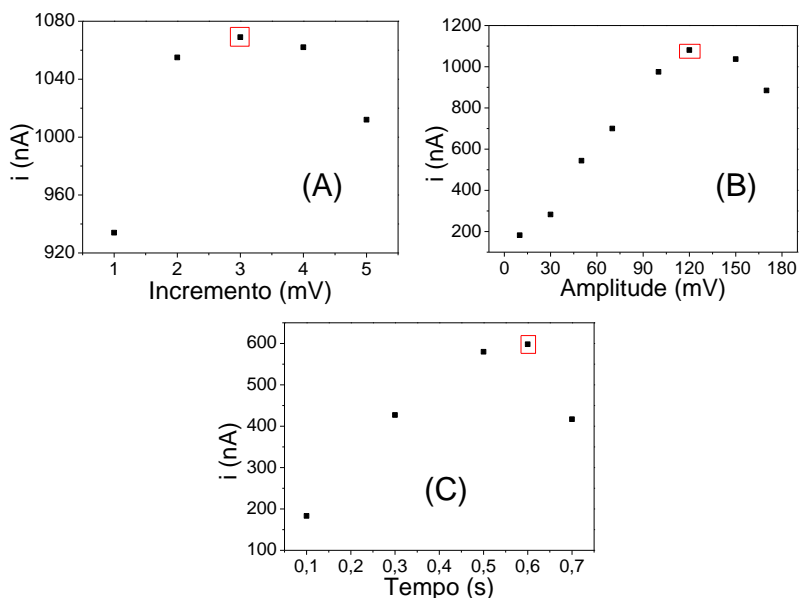
Em seguida, foi investigada a aplicação da técnica de SWV, sendo que os parâmetros avaliados foram: incremento de potencial varredura (1 - 7 mV), amplitude de pulso (10 - 90 mV) e frequência (10 - 40 Hz). Os testes foram feitos em triplicata empregando ácido *p*-cumárico 9,9 $\mu\text{mol L}^{-1}$ em solução tampão acetato (0,1 mol L^{-1} ; pH 4,0), em triplicata. A Figura 28 apresenta os resultados da otimização dos parâmetros. A melhor resposta para a amplitude foi alcançada em 60 mV e para o incremento foi em 5 mV. A frequência, por sua vez, foi avaliada em um curto intervalo: de 10 a 40 Hz, sendo que a maior resposta ocorreu em 10 Hz. A estreita faixa para o estudo de frequência deve-se ao fato de que, a partir de 50 Hz, o ruído mostrou-se bastante intenso. Portanto, apenas os resultados que apresentaram perfil voltamétrico adequado foram considerados.

Figura 28 Investigação dos parâmetros de SWV ($n = 3$) sobre a resposta analítica do sensor proposto utilizando ácido *p*-cumárico 9,9 $\mu\text{mol L}^{-1}$ em solução tampão acetato (0,1 mol L^{-1} ; pH 4,0). (A) Estudo do incremento de potencial (1 - 7 mV); (B) Estudo da amplitude de pulso (10 - 90 mV); (C) Estudo da frequência (10 - 40 Hz).



Por fim, foram realizados estudos de otimização para os parâmetros da DPV nas mesmas condições das técnicas anteriores, empregando ácido *p*-cumárico $9,9 \mu\text{mol L}^{-1}$ em solução tampão acetato ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$; pH 4,0), em triplicata. Foram estudados o incremento ($1 - 5 \text{ mV}$), a amplitude ($10 - 170 \text{ mV}$) e o tempo ($0,1 - 0,7 \text{ s}$), cujos resultados podem ser vistos na Figura 29. As melhores respostas foram obtidas com incremento de 3 mV amplitude de 120 mV e tempo de $0,6 \text{ s}$.

Figura 29 Investigação dos parâmetros da DPV ($n = 3$) sobre a resposta analítica do sensor proposto utilizando ácido *p*-cumárico $9,9 \mu\text{mol L}^{-1}$ em solução tampão acetato ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$; pH 4,0). (A) Estudo do incremento de potencial ($1 - 5 \text{ mV}$); (B) Estudo da amplitude de pulso ($10 - 170 \text{ mV}$); (C) Estudo do tempo ($0,1 - 0,7 \text{ s}$).



Com as técnicas otimizadas, foram construídas curvas de calibração cujas figuras de mérito podem ser vistas na Tabela 5.

Tabela 5 Figuras de mérito para diferentes técnicas eletroanalíticas usando o sensor proposto

Técnica	Faixa Linear ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	Equação Analítica	R ²	LOD ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	LOQ ($\mu\text{mol L}^{-1}$)
LSV	0,9 – 8,9	$i = 9,73 \times 10^6 [p\text{-c. a.}] - 15,9 \pm 1,97$	0,988	0,60	2,02
SWV	2,0 – 10,9	$\Delta i = 1,17 \times 10^7 [p\text{-c. a.}] - 23,18 \pm 2,39$	0,992	0,60	2,05
DPV	0,9 – 9,9	$i = 1,63 \times 10^7 [p\text{-c. a.}] - 3,27 \pm 2,60$	0,995	0,47	1,57

(*p*-c.a = ácido *p*-cumárico)

Os limites de detecção e quantificação foram calculados de acordo com as seguintes equações:

$$\text{LOD} = 3s / m \quad (4)$$

$$\text{LOQ} = 10s / m \quad (5)$$

Onde s é o desvio-padrão do intercepto e m é o coeficiente angular da curva de calibração.

Sabendo que o *slope*, ou inclinação da curva de calibração, é um parâmetro para avaliar a sensibilidade, observa-se que a LSV apresentou o menor valor entre as técnicas estudadas. Tal fato pode ser explicado levando-se em conta que a LSV não é uma técnica de pulso, ou seja, é incapaz de distinguir entre as correntes capacitiva e faradaica. A faixa linear é maior para a DPV, que tem o alcance de uma ordem de grandeza, o que não ocorre para as demais

Em comparação com a LSV, a SWV demonstra vantagem na sensibilidade, embora não haja grande diferença entre os valores LOD e LOQ. Considerando que o sistema apresenta uma cinética de transferência de carga lenta, para uma técnica de varredura rápida, como a SWV, não deve haver consideráveis ganhos em parâmetros analíticos. Além disso, conforme reportado na literatura, a SWV, embora seja uma técnica de pulso que se destaca pela velocidade de varredura aliada a alta sensibilidade, não apresenta resultados tão relevantes para sistemas irreversíveis, uma vez que realiza varredura de potencial tanto no sentido da oxidação como da redução. Em sistemas irreversíveis, como o processo inverso não ocorre, não há vantagem em se utilizar a SWV (MOLINA et al., 2011).

Os parâmetros obtidos com a DPV superaram os obtidos com as demais técnicas, especialmente com relação aos limites de detecção e quantificação que foram de 472 e 1570 nmol L⁻¹, respectivamente. Trata-se de uma técnica preferencial em caso de sistemas irreversíveis, o que se confirma neste caso em virtude dos menores limites de detecção e quantificação e da maior sensibilidade, sendo esta a técnica selecionada para estudos posteriores

Em comparação com outros sensores eletroquímicos disponíveis na literatura e aplicados na determinação analítica do ácido *p*-cumárico, o sensor proposto apresentou resultados satisfatórios. Um sensor desenvolvido com GCE modificado com

nanotubos de carbono de parede múltipla (MWCN/GCE) forneceu um limite de detecção de 630 nmol L^{-1} (ZIYATDINOVA et al., 2013). Apesar disso, há registros na literatura de métodos desenvolvidos com eletrodos de carbono vítreo e de ouro puros que produziram LODs de 83 e 2 nmol L^{-1} , respectivamente (CASELLA et al., 2007; JANEIRO et al., 2007). Cabe ressaltar que no caso dos métodos que alcançaram limites de detecção mais baixos, a metodologia usada para o cálculo do LOD foi pela relação sinal-ruído, enquanto no de MWCN/GCE, bem como no presente estudo, LOD e LOQ foram determinados empregando cálculos estatísticos.

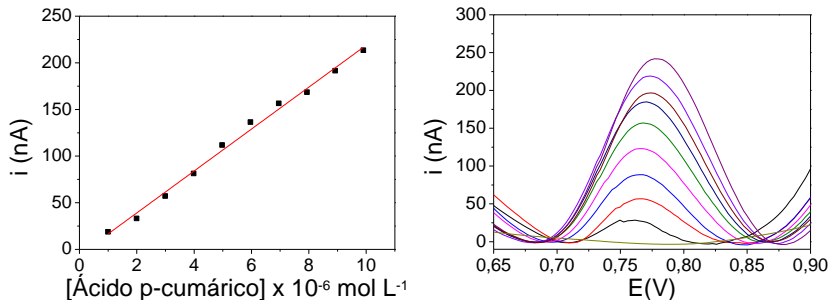
À exceção do estudo realizado com eletrodo de ouro no qual a técnica de amperometria foi empregada, os demais trabalhos relatam a utilização de voltametria para a determinação do ácido *p*-cumárico. A técnica voltamétrica utilizada, nesses casos, foi a DPV, que é mais adequada para o estudo de sistemas irreversíveis, conforme mencionado anteriormente (MOLINA et al., 2011).

5.8. Desempenho analítico do sensor

5.8.1. Curva de calibração

Conforme mencionado na seção anterior, a técnica eletroanalítica que proporcionou as melhores figuras de mérito para a determinação do ácido *p*-cumárico foi a DPV. Com os parâmetros otimizados, construiu-se uma curva de calibração (Fig. 30). A faixa linear foi de 0,99 a $9,90 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$, expressa de acordo com a seguinte equação de regressão linear: $i = 1,63 \times 10^7 [p\text{-c. a.}] - 3,27 \pm 2,60$, com coeficiente de correlação (r^2) de 0,995, para $n=3$, onde i é a corrente expressa em A e $[p\text{-c. a.}]$ é a concentração de ácido *p*-cumárico expressa em $\mu\text{mol L}^{-1}$. Conforme exposto na Tabela 5, os limites de detecção e quantificação foram de 0,47 e $1,57 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$, respectivamente. A oxidação eletroquímica do ácido *p*-cumárico foi obtida a um potencial de +0,76 V, aproximadamente.

Figura 30 Curva de calibração do ácido *p*-cumárico (solução tampão acetato; pH 4) por DPV com concentrações de 0,99, 2,0; 2,9; 3,98; 4,98; 5,96; 6,95; 7,94; 8,92 e 9,90 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (incremento 3 mV; amplitude 120 mV; tempo 0,6 s) e os respectivos voltamogramas.



5.8.2. Estudo de precisão

A precisão foi avaliada a partir da construção de sensores, realizando medidas (interdia e intradia) usando o mesmo GCE e diferentes GCE.

Os estudos empregando o mesmo GCE foram realizados por DPV (incremento 3 mV, amplitude de pulso 120 mV, tempo 0,6 s) utilizando ácido *p*-cumárico 9,6 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (solução tampão acetato 0,1 mol L⁻¹; pH 4,0). Os testes intradia (em triplicata) consistiram em 9 medidas sucessivas, sendo cada medida feita com um novo sensor. A média do desvio-padrão relativo (RSD) para esses experimentos foi de 6,2%. Os estudos interdia foram feitos utilizando as mesmas condições dos ensaios intradia, durante três dias com a realização de três testes por dia, totalizando 9 medidas. O RSD obtido foi de 4,45%.

Foi investigada também a variação das respostas analíticas empregando três diferentes GCE, nas mesmas condições anteriormente descritas. Os ensaios intradia foram avaliados considerando a resposta de 6 diferentes sensores em testes realizados no mesmo dia e o RSD foi de 6,5%. Os estudos interdia foram realizados com 6 experimentos em três dias diferentes, em um total de 18 medidas e o RSD foi de 9,5%. Os valores de RSD encontrados permitem concluir que o sensor proposto possui boa precisão.

5.8.3. Estudos de interferentes

Com o propósito de investigar a interferência de outros compostos na determinação do ácido *p*-cumárico, um estudo foi realizado utilizando o sensor proposto. A resposta analítica do ácido *p*-cumárico foi avaliada na presença de outras substâncias (ácido cafeico, ácido rosmarínico e ácido ferúlico) nas proporções de 1:1, 1:5 e 1:10.

Os resultados apontaram que o ácido cafeico causa variações abaixo de 10% nos picos de oxidação do ácido *p*-cumárico. Já o ácido rosmarínico interfere significativamente na proporção de 1:10, provocando uma variação de até 112%, o que não ocorre em proporções mais baixas (1:1 e 1:5).

O ácido ferúlico, no entanto, interfere significativamente, alterando o sinal analítico do ácido *p*-cumárico em, ao menos, 40% para todas as proporções testadas, atingindo uma variação de até 86,7% na proporção de 1:10. Esse resultado pode ser explicado pelo fato de que o ácido ferúlico e o ácido *p*-cumárico apresentam estruturas moleculares similares, não sendo realizada a distinção entre as duas moléculas pelo sensor. Dados os resultados, é improvável que o método proposto apresente seletividade em amostras complexas como extratos vegetais.

Tendo em vista os resultados obtidos optou-se por realizar a determinação do ácido *p*-cumárico em matriz celulósica. Portanto, a celulose foi testada e os resultados não mostraram interferência no sinal analítico do ácido *p*-cumárico.

5.8.4. Estudo de recuperação e aplicação analítica do sensor proposto

O estudo de recuperação (Tabela 6) foi realizado pelo método de adição de padrão na amostra de ácido *p*-cumárico e apresentou resultados que variaram entre de 97,31 a 105,53%, o que demonstra uma boa precisão para o método proposto.

Tabela 6 Recuperação de ácido *p*-cumárico em amostras de cápsulas empregando o sensor proposto.

Amostra ^a	Ácido <i>p</i> -cumárico ($\mu\text{mol L}^{-1}$)		Recuperação ^c (%)
	Adicionado	Recuperado ^b	
A	0,99	1,01 \pm 0,08	102,02
	1,99	2,10 \pm 0,11	105,53
	2,98	2,90 \pm 0,12	97,31

a = Cápsulas de ácido *p*-cumárico

b = Média \pm desvio padrão, n=3

c= Recuperação = (valor médio encontrado / valor adicionado) x 100%.

O sensor proposto foi aplicado na determinação do ácido *p*-cumárico em uma matriz celulósica contendo 5 mg por cápsula preparado por uma farmácia de manipulação local a fim de avaliar a exatidão do método, conforme o preparo da amostra descrito no capítulo 4.

Da fase aquosa da solução em questão, após o tempo de extração do analito, foi retirada uma alíquota cuja concentração foi determinada utilizando-se o método de adição de padrão. A fim de verificar a eficácia do método desenvolvido, realizou-se uma determinação da mesma solução por método espectrofotométrico ($\lambda = 286 \text{ nm}$) (HOLSER, 2012) e os resultados obtidos estão dispostos na Tabela 7.

Tabela 7 Determinação de ácido *p*-cumárico em matriz celulósica usando um método comparativo espectrofotométrico e o sensor proposto.

Amostra ^a	Ácido <i>p</i> -cumárico (mg/cápsula)			Erro relativo (%) ^c	
	Rótulo	Método comparativo ^b	Sensor proposto ^b	ER ₁	ER ₂
A	5,0 mg	5,14 ± 0,10	5,49 ± 0,03 $t_c = 1,78$ $F_c = 6,44$	+9,8	+6,8

^a Cápsulas contendo ácido *p*-cumárico em matriz celulósica

^b Média ± desvio padrão, n=3

t_c = valor de *t* calculado e t_T valor teórico (4,30), nível de confiança de 95%
 F_c = valor de *F* calculado e F_T = valor teórico (19,00), nível de confiança de 95%.

^c ER₁ = Sensor vs. Rótulo; ER₂ = Sensor vs. Método comparativo.

Os resultados obtidos com o sensor proposto foram comparados àqueles do método comparativo aplicando os testes *t* e *F* (Skoog et al., 2006). O valor calculado de *F* (F_c) foi menor que o valor teórico de (F_T) (19,00), o que indica que o sensor proposto apresenta precisão equivalente ao método comparativo em um nível de confiança de 95%. O valor de *t* calculado (t_c) também foi inferior ao valor teórico (t_T) (4,30), em um nível de confiança de 95%, o que mostra que estatisticamente não há diferença significativa entre a concentração de ácido *p*-cumárico determinada pelo sensor proposto e o método comparativo (Skoog et al., 2006; Brondani, 2013). Além disso, o teor de ácido *p*-cumárico encontrado empregando o sensor proposto apresenta um erro inferior a 10% em comparação com o valor esperado e um erro de 6,8% em relação ao método comparativo. Assim, conclui-se que o sensor proposto é adequado para a determinação de ácido *p*-cumárico em matriz celulósica.

6. SENSOR MODIFICADO COM NANOPARTÍCULAS DE RÓDIO ESTABILIZADAS EM SURFACTANTE ZWITERIÔNICO E NANOTUBOS DE HALOISITA PARA A DETERMINAÇÃO DE PARACETAMOL

A partir dos bons resultados obtidos com o sensor Rh-(ImS3-14)/GCE, incorporou-se HNTs à solução de Rh-(ImS3-14) com a finalidade de construir um novo sensor, tendo em vista a bem-sucedida aplicação desse material em sensores eletroquímicos. Conforme apresentado na seção 5.3 do capítulo anterior, o sensor Rh-(ImS3-14)/GCE apresentou ganho de resposta analítica em comparação com o GCE não-modificado para o ácido *p*-cumárico, ácido vanílico, hidroquinona e paracetamol. Dada a relevância comercial do paracetamol, selecionou-se esse composto como analito-alvo para a construção do sensor HNT-Rh-(ImS3-14)/GCE.

6.1. Caracterização da suspensão de (HNT-Rh-(ImS3-14))

A suspensão (HNT-Rh-(ImS3-14)) foi caracterizada por TEM e por perfilometria. Conforme pode-se observar na Figura 31 (A), os nanotubos de haloisita encontram-se bem dispersos e apresentam diferentes tamanhos, em concordância com as informações fornecidas pelo fabricante (Seção 4.1).

Observando a imagem em maior ampliação (Fig. 31 (B)), é possível ver que as nanopartículas de ródio mostram-se com formato aproximadamente esférico e bem dispersas entre os nanotubos de haloisita, porém, com maior agregação em relação às imagens obtidas para Rh-(ImS3-14) (Seção 5.1). O histograma de distribuição de tamanhos das Rh-(ImS3-14) (Fig. 32) foi construído a partir das imagens, foi feito a partir da medida de aproximadamente 300 partículas e possuem diâmetro que varia de 5 a 11 nm. Assim, as nanopartículas de ródio são bastante pequenas e polidispersas em tamanho.

Figura 31 Imagens de TEM para HNT-Rh-(ImS3-14) evidenciando os HNTs (A) e, em maior ampliação, exibindo um HNT cercado por Rh-(ImS3-14) (B).

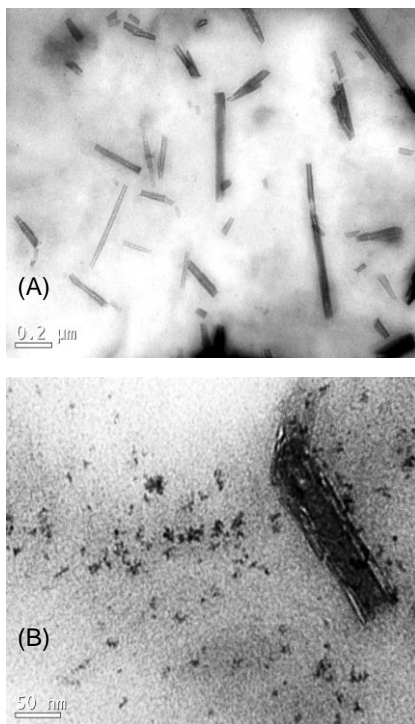
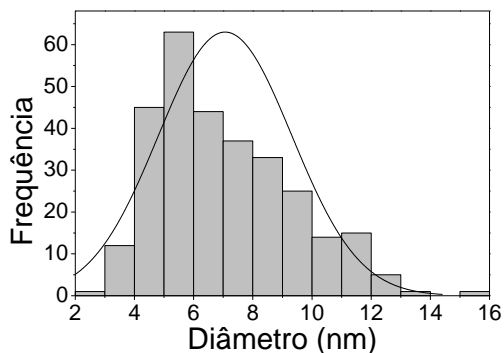


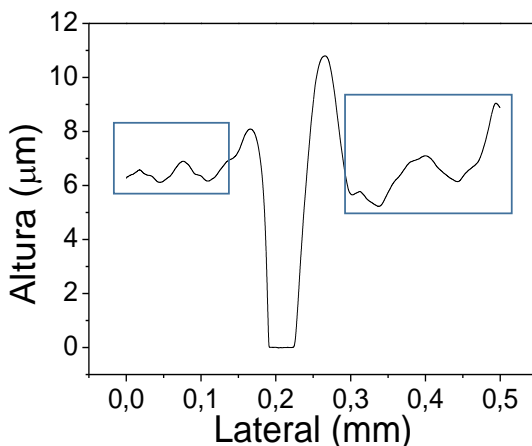
Figura 32 Diagrama de distribuição de tamanho das Rh-(ImS3-14) quando misturadas à haloisita.



A espessura do filme na superfície do GCE foi determinada, em triplicata, pela técnica de perfilometria. Conforme mencionado na seção 4.2, uma alíquota de HNT-Rh-(ImS3-14) foi depositada sobre uma placa de carbono vítreo. Após a secagem, um risco foi feito no filme. A diferença entre as alturas do filme e a placa de carbono vítreo foram registradas e analisadas. Observa-se, a partir da Figura 31, que o filme apresenta rugosidade em sua superfície, com variação em sua espessura.

Tendo em vista que a ranhura feita no filme gera um acúmulo de material em suas bordas, o cálculo da espessura do filme foi realizado ignorando esses acúmulos, considerando apenas as medidas sinalizadas pelos retângulos na Figura 33. Assim, a espessura média para o filme foi determinada como sendo de $7,80 \pm 2,43 \mu\text{m}$.

Figura 33 Perfilometria de uma alíquota de 2 μL de suspensão HNT-Rh-(ImS3-14) sobre uma placa de carbono vítreo.



Em comparação com outros filmes empregados para o recobrimento de eletrodos, o valor obtido pode ser considerado elevado. Encontra-se, na literatura científica, relatos de filmes na ordem de nm, como, por exemplo, de 40 nm para um filme de nanopartículas de ouro estabilizadas em polímero (SILVA et al., 2015) e de 100 a 300 nm para um filme de nanopartículas de TiO_2 estabilizadas em surfactante (YUAN et al., 2005). Contudo, para

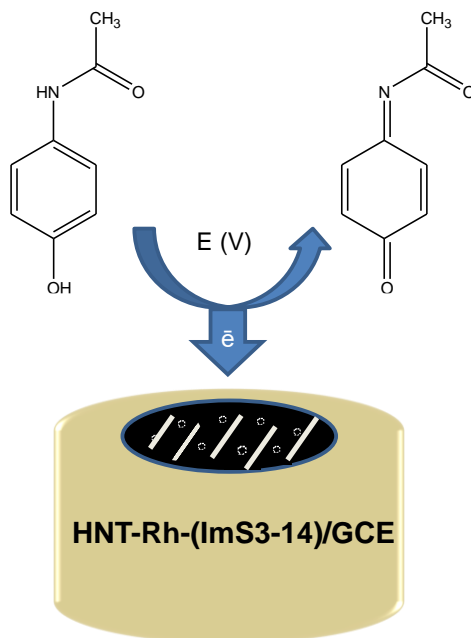
um eletrodo modificado com filmes de surfactante e argilas, a espessura relatada foi de 3 μm (FERNÁNDEZ; CARRERO, 2005), aproximando-se mais da espessura do filme de HNT-Rh-(ImS3-14). A perfilometria para o filme de Rh-(ImS3-14) não pôde ser realizada uma vez que o filme formado – mesmo após dias de secagem - não fica suficientemente rígido para a passagem da agulha que realiza a medida, a qual desliza sobre o filme. Assim, não se pode estabelecer uma comparação entre os dois sensores. Porém, tendo em vista os resultados obtidos e o que consta na literatura, é razoável supor que os HNTs são responsáveis pelo alto valor encontrado para a espessura do filme.

Apesar da possibilidade de haver um efeito de bloqueio da superfície, tanto a rugosidade quanto uma maior espessura do filme são ligadas a maior sensibilidade já que a área superficial do eletrodo é aumentada em relação ao eletrodo não-modificado (WIZIACK et al., 2007).

6.2. Estrutura e funcionamento do sensor proposto

Conforme mencionado anteriormente, a modificação do eletrodo é realizada pela aplicação de uma alíquota da suspensão de HNT-Rh-(ImS3-14), sobre a superfície do GCE. Após a secagem, supõe-se que o filme formado conserva sua organização, com as Rh-(ImS3-14) dispersas juntamente com os HNT sobre a superfície, com base nas imagens obtidas por TEM. O eletrodo modificado, quando empregado na oxidação do paracetamol, converte a molécula em N-acetil-*p*-benzo-quinona imina, conforme mecanismos descritos na literatura (FANJUL-BOLADO et al., 2009; KANG et al., 2010; ŠVORC et al., 2012) (Fig. 34).

Figura 34 Representação esquemática da oxidação do paracetamol na superfície do eletrodo modificado HNT-Rh-(ImS3-14)/GCE.



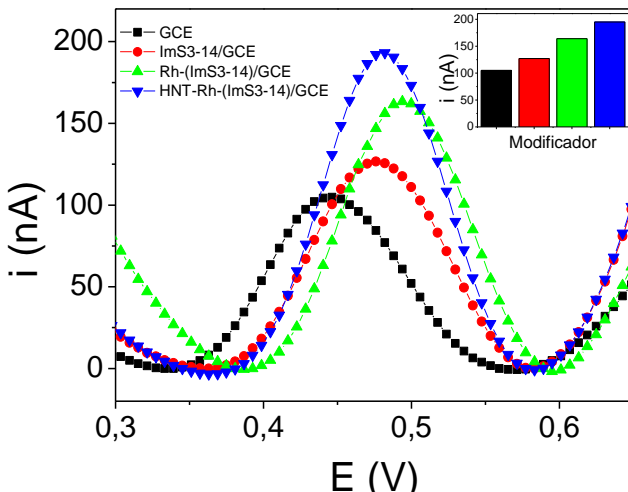
De acordo com o que foi discutido na seção 5.2, sugere-se que a organização micelar reversa seja mantida com a formação do filme e que o mesmo fique aderido à superfície do eletrodo por meio das cadeias alquílicas do surfactante por interações hidrofóbicas. Os HNT presentes no filme favorecem as interações com o paracetamol por forças de dipolo-dipolo por meio dos grupos fenol e amida presentes na molécula, favorecendo a pré-concentração na superfície do eletrodo. Cabe ressaltar também que, em solução tampão acetato 0,1 mol L⁻¹, pH 5,0, condição utilizada no presente estudo (Seção 6.4), o hidrogênio do grupo fenol encontra-se protonado (Seção 2.3.2).

6.3. Estudos da contribuição dos modificadores

O efeito de cada componente sobre a superfície do GCE no pico de oxidação do paracetamol foi avaliado por DPV em solução tampão acetato ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$, pH 5,0) (Fig. 35). Do mesmo modo que observado anteriormente (Seção 5.5), a adição do surfactante provoca o deslocamento do pico em direção a valores mais positivos, porém, de modo não tão intenso como observado para a oxidação do ácido *p*-cumárico.

O sensor Rh-(ImS3-14)/GCE provoca um aumento da resposta a oxidação do paracetamol, porém, mais uma vez, deslocando o potencial em direção a potenciais mais positivos. No entanto, a adição da nanotubos de haloisita desloca o potencial em direção a valores mais negativos, o que é indício de um discreto efeito catalítico.

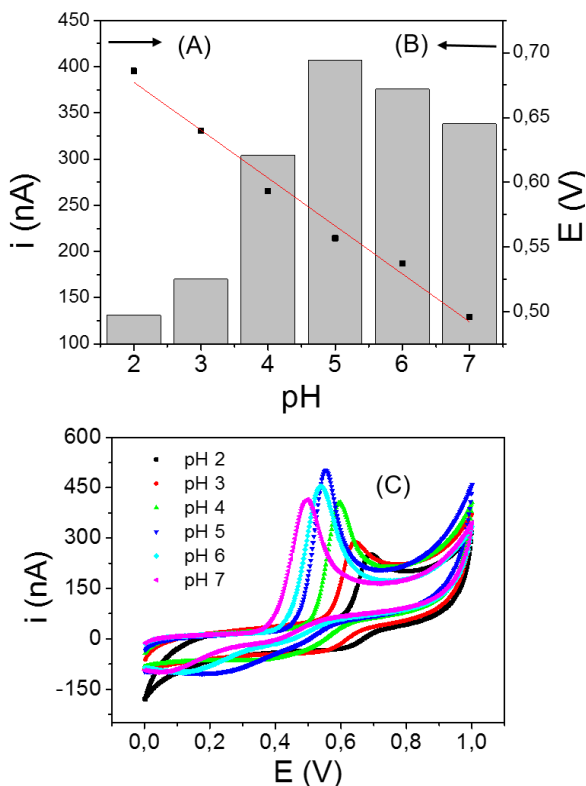
Figura 35 Correntes de pico para a oxidação de paracetamol $5,96 \mu\text{mol L}^{-1}$ em pH 5,0 (solução tampão acetato $0,1 \text{ mol L}^{-1}$) usando DPV (incremento de 6 mV, amplitude de pulso de 130 mV e tempo de 0,8 s) empregando diferentes modificadores sobre o GCE.



6.4. Estudo do pH do eletrólito de suporte

Estudos de CV foram realizados para investigar a influência do pH nos picos de oxidação do paracetamol. O pH foi variado de 2,0 a 7,0 usando solução de ácido acético e acetato de sódio 0,1 mol L⁻¹ (pH 2,0-3,0), solução tampão acetato 0,1 mol L⁻¹ (pH 4,0-5,0) e solução tampão fosfato 0,1 mol L⁻¹ (pH 6,0-7,0). A maior resposta foi obtida em solução tampão acetato (0,1 mol L⁻¹ pH 5,0), sendo esse o eletrólito de suporte selecionado para os estudos posteriores (Fig. 36 (A)).

Figura 36 Correntes de pico para a oxidação do paracetamol em relação ao pH (A). Variação do potencial em função do pH (B) e seus respectivos voltamogramas cíclicos (velocidade de varredura de 25 mV s⁻¹) (C).

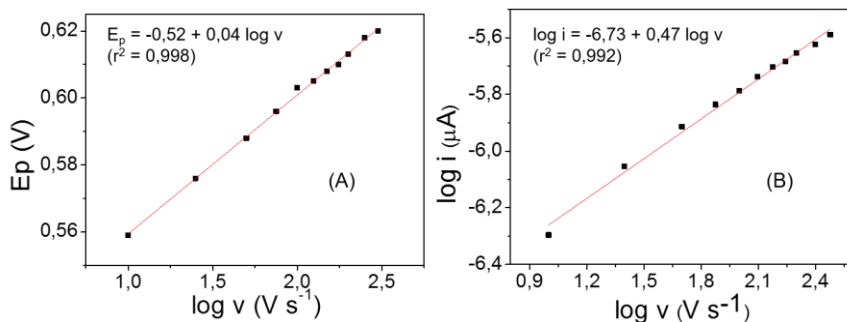


A variação dos potenciais de pico com pH também foi avaliada. Observa-se (Fig. 36 (B)) que existe uma relação linear

($r^2 = 0,98$) com um coeficiente angular de $-37,03$ mV/pH, um resultado que indica um mecanismo complexo de transferência de elétrons, com uma proporção desigual de prótons e elétrons transferidos, de acordo com estudos descritos na literatura (MINER et al., 1981; GOYAL et al., 2005; FANJUL-BOLADO et al., 2009).

A partir dos voltamogramas cíclicos (Fig. 36 (C)), verifica-se que o paracetamol, com o sensor utilizado, apresenta comportamento irreversível. Observa-se também que não há variações significativas na reversibilidade da oxidação do paracetamol em diferentes pHs. A fim de confirmar a irreversibilidade do sistema, o potencial foi plotado em função do logaritmo da velocidade de varredura ($\log v$), que pode ser observado na Figura 37.

Figura 37 Dependência do potencial de pico de oxidação do paracetamol em relação ao logaritmo da velocidade de varredura (A) e relação linear entre o logaritmo da corrente de pico e logaritmo da velocidade de varredura (B) para paracetamol $49,5 \mu\text{mol L}^{-1}$ em solução tampão acetato ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$, pH 5,0) empregando CV.



O gráfico demonstra que o potencial de pico tem uma relação linear com $\log v$, o que demonstra a irreversibilidade do sistema. A partir do mesmo gráfico foi possível estimar o número de elétrons trocados no sistema por meio da equação de Laviron que determina E_p para processos irreversíveis (SHANGGUAN et al., 2008):

$$E_p = E^\circ + (2.303 RT/anF) \log (RTk^\circ/anF) - (2.303 RT/anF) \log v \quad (6)$$

Assim, a inclinação da reta é igual a $2.303 RT/anF$, onde α é o coeficiente de transferência de elétrons, n é o número de elétrons envolvidos na reação, k° é constante de transferência heterogênea de elétrons e os demais símbolos têm seus significados usuais. Tendo em vista que, a inclinação determinada para a curva obtida foi de 0,041 e que α tem o valor de 0,5 para sistemas totalmente irreversíveis, calculou-se n como sendo de 2,96, o que se aproxima do valor de 3 elétrons trocados para a oxidação do paracetamol a 25°C (298 K).

Além disso, o gráfico do logaritmo da corrente anódica vs. o logaritmo da velocidade de varredura apresentou uma linha reta com coeficiente angular de 0,47. Esse valor é próximo ao valor teórico de 0,5 para sistemas controlados por difusão, no qual o analito desloca-se até a superfície do eletrodo devido a um gradiente de concentração (BARD; FAULKNER, 2001).

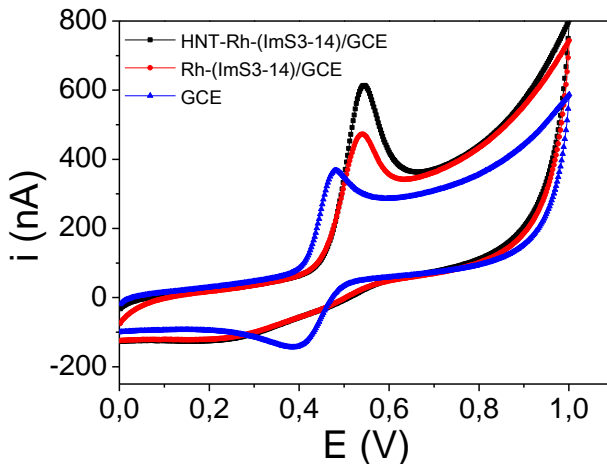
6.5. Estudos eletroquímicos

6.5.1. Voltametria cíclica

Estudos de CV foram realizados a fim de determinar a influência do modificador na reversibilidade do paracetamol. De acordo com a Figura 38, observa-se que, em GCE, o paracetamol apresenta comportamento reversível. A adição das Rh-(ImS3-14), torna o sistema irreversível, o que indica uma cinética de transferência de carga mais lenta, embora provoquem um aumento da resposta do pico de oxidação do paracetamol. O eletrodo modificado, HNT-Rh-(ImS3-14)/GCE, por sua vez, produz

um aumento ainda maior na resposta do pico de oxidação do paracetamol mantendo a irreversibilidade do sistema.

Figura 38 Voltamogramas cíclicos para paracetamol $49,5 \mu\text{mol L}^{-1}$ em solução tampão acetato ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$, pH 5,0) empregando diferentes modificadores.



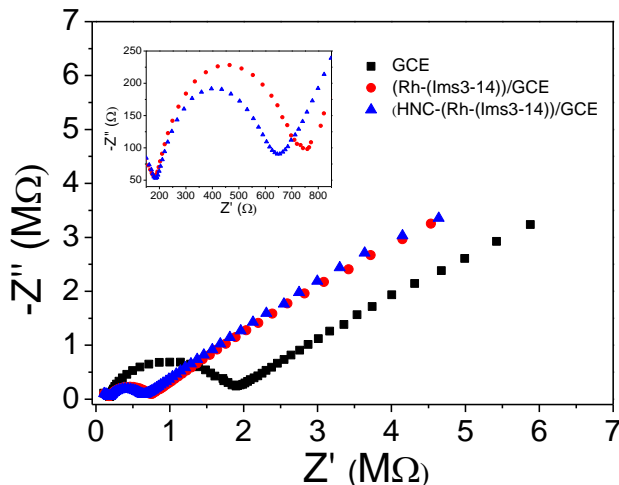
A literatura científica mostra que a reversibilidade eletroquímica do paracetamol é dependente do eletrodo de trabalho. Assim, por exemplo, em eletrodo de diamante dopado boro com o paracetamol apresenta comportamento quase-reversível (ŠVORC et al., 2012) enquanto em eletrodo de alumínio modificado com paládio, apresenta comportamento irreversível (POURNAGHI-AZAR et al., 2010).

6.5.2. Impedância eletroquímica

Experimentos de espectroscopia de impedância eletroquímica (EIS) foram realizados com o propósito de comparar a resistência da superfície a reação de transferência de elétrons em relação ao sensor proposto (HNT-Rh-(ImS3-14)), ao Rh-

(ImS3-14)/GCE e ao GCE não-modificado na presença de $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-/4-}$ (Fig. 39).

Figura 39 Gráficos de Nyquist de EIS para o GCE não-modificado, Rh-(ImS3-14)/GCE e para HNT-Rh-(ImS3-14)/GCE obtidos com $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-/4-}$ 5 mmol L^{-1} , modo de circuito aberto, 10 mV de amplitude e frequência de 0.1-100000 Hz.



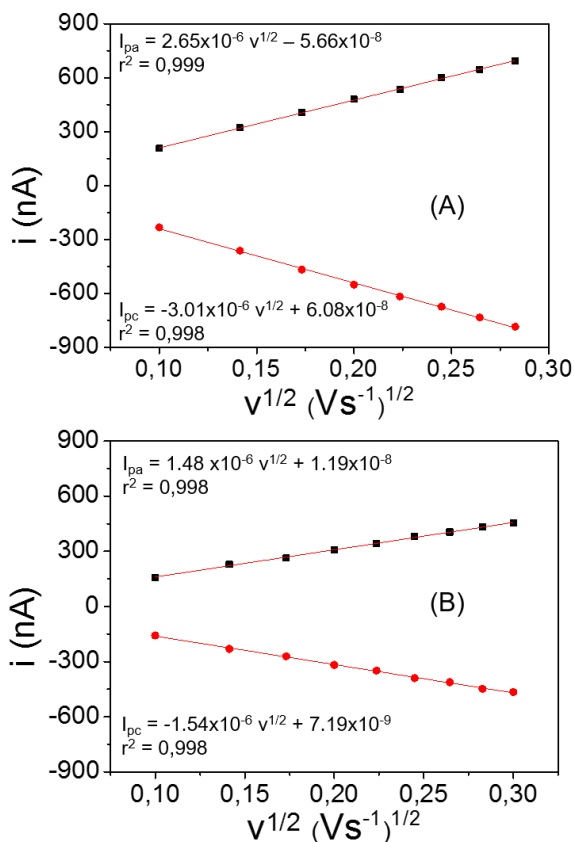
A partir da porção semicircular dos gráficos de Nyquist obtidos, a qual corresponde a resistência a transferência de carga (R_{ct}), os efeitos de cada modificador nesse processo foram observados. Os valores de R_{ct} obtidos foram de 1,74 $\text{k}\Omega$ para o GCE puro, 614 Ω para Rh-(ImS3-14)/GCE e 409 Ω para HNT-Rh-(ImS3-14)/GCE. Verifica-se, portanto, que a R_{ct} diminui quando se utiliza o sensor Rh-(ImS3-14)/GCE em relação ao GCE não-modificado. A adição de nanotubos de haloisita provoca um decréscimo ainda maior da R_{ct} , um resultado consistente com a literatura (SANGHAVI et al., 2012).

6.5.3. Estudo da área ativa do eletrodo

Com o objetivo de determinar a ação do modificador sobre a área do eletrodo, foram realizados experimentos de CV utilizando $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-/4-}$ em KCl 0,1 mol L^{-1} como sonda redox, variando a velocidade de varredura de 10 a 200 mV s^{-1} ,

empregando-se a equação de Randles-Sevcik, conforme apresentado no Capítulo 5. A partir do coeficiente angular obtido com o gráfico de i_p vs $v^{1/2}$ (Fig. 40), a área eletroativa foi calculada para o sensor proposto ($A=0,0406 \text{ cm}^2$) e para o GCE puro ($A=0,0217 \text{ cm}^2$). Constata-se, portanto, que o modificador HNT-Rh-(ImS3-14) quase dobra a área eletroativa do eletrodo, fator que propicia a maior resposta analítica observada para a oxidação do paracetamol.

Figura 40 Gráficos $i_p \times v^{1/2}$ obtidos por voltametria cíclica com $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-/4-}$ $0,1 \text{ mmol L}^{-1}$ empregando o sensor proposto (A) e o GCE não-modificado (B).



Tendo em vista os resultados obtidos com os experimentos acima descritos, pode-se concluir que o aumento da corrente

quando se utiliza o modificador HNT-Rh-(ImS3-14) ocorre em virtude de uma combinação do aumento da área eletroativa do eletrodo e diminuição R_{ct} .

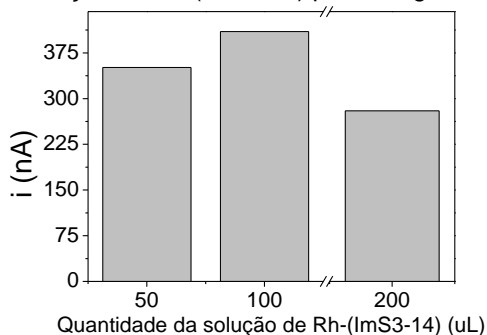
6.6. Otimização do método

6.6.1. Otimização da proporção de HNT e número de camadas da suspensão HNT- Rh-(ImS3-14) sobre o GCE

Foram realizados estudos com o objetivo de determinar a melhor proporção de HNT em relação à (Rh-(ImS3-14)) ou seja, que forneça a maior resposta eletroquímica para a oxidação do paracetamol. Três dispersões foram preparadas adicionando proporções variáveis de (Rh-(ImS3-14)) a uma quantidade fixa (1 mg) de nanotubos de haloisita. Conforme pode-se observar na Figura 41, os melhores resultados foram obtidos com a dispersão feita com 100 μL de Rh-(ImS3-14) para 1 mg de nanotubos de haloisita, sendo essa a proporção selecionada para os estudos subsequentes.

O número de camadas depositadas sobre a superfície do GCE também foi avaliado em relação à resposta eletroanalítica. Foi constatado que a resposta decresce acima de uma camada da dispersão, provavelmente devido a um efeito de bloqueio. Consequentemente, adicionou-se apenas uma camada da dispersão na construção do sensor.

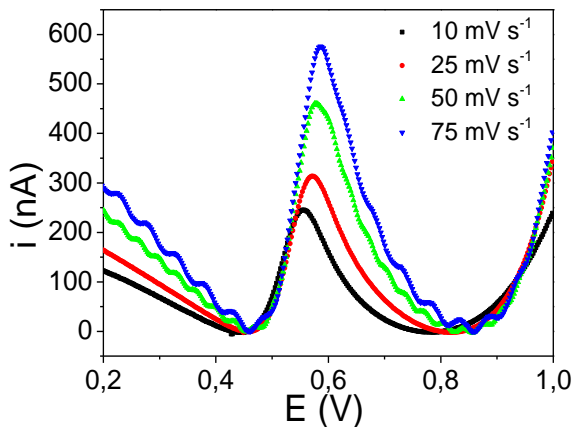
Figura 41 Correntes de pico para a oxidação do paracetamol em função da quantidade de solução de Rh-(ImS3-14) para 1 mg de haloisita.



6.6.2. Otimização das técnicas eletroanalíticas

Com a finalidade de determinar o melhor conjunto de parâmetros para realizar a determinação analítica, três técnicas voltamétricas (LSV, SWV e DPV) foram investigadas e otimizadas. Para a avaliação da LSV, o parâmetro otimizado foi a velocidade de varredura (10, 25, 50 e 75 mV s^{-1}), sendo a velocidade de 25 mV s^{-1} selecionada uma vez que nessa velocidade obteve-se a maior resposta e o melhor perfil do pico voltamétrico. Conforme pode-se observar na Figura 42, a resposta voltamétrica aumenta proporcionalmente com o aumento da velocidade. Contudo, a partir da velocidade de 50 mV s^{-1} , o pico voltamétrico exibe ruído.

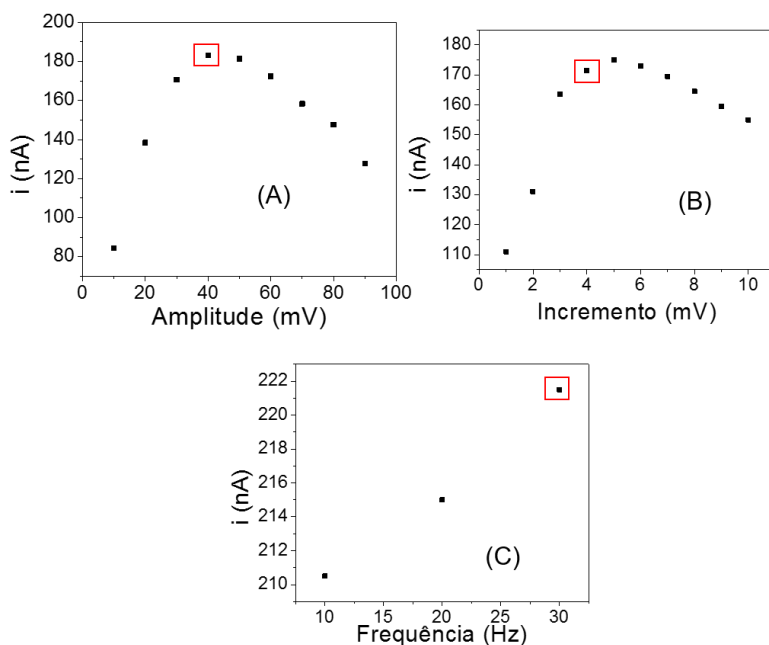
Figura 42 Voltamogramas obtidos por LSV variando a velocidade de varredura para paracetamol 9,9 $\mu\text{mol L}^{-1}$ em solução tampão acetato (0,1 mol L^{-1} ; pH 5,0).



Para a otimização da SWV, três parâmetros foram estudados: incremento de potencial (1-10 mV), amplitude de pulso (10-90 mV) e frequência (10-30 Hz). Observa-se que, em relação a corrente de pico, o incremento de potencial aumenta até o valor máximo de 5 mV, decrescendo a partir deste valor (Fig. 43 (A)). No que diz respeito à amplitude, o valor máximo para a corrente

de pico é observado em 40 mV (Fig. 43 (B)). A frequência teve seu estudo limitado à estreita faixa de 10 a 30 Hz dada a ocorrência de ruído a partir de valores mais elevados, tendo sido selecionado o valor de 30 Hz, já que esse valor proporcionou maior pico de corrente (Fig. 43 (C)).

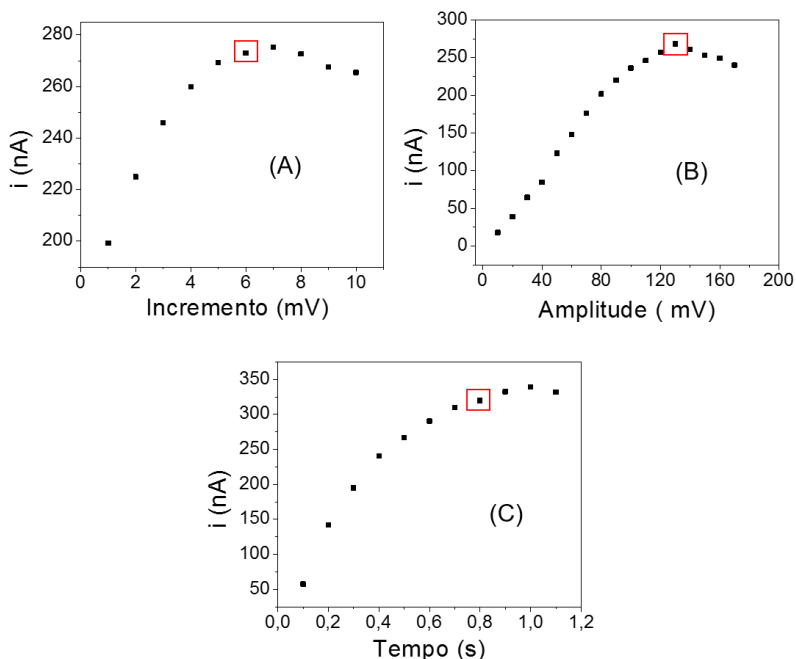
Figura 43 Investigação dos parâmetros de SWV ($n = 3$) sobre a resposta analítica do sensor proposto utilizando paracetamol $9,9 \mu\text{mol L}^{-1}$ em solução tampão acetato ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$; pH 5,0). (A) Estudo do incremento de potencial (1 - 10 mV); (B) Estudo da amplitude de pulso (10 - 90 mV); (C) Estudo da frequência (10 - 30 Hz).



Por último, otimizou-se os parâmetros da DPV: incremento de potencial (1- 10 mV), amplitude de pulso (10-170 mV) e tempo (0,1- 1,1 s) (Fig 44). Apesar da maior resposta ter sido alcançada em 7 mV, o incremento apresentou melhor resposta em 6 mV, sendo esse o valor selecionado. A variação da amplitude de pulso proporcionou um aumento linear da corrente até o valor de 130

mV, a partir do qual apresenta decaimento. O valor máximo, portanto, foi escolhido. O aumento do tempo ocasionou o aumento da corrente até o valor de 1 s. O valor de 0,8 s, no entanto, foi selecionado em virtude do melhor perfil voltamétrico. Assim, foram adotados os seguintes valores para os parâmetros da DPV: incremento de 6 mV, amplitude de pulso de 130 mV e tempo de 0,8 s.

Figura 44 Investigação dos parâmetros da DPV ($n = 3$) sobre a resposta analítica do sensor proposto utilizando paracetamol $9,9 \mu\text{mol L}^{-1}$ em solução tampão acetato ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$; pH 5,0). (A) Estudo do incremento de potencial (1 - 10 mV); (B) Estudo da amplitude de pulso (10 - 170 mV); (C) Estudo do tempo (0,1 - 1,1 s).



As figuras de mérito para cada técnica são mostradas na Tabela 8. Observa-se que o emprego da técnica eletroanalítica de DPV proporciona os menores limites de detecção e quantificação na determinação do paracetamol usando o sensor proposto, em acordo com a literatura no que diz respeito a sistemas irreversíveis (MOLINA et al., 2011).

Tabela 8 Parâmetros analíticos obtidos a partir das técnicas otimizadas para o sensor HNT-Rh-(ImS3-14)/GCE.

Técnica	Faixa Linear ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	Equação Analítica	R ²	LOD ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	LOQ ($\mu\text{mol L}^{-1}$)
LSV	0,9 – 10,9	$i = 1,15 \times 10^{-2}$ [p.] – $5,51 \times 10^{-9} \pm 1,33 \times 10^{-9}$	0,998	3,48	11,59
SWV	0,9 – 11,9	$\Delta i = 2,48 \times 10^{-2}$ [p.] – $2,92 \times 10^{-8} \pm 3,11 \times 10^{-9}$	0,999	0,22	0,75
DPV	0,9 – 10,9	$i = 3,65 \times 10^{-2}$ [p.] – $3,11 \times 10^{-8} \pm 9,92 \times 10^{-9}$	0,995	0,082	0,28

(p. = paracetamol)

Em comparação com outros sensores desenvolvidos para a determinação de paracetamol recentemente reportados na literatura (Tabela 9), observa-se que o sensor proposto apresenta um baixo limite de detecção e boa sensibilidade. Portanto, o presente trabalho constitui-se em uma contribuição relevante para a análise do paracetamol.

Tabela 9 Comparativo entre os parâmetros analíticos obtidos com o presente estudo e sensores desenvolvidos a partir de outros modificadores.

Eletrodo modificado	LOD ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	Sensibilidade ($\mu\text{A}/\mu\text{mol L}^{-1}$)	Referências
$\text{Fe}_2\text{O}_3/\text{SnO}_2$ [a]	0,2	7,43	(TAEI et al., 2015)
Co(II)-zeólita A [b]	0,04	0,017	(AHMADPOUR-MOBARAKEH E NEZAMZADEH-EJHIEH, 2015)
Dendrímero/PtNPs/Pt [c]	0,24	0,013	(ARMADA et al., 2016)
DTDF/CNTs [d]	0,46	0,110	(MAZLOUM-ARDAKANI et al., 2015)
$\text{Cd}(\text{OH})_2$ -rGO [e]	0,08	24,452	(SAKTHIVEL et al., 2016)
fCNT/PMG/CE [f]	4,3	3640	(BARSAN et al., 2015)
(MWCNTs-G4.0) ₆ [g]	0,1	0,28	(ZHANG et al., 2016)
GQDs [h]	0,15	0,0782	(ZHAO et al., 2015)
HNT-Rh-(ImS3-14)	0,082	0,036	Presente trabalho

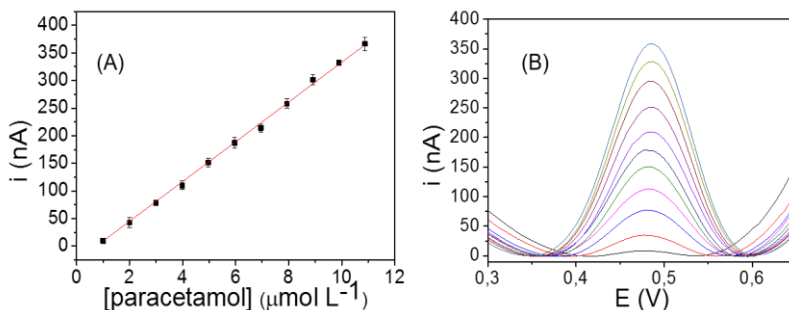
[a] nanocompósito de óxido de ferro (III) óxido de estanho(IV), $\text{Fe}_2\text{O}_3(0.5)/\text{SnO}_2(0.5)$ **[b]** Co(II)-zeólita A **[c]** nanopartículas de Pt (PtNPs) e dendrímeros funcionalizados de ferroceno **[d]** nanotubos de carbono de parede múltipla **[e]** nanohastes de $\text{Cd}(\text{OH})_2$ combinadas com óxido de grafeno (rGO) **[f]** poli(metileno verde) e nanotubos de carbono funcionalizados **[g]** nanotubos de carbono de parede múltipla (MWCNTs) e dendrímeros poli(amidoamina) **[h]** *quantum dots* de grafeno.

6.7. Desempenho analítico do sensor

6.7.1. Curva de calibração

De acordo com os estudos realizados para a otimização das técnicas apresentados na seção anterior, a DPV foi a técnica eletroanalítica que proporcionou as melhores figuras de mérito para a determinação do paracetamol. Construiu-se, portanto, uma curva de calibração com os parâmetros otimizados, (Fig. 45). A faixa linear foi de 0,99, a $10,90 \mu\text{mol L}^{-1}$, expressa de acordo com a seguinte equação de regressão linear: $i = 3,65 \times 10^{-2} [p.] - 3,11 \times 10^{-8} \pm 9,92 \times 10^{-9}$, com coeficiente de correlação (r^2) de 0,995, para $n=3$, onde i é a corrente expressa em A e $[p.]$ é a concentração de paracetamol expressa em mol L^{-1} . Conforme mostrado na Tabela 8, os limites de detecção e quantificação foram de $0,082$ e $0,28 \mu\text{mol L}^{-1}$, respectivamente. A oxidação eletroquímica do paracetamol foi obtida em um potencial de $+0,48$ V, aproximadamente.

Figura 45 Voltamogramas (A) correspondentes à curva de calibração (B) do paracetamol (solução tampão acetato; pH 5,0) por DPV (incremento 6 mV; amplitude 130 mV; tempo 0,8 s).



6.7.2. Estudo de precisão

Com o objetivo de investigar a concordância entre as respostas analíticas obtidas com o sensor proposto, foram realizados estudos (intradia e interdia) construindo sensores com o mesmo GCE e diferentes GCE. Assim, os ensaios empregando o mesmo GCE foram feitos observando a corrente de resposta em solução tampão acetato ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$, pH 4,0) contendo paracetamol $5,96 \mu\text{mol L}^{-1}$ empregando DPV com os parâmetros otimizados. Os testes intradia foram executados avaliando a resposta de 12 diferentes sensores e o RSD foi de 4,92%. Os ensaios interdia foram realizados em três diferentes dias, totalizando 12 medidas e o RSD determinado foi de 8,87%.

Também foram feitos ensaios empregando diferentes GCE nas mesmas condições acima descritas. Os estudos intradia foram avaliados considerando a resposta de 10 sensores e o RSD foi de 5,06%. Para os estudos interdia, foram realizados 6 experimentos em três dias diferentes, em um total de 18 medidas e o RSD foi de 9,97%. A partir dos valores de RSD encontrados ($<10\%$), pode-se concluir que o sensor proposto possui boa precisão.

6.7.3. Estudos de interferentes

A fim de investigar a influência de possíveis interferentes no sinal analítico do paracetamol em amostras de comprimidos, comparou-se a resposta do analito na presença de alguns componentes em proporções fixas. Os compostos selecionados como possíveis interferentes foram aqueles usualmente encontrados em formulações farmacêuticas como excipientes. Assim, celulose e amido foram adicionados nas proporções de 1:1, 1:5 e 1:10 em relação à quantidade de paracetamol, os quais não demonstraram interferência no sinal do analito.

6.7.4. Estudo de recuperação e aplicação analítica do sensor proposto

O sensor proposto foi aplicado em estudos de recuperação e quantificação em uma amostra de paracetamol empregando o método de adição de padrão. A amostra selecionada foi preparada de acordo com o procedimento descrito na seção 4.1.3.2. Para os estudos de recuperação, soluções de paracetamol nas concentrações de 1,87, 3,96, 5,93, 7,90 e 9,85 $\mu\text{mol L}^{-1}$ foram sucessivamente adicionadas a amostra. Os resultados de recuperação obtidos (Tabela 10) variam de 107,6 a 123,16%, indicando exatidão satisfatória para o método proposto.

Tabela 10 Recuperação de paracetamol em amostras de comprimidos empregando o sensor proposto.

Amostra ^a	Paracetamol ($\mu\text{mol L}^{-1}$)		Recuperação ^c (%)
	Adicionado	Recuperado ^b	
A	1,87	2,01 \pm 0,01	107,6
	3,96	4,48 \pm 0,02	113,13
	5,93	7,04 \pm 0,01	118,71
	7,90	9,73 \pm 0,03	123,16
	9,85	11,18 \pm 0,12	113,6

^a = comprimido de paracetamol

^b = Média \pm desvio padrão, n=3

^c = Recuperação = (valor médio encontrado / valor adicionado) x 100%.

A determinação analítica foi realizada empregando o sensor proposto em amostras de comprimidos de paracetamol. A fim de verificar a exatidão da metodologia proposta, um método comparativo espectrofotométrico (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010) foi aplicado na determinação das mesmas amostras. Os resultados obtidos podem ser vistos na Tabela 11.

Tabela 11 Determinação de paracetamol em comprimidos usando um método comparativo espectrofotométrico e o sensor proposto.

Amostra ^a	Paracetamol (mg/comprimido)			Erro relativo (%) ^c	
	Rótulo	Método comparativo ^b	Sensor proposto ^b	ER ₁	ER ₂
A	750,0	687,27 ± 0,31	737,54 ± 3,57 $t_c = 0,99$ $F_c = 1,33$	-1,67	+6,81

^a Comprimidos de paracetamol

^b Média ± desvio padrão, n=3

t_c = valor de t calculado e t_T valor teórico (4,30), nível de confiança de 95%
 F_c = valor de F calculado e F_t = valor teórico (19,00), nível de confiança de 95%.

ER₁ =^c Sensor vs. Rótulo; ER₂ = Sensor vs. Método comparativo.

Verifica-se, a partir dos resultados, que ambos os métodos apontam para um teor menor de paracetamol do que aquele indicado no rótulo. A diferença percentual entre o valor esperado e o valor obtido com o sensor proposto foi de 1,67%, enquanto a diferença entre o teor obtido com o sensor proposto e com o método comparativo foi de 6,81%. Além disso, foram realizados os teste t e F (SKOOG et al., 2006) para os resultados obtidos com o sensor proposto e com o método comparativo. O valor calculado de F (F_c) (Tabela 11) foi menor que o valor teórico de (F_t) (19,00), o que caracteriza uma precisão equivalente ao método comparativo em um nível de confiança de 95%. Do mesmo modo, o valor de t calculado (t_c) (Tabela 11) foi inferior ao valor teórico (t_T) (4,30), em um nível de confiança de 95%, o que demonstra que estatisticamente não há diferença significativa entre a concentração de paracetamol determinada pelo sensor proposto e o método comparativo (SKOOG et al., 2006; BRONDANI, 2013). Portanto, conclui-se que o sensor proposto é adequado para a determinação de paracetamol em comprimidos.

7. CONCLUSÃO

O presente trabalho apresenta o desenvolvimento de sensores à base de nanomateriais para a análise de ácido *p*-cumárico e paracetamol.

A solução de Rh-(ImS3-14) foi aplicada na modificação do GCE em um procedimento simples e rápido em virtude da volatilidade do solvente, clorofórmio. Por meio da caracterização nanopartículas de ródio por TEM observou-se que estas encontram-se bem dispersas e de tamanho predominantemente entre 13 a 18 nm.

Dentre os compostos testados, o ácido *p*-cumárico foi o que apresentou maior aumento de resposta com o emprego do sensor Rh-(ImS3-14)/GCE. Os parâmetros otimizados foram obtidos em pH 4,0 com a aplicação da técnica de DPV. Verificou-se que o material aumenta a resposta analítica do ácido *p*-cumárico por diminuir a resistência à reação de transferência de carga e também por efeito de pré-concentração do analito em sua superfície, conforme apontaram diagnósticos feitos por EIS e CC. Os estudos de precisão revelaram que o sensor desenvolvido é reprodutível tanto quanto em construção com o mesmo GCE quanto com GCE diferentes em níveis intradia e interdia, exibindo baixo RSD (<10%).

A curva de calibração para o ácido *p*-cumárico usando o sensor proposto mostrou baixo limite de detecção e boa sensibilidade. A aplicação analítica do sensor a uma amostra de ácido *p*-cumárico em matriz celulósica apresentou resultados de recuperação próximos aos valores adicionados e baixo erro relativo em relação ao rótulo e ao método comparativo. Portanto, o conjunto de resultados permite afirmar que o método proposto é adequado para a determinação da amostra selecionada.

A adição dos nanotubos de haloisita à solução de nanopartículas de ródio foi de fácil preparo e acrescentou outras propriedades ao modificador além daquelas descritas para Rh-(ImS3-14)/GCE, como efeito catalítico e aumento da área eletroativa do eletrodo. Além disso, proporcionou ainda maior diminuição à reação de transferência de carga de acordo com os estudos de EIS.

O paracetamol foi selecionado como analito para o sensor HNT-Rh-(ImS3-14)/GCE em virtude de sua relevância científica e

comercial e por ter demonstrado ganho de resposta em relação ao GCE com a utilização do modificador Rh-(ImS3-14)/GCE em estudos anteriores. As condições otimizadas foram obtidas com a incorporação de 1 mg de nanotubos de haloisita à 100 mg da solução de Rh-(ImS3-14), em pH 5, com a técnica de DPV. A curva de calibração construída proporcionou baixo limite de detecção e boa sensibilidade, o que foi demonstrado pela comparação com outros sensores disponíveis na literatura. Estudos de precisão forneceram baixos RSD e mostraram que os sensores são reprodutíveis quando construídos com o mesmo GCE e também para aqueles desenvolvidos com GCE diferentes, em ensaios intradia e interdia.

A aplicação analítica foi realizada com comprimidos de paracetamol e o sensor apresentou seletividade frente aos demais componentes da amostra, exibindo também resultados satisfatórios de recuperação. A determinação analítica forneceu valores de boa concordância com o valor do rótulo bem como em relação ao método comparativo. Dessa forma, pode-se concluir que o método proposto é adequado para aplicação à amostra determinada.

Tendo em vista o exposto, o trabalho apresentado acrescenta à literatura científica por reafirmar o grande potencial dos nanomateriais como modificadores de eletrodos na construção de sensores eletroquímicos. Os resultados obtidos com as nanopartículas de ródio estabilizadas em ImS3-14, somam-se aos resultados obtidos com nanopartículas de ouro e paládio estabilizadas no mesmo surfactante (FERNANDES, 2012; ZAPP, 2013), as quais forneceram bom desempenho analítico na construção de sensores. Nesse contexto, há a perspectiva da síntese de nanopartículas de outros metais estabilizadas no mesmo surfactante tendo em vista sua excelente capacidade de manter a estabilidade das nanopartículas e também por constituir um filme de alto desempenho para esses materiais em aplicações eletroanalíticas.

8. REFERÊNCIAS

ABDEL-HAMID, R.; NEWAIR, E. F. Voltammetric determination of polyphenolic content in pomegranate juice using a poly(gallic acid)/multiwalled carbon nanotube modified electrode. **Beilstein Journal of Nanotechnology**, v. 7, p. 1104-1112, 2016.

AHMADPOUR-MOBARAKEH, L.; NEZAMZADEH-EJHIEH, A. A zeolite modified carbon paste electrode as useful sensor for voltammetric determination of acetaminophen. **Materials Science and Engineering: C**, v. 49, p. 493-499, 2015.

ANSARI, S. A.; HUSAIN, Q. Potential applications of enzymes immobilized on/in nano materials: A review. **Biotechnology Advances**, v. 30, n. 3, p. 512-523, 2012.

ARAKI, J. Electrostatic or steric? - preparations and characterizations of well-dispersed systems containing rod-like nanowhiskers of crystalline polysaccharides. **Soft Matter**, v. 9, n. 16, p. 4125-4141, 2013.

ARMADA, M. P. G.; VALLEJO, E.; VILLENA, C.; LOSADA, J.; CASADO, C. M.; ALONSO, B. New acetaminophen amperometric sensor based on ferrocenyl dendrimers deposited onto Pt nanoparticles. **Journal of Solid State Electrochemistry**, v. 20, n. 6, p. 1551-1563, 2016.

ARRIBAS, A. S.; MARTINEZ-FERNANDEZ, M.; MORENO, M.; BERMEJO, E.; ZAPARDIEL, A.; CHICHARRO, M. Analysis of total polyphenols in wines by FIA with highly stable amperometric detection using carbon nanotube-modified electrodes. **Food Chem**, v. 136, n. 3-4, p. 1183-92, 2013.

ATES, M. A review study of (bio)sensor systems based on conducting polymers. **Materials Science and Engineering: C**, v. 33, n. 4, p. 1853-1859, 2013.

ATTA, N. F.; GALAL, A.; ABU-ATTIA, F. M.; AZAB, S. M. Simultaneous determination of paracetamol and neurotransmitters in biological fluids using a carbon paste sensor modified with gold nanoparticles. **Journal of Materials Chemistry**, v. 21, n. 34, p. 13015-13024, 2011.

BAKKER, E. Electrochemical Sensors. **Analytical Chemistry**, v. 76, n. 12, p. 3285-3298, 2004.

BĂNICĂ, F.-G. **Chemical Sensors and Biosensors: Fundamentals and Applications**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2012. 541 p.

BARD, A. J. Chemical Modification of Electrodes. **Journal of Chemical Education**, v. 60, n. 4, p. 3, 1983.

BARD, A. J.; FAULKNER, L. R. **Electrochemical Methods: fundamentals and applications**. New York: John Wiley & Sons, 2001.

BARSAN, M. M.; TOLEDO, C. T.; BRETT, C. M. A. New electrode architectures based on poly(methylene green) and functionalized carbon nanotubes: Characterization and application to detection of acetaminophen and pyridoxine. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 736, p. 8-15, 2015.

BERTHIER, P. Analyse de l'halloysite. **Annales de Chimie et de Physique** v. 32, 1826.

BIESAGA, K. P. M. Analysis of phenolic acids and flavonoids in honey. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 28, n. 7, p. 10, 2009.

BLIEDEN, M.; PARAMORE, L. C.; SHAH, D.; BEN-JOSEPH, R. A perspective on the epidemiology of acetaminophen exposure and toxicity in the United States. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 7, n. 3, p. 341-348, 2014.

BOSE, D.; DURGBANSHI, A.; MARTINAVARRO-DOMÍNGUEZ, A.; CAPELLA-PEIRÓ, M. E.; CARDA-BROCH, S.; ESTEVE-ROMERO, J. S.; GIL-AGUSTÍ, M. T. Rapid Determination of Acetaminophen in Physiological Fluids by Liquid Chromatography Using SDS Mobile Phase and ED Detection. **Journal of Chromatographic Science**, v. 43, n. 6, p. 313-318, 2005.

BOTT, A. W.; HEINEMAN, W. R. Chronocoulometry. **Current Separations**, v. 20, n. 4, p. 121-126, 2004.

BRETT, C. M. A.; BRETT, A. M. O. **Electrochemistry: principles, methods, and applications**. New York: Oxford University Press, 1994. 427 p.

BRIEF, T. **Physical Stability of Disperse Systems**. *PARTICLE SCIENCES*, v. 1, p. 1, 2009.

BRONDANI, D. **Materiais nanoestruturados e líquido iônico aplicados na construção de biossensores para compostos fenólicos**. 2013. 119 f. Tese (Doutorado em Química). Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.

BRONDANI, D.; SCHEEREN, C. W.; DUPONT, J.; VIEIRA, I. C. Halloysite clay nanotubes and platinum nanoparticles dispersed in ionic liquid applied in the development of a catecholamine biosensor. **Analyst**, v. 137, n. 16, p. 3732-3739, 2012.

BRUNE, K.; RENNER, B.; TIEGS, G. Acetaminophen/paracetamol: A history of errors, failures and false decisions. **European Journal of Pain**, v. 19, n. 7, p. 953-965, 2015.

CADORIN FERNANDES, S.; DUTRA DE SOUZA, F.; SILVEIRA DE SOUZA, B.; NOME, F.; CRUZ VIEIRA, I. Gold nanoparticles dispersed in zwitterionic surfactant for peroxidase immobilization in biosensor construction. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 173, 483-490, 2012.

CAMPBELL, F.; COMPTON, R. The use of nanoparticles in electroanalysis: an updated review. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 396, n. 1, p. 241-259, 2010.

CAO, H.; SUN, X.; ZHANG, Y.; JIA, N. Electrochemical sensing based on gold nanoparticle-decorated halloysite nanotube composites. **Analytical Biochemistry**, v. 430, n. 2, p. 111-115, 2012.

CASELLA, I. G.; COLONNA, C.; CONTURSI, M. Electroanalytical Determination of Some Phenolic Acids by High-Performance Liquid Chromatography at Gold Electrodes. **Electroanalysis**, v. 19, n. 14, p. 1503-1508, 2007.

CHANG, J.; XIAO, W.; LIU, P.; LIAO, X.; WEN, Y.; BAI, L.; LI, L.; LI, M. Carboxymethyl cellulose assisted preparation of water-processable halloysite nanotubular composites with carboxyl-

functionalized multi-carbon nanotubes for simultaneous voltammetric detection of uric acid, guanine and adenine in biological samples. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 780, p. 103-113, 2016.

CHEYNIER, V. Phenolic compounds: from plants to foods. **Phytochemistry Reviews**, v. 11, n. 2-3, p. 153-177, 2012.

CLIFFORD, M. N. Chlorogenic acids and other cinnamates – nature, occurrence, dietary burden, absorption and metabolism. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 80, n. 7, p. 1033-1043, 2000.

COMPTON, R. G.; BANKS, C. E. **Understanding Voltammetry**. London: Imperial College Press, 2011. 429 p.

COWLARD, F. C.; LEWIS, J. C. Vitreous carbon — A new form of carbon. **Journal of Materials Science**, v. 2, n. 6, p. 507-512, 1967.

CUNHA, R. R.; CHAVES, S. C.; RIBEIRO, M. M. A. C.; TORRES, L. M. F. C.; MUÑOZ, R. A. A.; SANTOS, W. T. P. D.; RICHTER, E. M. Simultaneous determination of caffeine, paracetamol, and ibuprofen in pharmaceutical formulations by high-performance liquid chromatography with UV detection and by capillary electrophoresis with conductivity detection. **Journal of Separation Science**, v. 38, n. 10, p. 1657-1662, 2015.

DEL MONACO, G.; OFFICIOSO, A.; D'ANGELO, S.; LA CARA, F.; IONATA, E.; MARCOLONGO, L.; SQUILLACI, G.; MAURELLI, L.; MORANA, A. Characterization of extra virgin olive oils produced with typical Italian varieties by their phenolic profile. **Food Chemistry**, v. 184, p. 220-228, 2015.

DOBES, J.; ZITKA, O.; SOCHOR, J.; RUTTKAY-NEDECKY, B.; BABULA, P.; BEKLOVA, M.; KYNICKY, J.; HUBALEK, J.; KLEJDUS, B.; KIZEK, R.; ADAM, V. Electrochemical Tools for Determination of Phenolic Compounds in Plants. A Review. **International Journal of ELECTROCHEMICAL SCIENCE**, v. 8, p. 4520-4542, 2013.

DORIA, G.; CONDE, J.; VEIGAS, B.; GIESTAS, L.; ALMEIDA, C.; ASSUNÇÃO, M.; ROSA, J.; BAPTISTA, P. V. Noble Metal Nanoparticles for Biosensing Applications. **Sensors**, v. 12, n. 2, p. 1657, 2012.

DU, M.; GUO, B.; JIA, D. Newly emerging applications of halloysite nanotubes: a review. **Polymer International**, v. 59, n. 5, p. 574-582, 2010.

ERBIL, H. Y. **Surface Chemistry Of Solid and Liquid Interfaces**. Blackwell Publishing, 2006. 364p.

FANJUL-BOLADO, P.; LAMAS-ARDISANA, P. J.; HERNÁNDEZ-SANTOS, D.; COSTA-GARCÍA, A. Electrochemical study and flow injection analysis of paracetamol in pharmaceutical formulations based on screen-printed electrodes and carbon nanotubes. **Analytica Chimica Acta**, v. 638, n. 2, p. 133-138, 2009.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. Brasília: ANVISA. 904 p. 2010.

FERNANDES, S. C. **Biossensores eletroquímicos para compostos fenólicos usando novos materiais**. 2012. 114 p. (Doutorado em Química). Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina.

FERNÁNDEZ, L.; CARRERO, H. Electrochemical evaluation of ferrocene carboxylic acids confined on surfactant–clay modified glassy carbon electrodes: oxidation of ascorbic acid and uric acid. **Electrochimica Acta**, v. 50, n. 5, p. 1233-1240, 2005.

FIEDLER, H. D.; DRINKEL, E. E.; ORZECOVICZ, B.; LEOPOLDINO, E. C.; SOUZA, F. D.; ALMERINDO, G. I.; PERDONA, C.; NOME, F. Simultaneous Nondestructive Analysis of Palladium, Rhodium, Platinum, and Gold Nanoparticles Using Energy Dispersive X-ray Fluorescence. **Analytical Chemistry**, v. 85, n. 21, p. 10142-10148, 2013.

GALATO, D.; CKLESS, K.; SUSIN, M. F.; GIACOMELLI, C.; RIBEIRO-DO-VALLE, R. M.; SPINELLI, A. Antioxidant capacity of phenolic and related compounds: correlation among electrochemical, visible spectroscopy methods and structure–antioxidant activity. **Redox Report**, v. 6, n. 4, p. 243-250, 2013.

GARCÍA SÁNCHEZ, F.; CARNERO, C.; HEREDIA, A. Determination of *p*-Coumaric and Ferulic Acids in Mixtures by Isodifferential Derivative Spectrophotometry. **Analytical Letters**, v. 21, n. 7, p. 1243-1257, 1988.

GEHRKE, I.; GEISER, A.; SOMBORN-SCHULZ, A. Innovations in nanotechnology for water treatment. **Nanotechnology, Science and Applications**, v. 8, p. 1-17, 2015.

GOODWIN, J. W. **Colloids and Interfaces with Surfactants and Polymers – An Introduction**. John Wiley & Sons, 2004. 287 p.

GOYAL, R. N.; GUPTA, V. K.; OYAMA, M.; BACHHETI, N. Differential pulse voltammetric determination of paracetamol at nanogold modified indium tin oxide electrode. **Electrochemistry Communications**, v. 7, n. 8, p. 803-807, 2005.

GOYAL, R. N.; SINGH, S. P. Voltammetric determination of paracetamol at C60-modified glassy carbon electrode. **Electrochimica Acta**, v. 51, n. 15, p. 3008-3012, 2006.

GRÜNDLER, P. **Chemical Sensors: An Introduction for Scientists and Engineers**. Heidelberg: Springer, 2007. 273 p.

GUO, S.; WANG, E. Synthesis and electrochemical applications of gold nanoparticles. **Analytica Chimica Acta**, v. 598, n. 2, p. 181-192, 2007.

HANAEE, J. Simultaneous determination of acetaminophen and codeine in pharmaceutical preparations by derivative spectrophotometry. **Pharmaceutica Acta Helveticae**, v. 72, n. 4, p. 239-241, 1997.

HAPIOT, P.; NEUDECK, A.; PINSON, J.; FULCRAND, H.; NETA, P.; ROLANDO, C. Oxidation of caffeic acid and related hydroxycinnamic acids. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 405, n. 1, p. 169-176, 1996.

HATEFI-MEHRJARDI, A.; GHAEMI, N.; KARIMI, M. A.; GHASEMI, M.; ISLAMI-RAMCHAHI, S. Poly-(Alizarin Red S)-Modified Glassy Carbon Electrode for Simultaneous Electrochemical Determination of Levodopa, Homovanillic Acid and Ascorbic Acid. **Electroanalysis**, v. 26, n. 11, p. 2491-2500, 2014.

HERNÁNDEZ-SANTOS, D.; GONZÁLEZ-GARCÍA, M. B.; GARCÍA, A. C. Metal-Nanoparticles Based Electroanalysis. **Electroanalysis**, v. 14, n. 18, p. 1225-1235, 2002.

HERRMANN, K. W. Micellar properties of some zwitterionic surfactants. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 22, n. 4, p. 352-359, 1966.

HOLSER, R. A. Principal Component Analysis of Phenolic Acid Spectra. **ISRN Spectroscopy**, v. 2012, p. 5, 2012.

HU, C.; YANG, C.; HU, S. Hydrophobic adsorption of surfactants on water-soluble carbon nanotubes: A simple approach to improve sensitivity and antifouling capacity of carbon nanotubes-based electrochemical sensors. **Electrochemistry Communications**, v. 9, n. 1, p. 128-134, 2007.

HU, F.-T.; LIU, S.-Q. Enhanced Effects of Surfactant on Sensing of Phenol on a Graphene Nano-sheet Paste Electrode. **International Journal of Electrochemical Science**, v. 7, n. 11, p. 11338 - 11350, 2012.

HULANICKI, A.; GLAB, S.; INGMAN, F. Chemical sensors definitions and classification. **Pure and Applied Chemistry**, v. 63, n. 9, p. 4, 1991.

IBRAHIM, R. G. S. A. Natural products as antimicrobial agents. **Food Control**, v. 46, p. 412-429, 2014.

JANATA, J. Chemical sensors. **Analytical Chemistry**, v. 64, n. 12, p. 196R-219R, 1992.

JANEIRO, P.; NOVAK, I.; SERUGA, M.; MARIA OLIVEIRA-BRETT, A. Electroanalytical Oxidation of p-Coumaric Acid. **Analytical Letters**, v. 40, n. 17, p. 3309-3321, 2007.

JIBRIL, F.; SHARABY, S.; MOHAMED, A.; WILBY, K. J. Intravenous versus Oral Acetaminophen for Pain: Systematic Review of Current Evidence to Support Clinical Decision-Making. **The Canadian Journal of Hospital Pharmacy**, v. 68, n. 3, p. 238-247, 2015.

KAMBLE, R.; GHAG, M.; GAIKAWAD, S.; PANDA, B. K. Halloysite Nanotubes and Applications: A Review. **Journal of Advanced Scientific Research**, v. 3, n. 2, p. 25-29, 2012.

KANG, X.; WANG, J.; WU, H.; LIU, J.; AKSAY, I. A.; LIN, Y. A graphene-based electrochemical sensor for sensitive detection of paracetamol. **Talanta**, v. 81, n. 3, p. 754-759, 2010.

KAUFMAN, D. W.; KELLY, J. P.; BATTISTA, D. R.; MALONE, M. K.; WEINSTEIN, R. B.; SHIFFMAN, S. Relation of Health Literacy to Exceeding the Labeled Maximum Daily Dose of Acetaminophen. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 50, n. 6, p. e183-e190, 2016.

KAUPPILA, T. J.; WISEMAN, J. M.; KETOLA, R. A.; KOTIAHO, T.; COOKS, R. G.; KOSTIAINEN, R. Desorption electrospray ionization mass spectrometry for the analysis of pharmaceuticals and metabolites. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, v. 20, n. 3, p. 387-392, 2006.

KISSINGER, P. T.; HEINEMAN, W. R. **Laboratory techniques in electroanalytical chemistry**. Marcel Dekker, 1996. 986 p.

KONG, C.-S.; JEONG, C.-H.; CHOI, J.-S.; KIM, K.-J.; JEONG, J.-W. Antiangiogenic Effects of *P*-Coumaric Acid in Human Endothelial Cells. **Phytotherapy Research**, v. 27, n. 3, p. 317-323, 2013.

KRAYNOV, A.; MULLER, T. E. Concepts for the Stabilization of Metal Nanoparticles in Ionic Liquids, Applications of Ionic Liquids in Science and Technology. In: HANDY, S. (Ed.). **Applications of Ionic Liquids in Science and Technology**: Intech, 2011.

LAWRENCE, N. S.; BECKETT, E. L.; DAVIS, J.; COMPTON, R. G. Advances in the Voltammetric Analysis of Small Biologically Relevant Compounds. **Analytical Biochemistry**, v. 303, n. 1, p. 1-16, 2002.

LIANG, M.; JIN, F.; LIU, R.; SU, R.; QI, W.; YU, Y.; WANG, L.; HE, Z. Enhanced electrochemical detection performance of multiwall carbon nanotubes functionalized by aspartame. **Journal of Materials Science**, v. 48, n. 16, p. 5624-5632, 2013.

LOU, Z.; WANG, H.; RAO, S.; SUN, J.; MA, C.; LI, J. *p*-Coumaric acid kills bacteria through dual damage mechanisms. **Food Control**, v. 25, n. 2, p. 550-554, 2012.

LUCERI, C.; GIANNINI, L.; LODOVICI, M.; ANTONUCCI, E.; ABBATE, R.; MASINI, E.; DOLARA, P. *p*-Coumaric acid, a common

dietary phenol, inhibits platelet activity in vitro and in vivo. **British Journal of Nutrition**, v. 97, n. 03, p. 458-463, 2007.

LUO, X.; MORRIN, A.; KILLARD, A. J.; SMYTH, M. R. Application of Nanoparticles in Electrochemical Sensors and Biosensors. **Electroanalysis**, v. 18, n. 4, p. 319-326, 2006.

MAZLOUM-ARDAKANI, M.; ZOKAIE, M.; KHOSHROO, A. Carbon nanotube electrochemical sensor based on and benzofuran derivative as a mediator for the determination of levodopa, acetaminophen, and tryptophan. **Ionics**, v. 21, n. 6, p. 1741-1749, 2015.

MCMURRY, J. **Química Orgânica**. São Paulo: Pioneira Thomson Learning 2005. 688 p.

MINER, D. J.; RICE, J. R.; RIGGIN, R. M.; KISSINGER, P. T. Voltammetry of acetaminophen and its metabolites. **Analytical Chemistry**, v. 53, n. 14, p. 2258-2263, 1981.

MITRAGOTRI, S.; STAYTON, P. Organic nanoparticles for drug delivery and imaging. **MRS Bulletin**, v. 39, n. 03, p. 219-223, 2014. {Holser, 2012 #204}

MOLINA, A.; LABORDA, E.; MARTÍNEZ-ORTIZ, F.; BRADLEY, D. F.; SCHIFFRIN, D. J.; COMPTON, R. G. Comparison between double pulse and multipulse differential techniques. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 659, n. 1, p. 12-24, 2011.

NDLOVU, T.; AROTIBA, O. A. Poly(propylene imine) Dendrimer and Gold Nanoparticles as Anti-passivating Electrode Modifiers in Phenol Sensing – a Case Study of 4-Chlorophenol. **International Journal of Electrochemical Science**, v. 10, n. 10, p. 8224-8235, 2015.

NEMATOLLAHI, D.; SHAYANI-JAM, H.; ALIMORADI, M.; NIROOMAND, S. Electrochemical oxidation of acetaminophen in aqueous solutions: Kinetic evaluation of hydrolysis, hydroxylation and dimerization processes. **Electrochimica Acta**, v. 54, n. 28, p. 7407-7415, 2009.

PEREIRA, A. C.; SANTOS, A. d. S.; KUBOTA, L. T. Tendências em modificação de eletrodos amperométricos para aplicações eletroanalíticas. **Química Nova**, v. 25, p. 1012-1021, 2002.

POMOGAILO, A.; KESTELMAN, V. Principles and mechanisms of nanoparticle stabilization by polymers. In: SPRINGER (Ed.). **Metallopolymer nanocomposites**. New York, v.81, 2005. p.65-113.

POURNAGHI-AZAR, M. H.; KHERADMANDI, S.; SAADATIRAD, A. Simultaneous voltammetry of paracetamol, ascorbic acid, and codeine on a palladium-plated aluminum electrode: oxidation pathway and kinetics. **Journal of Solid State Electrochemistry**, v. 14, n. 9, p. 1689-1695, 2010.

PRESCOTT, L. F. Paracetamol: Past, Present, and Future. **American Journal of Therapeutics**, v. 7, n. 2, p. 143-148, 2000.

PROESTOS, C.; SERELI, D.; KOMAITIS, M. Determination of phenolic compounds in aromatic plants by RP-HPLC and GC-MS. **Food Chemistry**, v. 95, n. 1, p. 44-52, 2006.

QURESHI, A.; GURBUZ, Y.; NIAZI, J. H. Biosensors for cardiac biomarkers detection: A review. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 171–172, p. 62-76, 2012.

RAI, M.; YADAV, A.; GADE, A. Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. **Biotechnology Advances**, v. 27, n. 1, p. 76-83, 2009.

RAJBONGSHI, J.; DAS, D. K.; MAZUMDAR, S. Direct electrochemistry of dinuclear CuA fragment from cytochrome c oxidase of *Thermus thermophilus* at surfactant modified glassy carbon electrode. **Electrochimica Acta**, v. 55, n. 13, p. 4174-4179, 2010.

RAWTANI, D.; AGRAWAL, Y. K. Multifarious applications of halloysite nanotubes: a review. **Reviews on Advanced Material Science**, v. 30, p. 282-295, 2012.

RIBEIRO DA SILVA, L. M.; FIGUEIREDO, E. A. T.; SILVA, N. M.; VIEIRA, I. G. P.; FIGUEIREDO, R. W.; BRASIL, I. M.; GOMES, C. L. Quantification of bioactive compounds in pulps and by-products of tropical fruits from Brazil. **Food Chem**, v. 143, p. 398-404, 2014.

ROBBINS, R. J. Phenolic Acids in Foods: An Overview of Analytical Methodology. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 51, n. 10, p. 2866-2887, 2003.

SAKTHIVEL, M.; SIVAKUMAR, M.; CHEN, S.-M.; HOU, Y.-S.; VEERAMANI, V.; MADHU, R.; MIYAMOTO, N. A Facile Synthesis of Cd(OH)₂-rGO Nanocomposites for the Practical Electrochemical Detection of Acetaminophen. **Electroanalysis**, Manuscripto aceito. 2016.

SANGHAVI, B. J.; HIRSCH, G.; KARNA, S. P.; SRIVASTAVA, A. K. Potentiometric stripping analysis of methyl and ethyl parathion employing carbon nanoparticles and halloysite nanoclay modified carbon paste electrode. **Analytica Chimica Acta**, v. 735, p. 37-45, 2012.

SARAJI, M.; JAFARI, M. T.; MOSSADDEGH, M. Halloysite nanotubes-titanium dioxide as a solid-phase microextraction coating combined with negative corona discharge-ion mobility spectrometry for the determination of parathion. **Analytica Chimica Acta**, v. 926, p. 55-62, 2016.

SARKAR, A.; CHADHA, R.; BISWAS, N.; MUKHERJEE, T.; KAPOOR, S. Phase-transfer and film formation of silver nanoparticles. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 332, n. 1, p. 224-230, 2009.

SHAIRIBHA, S. M. R.; RAJADURAI, M. Anti-diabetic effect of *p*-coumaric acid on lipid peroxidation, antioxidant status and histopathological examinations in streptozotocin-induced diabetic rats. **International Journal of Integrative sciences, Innovation and Technology**, v. 3, n. 5, p. 1-11, 2014.

SHANGGUAN, X.; ZHANG, H.; ZHENG, J. Electrochemical behavior and differential pulse voltammetric determination of paracetamol at a carbon ionic liquid electrode. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 391, n. 3, p. 1049-1055, 2008.

SHARMA, P. Cinnamic acid derivatives: A new chapter of various pharmacological activities **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research** v. 3, n. 2, p. 20, 2011.

SIANGPROH, W.; DUNGCHAI, W.; RATTANARAT, P.; CHAILAPAKUL, O. Nanoparticle-based electrochemical detection in conventional and miniaturized systems and their bioanalytical applications: A review. **Analytica Chimica Acta**, v. 690, n. 1, p. 10-25, 2011.

SILVA, T. R. **Sensor eletroquímico constituído por filme orgânico iônico para a detecção de compostos fenólicos**. 2014. 57 f. Dissertação (Mestrado em Química). Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis.

SILVA, T. R.; BRONDANI, D.; ZAPP, E.; CRUZ VIEIRA, I. Electrochemical Sensor Based on Gold Nanoparticles Stabilized in Poly(Allylamine hydrochloride) for Determination of Vanillin. **Electroanalysis**, v. 27, p. 465 – 472, 2015.

SINGH, V. V.; NIGAM, A. K.; BATRA, A.; BOOPATHI, M.; SINGH, B.; VIJAYARAGHAVAN, R. Applications of Ionic Liquids in Electrochemical Sensors and Biosensors. **International Journal of Electrochemistry**, v. 2012, p. 19, 2012.

SKOOG, D. A.; WEST, D. M.; HOLLER, F. J.; CROUCH, S. R. **Fundamentos de Química Analítica**. São Paulo: Thomson Learning, 2006. 999 p.

SOURI, E.; NASAB, S. A. M.; AMANLOU, M.; TEHRANI, M. B. Development and validation of a rapid derivative spectrophotometric method for simultaneous determination of acetaminophen, ibuprofen and caffeine. **Journal of Analytical Chemistry**, v. 70, n. 3, p. 333-338, 2015.

SOUSA, C. M. d. M.; SILVA, H. R. e.; VIEIRA-JR., G. M.; AYRES, M. C. C.; COSTA, C. L. S. d.; ARAÚJO, D. S.; CAVALCANTE, L. C. D.; BARROS, E. D. S.; ARAÚJO, P. B. d. M.; BRANDÃO, M. S.; CHAVES, M. H. Fenóis totais e atividade antioxidante de cinco plantas medicinais. **Química Nova**, v. 30, p. 351-355, 2007.

SOUZA, M. d. F. B. Eletrodos quimicamente modificados aplicados à eletroanálise: uma breve abordagem. **Química Nova**, v. 20, p. 191-195, 1997.

SOVA, M. Antioxidant and Antimicrobial Activities of Cinnamic Acid Derivatives. **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 12, n. 8, p. 749-767, 2012.

SURH, Y. J. Anti-tumor promoting potential of selected spice ingredients with antioxidative and anti-inflammatory activities: a short review. **Food Chem Toxicol**, v. 40, n. 8, p. 1091-7, 2002.

ŠVORC, L.; SOCHR, J.; TOMČÍK, P.; RIEVAJ, M.; BUSTIN, D. Simultaneous determination of paracetamol and penicillin V by square-wave voltammetry at a bare boron-doped diamond electrode. **Electrochimica Acta**, v. 68, p. 227-234, 2012.

TAEI, M.; SHAVAKHI, M.; HADADZADEH, H.; MOVAHEDI, M.; RAHIMI, M.; HABIBOLLAHI, S. Simultaneous determination of epinephrine, acetaminophen, and tryptophan using Fe₂O₃(0.5)/SnO₂(0.5) nanocomposite sensor. **Journal of Applied Electrochemistry**, v. 45, n. 2, p. 185-195, 2015.

TARLEY, C. R. T.; SOTOMAYOR, M. D. P. T.; KUBOTA, L. T. Polímeros Biomiméticos em Química Analítica. Parte 2: Aplicações de MIP ("Molecularly Imprinted Polymers") no Desenvolvimento de Sensores Químicos. **Química Nova**, v. 28, n. 6, p. 1087-1101, 2005.

TEIXEIRA, J.; GASPAR, A.; GARRIDO, E. M.; GARRIDO, J.; BORGES, F. Hydroxycinnamic Acid Antioxidants: An Electrochemical Overview. **BioMed Research International**, v. 2013, p. 251754, 2013.

THEVENOT, D., R.; TOTH, K.; DURST, R.; WILSON, G., S. Electrochemical biosensors: recommended definitions and classification. **Pure and Applied Chemistry**, v. 71, n. 12, p. 2333 - 2348, 1999.

TONDO, D. W. **Síntese e estudos físico-químicos de surfactantes dipolares iônicos. Avaliando o efeito da ligação de íons em micelas zwitteriônicas.** 2011. 197 p. (Doutorado em Química). Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina.

TONDO, D. W.; LEOPOLDINO, E. C.; SOUZA, B. S.; MICKE, G. A.; COSTA, A. C. O.; FIEDLER, H. D.; BUNTON, C. A.; NOME, F. Synthesis of a New Zwitterionic Surfactant Containing an Imidazolium Ring. Evaluating the Chameleon-like Behavior of Zwitterionic Micelles. **Langmuir**, v. 26, n. 20, p. 15754-15760, 2010.

TORAL, M. I.; RIVAS, J.; SALDÍAS, M.; SOTO, C.; ORELLANA, S. SIMULTANEOUS DETERMINATION OF ACETAMINOPHEN AND TRAMADOL BY SECOND DERIVATIVE SPECTROPHOTOMETRY. **Journal of the Chilean Chemical Society**, v. 53, p. 1543-1547, 2008.

VALLVERDU-QUERALT, A.; REGUEIRO, J.; MARTINEZ-HUELAMO, M.; RINALDI ALVARENGA, J. F.; LEAL, L. N.; LAMUELA-RAVENTOS, R. M. A comprehensive study on the phenolic profile of widely used culinary herbs and spices: rosemary, thyme, oregano, cinnamon, cumin and bay. **Food Chem**, v. 154, p. 299-307, 2014.

WANG, J. Nanomaterial-based electrochemical biosensors. **Analyst**, v. 130, n. 4, p. 421-426, 2005.

_____. **Analytical electrochemistry**. 3. John Wiley & Sons, 2006. 250 p.

WEN, A.; DELAQUIS, P.; STANICH, K.; TOIVONEN, P. Antilisterial activity of selected phenolic acids. **Food Microbiology**, v. 20, n. 3, p. 305-311, 2003.

WILLIAMS, J. P.; SCRIVENS, J. H. Rapid accurate mass desorption electrospray ionisation tandem mass spectrometry of pharmaceutical samples. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, v. 19, n. 24, p. 3643-3650, 2005.

WIZIACK, N. K. L.; PATERNO, L. G.; FONSECA, F. J.; MATTOSO, L. H. C. Effect of film thickness and different electrode geometries on the performance of chemical sensors made of nanostructured conducting polymer films. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 122, n. 2, p. 484-492, 2007.

WU, S.; ZHANG, L.; CHEN, J. Paracetamol in the environment and its degradation by microorganisms. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 96, n. 4, p. 875-884, 2012.

YANG, Z.; ZHENG, X.; ZHENG, J. Non-enzymatic sensor based on a glassy carbon electrode modified with Ag nanoparticles/polyaniline/halloysite nanotube nanocomposites for hydrogen peroxide sensing. **RSC Advances**, v. 6, n. 63, p. 58329-58335, 2016.

YUAN, P.; TAN, D.; ANNABI-BERGAYA, F. Properties and applications of halloysite nanotubes: recent research advances and future prospects. **Applied Clay Science**, v. 112-113, p. 75-93, 2015.

YUAN, S.; CHEN, W.; HU, S. Fabrication of TiO₂ nanoparticles/surfactant polymer complex film on glassy carbon

electrode and its application to sensing trace dopamine. **Materials Science and Engineering: C**, v. 25, n. 4, p. 479-485, 2005.

ZANG, L.-Y.; COSMA, G.; GARDNER, H.; SHI, X.; CASTRANOVA, V.; VALLYATHAN, V. Effect of antioxidant protection by *p*-coumaric acid on low-density lipoprotein cholesterol oxidation. **American Journal of Physiology - Cell Physiology**, v. 279, n. 4, p. C954-C960, 2000.

ZAPP, E. **Sensor bioinspirado modificado com nanopartículas metálicas estabilizadas em surfactante aplicado à determinação de polifenóis**. 2012. 79 f. Dissertação (Mestrado em Química) Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.

ZAPP, E.; SOUZA, F. D.; SOUZA, B. S.; NOME, F.; NEVES, A.; VIEIRA, I. C. A bio-inspired sensor based on surfactant film and Pd nanoparticles. **Analyst**, v. 138, n. 2, p. 509-517, 2013.

ZARBIN, A. J. G. Química de (nano)materiais. **Química Nova**, v. 30, p. 1469-1479, 2007.

ZEN, J.-M.; TING, Y.-S. Simultaneous determination of caffeine and acetaminophen in drug formulations by square-wave voltammetry using a chemically modified electrode. **Analytica Chimica Acta**, v. 342, n. 2, p. 175-180, 1997.

ZHANG, S.; SHENG, Q.; ZHENG, J. Synthesis of Ag-HNTs-MnO₂ nanocomposites and their application for nonenzymatic hydrogen peroxide electrochemical sensing. **RSC Advances**, v. 5, n. 34, p. 26878-26885, 2015.

ZHANG, Y.; LIU, X.; LI, L.; GUO, Z.; XUE, Z.; LU, X. An electrochemical paracetamol sensor based on layer-by-layer covalent attachment of MWCNTs and a G4.0 PAMAM modified GCE. **Analytical Methods**, v. 8, n. 10, p. 2218-2225, 2016.

ZHAO, C.; LIU, Z. e.; XU, W.; CHEN, M.; WENG, S.; XU, L.; CAI, Q. A glassy carbon electrode based on graphene quantum dots (GQDs) for simultaneous detection of acetaminophen and ascorbic acid. **Analytical Methods**, v. 7, n. 20, p. 8877-8881, 2015.

ZIEBA, M.; HUESO, J. L.; ARRUEBO, M.; MARTINEZ, G.; SANTAMARIA, J. Gold-coated halloysite nanotubes as tunable

plasmonic platforms. **New Journal of Chemistry**, v. 38, n. 5, p. 2037-2042, 2014.

ZIJLSTRA, P.; ORRIT, M. Single metal nanoparticles: optical detection, spectroscopy and applications. **Reports on Progress in Physics**, v. 74, n. 10, p. 106401, 2011.

ZIYATDINOVA, G.; AYTUGANOVA, I.; NIZAMOVA, A.; BUDNIKOV, H. Differential Pulse Voltammetric Assay of Coffee Antioxidant Capacity with MWNT-Modified Electrode. **Food Analytical Methods**, v. 6, n. 6, p. 1629-1638, 2013.