

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

ANDRÉ VICTOR BASSANI

SÍNTESE VERDE DE NANOPARTÍCULAS DE PRATA E OURO UTILIZANDO  
EXTRATO DE *Monteverdia ilicifolia* E MODIFICAÇÃO DE ELETRODOS A BASE DE  
CARBONO PARA DETECÇÃO DE CLORIDRATO DE TRAZODONA E SUCCINATO  
DE DESVENLAFAXINA

PONTA GROSSA

2025

ANDRÉ VICTOR BASSANI

SÍNTESE VERDE DE NANOPARTÍCULAS DE PRATA E OURO UTILIZANDO  
EXTRATO DE *Monteverdia ilicifolia* E MODIFICAÇÃO DE ELETRODOS A BASE DE  
CARBONO PARA DETECÇÃO DE CLORIDRATO DE TRAZODONA E SUCCINATO  
DE DESVENLAFAXINA

Dissertação apresentada para a obtenção do título de Mestre  
em Química ao Programa de Pós-Graduação em Química da  
Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Christiana Andrade Pessoa

Coorientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Cássia Gonçalves Magalhães

PONTA GROSSA

2025

B317 Bassani, André Victor  
Síntese verde de nanopartículas de prata e ouro utilizando extrato de *Monteverdia ilicifolia* e modificação de eletrodos a base de carbono para detecção de cloridrato de trazodona e succinato de desvenlafaxina / André Victor Bassani. Ponta Grossa, 2025.  
122 f.

Dissertação (Mestrado em Química - Área de Concentração: Química),  
Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientadora: Profa. Dra. Christiana Andrade Pessôa.

Coorientadora: Profa. Dra. Cássia Gonçalves Magalhães.

1. Pasta de carbono. 2. Carbono cerâmico. 3. Nanopartículas metálicas. 4. Síntese verde. 5. Eletroquímica. I. Pessôa, Christiana Andrade. II. Magalhães, Cássia Gonçalves. III. Universidade Estadual de Ponta Grossa. Química. IV.T.

CDD: 540

## TERMO DE APROVAÇÃO

ANDRÉ VICTOR BASSANI

### **“SÍNTESE VERDE DE NANOPARTÍCULAS METÁLICAS UTILIZANDO EXTRATO DE *Monteverdia ilicifolia* E MODIFICAÇÃO DE ELETRODOS A BASE DE CARBONO PARA DETECÇÃO DE ANTIDEPRESSIVOS”**

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Estadual de Ponta Grossa, pela seguinte banca examinadora.

Documento assinado digitalmente  
 CHRISTIANA ANDRADE PESSOA  
Data: 11/03/2025 20:26:54-0300  
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Orientador      Prof.<sup>a</sup> Dra. Christiana Andrade Pessoa  
UEPG/PR

Documento assinado digitalmente  
 JAREM RAUL GARCIA  
Data: 11/03/2025 16:48:07-0300  
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Prof. Dr. Jarem Raul Garcia  
UEPG/PR

Documento assinado digitalmente  
 MARCIO FERNANDO BERGAMINI  
Data: 11/03/2025 11:40:00-0300  
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Prof. Dr. Márcio Fernando Bergamini  
UFPR/PR

Ponta Grossa, 07 de março de 2025

## AGRADECIMENTOS

Ao Pai Celestial, minha eterna gratidão pela sabedoria e força durante esta jornada. Na fé encontrei direção e na perseverança, superação. Que a busca pelo conhecimento continue a guiar meus passos.

À minha família, meu alicerce inabalável. À minha mãe, Sara, que com amor e sacrifício me mostrou que a determinação supera qualquer obstáculo. Que me apoiou em todas as decisões que tomei e permaneceu ao meu lado. Sou profundamente grato por cada palavra de incentivo e demonstração de amor. À minha avó, que já não está entre nós, mas cuja memória permanece viva e seus ensinamentos em meu coração.

À minha namorada, Bruna, minha fonte constante de apoio e inspiração. Nos momentos de exaustão, de dúvida e desânimo, foi o seu amor e encorajamento que me deram forças para continuar. Sua presença ao meu lado, com sua paciência e dedicação, me mostrou que sempre há um motivo para seguir em frente. Hoje, ao dividir não apenas os dias de luta, mas também os de conquista ao seu lado, tenho a certeza de que somos mais fortes juntos. Obrigado por ser minha companheira, minha motivação e, acima de tudo, o meu amor.

À minha orientadora, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Christiana Andrade Pessoa, e à minha coorientadora, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Cássia Gonçalves Magalhães, foi uma honra ter trabalhado com duas mulheres tão fortes e inspiradoras. A orientação de vocês foi fundamental para minhas conquistas e superação dos desafios. Sou eternamente grato pela confiança e sabedoria compartilhada. Agradeço também à Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Karen Wohnrath por toda a atenção e apoio no laboratório, sendo essencial para este trabalho.

Aos meus amigos, Felipe Deliberaes, Elton Kazmierczak e Matheus José Prestes, agradeço o apoio, cafés e boas conversas que sempre foram essenciais nesta jornada. Às minhas alunas de iniciação científica, Thaylla Cruz e Kizelli Barboza, sou grato pelo trabalho conjunto e dedicação, que foram fundamentais para o sucesso do projeto. A troca de conhecimento com todos foi valiosa e enriquecedora.

Agradeço ao Complexo de Laboratórios Multiusuários da UEPG (C-LABMU) pela realização das análises que possibilitaram a existência deste trabalho e a CAPES pelo fomento.

Por fim, agradeço a todos aqueles que de alguma forma contribuíram para este trabalho durante estes dois anos. Muito obrigado!

“Prontos para desarmar as armadilhas da estrada  
Gota a gota de suor serão recompensadas.”  
(Pense HC)

## RESUMO

Neste trabalho, foram desenvolvidos quatro eletrodos modificados: dois de pasta de carbono (CPE) e dois de carbono cerâmico (CCE), cada um funcionalizado com nanopartículas de ouro (AuNPs) ou de prata (AgNPs), obtidas por síntese assistida por ultrassom utilizando extrato etanólico bruto das folhas de *Monteverdia ilicifolia* (MI) como agente redutor e estabilizante. A espectroscopia UV-Vis confirmou a formação das nanopartículas, com bandas em 520 nm para as AuNPs-MI e 410 nm para as AgNPs-MI. A microscopia eletrônica de transmissão revelou diâmetros médios de  $10,62 \pm 2,1$  nm para as AuNPs-MI e  $12,28 \pm 3,7$  nm para as AgNPs-MI. Os testes com os radicais ABTS $\bullet^+$  e DPPH $\bullet$  indicaram atividade antioxidante significativa do extrato de MI, com  $CI_{50}$  de 12,86 e 28,58  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , respectivamente. As nanopartículas sintetizadas apresentaram atividade inferior, indicando o consumo de compostos fenólicos durante a síntese. As caracterizações eletroquímicas por voltametria cíclica e espectroscopia de impedância eletroquímica, utilizando a sonda  $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-/4-}$ , demonstraram que os nanomateriais conferiram maior corrente de pico e menor resistência à transferência de carga aos eletrodos. Os eletrodos foram inicialmente aplicados à detecção do cloridrato de trazodona (TRZ), que apresentou dois processos de oxidação em 0,85 e 1,12 V em pH 7. A desvenlafaxina (DVX) também foi oxidada, com um único processo em 0,59 V em pH 10, sendo ambos os sistemas dependentes do pH. Utilizando voltametria de pulso diferencial (DPV), foram obtidas curvas analíticas para TRZ com os seguintes resultados: CCE/AuNPs-MI (faixa linear de 10,1–48,0  $\mu\text{mol L}^{-1}$ , LD de 5,9  $\mu\text{mol L}^{-1}$  e LQ de 19,8  $\mu\text{mol L}^{-1}$ ), CCE/AgNPs-MI (7,8–50,0  $\mu\text{mol L}^{-1}$ , LD de 3,82  $\mu\text{mol L}^{-1}$  e LQ de 12,7  $\mu\text{mol L}^{-1}$ ), CPE/AuNPs-MI (45,0–78,0  $\mu\text{mol L}^{-1}$ , LD de 5,07  $\mu\text{mol L}^{-1}$  e LQ de 16,9  $\mu\text{mol L}^{-1}$ ) e CPE/AgNPs-MI (23,0–55,0  $\mu\text{mol L}^{-1}$ , LD de 4,09  $\mu\text{mol L}^{-1}$  e LQ de 13,6  $\mu\text{mol L}^{-1}$ ). Para DVX, os resultados foram: CCE/AuNPs-MI (150–600  $\mu\text{mol L}^{-1}$ , LD de 34,0  $\mu\text{mol L}^{-1}$  e LQ de 113  $\mu\text{mol L}^{-1}$ ), CCE/AgNPs-MI (100–600  $\mu\text{mol L}^{-1}$ , LD de 17,0  $\mu\text{mol L}^{-1}$  e LQ de 56,0  $\mu\text{mol L}^{-1}$ ), CPE/AuNPs-MI (50–600  $\mu\text{mol L}^{-1}$ , LD de 8,14  $\mu\text{mol L}^{-1}$  e LQ de 27,0  $\mu\text{mol L}^{-1}$ ) e CPE/AgNPs-MI (50–500  $\mu\text{mol L}^{-1}$ , LD de 8,91  $\mu\text{mol L}^{-1}$  e LQ de 30,0  $\mu\text{mol L}^{-1}$ ). Os eletrodos também foram aplicados na análise de amostras farmacêuticas, apresentando, para TRZ, valores de precisão e recuperação de 88,06 e 103,76% (CCE/AuNPs-MI), 96,75 e 99,67% (CCE/AgNPs-MI), 96,81 e 103,94% (CPE/AuNPs-MI) e 94,06 e 106,21% (CPE/AgNPs-MI). Para DVX, os valores foram de 98,99 e 100,79% (CCE/AuNPs-MI), 99,98 e 94,82% (CCE/AgNPs-MI), 99,55 e 97,60% (CPE/AuNPs-MI) e 99,94 e 97,06% (CPE/AgNPs-MI).

**Palavras-chave:** eletrodo de pasta de carbono; eletrodo de carbono cerâmico; nanopartículas de ouro; nanopartículas de prata; síntese verde; voltametria de pulso diferencial; cloridrato de trazodona; succinato de desvenlafaxina.

## ABSTRACT

In this work, four modified electrodes were developed: two carbon paste electrodes (CPE) and two ceramic carbon electrodes (CCE), each functionalized with gold (AuNPs) or silver nanoparticles (AgNPs), synthesized via ultrasound-assisted methods using crude ethanolic extract from *Monteverdia ilicifolia* (MI) leaves as both reducing and stabilizing agent. UV-Vis spectroscopy confirmed nanoparticle formation with characteristic bands at 520 nm for AuNPs-MI and 410 nm for AgNPs-MI. Transmission electron microscopy revealed average diameters of  $10.62 \pm 2.1$  nm for AuNPs-MI and  $12.28 \pm 3.7$  nm for AgNPs-MI. Antioxidant activity assays using ABTS $\bullet^+$  and DPPH $\bullet$  radicals showed significant activity for the MI extract, with IC<sub>50</sub> values of 12.86 and 28.58  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , respectively. The nanoparticles exhibited lower antioxidant activity, indicating the consumption of phenolic compounds during synthesis. Electrochemical characterization using cyclic voltammetry and electrochemical impedance spectroscopy with the Fe(CN) $_6^{3-/4-}$  redox probe demonstrated that the nanomaterials enhanced peak currents and reduced charge transfer resistance. The electrodes were first applied to the detection of trazodone hydrochloride (TRZ), which showed two oxidation processes at 0.85 and 1.12 V in pH 7. Desvenlafaxine (DVX) also exhibited oxidation, with a single process at 0.59 V in pH 10, both systems being pH-dependent. Using differential pulse voltammetry (DPV), analytical curves were constructed for TRZ with the following results: CCE/AuNPs-MI (linear range: 10.1–48.0  $\mu\text{mol L}^{-1}$ , LOD: 5.9  $\mu\text{mol L}^{-1}$ , LOQ: 19.8  $\mu\text{mol L}^{-1}$ ), CCE/AgNPs-MI (7.8–50.0  $\mu\text{mol L}^{-1}$ , LOD: 3.82  $\mu\text{mol L}^{-1}$ , LOQ: 12.7  $\mu\text{mol L}^{-1}$ ), CPE/AuNPs-MI (45.0–78.0  $\mu\text{mol L}^{-1}$ , LOD: 5.07  $\mu\text{mol L}^{-1}$ , LOQ: 16.9  $\mu\text{mol L}^{-1}$ ), and CPE/AgNPs-MI (23.0–55.0  $\mu\text{mol L}^{-1}$ , LOD: 4.09  $\mu\text{mol L}^{-1}$ , LOQ: 13.6  $\mu\text{mol L}^{-1}$ ). For DVX, the results were: CCE/AuNPs-MI (150–600  $\mu\text{mol L}^{-1}$ , LOD: 34.0  $\mu\text{mol L}^{-1}$ , LOQ: 113  $\mu\text{mol L}^{-1}$ ), CCE/AgNPs-MI (100–600  $\mu\text{mol L}^{-1}$ , LOD: 17.0  $\mu\text{mol L}^{-1}$ , LOQ: 56.0  $\mu\text{mol L}^{-1}$ ), CPE/AuNPs-MI (50–600  $\mu\text{mol L}^{-1}$ , LOD: 8.14  $\mu\text{mol L}^{-1}$ , LOQ: 27.0  $\mu\text{mol L}^{-1}$ ), and CPE/AgNPs-MI (50–500  $\mu\text{mol L}^{-1}$ , LOD: 8.91  $\mu\text{mol L}^{-1}$ , LOQ: 30.0  $\mu\text{mol L}^{-1}$ ). The electrodes were also applied to the analysis of pharmaceutical samples, showing for TRZ precision and recovery values of 88.06 and 103.76% (CCE/AuNPs-MI), 96.75 and 99.67% (CCE/AgNPs-MI), 96.81 and 103.94% (CPE/AuNPs-MI), and 94.06 and 106.21% (CPE/AgNPs-MI). For DVX, the results were 98.99 and 100.79% (CCE/AuNPs-MI), 99.98 and 94.82% (CCE/AgNPs-MI), 99.55 and 97.60% (CPE/AuNPs-MI), and 99.94 and 97.06% (CPE/AgNPs-MI).

**Keywords:** carbon paste electrode; carbon-ceramic electrode; gold nanoparticles; silver nanoparticles; green synthesis; differential pulse voltammetry; trazodone hydrochloride; desvenlafaxine succinate.

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1 – Hidrólise e condensação em catálise ácida .....                                                                                                                                                                                                                                                       | 19 |
| Figura 2 – Hidrólise e condensação em catálise básica.....                                                                                                                                                                                                                                                       | 20 |
| Figura 3 – Métodos de obtenção de nanopartículas metálicas .....                                                                                                                                                                                                                                                 | 23 |
| Figura 4 – Efeito de ressonância plasmônica de superfície.....                                                                                                                                                                                                                                                   | 26 |
| Figura 5 – Estruturas gerais de compostos polifenólicos, como a (a) flavona, (b) flavanol, (c) isoflavona, (d) chalcona e (e) flavanona.....                                                                                                                                                                     | 31 |
| Figura 6 – Estrutura química do cloridrato de trazodona .....                                                                                                                                                                                                                                                    | 34 |
| Figura 7 – Cloridrato de venlafaxina (a) e seu metabólito, succinato de desvenlafaxina monohidratato (b) .....                                                                                                                                                                                                   | 35 |
| Figura 8 – Estruturas de alguns compostos antioxidantes presentes na <i>Monteverdia ilicifolia</i> .....                                                                                                                                                                                                         | 45 |
| Figura 9 – AuNPs e AgNPs sintetizadas após 45 minutos.....                                                                                                                                                                                                                                                       | 46 |
| Figura 10 – Digrama de espécies do ácido tetracloroáurico.....                                                                                                                                                                                                                                                   | 47 |
| Figura 11 – Digrama de espécies do nitrato de prata .....                                                                                                                                                                                                                                                        | 48 |
| Figura 12 – Espectros na região do UV-Vis para as AuNPs-MI (a) e AgNPs-MI (b).....                                                                                                                                                                                                                               | 51 |
| Figura 13 – Gráficos de Tauc para AuNPs-MI (a) e AgNPs-MI (b).....                                                                                                                                                                                                                                               | 52 |
| Figura 14 – Estabilidade das MNPs sintetizadas em função do potencial $\zeta$ e o número de dias .....                                                                                                                                                                                                           | 53 |
| Figura 15 – Imagens de microscopia eletrônica de varredura das (a) AuNPs-MI e (b) AgNPs-MI .....                                                                                                                                                                                                                 | 54 |
| Figura 16 – Imagens de microscopia eletrônica de transmissão e histograma das AuNPs-MI .....                                                                                                                                                                                                                     | 55 |
| Figura 17 – Imagens de microscopia eletrônica de transmissão e histograma das AgNPs-MI .....                                                                                                                                                                                                                     | 56 |
| Figura 18 – Espectros de infravermelho do extrato de MI e das MNPs sintetizadas .....                                                                                                                                                                                                                            | 57 |
| Figura 19 – Voltamogramas obtidos para o CCE com diferentes volumes de (a) AgNPs-MI e (b) AuNPs-MI em $K_4Fe(CN)_6/K_3Fe(CN)_6$ 5 mmol L <sup>-1</sup> preparado em tampão PBS pH 6,5, com velocidade de varredura de 50 mV s <sup>-1</sup> e suas respectivas relações entre volume adicionado e corrente ..... | 63 |
| Figura 20 – Voltamogramas cíclicos das diferentes composições dos CCE em $K_4Fe(CN)_6/K_3Fe(CN)_6$ 5 mmol L <sup>-1</sup> preparado em tampão PBS pH 6,5, com velocidade de varredura de 50 mV s <sup>-1</sup> .....                                                                                             | 65 |
| Figura 21 – Espectros de impedância eletroquímica obtidos para todos os CCE em $K_4Fe(CN)_6/K_3Fe(CN)_6$ 5 mmol L <sup>-1</sup> preparado em tampão PBS pH 6,5, variando a frequência em 10 kHz para 10 MHz.....                                                                                                 | 66 |
| Figura 22 – Estudos de voltametria cíclica em diferentes velocidades de varredura (a, d, g) e correlações $I_p$ vs. $v$ e $I_p$ vs. $v^{1/2}$ para o (b, c) CCE, (e, f) CCE/AuNPs-MI e (h, i) CCE/AgNPs-MI em $K_3Fe(CN)_6$ 5 mmol L <sup>-1</sup> preparado em tampão PBS pH 6,5 .....                          | 68 |
| Figura 23 – Duplos logaritmos do (a) CCE, (b) CCE/AgNPs-MI e (c) CCE/AuNPs-MI.....                                                                                                                                                                                                                               | 69 |
| Figura 24 – Relação entre separação de potenciais de pico ( $\Delta E_p$ ) em função da velocidade de varredura para o (a) CCE, (b) CCE/AuNPs-MI e (c) CCE/AgNPs-MI.....                                                                                                                                         | 71 |
| Figura 25 – Estudo de estabilidade do (a) CCE, (b) CCE/AuNPs-MI e (c) CCE/AgNPs-MI em $K_4Fe(CN)_6/K_3Fe(CN)_6$ 5 mmol L <sup>-1</sup> preparado em tampão PBS pH 6,5, com velocidade de varredura de 100 mV s <sup>-1</sup> .....                                                                               | 73 |
| Figura 26 – Voltamogramas cíclicos obtidos para o CPE com diferentes volumes de solução dos extratos modificados com (a) AgNPs-MI e (b) AuNPs-MI em $K_4Fe(CN)_6/K_3Fe(CN)_6$ 5 mmol L <sup>-1</sup> preparado em tampão PBS pH 6,5, com velocidade de varredura de 50 mV s <sup>-1</sup> .....                  | 74 |
| Figura 27 – Voltamogramas cíclicos comparativos de todos os CPE construídos em $K_4Fe(CN)_6/K_3Fe(CN)_6$ 5 mmol L <sup>-1</sup> preparado em tampão PBS pH 6,5, com velocidade de varredura de 50 mV s <sup>-1</sup> .....                                                                                       | 77 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figura 28 – Espectros de impedância eletroquímica obtidos para todos os CPE em $K_4Fe(CN)_6/K_3Fe(CN)_6$ 5 mmol L <sup>-1</sup> preparado em tampão PBS pH 6,5, variando a frequência em 10 kHz para 10 MHz.....                                                                                                        | 78  |
| Figura 29 – Estudos em diferentes velocidades de varredura (a, d, g) e relações $I_p$ vs. $v$ e $I_p$ vs. $v^{1/2}$ do (b, c) CPE, (e, f) CPE/AuNPs-MI e (h, i) CPE/AgNPs-MI em $K_3Fe(CN)_6$ 5 mmol L <sup>-1</sup> preparado em tampão PBS pH 6,5 .....                                                               | 79  |
| Figura 30 – Duplo logaritmo para o (a) CPE, (b) CPE/AgNPs-MI e (c) CPE/AuNPs-MI .....                                                                                                                                                                                                                                   | 80  |
| Figura 31 – Voltamogramas cíclicos para os estudos de estabilidade do (a) CPE, (b) CPE/AuNPs-MI e (c) CPE/AgNPs-MI construídos em $K_4Fe(CN)_6/K_3Fe(CN)_6$ 5 mmol L <sup>-1</sup> preparado em tampão PBS pH 6,5, com velocidade de varredura de 100 mV s <sup>-1</sup> .....                                          | 82  |
| Figura 32 – Voltamogramas cíclicos da TRZ em diferentes pHs para (a) CCE, (b) CCE/AuNPs-MI e (c) CCE/AgNPs-MI e suas respectivas relações entre $E_{pa}$ em função do pH .....                                                                                                                                          | 83  |
| Figura 33 – Voltamogramas cíclicos da TRZ em diferentes pHs para (a) CPE, (b) CPE/AuNPs-MI e (c) CPE/AgNPs-MI e suas respectivas relações entre $E_{pa}$ em função do pH.....                                                                                                                                           | 84  |
| Figura 34 – Processos oxidativos visualizados no primeiro pico da TRZ e seus produtos .....                                                                                                                                                                                                                             | 85  |
| Figura 35 – Processos oxidativos visualizados no segundo pico da TRZ e seus produtos .....                                                                                                                                                                                                                              | 86  |
| Figura 36 – Voltamogramas de pulso diferencial em diferentes concentrações de TRZ utilizando os (a) CCE, (b) CCE/AuNPs-MI e (c) CCE/AgNPs-MI construídos e suas respectivas curvas analíticas (amplitude de pulso = 5 mV, tempo de pulso = 50 ms, $E_{step}$ = 5 mV, , vel. de varredura = 10 mV s <sup>-1</sup> )..... | 88  |
| Figura 37 – Voltamogramas de pulso diferencial em diferentes concentrações de TRZ utilizando os (a) CPE, (b) CPE/AuNPs-MI e (c) CPE/AgNPs-MI construídos e suas respectivas curvas analíticas (amplitude de pulso = 5 mV, tempo de pulso = 50 ms, $E_{step}$ = 5 mV, vel. de varredura = 10 mV s <sup>-1</sup> ).....   | 89  |
| Figura 38 – Detecção de amostra real por técnica de adição padrão de duas amostras para (a) CCE/AuNPs-MI e (b) CCE/AgNPs-MI .....                                                                                                                                                                                       | 93  |
| Figura 39 – Detecção de amostra real por técnica de adição padrão de duas amostras para (a) CCE/AuNPs-MI e (b) CCE/AgNPs-MI .....                                                                                                                                                                                       | 94  |
| Figura 40 – Voltamogramas cíclicos do (a) CCE, (b) CCE/AuNPs-MI e (c) CCE/AgNPs-MI em DVX 1 mmol L <sup>-1</sup> e suas respectivas relações lineares com o pH.....                                                                                                                                                     | 96  |
| Figura 41 – Voltamogramas cíclicos do (a) CPE, (b) CPE/AuNPs-MI e (c) CPE/AgNPs-MI em DVX 1 mmol L <sup>-1</sup> e suas respectivas relações lineares com o pH.....                                                                                                                                                     | 97  |
| Figura 42 – Oxidação da DVX em meio ácido .....                                                                                                                                                                                                                                                                         | 98  |
| Figura 43 – Oxidação da DVX em meio básico .....                                                                                                                                                                                                                                                                        | 99  |
| Figura 44 – Possíveis produtos da oxidação da DVX .....                                                                                                                                                                                                                                                                 | 99  |
| Figura 45 – Voltamogramas de pulso diferencial obtidos para o (a) CCE, (b) CCE/AuNPs-MI e (c) CCE/AgNPs-MI e suas respectivas curvas analíticas .....                                                                                                                                                                   | 100 |
| Figura 46 – Voltamogramas de pulso diferencial obtidos para o (a) CPE, (b) CPE/AuNPs-MI e (c) CPE/AgNPs-MI e suas respectivas curvas analíticas.....                                                                                                                                                                    | 101 |
| Figura 47 – Detecção de amostra real por técnica de adição padrão de duas amostras para (a) CCE/AuNPs-MI e (b) CCE/AgNPs-MI .....                                                                                                                                                                                       | 104 |
| Figura 48 – Detecção de amostra real por técnica de adição padrão de duas amostras para (a) CPE/AuNPs-MI e (b) CPE/AgNPs-MI .....                                                                                                                                                                                       | 105 |

## LISTA DE TABELAS

|                                                                                                                                                                                      |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 1 - Valores das variáveis utilizados na otimização da síntese de AgNPs-MI e AuNPs-MI a partir do planejamento fatorial.....                                                   | 38  |
| Tabela 2 - Ensaios de otimização da síntese de AuNPs .....                                                                                                                           | 49  |
| Tabela 3 - Ensaios de otimização da síntese de AgNPs .....                                                                                                                           | 50  |
| Tabela 4 - Números de ondas observados no espectro FTIR .....                                                                                                                        | 58  |
| Tabela 5 - Conteúdo de compostos fenólicos totais e flavonoides totais das nanopartículas de ouro e prata e do extrato de <i>M. ilicifolia</i> .....                                 | 59  |
| Tabela 6 - Atividade antioxidante das nanopartículas e do extrato MI pelos métodos de inibição de DPPH•, ABTS e poder redutor (FRAP) .....                                           | 61  |
| Tabela 7 - Valores de potenciais e correntes no CCE obtidos em diferentes volumes de AgNPs-MI .....                                                                                  | 64  |
| Tabela 8 - Valores de potenciais e correntes no CCE obtidos em diferentes volumes de AuNPs-MI .....                                                                                  | 64  |
| Tabela 9 - Resultados de Rct obtidos do EIS para os CCE construídos.....                                                                                                             | 67  |
| Tabela 10 - Equações obtidas pelos estudos de velocidade de varredura para todos os CCEs                                                                                             | 69  |
| Tabela 11 - Valores de área eletroativas do CCE e dos CCE modificados .....                                                                                                          | 70  |
| Tabela 12 - Valores de constante heterogênea de transferência de elétrons para todos os CCE .....                                                                                    | 72  |
| Tabela 13 - Valores médios de potencial e corrente dos CCE construídos referentes ao pico anódico .....                                                                              | 73  |
| Tabela 14 - Valores de potenciais e correntes no CPE obtidos em diferentes volumes de AgNPs-MI .....                                                                                 | 75  |
| Tabela 15 - Valores de potenciais e correntes no CPE obtidos em diferentes volumes de AuNPs-MI .....                                                                                 | 76  |
| Tabela 16 - Resultados da EIS obtidos para os CPE construídos.....                                                                                                                   | 78  |
| Tabela 17 - Equações obtidas pelos estudos de velocidade de varredura para todos os CPEs                                                                                             | 80  |
| Tabela 18 - Valores das áreas eletroativas e das constantes heterogêneas de transferência de elétrons e os respectivos coeficientes de correlação do CPE e dos CPE modificados ..... | 81  |
| Tabela 19 - Valores médios de potencial e corrente dos CPE construídos .....                                                                                                         | 82  |
| Tabela 20 - Relação $E_{pa}$ vs pH de todos os eletrodos construídos para o TRZ .....                                                                                                | 86  |
| Tabela 21 - Parâmetros obtidos dos eletrodos construídos para o TRZ .....                                                                                                            | 90  |
| Tabela 22 - Comparação dos valores de LD para a detecção de trazodona com diferentes eletrodos de trabalho.....                                                                      | 92  |
| Tabela 23 - Resultados analíticos obtidos de amostras de TRZ para os eletrodos modificados .....                                                                                     | 95  |
| Tabela 24 - Relação $E_{pa}$ vs pH de todos os eletrodos construídos para a DVX.....                                                                                                 | 98  |
| Tabela 25 - Parâmetros obtidos dos eletrodos construídos para a DVX .....                                                                                                            | 102 |
| Tabela 26 - Comparação dos valores de LD para a detecção de desvenlafaxina com diferentes eletrodos de trabalho.....                                                                 | 103 |
| Tabela 27 - Resultados analíticos obtidos de amostras de DVX para os eletrodos modificados .....                                                                                     | 106 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA – Ácido ascórbico

ABTS – 2,2''-azinobis ácido 3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico

AG – Ácido gálico

AgNPs – Nanopartículas de prata

AuNPs – Nanopartículas de ouro

BDD – Diamante dopado com boro

BR – Britton–Robinson

CCE – Eletrodo de carbono cerâmico

CI – Concentração inibitória

CME – Eletrodos quimicamente modificados

CPE – Eletrodo de pasta de carbono

CV – Voltametria cíclica

$\Delta E_p$  – Variação de potencial

DLS – Espalhamento dinâmico da luz

DPPH – 2,2-difenil-1-picrilhidrazil

DPV – Voltametria de pulso diferencial

DVX – Succinato de desvenlafaxina

EIS – Espectroscopia de impedância eletroquímica

$E_{pa}$  – Potencial de oxidação

$E_{pc}$  – Potencial de redução

ET – Transferência de elétrons

FE-SEM – Microscopia eletrônica de varredura de emissão de campo

FRAP – Poder antioxidante de redução de ferro

FTIR – Espectroscopia infravermelho por transformada de Fourier

GABA – Ácido gama-aminobutírico

GCE – Eletrodo de carbono vítreo

HPLC – Cromatografia líquida de alta pressão

$I_p$  – Corrente de pico

$I_{pa}$  – Corrente de pico anódico

$I_{pc}$  – Corrente de pico catódico

$k^0$  – Constante heterogênea de transferência de elétrons

LC-MS – Cromatografia líquida acoplada a espectroscopia de massas

LD – Limite de detecção

LQ – Limite de quantificação

MI – Extrato etanólico de *Monteverdia ilicifolia*

MNPs – Nanopartículas metálicas

MPDS – 3-mercaptopropil-metildimetoxissilano

MTMOS – Metiltrimetoxissilano

MWCNTs – Nanotubos de carbono de paredes múltiplas

NiNPs – Nanopartículas de Níquel

NPs – Nanopartículas

ORAC – Capacidade de absorção de radicais de oxigênio

PBS – Tampão fosfato salino

PDI – Índice de polidispersividade

Potencial-  $\zeta$  – Potencial zeta

PVC – Policloreto de vinila

QER – Quercetina

$R_{ct}$  – Resistência a transferência de carga

rGO – Óxido de grafeno reduzido

SNRI – Inibidores de recaptação de serotonina e norepinefrina)

SPR – Ressonância plasmônica de superfície

ta-C:N – Filme fino de carbono amorfo tetraédrico incorporado com nitrogênio

TEM – Microscopia eletrônica de transmissão

TF – Fenólicos totais

THA – Transferência de átomos de hidrogênio

TPC – Compostos fenólicos totais

TRZ – Cloridrato de trazodona

UV-Vis – Espectroscopia de absorção molecular na região do ultravioleta-visível

## SUMÁRIO

|          |                                                                                                                                         |            |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>1</b> | <b>DELIMITAÇÃO DO PROBLEMA E JUSTIFICATIVA.....</b>                                                                                     | <b>14</b>  |
| <b>2</b> | <b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>                                                                                                       | <b>16</b>  |
| 2.1      | ELETRODOS DE PASTA DE CARBONO.....                                                                                                      | 16         |
| 2.2      | ELETRODOS DE CARBONO CERÂMICO.....                                                                                                      | 18         |
| 2.3      | ELETRODOS MODIFICADOS COM NANOPARTÍCULAS METÁLICAS.....                                                                                 | 22         |
| 2.4      | SÍNTESE VERDE DE NANOPARTÍCULAS METÁLICAS .....                                                                                         | 29         |
| 2.5      | <i>Monteverdia ilicifolia</i> .....                                                                                                     | 32         |
| 2.6      | CLORIDRATO DE TRAZODONA .....                                                                                                           | 33         |
| 2.7      | SUCCINATO DE DESVENLAFAXINA.....                                                                                                        | 34         |
| <b>3</b> | <b>OBJETIVOS .....</b>                                                                                                                  | <b>36</b>  |
| 3.1      | OBJETIVO GERAL.....                                                                                                                     | 36         |
| 3.2      | OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....                                                                                                             | 36         |
| <b>4</b> | <b>MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>                                                                                                         | <b>37</b>  |
| 4.1      | REAGENTES E SOLUÇÕES.....                                                                                                               | 37         |
| 4.2      | PREPARO DO EXTRATO ETANÓLICO BRUTO DE <i>Monteverdia ilicifolia</i> .....                                                               | 37         |
| 4.3      | SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS DE PRATA E DE OURO UTILIZANDO EXTRATO ETANÓLICO BRUTO DE <i>Monteverdia ilicifolia</i> ..... | 38         |
| 4.4      | ENSAIOS DE ATIVIDADE ANTIOXIDANTE.....                                                                                                  | 39         |
| 4.4.1    | Determinação do conteúdo de compostos fenólicos totais .....                                                                            | 39         |
| 4.4.2    | Determinação do conteúdo de flavonoides totais.....                                                                                     | 39         |
| 4.4.3    | Atividade de captura do radical DPPH•.....                                                                                              | 40         |
| 4.4.4    | Atividade de captura do radical ABTS•+.....                                                                                             | 40         |
| 4.4.5    | Avaliação do Poder Redutor de íons férrico .....                                                                                        | 41         |
| 4.4.6    | Análise estatística.....                                                                                                                | 41         |
| 4.5      | PREPARAÇÃO DE ELETRODOS DE CARBONO CERÂMICO NÃO MODIFICADOS (CCE) E MODIFICADOS (CCE/AgNPs-MI, CCE/AuNPs-MI e CCE/MI).....              | 42         |
| 4.6      | PREPARAÇÃO DE ELETRODOS DE PASTA DE CARBONO NÃO MODIFICADOS (CPE) E MODIFICADOS (CPE/AgNPs-MI, CPE/AuNPs-MI e CPE/MI).....              | 42         |
| 4.7      | CARACTERIZAÇÃO DOS ELETRODOS DE CARBONO CERÂMICO E DE PASTA DE CARBONO NÃO MODIFICADOS E MODIFICADOS.....                               | 42         |
| 4.8      | DETECÇÃO ELETROQUÍMICA DO MEDICAMENTO CLORIDRATO DE TRAZODONA E SUCCINATO DE DESVENLAFAXINA E CONSTRUÇÃO DE CURVAS ANALÍTICAS .....     | 43         |
| <b>5</b> | <b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>                                                                                                     | <b>45</b>  |
| 5.1      | SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DAS MNPs .....                                                                                                 | 45         |
| 5.2      | ENSAIOS ANTIOXIDANTES.....                                                                                                              | 58         |
| 5.3      | CARACTERIZAÇÃO DOS ELETRODOS MODIFICADOS .....                                                                                          | 62         |
| 5.3.1    | Caracterização dos Eletrodos de Carbono Cerâmico (CCE).....                                                                             | 62         |
| 5.3.2    | Caracterização dos Eletrodos de Pasta de Carbono (CPE) .....                                                                            | 73         |
| 5.4      | DETERMINAÇÃO DO CLORIDRATO DE TRAZODONA (TRZ) .....                                                                                     | 82         |
| 5.4.1    | Influência do pH no comportamento voltamétrico .....                                                                                    | 82         |
| 5.4.2    | Obtenção de curvas analíticas .....                                                                                                     | 87         |
| 5.4.3    | Determinação de TRZ em amostras comerciais com os eletrodos modificados.....                                                            | 93         |
| 5.5      | DETERMINAÇÃO DO SUCCINATO DE DESVENLAFAXINA (DVX) .....                                                                                 | 95         |
| 5.5.1    | Influência do pH no comportamento voltamétrico .....                                                                                    | 95         |
| 5.5.2    | Obtenção de curvas analíticas .....                                                                                                     | 99         |
| 5.5.3    | Determinação de DVX em amostras comerciais com os eletrodos modificados.....                                                            | 104        |
| <b>6</b> | <b>CONCLUSÕES .....</b>                                                                                                                 | <b>107</b> |

|                          |            |
|--------------------------|------------|
| <b>REFERÊNCIAS .....</b> | <b>109</b> |
|--------------------------|------------|

## 1 DELIMITAÇÃO DO PROBLEMA E JUSTIFICATIVA

O cloridrato de trazodona e o succinato de desvenlafaxina são medicamentos amplamente utilizados no tratamento da depressão e de transtornos de ansiedade (Lieberman e Massey, 2009; Yi et al., 2018). O desenvolvimento de metodologias analíticas para sua determinação em amostras farmacêuticas e biológicas é essencial não somente para garantir o controle de qualidade durante a fabricação, mas também para monitorar sua eficácia terapêutica e segurança. A quantificação precisa desses compostos em fluidos biológicos, como sangue e urina, permite verificar a absorção adequada das doses administradas, evitando efeitos adversos associados ao uso excessivo ou subdosagem. Além disso, considerando o impacto ambiental decorrente do descarte inadequado de fármacos ou de sua excreção em águas residuais, a identificação e quantificação dessas substâncias em matrizes ambientais tornam-se igualmente relevantes. Dessa forma, técnicas analíticas robustas são indispensáveis tanto para o controle de qualidade industrial quanto para a vigilância sanitária e ambiental.

As técnicas de análise eletroquímica surgiram como uma opção para substituir os métodos espectroscópicos e cromatográficos frequentemente utilizados na determinação destes medicamentos em diferentes amostras (Mecoloni et al., 2008; Patel et al., 2008; Pawar et al., 2012; Pawar e Dhaneshwar, 2012). Isto ocorre porque elas possibilitam análises mais rápidas, têm alta sensibilidade e seletividade, possuem um custo consideravelmente menor e permitem a redução do tamanho do sistema de detecção (Hussain e Keçili, 2020; Wang et al., 2022). Os métodos eletroanalíticos se tornam ainda mais interessantes ao se utilizar eletrodos quimicamente modificados (Chemically Modified Electrodes, CME), já que a modificação dos eletrodos pode melhorar sua seletividade, sensibilidade e estabilidade.

Uma das alternativas para a modificação de eletrodos, consiste nas nanopartículas metálicas (Metallic Nanoparticles, MNPs) as quais são excelentes materiais devido a suas propriedades elétricas diferenciadas. Estas nanopartículas, se obtidas a partir de uma síntese verde, podem ser capazes de baratear o processo e diminuir os impactos ambientais causados na sua produção e na modificação dos eletrodos. Para isso, o uso de extratos vegetais, como o extrato etanólico das folhas de *Monteverdia ilicifolia* se torna promissor, pois esta planta apresenta compostos antioxidantes, como polifenóis, que atuam como agentes redutores e estabilizantes na formação de MNPs (de Paula et al., 2023).

Os eletrodos de pasta de carbono (Carbon Paste Electrodes, CPE) modificados com nanopartículas metálicas são muito utilizados na criação de CMEs devido à sua estabilidade,

baixa corrente de fundo, preço acessível e capacidade de incorporar diferentes materiais (Soni; Kudur Jayaprakash, 2023). Já os eletrodos de carbono cerâmico (Ceramic Carbon Electrodes, CCE) se apresentam como uma alternativa barata e confiável, pois apresentam elevada estabilidade e reprodutibilidade (Mondolo et al., 2013), que aliada às nanopartículas metálicas, têm grande potencial de estudo e aplicação. Logo, estes eletrodos são poderosas ferramentas para detectar o cloridrato de trazodona em procedimentos clínicos e controle de qualidade medicamentosa.

Assim, este estudo consiste na construção de CPE e CCE modificados com nanopartículas de ouro (AuNPs) e prata (AgNPs) estabilizadas com o extrato etanólico bruto das folhas de *Monteverdia ilicifolia*. Estudos eletroquímicos utilizando diferentes técnicas, tais como a voltametria cíclica, espectroscopia de impedância eletroquímica e voltametria de pulso diferencial foram realizados nestes eletrodos, e seu potencial uso para o cloridrato de trazodona e succinato de desvenlafaxina foi investigado.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 ELETRODOS DE PASTA DE CARBONO

Em 1958, o pesquisador R.N. Adams, ao tentar preparar um eletrodo gotejante de pasta de carbono, contendo 1 grama de grafite e 7 mL de bromofórmio, desenvolveu os chamados eletrodos de pasta de carbono (CPE) (Adams, 1958). Ele foi construído para ser utilizado em potenciais mais positivos do que o mercúrio metálico poderia alcançar, visto que o mesmo apresenta oxidação em potenciais mais elevados. No entanto, a alta resistência elétrica causada pelo componente líquido orgânico (aglutinante) usado na preparação impediu a aplicação desse eletrodo gotejante de carbono (Crespilho; Olímpia; Rezende, 2004).

Olson e Adams (1960) aumentaram o teor de grafite e criaram uma pasta que foi usada com sucesso para determinar o comportamento voltamétrico de vários analitos em região anódica e catódica. A fim de se melhorar seu desempenho, outros estudos foram realizados sobre como a composição da pasta de carbono afeta a utilização de vários hidrocarbonetos líquidos e vários tipos de pó de grafite espectroscópico (Olson; Adams, 1960).

O CPE consiste principalmente em uma mistura de pó de grafite com um aglutinante não condutor, compactado em um tubo de vidro, plástico ou Teflon®. Os CPE podem ser preparados a partir de uma variedade de diferentes formas de carbono. Os mais comuns são fulereno, grafeno, grafite, nanotubos de carbono de parede única ou múltipla (Sterin et al., 2024; Švancara et al., 2009; Vytrás; Švancara; Metelka, 2009). A pasta de carbono oferece uma matriz adequada para incorporar modificadores orgânicos, metálicos ou inorgânicos, que são usados em uma ampla gama de aplicações. A composição da pasta tem impacto significativo na reatividade do eletrodo, pois o aumento do aglutinante resulta em uma redução na taxa de transferência de elétrons (Vytrás; Švancara; Metelka, 2009).

Os aglutinantes mais comuns são Nujol® (óleo mineral), óleo de rícino, óleo de parafina, querosene e graxa de silicone. O papel do aglutinante é fixar a pasta ao eletrodo e preencher os espaços entre as partículas de carbono. Um aglutinante deve ser insolúvel na solução ao ser medido, ter baixa pressão de vapor para garantir estabilidade mecânica e longa vida útil, além de ter inatividade eletroquímica na faixa de potencial de interesse para aplicações voltamétricas e amperométricas (Vytrás; Švancara; Metelka, 2009).

CPEs são excelentes bases para a construção de CME. Isso se deve à capacidade da pasta funcionar como uma matriz capaz de incorporar uma variedade de modificadores (Uslu; Ozkan, 2007). Uma das principais vantagens do uso da pasta na fabricação de eletrodos é a

versatilidade na modificação, considerando a ampla gama de modificadores disponíveis (Švancara et al., 2009). Há três metodologias principais para modificação química da pasta de carbono para eletrodos. A primeira forma de incorporação mecânica envolve a incorporação do modificador, sendo particularmente útil para compostos sólidos durante a preparação da pasta. Para compostos lipofílicos, a segunda é a dissolução do modificador no líquido aglutinante. A impregnação do material de carbono é a terceira abordagem. Neste método, o carbono é disperso em uma solução contendo o modificador, o solvente é evaporado e, em seguida, o material resultante é misturado com o aglutinante apropriado (Švancara et al., 2009; Vytřas; Švancara; Metelka, 2009). Essa variedade de técnicas mostra a flexibilidade na modificação da pasta de carbono, ao permitir a obtenção de eletrodos com uma variedade de características e usos, como na aplicação de nanopartículas metálicas para a sua modificação.

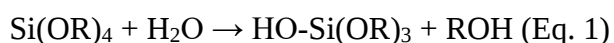
Os CPEs modificados destacam-se como ferramentas versáteis na eletroanalítica, especialmente quando funcionalizados com nanopartículas metálicas (MNPs). Essa modificação confere vantagens significativas, como aumento da sensibilidade e seletividade na detecção de analitos orgânicos e inorgânicos (Guzsvány et al., 2018; Zhao et al., 2021). As MNPs (ex.: ouro, prata, platina, etc.) ampliam a área superficial ativa do eletrodo e aumentam a condutividade, melhorando a eficiência da transferência eletrônica e permitindo a identificação de espécies em baixas concentrações (Malekzad et al., 2017). Além disso, podem possuir a capacidade de interagir seletivamente com moléculas-alvo — por meio de efeitos catalíticos ou de adsorção específica — torna os CPEs modificados ideais para aplicações em amostras complexas, como a detecção de contaminantes ambientais ou biomarcadores em fluidos biológicos (Azriouil et al., 2023; Selim et al., 2023). A integração de MNPs também contribui para a estabilidade eletroquímica do sistema, garantindo reprodutibilidade em análises de longo prazo (Mollarasouli et al., 2021).

Lima e colaboradores (2018) desenvolveram um CPE modificado com nanopartículas de ouro estabilizadas em porfirana para a detecção do agente antitumoral 5-fluorouracil, onde o CPE modificado apresentou excelentes limite de detecção de  $0,66 \mu\text{mol L}^{-1}$  e limite de quantificação de  $2,22 \mu\text{mol L}^{-1}$ . Lopes e colaboradores (2021) desenvolveram um CPE modificado com nanopartículas de ouro sintetizadas a partir do polissacarídeo da goma de abacaxi, onde detectaram o cloridrato de prometazina, com limite de detecção de  $0,76 \mu\text{mol L}^{-1}$  e limite de quantificação de  $2,53 \mu\text{mol L}^{-1}$ . Ambos os eletrodos apresentaram relativa estabilidade, com resultados que se aproximam dos visualizados na literatura para as demais técnicas utilizadas para os analitos propostos.

## 2.2 ELETRODOS DE CARBONO CERÂMICO

Tsionsky et al. (1994) usaram a técnica sol-gel pela primeira vez para construir os CCE, que de forma geral, são construídos a partir da dispersão de materiais de carbono sobre a matriz de silício, nióbio, titânio etc., obtida pelo processo sol-gel. A adição de carbono aumenta a condutividade do eletrodo e sua superfície ativa, aumentando a sensibilidade. Este método permite a obtenção de praticamente qualquer geometria de eletrodo imaginável, e sua superfície pode ser facilmente alterada por polimento.

A síntese sol-gel é descrita em três etapas. A etapa de hidrólise ocorre quando o grupo hidroxila da água se liga diretamente ao semi-metal, formando um alcóxido metálico o qual funciona como precursor molecular. A hidrólise dos grupos alcóxidos ocorre nesta primeira etapa por meio de um mecanismo de substituição nucleofílica bimolecular (SN2) no átomo de silício (Camargo, 2005). O semimetal é apenas parcialmente hidrolisado, dependendo da quantidade de água e de catalisador presente. Apenas um grupo do alcóxido metálico de silício foi hidrolisado na reação ilustrada na equação 1 (R = hidrogênio ou outro grupo substituinte. ROH = álcool) (Brinker; Scherer, 1990).

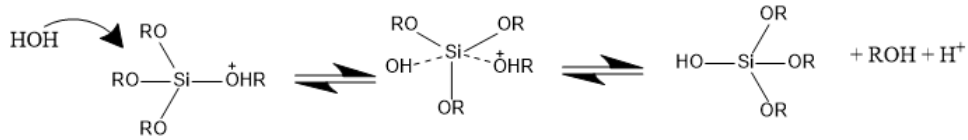
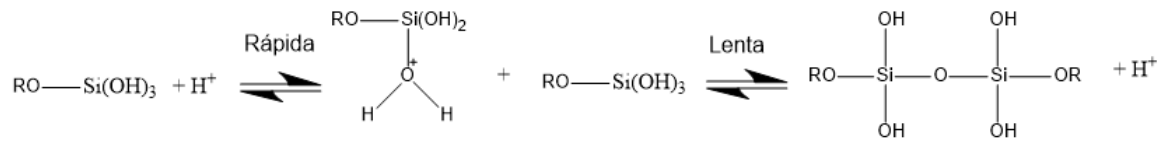


A formação de moléculas parcialmente hidrolisadas é o ponto inicial das outras duas reações de condensação. Nessa fase, a condensação e a polimerização ocorrem simultaneamente, resultando na formação da ligação M-O-M (onde M = Si), causadas por meio da desidratação ou dealcoolização (Ciórcero, 2019; Lima; Bertran, 1998).

A transição sol-gel é bastante complexa porque a estrutura do material é formada por reações de hidrólise e condensação, que ocorrem sucessivamente e/ou simultaneamente. A presença de um catalisador é essencial para a gelificação, pois os alcóxidos de silício têm baixa polaridade da ligação Si-O. Como as taxas de hidrólise e condensação são muito sensíveis ao meio, essa característica é importante. Ao se modificar a natureza e a concentração do catalisador usado, logo se torna possível controlar essas reações com precisão (Camargo, 2005).

As etapas de hidrólise e condensação em catálise ácida são mostradas na Figura 1. Uma espécie intermediária penta-coordenada é formada neste processo após a protonação do grupo alcóxido e o ataque nucleofílico da água. A formação de ligações siloxano (Si-O-Si) é facilitada pela carga positiva do alcóxido protonado em sua forma mais reduzida. Como resultado, os géis produzidos pela catálise ácida são compostos por cadeias poliméricas lineares entrelaçadas (Ciórcero, 2019).

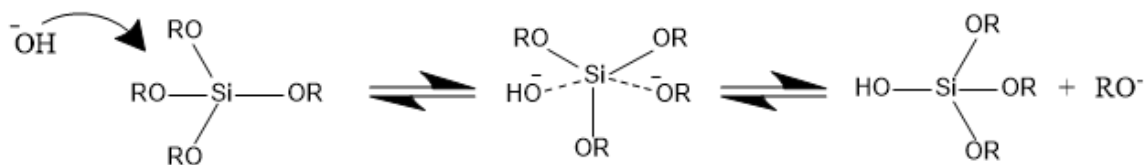
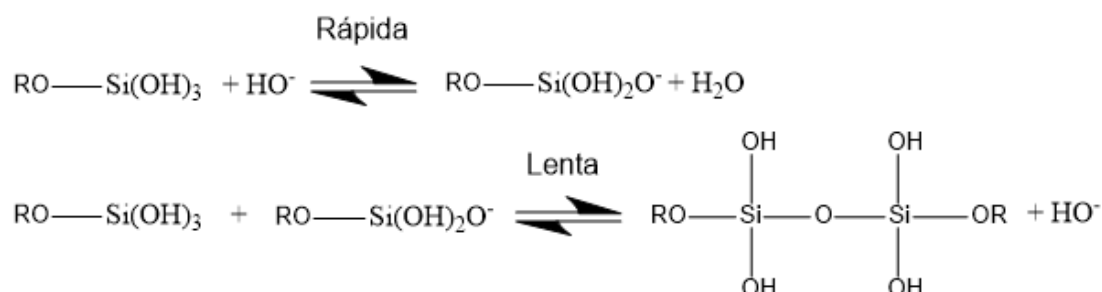
Figura 1 - Hidrólise e condensação em catálise ácida

**Hidrólise:****Condensação:**

Fonte: adaptado de Ciórcero (2019)

A hidrólise ocorre mais rapidamente em condições básicas do que em meio ácido, devido ao ataque nucleofílico do íon hidróxido. Esse ataque ao átomo de silício cria um intermediário pentacoordenado carregado negativamente. A espécie intermediária libera um ânion alcóxido e cria espécies  $\equiv\text{Si}-\text{OH}$ . Por outro lado, a condensação ocorre predominantemente entre oligômeros altamente ramificados, resultando na formação de géis particulados onde, após a adição de material carbonáceo e processo de secagem, é produzido um compósito poroso e quebradiço (Figura 2) (Camargo, 2005; Ciórcero, 2019).

Figura 2 - Hidrólise e condensação em catálise básica

**Hidrólise:****Condensação:**

Fonte: adaptado de Ciórcero (2019)

As características mecânicas e térmicas do esqueleto de sílica combinam-se com a alta condutividade elétrica do material de carbono, resultando no aprisionamento eficiente de partículas de grafite na matriz polimérica, enquanto preservam a porosidade característica (Mondolo et al., 2013). Nesse contexto, a escolha do método de síntese desempenha um papel crucial na estrutura final do material. A catálise básica favorece a formação de uma rede de sílica mais porosa, ideal para aumentar a área eletroativa e facilitar a difusão de íons, aspectos essenciais para o desempenho eletroquímico. Entretanto, essa maior porosidade pode comprometer a estabilidade mecânica do eletrodo, tornando-o quebradiço e limitando sua durabilidade em aplicações práticas. Por outro lado, a catálise ácida tende a produzir estruturas menos porosas, porém mais robustas, garantindo integridade física em detrimento de uma menor eficiência na interação com espécies eletroativas. Assim, o desafio reside em equilibrar a porosidade obtida pela catálise básica com estratégias de reforço estrutural, ou modificar os eletrodos obtidos com a catálise ácida com, por exemplo, a incorporação de materiais eletroativos para viabilizar eletrodos estáveis e altamente eficientes.

O tipo de precursor orgânico usado é, sem dúvida, um dos elementos mais importantes que impactam as características dos materiais obtidos pelo método sol-gel. A utilização de

precursores com características hidrofóbicas ou hidrofílicas pode ser uma opção para estas sínteses. Um exemplo disso é o metiltrimetoxisilano (MTMOS), um composto hidrofóbico, que permite que apenas uma pequena quantidade de partículas de carbono presentes na superfície do eletrodo entre em contato com o eletrólito, fazendo com que reduza a corrente de fundo e aumente a sensibilidade da superfície condutora do dispositivo (Ciórcero, 2019; Mondolo et al., 2013)

Estes eletrodos podem ser usados para aplicações eletroanalíticas e eletrocatalíticas, pois apresentam superfícies renováveis, com bulk modificável, alta estabilidade e facilidade de preparação. Burnat e colaboradores (2022) utilizaram CCE construído utilizando MTMOS em meio ácido (HCl 37%) modificado com negro de fumo para a detecção do ácido siríngico de amostras de vinho, onde o eletrodo apresentou excelente resposta eletroquímica, com valores de limite de detecção (LD) de  $0,15 \mu\text{mol L}^{-1}$  e quantificação (LQ) de  $0,45 \mu\text{mol L}^{-1}$ . Ferrag, Noroozifar e Kerman (2020) construíram CCE a partir do 3-mercaptopropil-metildimetoxisilano (MPDS) e catálise ácida modificado com nanopartículas de ouro sintetizadas via eletroquímica para a detecção simultânea de ácido úrico, xantina e cafeína, com potenciais de pico ( $E_p$ ) de 0,3, 0,7 e 1,0 V em amostras de urina e soro humano, que apresentou LD para xantina de  $63 \text{ nmol L}^{-1}$ , para o ácido úrico de  $50 \text{ nmol L}^{-1}$  e para a cafeína de  $354 \text{ nmol L}^{-1}$ , além de valores de LQ de 209, 167 e  $1179 \text{ nmol L}^{-1}$  para a xantina, o ácido úrico e a cafeína, respectivamente, mostrando a alta capacidade deste eletrodo em detectar baixas concentrações deste analitos.

Em contraste com o CPE, o CCE destaca-se por sua estrutura robusta e versatilidade avançada, oferecendo vantagens superiores em termos de estabilidade mecânica e desempenho eletroquímico. Enquanto o CPE depende de aglutinantes que podem comprometer a resistência elétrica e a durabilidade, o CCE é construído por meio do método sol-gel, que cria uma matriz cerâmica porosa e altamente estável, capaz de aprisionar partículas de carbono de forma eficiente. Essa matriz não apenas integra condutividade elétrica elevada (devido à dispersão homogênea de materiais carbonáceos), mas também permite superfícies renováveis por polimento, garantindo reprodutibilidade e vida útil prolongada. Além disso, a síntese sol-gel possibilita controle preciso da porosidade (via catálise ácida ou básica), o que reflete em sua sensibilidade analítica. Embora o processo sol-gel exija maior rigor técnico na preparação, o CCE é uma opção superior em cenários que demandam principalmente desempenho reprodutível, consolidando-o como uma evolução significativa em relação aos eletrodos de pasta tradicionais.

### 2.3 ELETRODOS MODIFICADOS COM NANOPARTÍCULAS METÁLICAS

As nanopartículas (NPs) são partículas com tamanho entre 1 e 100 nanômetros e são usadas em uma variedade de campos, incluindo física, biologia molecular, medicina e ciência dos materiais (Jamkhande et al., 2019). Pesquisas modernas buscam desenvolver uma ampla gama de nanomateriais, particularmente os baseados em metais (como nanopartículas metálicas e de óxidos metálicos), alótropos de carbono (como grafeno, fulerenos e nanotubos de carbono), biomoléculas e estruturas orgânicas (como lipossomos, dendrímeros e micelas), além de nanocompósitos, que de forma sinérgica buscam melhorar suas propriedades (Cho, Kim e Park, 2020).

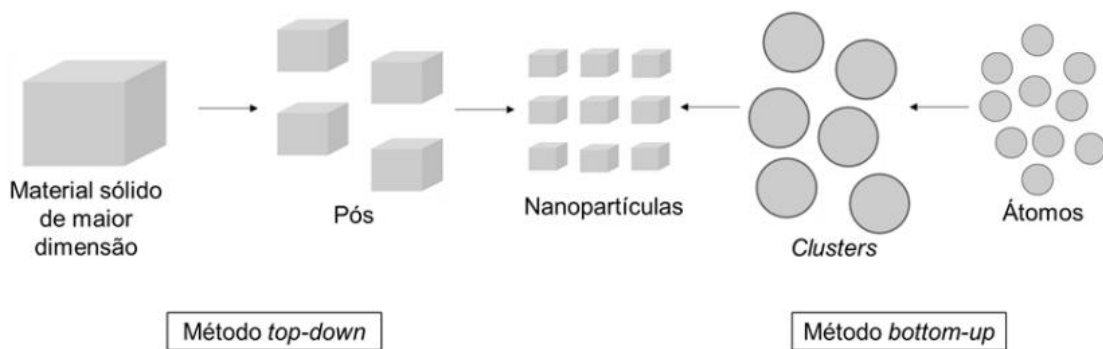
Devido às suas propriedades químicas e físicas distintas, como por exemplo, a sua morfologia e área superficial elevada, as nanopartículas metálicas (MNPs) têm despertado grande interesse (Arora; Thangavelu; Karanikolos, 2020; Jamkhande et al., 2019). Em campos como catálise, biossensores, cosméticos, eletrônicos e administração de medicamentos, as MNPs são aplicáveis, devido às suas propriedades elétricas, ópticas e catalíticas diferenciadas. Além disso, possuem forte potencial de agir como agentes antimicrobianos, o que justifica seus usos e estudos em dispositivos médicos, tratamento de águas residuais, embalagens de alimentos, têxteis sintéticos e na área odontológica (Dykman; Khlebtsov, 2012; Khan; Saeed; Khan, 2019; Khandel et al., 2018; Mansoor et al., 2022; Nikam; Prasad; Kulkarni, 2018; Rodríguez-Lorenzo et al., 2012; Shinde et al., 2023; Vijayaram et al., 2023).

Os nanomateriais compostos por metais podem ser bimetálicos ou monometálicos. As NPs monometálicas são usadas para uma variedade de fins, como catálise, e têm propriedades físicas e químicas distintas. Eles são feitos de um único tipo de metal. As NPs bimetálicas são compostas por uma mistura de dois metais diferentes e, portanto, têm morfologias e estruturas distintas. Como resultado da sinergia entre os metais, suas propriedades únicas ópticas, eletrônicas e magnéticas, bem como suas propriedades catalíticas superiores, têm atraído a atenção nos últimos anos (Arora; Thangavelu; Karanikolos, 2020).

Os métodos de preparação de nanopartículas metálicas são classificados em *top-down* e *bottom-up* (Figura 3). A principal distinção entre eles é o tipo de material de partida que é usado (Jamkhande et al., 2019; Khan, Saeed e Khan, 2019). O método *top-down* transforma materiais sólidos maiores, como microestruturas, em nanopartículas por meio de processos físicos, mecânicos ou químicos. Como as propriedades físicas e químicas desses nanomateriais dependem diretamente de sua estrutura superficial, esse processo pode causar imperfeições na superfície das MNPs. Por outro lado, o método *bottom-up* utilizado neste trabalho usa

moléculas ou átomos que reagem por meio de processos químicos até formar nanopartículas. Para a síntese de MNPs, este método é normalmente preferido, pois produz átomos de valência zero que são inicialmente produzidos por meio do fornecimento de elétrons para um precursor metálico, como sal ou complexo (Jamkhande et al., 2019).

Figura 3 - Métodos de obtenção de nanopartículas metálicas



Fonte: Adaptado de Hadadi (2020)

As MNPs surgem quando esses átomos reduzem e se aglomeram e formam os chamados clusters (Mittal; Chisti; Banerjee, 2013). Para haver a redução dos precursores, a utilização de agentes redutores se faz necessária. Esses agentes redutores incluem sais e compostos inorgânicos (tais como gás hidrogênio, hidrazina, citrato de sódio e borohidreto de sódio), compostos orgânicos (ácido fórmico, ácido ascórbico e compostos fenólicos) e biomoléculas (por exemplo, mono e polissacarídeos e extratos vegetais) que irão fornecer elétrons ao precursor, para que a formação das MNPs ocorra (Duan; Wang; Li, 2015; Feldheim; Foss, 2002; Huang et al., 2007; Khan; Saeed; Khan, 2019; Mittal; Chisti; Banerjee, 2013; Moosavy et al., 2023).

Devido à sua instabilidade termodinâmica e à sua alta área superficial, as nanopartículas tendem a se aglomerar, produzindo partículas maiores e mais estáveis. Essa aglomeração pode levar à perda das propriedades distintas das nanopartículas, o que é indesejável na nanotecnologia (Kraynov et al., 2011). Como resultado, para superar as forças atrativas e preservar as propriedades das nanopartículas, são necessárias estratégias de estabilização em dispersão.

Tradicionalmente, existem três métodos para a estabilização de nanopartículas, sendo:

- Estabilização eletrostática, que se baseia nas forças de repulsão eletrostática que as partículas experimentam quando são envolvidas por duplas camadas elétricas (Kraynov et al., 2011). A superfície das partículas adsorvem os íons em meio à dispersão aquosa, criando uma camada carregada que é contrabalançada por íons de carga oposta.

- Estabilização Estérica, alcançada pela adsorção ou ligação de macromoléculas, como polímeros ou biopolímeros de alto peso molecular, à superfície das nanopartículas. Esse método pode ser usado em ambientes orgânicos e aquosos. A estabilidade das partículas é fornecida pela repulsão estérica presente entre as camadas poliméricas que as rodeiam. A densidade eletrônica dos átomos do polímero é transferida para os orbitais vazios dos átomos metálicos que constituem a partícula, o que frequentemente resulta na interação entre a camada polimérica e a nanopartícula sintetizada (Kraynov et al., 2011).
- Estabilização Eletroestérica: Esse mecanismo de estabilização combina efeitos eletrostáticos e estéricos, ocorrendo, por exemplo, quando as partículas carregadas são envoltas por uma camada de polímero neutro ou, mais frequentemente, quando polieletrólitos estabilizam as partículas (Kraynov et al., 2011).

Dentre os principais elementos estabilizantes usados na produção de nanopartículas metálicas incluem-se polímeros (polivinilpirrolidona, poliacetato de vinila, polietilenglicol, polipropilenoglicol e ácido poliacrílico), hidrocarbonetos de cadeia longa modificados (oleilamina, ácido oleico, dodecanotiol, octadecilamina, docecilamina e trioctilfosfina), biomoléculas (peptídeos, proteínas e polissacarídeos), compostos de química supramolecular (tais como calixarenos, dendrímeros e éteres-coroa), moléculas pequenas (como glicose, oxalato, citrato, etileno glicol, formaldeído, dimetilformamida e ácido ascórbico) e, mais recentemente, líquidos iônicos (Ameh et al., 2023; Lima et al., 2018).

As nanopartículas de prata (AgNPs), compostas por agregados de átomos de prata, têm diferentes diâmetros e diferem das propriedades da prata metálica. Apresentam várias aplicações nas indústrias farmacêutica, médica e dentística. Elas podem ser incorporadas em aplicações antimicrobianas, materiais biossensores, combinações de fibras, materiais supercondutores criogênicos, cosméticos e componentes eletrônicos (Guzman; Dille; Godet, 2012; Maneerung; Tokura; Rujiravanit, 2008; Morones et al., 2005; Sharma; Yngard; Lin, 2009).

As propriedades ópticas das AgNPs permitem uma ampla gama de aplicações, desde sensores biomoleculares até fotocatalisadores (Varghese Alex et al., 2020). A alta reatividade do íon prata ( $\text{Ag}^+$ ) está diretamente associada à sua configuração eletrônica única ( $[\text{Kr}] 4d^{10} 5s^1$ ), que favorece a perda do elétron solitário do orbital 5s, resultando no íon  $\text{Ag}^+$  com configuração eletrônica estável ( $[\text{Kr}] 4d^{10}$ ). Essa característica é amplificada nas AgNPs, estruturalmente compostas por prata metálica em estado zero-valente ( $\text{Ag}^0$ ), que atua como reservatório dinâmico para a liberação controlada de íons  $\text{Ag}^+$  (Bonafos et al., 2020). A eficiência desse processo está intimamente ligada à elevada relação superfície-volume das

nanopartículas: quanto menor o tamanho das partículas, maior a área superficial exposta, acelerando a oxidação superficial e, conseqüentemente, a taxa de liberação de íons (Cunningham et al., 2021; Zhang et al., 2011). Esse mecanismo é crítico para aplicações antimicrobianas e catalíticas, onde a biodisponibilidade de  $\text{Ag}^+$  determina a eficácia do material (Lok et al., 2007).

As propriedades físico-químicas distintas das nanopartículas de ouro (AuNPs) têm despertado grande interesse em vários campos de pesquisa, como química, bioquímica, medicina e aplicações industriais (Ashraf; Amna; Sheikh, 2020; Bueno Barbezán et al., 2024; Harish et al., 2018; Nukaly; Ansari, 2023; Zhang; Mou; Jiang, 2020). A elevada área de superfície, a alta estabilidade térmica e química, a alta dispersão e a biocompatibilidade são algumas de suas características mais notáveis (Harish et al., 2018).

O controle da síntese de MNPs permite a obtenção de várias formas para estes materiais, como de formatos esféricos, triangulares, prismas, octaédricos, icosaédricos, decaédricos e tetraédricos (Ashraf; Amna; Sheikh, 2020). Outra característica das AuNPs é a presença de coloração, que vai do violeta ao vermelho, devido aos diferentes tamanhos da partícula (Ashraf, Amna e Sheikh, 2020).

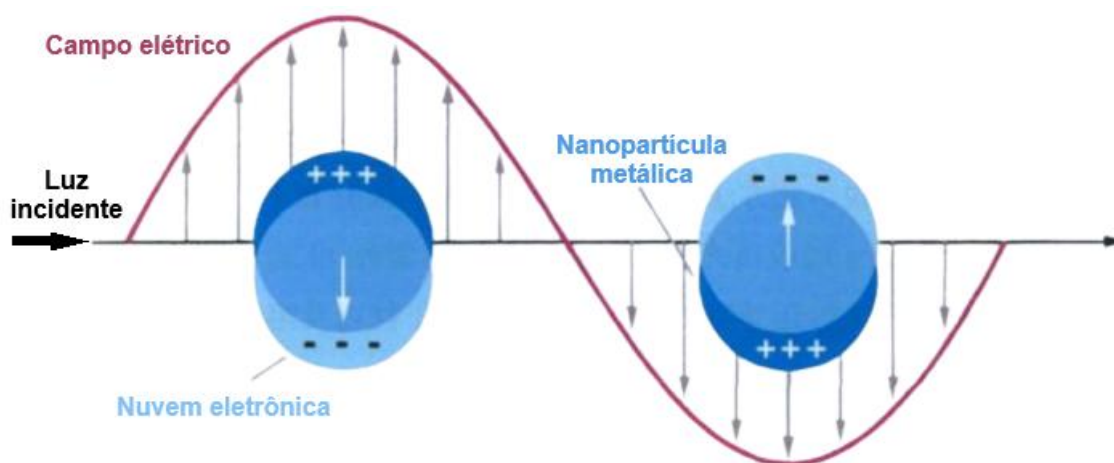
As AuNPs têm potencial para uma variedade de usos, incluindo:

- Agentes terapêuticos: em campos como vetorização de fármacos (Ashraf; Amna; Sheikh, 2020);
- Condutores eletrônicos: com uso em dispositivos ópticos, eletroquímicos e nanoeletrônicos (Ferrag; Noroozifar; Kerman, 2020; Martins, G. et al., 2023);
- Fotovoltaicos orgânicos: com uso em células solares (Dos et al., 2022; Zheng et al., 2022);
- Catalisadores: com foco em acelerar processos químicos em várias operações industriais e ambientais (Ishida et al., 2020);
- Agentes antibacterianos e antifúngicos: com uso em revestimentos, plásticos, têxteis e nanofibras para fornecer características antimicrobianas (Rahimi et al., 2019; Zhan et al., 2022);
- Biomarcadores: com uso no diagnóstico de doenças cardíacas, câncer e infecções (Khan et al., 2020; Lin et al., 2013; Pu et al., 2018).

Ao se expor uma dispersão de AgNPs e AuNPs à radiação, o campo eletromagnético incidente faz com que os elétrons livres na banda de condução do metal se desloquem de suas posições de equilíbrio. Isso leva à separação de cargas ou polarização em toda a superfície das partículas. Portanto, o dipolo criado oscilará com o componente elétrico da radiação, gerando

o fenômeno chamado de ressonância de plasmon de superfície (Surface Plasmon Resonance, SPR) (Pavel et al., 2012; Pu et al., 2018; Wu et al., 2021) (Figura 4). As cores das MNPs surgem justamente devido a este fenômeno, pois os elétrons oscilam a uma frequência que absorve luz visível (Ashraf; Amna; Sheikh, 2020; Wu et al., 2021). É comum observar uma cor vermelha nas nanopartículas coloidais de ouro esféricas devido às propriedades da ressonância plasmônica de superfície. Essas bandas geralmente estão na faixa de 520 nm, que é a região do visível. À medida que as partículas aumentam de tamanho, o comprimento de onda associado à banda de absorção plasmônica de superfície se desloca para comprimentos de onda relacionados a região do vermelho. Quando isso ocorre, a luz vermelha é absorvida e a luz azul é refletida, tornando as dispersões com cores que variam do azul ao roxo (Ashraf; Amna; Sheikh, 2020; Wu et al., 2021). Para as AgNPs não é diferente, onde também apresenta uma única banda em cerca de 400-420 nm (Kaur; Kaur; Sharma, 2021; Plaeyao et al., 2023; Yu; Yin; Liu, 2012; Zhang et al., 2016). Para AgNPs com tamanho inferior a 10 nm, a banda plasmônica é pouco visível. Isso é resultado das mudanças de fase que ocorrem devido ao grande número de colisões entre os elétrons que oscilam na superfície da partícula (Amendola; Bakr; Stellacci, 2010). Por outro lado, é observado um alargamento da banda de plasmon para suspensões de AgNPs e AuNPs com mais de 100 nm. Isso pode ser atribuído à contribuição das oscilações de ordens superiores para o fenômeno de SPR. Quando as partículas se agregam, geralmente observa-se um alargamento da banda plasmônica e conseqüentemente um deslocamento para valores de comprimento de onda maiores causados pelo aumento de densidade, o que gera pequenas variações de cores para as AgNPs e AuNPs (Amendola; Bakr; Stellacci, 2010; Lee et al., 2008).

Figura 4 - Efeito de ressonância plasmônica de superfície



Fonte: Adaptado de Liang et al. (2012)

Existem várias técnicas pelas quais as informações sobre o tamanho das nanopartículas pode ser obtido. A microscopia eletrônica de transmissão (Transmission Electron Microscopy, TEM), de varredura (Scanning Electron Microscopy, SEM) e o espalhamento dinâmico da luz (Dynamic Light Scattering, DLS) são as principais delas. É importante salientar que para cada técnica utilizada, verifica-se uma mudança significativa no tamanho das partículas. No trabalho de Zhang et al. (2019) observa-se que nanopartículas metálicas de ouro apresentam tamanhos maiores no DLS (cerca de 128 nm) em comparação ao visualizado na TEM (variando de 12 nm até 80 nm). Esta diferença ocorre porque o DLS mostra os raios hidrodinâmicos das partículas, que são maiores quando estão em solução, afetados por substâncias como estabilizantes que se movem com as nanopartículas (Filippov et al., 2023).

O valor de potencial zeta (Potencial  $\zeta$ ) também é observado para as AgNPs e AuNPs, definida pela carga da superfície dessas nanopartículas em uma solução. As cargas mais negativas ou positivas afetam a repulsão desses materiais, o que evita a formação de aglomerados. A formação de nanopartículas relativamente estáveis está ligada a um valor negativo com magnitude alta. Suspensões de nanopartículas com valores superiores a 30 mV em módulo são consideradas estáveis (Ding; Jiang; Liu, 2018; Montes; Villaseñor; Ríos, 2019).

Por possuir elevada área superficial e condutividade elétrica, a utilização destas MNPs como modificadores de eletrodos se torna um tópico de interesse, visto que estes materiais podem aumentar significativamente a sensibilidade do sensor eletroquímico. Além disso, por possuírem propriedades catalíticas, a utilização das AgNPs e AuNPs pode causar diminuição dos valores de sobrepotencial, tornando seu uso atrativo e diminuindo o custo energético para a detecção de um analito. Eletrodos modificados com AgNPs e AuNPs já foram reportados para a detecção de, por exemplo, um imunossensor nanoestruturado que incorpora AuNPs com um eletrodo de grafite-Teflon, que atingiu um limite de detecção de  $0,84 \text{ ng mL}^{-1}$  para progesterona, com uma recuperação de  $101 \pm 6\%$  em amostras de leite fortificadas (Pingarron et al., 2007). Também é reportado a construção de um eletrodo de carbono vítreo para detecção de metais pesados modificado com AgNPs, nanotubos de carbono de paredes múltiplas e Nafion, que obteve limites de detecção de  $0,216 \text{ ppb}$  para  $\text{Pb}^{2+}$  e  $0,481 \text{ ppb}$  para  $\text{Cd}^{2+}$  (Palisoc et al., 2018). Por fim, um sensor reutilizável utilizando eletrodos impressos em ouro modificados com AgNPs para a detecção de nitrato em água apresentou um limite de detecção de  $7,7 \text{ }\mu\text{M}$ , com uma faixa linear de 100 a  $1500 \text{ }\mu\text{mol L}^{-1}$  (Messaoud Ben et al., 2024). Esses estudos destacam a eficácia das modificações nanoestruturadas nos eletrodos para aprimorar o desempenho dos

sensores eletroquímicos, tornando-os valiosos para a detecção de diversos analitos com alta sensibilidade e seletividade.

Uma das vantagens de incorporar MNPs com propriedades catalíticas e condutoras em sensores e biossensores é a possibilidade de reduzir o sobrepotencial das reações eletroquímicas em estudo, como é visualizado nos já citados trabalhos de Ferrag, Noroozifar e Kerman (2020) e Lopes et al. (2021), onde em ambos ocorre o aumento da corrente e a diminuição de potenciais de oxidação para analitos.

A capacidade das MNPs de aumentar a transferência de elétrons pode ser muito útil em sensores eletroquímicos que envolvem enzimas. Na maioria das vezes, a morfologia normal das enzimas impede a comunicação elétrica direta com o eletrodo. Normalmente, as camadas de proteína apresentam um tipo de camada isolante, que cobre os centros ativos das enzimas, fazendo com que a transferência de elétrons entre a superfície do eletrodo e os centros ativos seja reduzida ou bloqueada (Xiao et al., 2003). As MNPs para estes casos funcionam como mediadores de elétrons, facilitando o processo de transferência de elétrons das enzimas. Trabalhos como o realizado por Xiao et al., 2003 mostraram a relação sinérgica entre nanopartículas e enzimas, onde AuNPs foram funcionalizadas com grupo FAD, seguida da adição de apo-glicose oxidase e, finalmente, fixada na superfície de um eletrodo de ouro. Ocorreu uma transferência de elétrons muito rápida entre a enzima e o eletrodo nesta configuração, sendo sete vezes mais rápida do que com o oxigênio, o qual é o substrato natural da glicose oxidase.

Aplicações não-enzimáticas também são bem conhecidas na literatura. Eletrodos de carbono vítreo modificados com AuNPs foram construídos para a detecção de gabapentina, um anticonvulsivante análogo ao ácido gama-aminobutírico (GABA). Verificou-se diminuição no potencial eletroquímico e aumento de corrente elétrica (Zabihollahpoor et al., 2019), demonstrando o poder das AuNPs de aumentar significativamente a transferência de elétrons e catalisar a reação de oxidação do analito. Isso foi verificado em trabalhos utilizando diversos outros fármacos, como na construção de um eletrodo de carbono vítreo modificado com grafeno-funcionalizado, líquido iônico e AgNPs para a detecção simultânea de salbutamol, um medicamento que promove a dilatação dos brônquios, e propranolol, medicamento utilizado no tratamento de problemas cardíacos (Santos; Wong; Fatibello-Filho, 2018).

## 2.4 SÍNTESE VERDE DE NANOPARTÍCULAS METÁLICAS

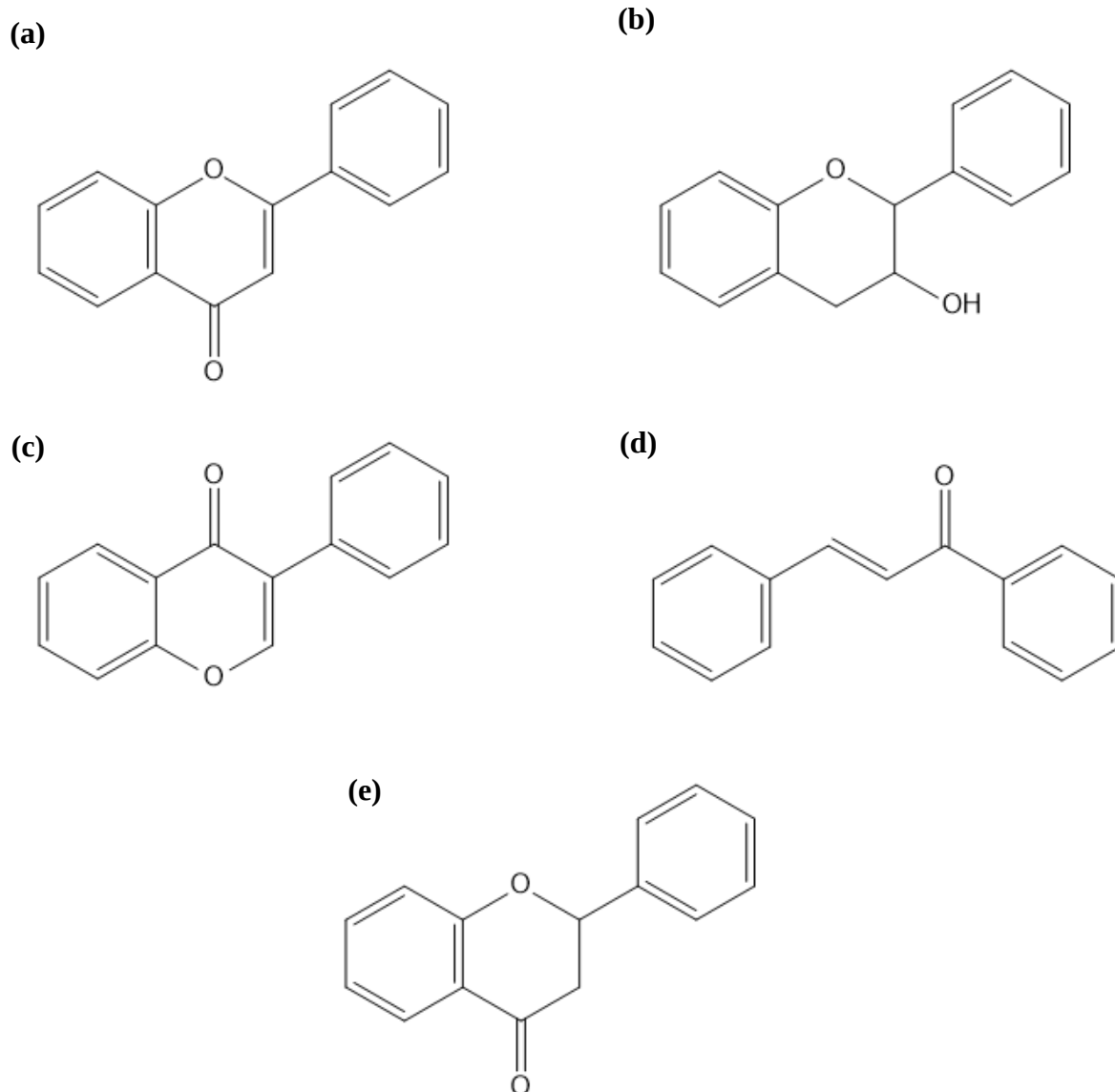
O método da síntese verde é o mais promissor para reduzir a toxicidade na produção de MNPs. Frequentemente, o método de síntese convencional leva à presença de alguns produtos químicos tóxicos absorvidos na superfície do nanomaterial, o que pode ter efeitos adversos em aplicações médicas (Kumar Parashar; Saxena; Srivastava, 2009). Ao contrário dos métodos químicos e físicos clássicos para a síntese de nanopartículas, as técnicas de síntese verde oferecem uma série de vantagens significativas, que incluem o baixo custo, a compatibilidade com o meio ambiente e a facilidade de escalonamento para produção em larga escala, sem a necessidade de equipamento especializado, temperaturas elevadas, produtos químicos prejudiciais e alto consumo de energia (Ahghari; Soltaninejad; Maleki, 2020; Din et al., 2018; Moosavy et al., 2023). A síntese verde destes nanomateriais depende da utilização de extratos vegetais, bactérias, algas e fungos que contenham moléculas capazes de reduzir os precursores metálicos para formar MNPs em uma única etapa (Duan; Wang; Li, 2015; Ying et al., 2022). Esses agentes redutores podem incluir proteínas, aminoácidos, enzimas, flavonoides, metabólitos hidrossolúveis, vitaminas, polissacarídeos e compostos heterocíclicos (Souza et al., 2017).

A composição da solução reacional pode desempenhar um papel importante no processo de influência no tamanho das nanopartículas. Além disso, existe a possibilidade de que os componentes do extrato vegetal sejam adsorvidos pelas nanopartículas durante o processo de formação, podendo afetar suas propriedades superficiais, o que contribui para o aumento da estabilidade. Assim, a busca de várias fontes vegetais com diferentes tipos de extratos como reagentes para a redução de metais pode ser promissora (Duan; Wang; Li, 2015; Peter et al., 2015; Sharma; Yngard; Lin, 2009; Ying et al., 2022).

Os flavonoides, uma ampla classe de compostos polifenólicos presente nos vegetais, que incluem as flavonas (Figura 5a), flavanóis (Figura 5b), isoflavonas (Figura 5c), chalconas (Figura 5d) e flavanonas (Figura 5e), têm a capacidade de quelar ativamente íons metálicos em nanopartículas (Kasprzak; Erxleben; Ochocki, 2015; Ren et al., 2008; Selvaraj et al., 2014). Essa versatilidade é atribuída à presença de vários grupos funcionais nos flavonoides, que lhes permite desempenhar funções como quelantes e redutores durante a formação de nanomateriais (Selvaraj et al., 2014). Para que um metal possa ser reduzido, o potencial de oxidação do extrato deverá ser pequeno, pois isso garantirá que o elétron será transferido (Soni et al., 2021). Quando os flavonoides se transformam da forma enol para a forma ceto, ocorre a redução dos íons metálicos e a produção de hidrogênio. Alguns flavonoides têm a capacidade de quelar íons

metálicos com seus elétrons  $\pi$  ou grupos carbonila. Por exemplo, os flavonoides luteolina e quercetina têm ligantes quelantes extremamente fortes que podem quelar metais em três posições diferentes: carbonila, hidroxilas e catecol. Para estabilizar as nanopartículas na síntese coloidal, os agentes estabilizadores encapsulam a superfície contra a agregação e regulam a morfologia das partículas. Muitas espécies de plantas são estudadas para produzir nanopartículas por meio de extratos de folhas, de casca, de gomas, de sementes, de plântulas, de óleos essenciais e extratos de plantas inteiras, entre outros (Al-Hakkani, 2020; Selvaraj et al., 2014).

Figura 5 - Estruturas gerais de compostos polifenólicos, como a (a) flavona, (b) flavanol, (c) isoflavona, (d) chalcona e (e) flavanona



Fonte: o autor

Existem diversos trabalhos reportando o uso extratos vegetais na síntese verde de MNPs a partir de diferentes partes da planta, como a utilização de *Ilex paraguayensis* para a produção de AgNPs com tamanhos de 73 a 80 nm, de *Mentha spicata* para a síntese de AgNPs e AuNPs com tamanhos de partículas que variam de 40 a 120 nm e de *Fumaria officinalis* e *Calotropis gigantea* para a síntese de nanopartículas de níquel (NiNPs), com tamanhos que variam de 20 nm a 60 nm (Din et al., 2018; Huang et al., 2021; Moosavy et al., 2023; Silveira et al., 2018).

## 2.5 *Monteverdia ilicifolia*

*Monteverdia ilicifolia*, conhecida popularmente como Espinheira-santa ou Cancerosa (Martins et al., 2023) é uma planta nativa do sul do Brasil (Negri; Possamai; Nakashima, 2009). É reconhecida pelo Sistema Único de Saúde do Brasil (SUS) como um fitoterápico por apresentar propriedades terapêuticas, principalmente no tratamento de doenças gástricas (de Paula, et al., 2023; Perleberg et al., 2021; Ravasi, 2016), sendo consumida na forma de chá, pela infusão de suas folhas. Apresenta a capacidade de crescer em diferentes tipos de condições, com variações na quantidade de luz, umidade e qualidade do solo (Mazza; Santos; Mazza, 2011; Radomski; Bull, 2010).

Estudos químicos revelam a presença de polifenóis, como os flavonoides, triterpenos e taninos, que são responsáveis pelas funções antigástrica e antiulcerogênica da planta (Antunes et al., 2023; Negri, Possamai e Nakashima, 2009). Os principais ativos responsáveis por essas ações são os epigalocatequina e epigalocatequina-3-galato. Eles também desempenham um efeito sinérgico com o triterpenos friedelina e fridelinol (Antunes et al., 2023).

Devido à presença de polifenóis, a Espinheira-santa atua como captadora de radicais livres, despertando o interesse científico nesta planta para impedir ou minimizar o estresse oxidativo onde ela for inserida, devido ao seu poder antioxidante (Negri; Possamai; Nakashima, 2009). Por apresentar tal atividade, seu uso como agente redutor de nanopartículas metálicas se torna promissor.

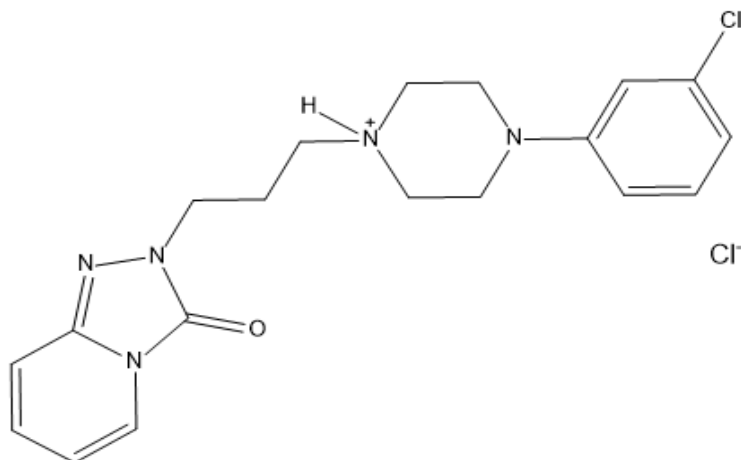
Há relatado na literatura um trabalho utilizando a *M. ilicifolia* como agente redutor de AgNPs, cujos tamanhos variaram de 20 a 80 nm a partir da microscopia eletrônica de varredura, com Potencial- $\zeta$  de -21,8 mV, com aplicação em sensores eletroquímicos para detecção de dopamina (Humacayo et al., 2023). Outra planta de mesmo gênero, *M. salicifolia*, foi utilizada com êxito na síntese de AgNPs, que apresentaram tamanhos variando de 48,01 a 82,72 nm, (Grzygorczyk et al., 2021). Tais evidências estimulam a continuidade da avaliação da síntese de nanopartículas metálicas envolvendo espécies desse gênero.

## 2.6 CLORIDRATO DE TRAZODONA

Tristeza, perda de interesse ou prazer, flutuações de sentimentos e até perda de apetite ou sono são sintomas da depressão. Além disso, os sintomas de ansiedade, dificuldade de concentração, sensação de cansaço e pensamentos recorrentes de morte e suicídio podem surgir em um paciente depressivo (Casey, 2017). A alteração ou disfunção dos níveis de serotonina e noradrenalina, neurotransmissores presentes no hipotálamo, levam a esse transtorno mental. A serotonina está relacionada com o humor e várias funções corporais importantes. No entanto, quando os pacientes sofrem de depressão, a produção de neurotransmissores diminui e os receptores são alterados, resultando em uma deficiência no sistema serotoninérgico. A doença é diagnosticada clinicamente pelo médico observando os sintomas, sem exames laboratoriais. Assim, o diagnóstico pode demorar e progredir para condições mais graves e crônicas (Malhi; Mann, 2018; Ruble et al., 2013).

O tratamento é realizado mediante medicamentos tais como o cloridrato de trazodona (TRZ), cuja estrutura é mostrada na Figura 6. Esta droga é um antidepressivo e ansiolítico derivado da triazolopiridina e fenilpiperazina (Haria; Fitton; McTavish, 1994; Yi et al., 2018). Apresenta a fórmula molecular  $C_{19}H_{22}ClN_5O.HCl$ , com massa molecular de  $408,3 \text{ g mol}^{-1}$ . É um pó cristalino branco/quase branco, solúvel em água e metanol, pouco solúvel em etanol e quase insolúvel em éter (Gorecki; Verbeeck, 1987). Foi introduzida na Europa e na Ásia em 1970 antes de ser aprovada para uso nos Estados Unidos em 1978. Foi aprovada e vendida em várias nações do mundo a partir daquele ano, sendo que no Brasil as suas fórmulas comerciais, Donaren® e o medicamento genérico cloridrato de trazodona foram aprovados em março de 1997 e em março de 2015, respectivamente (Silva, 2019). Ela é um membro da categoria de antagonistas dos receptores e inibidores da recaptação de serotonina e  $\alpha$ -adrenoreceptores (Gorecki; Verbeeck, 1987; Haria; Fitton; McTavish, 1994). Há evidências de sua eficácia em transtornos de depressão, ansiedade e insônia (Yi et al., 2018; Yonar; Sünnetçioğlu, 2014).

Figura 6 - Estrutura química do TRZ



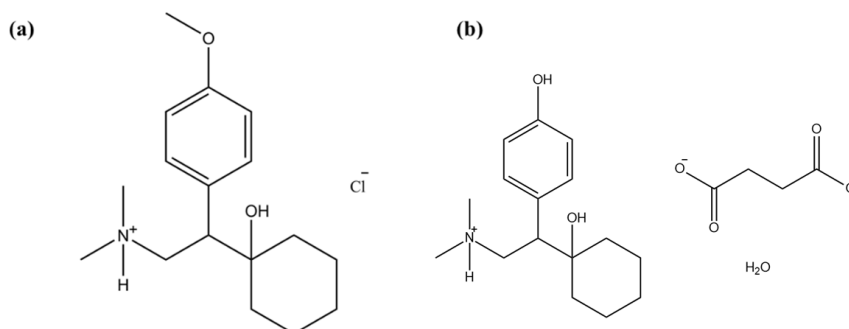
Fonte: o autor

Existem vários métodos de análise do TRZ documentados na literatura, mas a técnica de cromatografia em fase reversa, que usa detectores ultravioleta (UV) e fluorescentes, ou acoplada a espectrômetros de massas é a técnica mais popular (Li-Bo et al., 2014; Mercolini et al., 2008; Patel et al., 2008). Sensores eletroquímicos, inclusive com modificações utilizando alótropos de carbono, já foram construídos para a detecção de TRZ utilizando-se de técnicas como amperometria, potenciometria e voltametria de pulso diferencial, empregando-se eletrodos de carbono vítreo e eletrodos impressos de carbono (García et al., 2009; Salama et al., 2018; Seguro et al., 2022). Contudo, até o momento, não há relatos descrevendo a detecção desse analito pelos eletrodos propostos neste trabalho.

## 2.7 SUCCINATO DE DESVENLAFAXINA

O succinato de desvenlafaxina (DVX) é um medicamento utilizado para o tratamento do transtorno depressivo maior. Apresenta alta solubilidade, possui a fórmula molecular  $C_{20}H_{33}NO_7 \cdot H_2O$  e massa molecular de 399,5 g (Kornstein et al., 2010; Liebowitz; Tourian, 2010). É um metabólito da venlafaxina (comumente vendida como cloridrato de venlafaxina, Figura 7a), um antidepressivo da mesma categoria, que foi isolada e transformada em sal de succinato (Kornstein et al., 2014; Liebowitz; Tourian, 2010), um pó branco cristalino, e aprovada para uso em 2008 pela Food and Drug Administration, sendo atualmente vendida na forma de comprimidos de liberação prolongada de succinato de desvenlafaxina monoidratado (Figura 7b) (Kornstein et al., 2010, 2014; Liebowitz; Tourian, 2010; Seo et al., 2010).

Figura 7 - Cloridrato de venlafaxina (a) e seu metabólito, succinato de desvenlafaxina monohidratato (b)



Fonte: o autor

Este antidepressivo é classificado como inibidor seletivo da recaptação de serotonina e noradrenalina (SNRI), atuando no aumento das concentrações desses neurotransmissores na fenda sináptica, o que melhora a comunicação entre os neurônios, regula o humor e alivia os sintomas da depressão (Liebowitz; Tourian, 2010). Apresenta alta seletividade para os transportadores de serotonina e noradrenalina, com impacto mínimo no transportador de dopamina, o que reduz potenciais efeitos colaterais relacionados à dopamina (Kornstein et al., 2010; Liebowitz; Tourian, 2010).

Existem métodos relatos na literatura para a detecção e quantificação do medicamento, como por exemplo, a partir da cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) acoplada a detectores de ultravioleta (UV) ou espectrometria de massa (LC-MS) (Akter et al., 2021; Pawar et al., 2012; Pawar; Dhaneshwar, 2012). Sensores eletroquímicos já foram construídos para sua detecção, como o CPE modificado com nanotubos de carbono de paredes múltiplas (Multi-Walled Carbon Nanotubes, MWCNTs) e NPs de óxido de zinco proposto por Rizk et al. (2018), apresentando limite de detecção de  $7 \times 10^{-4} \text{ mmol L}^{-1}$  a partir da técnica de voltametria de pulso diferencial. Há trabalhos utilizando de técnicas potenciométricas, como o eletrodo íon-seletivo de vidro e PVC proposto por Alturiqi (2016), que obteve limites de detecção de  $0,0034 \text{ mmol L}^{-1}$ . Contudo, não há relatos descrevendo a detecção do medicamento com as modificações propostas neste trabalho, tampouco oferecendo um menor custo de produção.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Este trabalho teve como objetivo sintetizar e caracterizar nanopartículas de ouro e de prata obtidas a partir do extrato etanólico bruto de *Monteverdia ilicifolia*, as quais foram utilizadas na modificação de eletrodos de pasta de carbono (CPE) e eletrodos de carbono cerâmico (CCE) aplicados na determinação eletroanalítica dos antidepressivos cloridrato de trazodona e succinato de desvenlafaxina.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- I. Sintetizar a partir do extrato etanólico bruto das folhas de *Monteverdia ilicifolia* nanopartículas de prata (AgNPs-MI) e de ouro (AuNPs-MI) e otimizar a síntese das mesmas a partir de planejamento fatorial  $2^3$ ;
- II. Caracterizar as nanopartículas sintetizadas utilizando as técnicas de espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível (UV-Vis) e infravermelho por transformada de Fourier (FTIR); espalhamento dinâmico da luz (DLS); determinação do potencial zeta (Potencial- $\zeta$ ); e por meio de microscopias eletrônicas de varredura por efeito de campo (FE-SEM) e transmissão (TEM);
- III. Determinar compostos fenólicos e flavonoides totais, assim como a atividade antioxidante a partir de estudos de captura de radical DPPH•, ABTS•+ e poder redutor de íons férrico;
- IV. Preparar CPE e CCE modificados com as nanopartículas sintetizadas, assim como eletrodos não modificados e caracterizar os mesmos por técnicas eletroquímicas;
- V. Determinar o cloridrato de trazodona (50 mg) e o succinato de desvenlafaxina (100 mg) em formulação farmacêutica comercial.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 REAGENTES E SOLUÇÕES

Todas as soluções utilizadas neste trabalho foram preparadas com água destilada. Os sais ferrocianeto de potássio ( $K_4Fe(CN)_6$ ), ferricianeto de potássio ( $K_3Fe(CN)_6$ ) e o ácido tetracloroáurico trihidratado ( $HAuCl_4 \cdot 3H_2O$ ), além do reagente metiltrimetoxisilano (MTMOS) foram adquiridos da Sigma-Aldrich®. O grafite em pó foi adquirido da Fluka®. O nitrato de prata ( $AgNO_3$ ) foi adquirido da Anidrol®. Os demais reagentes empregados na preparação de soluções e dos eletrodos foram de grau analítico, e utilizados sem purificação prévia. O tampão fosfato-salino (PBS)  $0,15 \text{ mol L}^{-1}$  foi preparado utilizando-se os sais fosfato de sódio monobásico ( $Na_2HPO_4$ ), fosfato de sódio dibásico ( $NaH_2PO_4$ ) e cloreto de sódio ( $NaCl$ ). Para a preparação do tampão Britton-Robinson (BR)  $0,04 \text{ mol L}^{-1}$  utilizaram-se os ácidos acético ( $CH_3COOH$ ), fosfórico ( $H_3PO_4$ ) e bórico ( $H_3BO_3$ ). As soluções estoques de cloridrato de trazodona foram preparadas imediatamente antes do uso, dissolvendo-se quantidade apropriada de fármaco em água destilada em banho de ultrassom para a obtenção de uma concentração igual a  $0,34 \text{ mmol L}^{-1}$ , valor este máximo para sua solubilidade em água de  $0,127 \text{ g L}^{-1}$  em  $20^\circ\text{C}$  (Wang; Hou; Xu, 2009). Esta solução foi mantida ao abrigo da luz e sob refrigeração a  $4^\circ\text{C}$  quando não utilizada.

### 4.2 PREPARO DO EXTRATO ETANÓLICO BRUTO DE *Monteverdia ilicifolia*

As folhas de *Monteverdia ilicifolia* (MI) utilizadas neste trabalho foram coletadas de um espécime localizado no campus Uvaranas da Universidade Estadual de Ponta Grossa ( $25^\circ5'46.651''\text{S } 50^\circ6'48.125''\text{W}$ ) no mês de março de 2023, com prioridade por folhas da copa da árvore. Essa espécie foi cadastrada na plataforma SISGEN sob o número A8E6438. Realizou-se o processo de secagem a  $50^\circ\text{C}$ , seguido de limpeza e picotagem destas folhas com área aproximada de  $1 \text{ cm}^2$  a fim de aumentar a área de contato das folhas com o solvente. Para a produção do extrato, utilizaram-se 30 g das folhas previamente preparadas para 300 mL de etanol absoluto em temperatura ambiente. A mistura foi mantida em repouso por 15 dias em ambiente com pouca luminosidade. Após este período, o extrato foi filtrado e armazenado a  $4^\circ\text{C}$ .

### 4.3 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS DE PRATA E DE OURO UTILIZANDO EXTRATO ETANÓLICO BRUTO DE *Montevertidia ilicifolia*

As sínteses de nanopartículas de ouro (AuNPs-MI) e de prata (AgNPs-MI) utilizando o extrato etanólico bruto das folhas de *Montevertidia ilicifolia* foram realizadas por metodologia já descrita na literatura com adaptações (Lee et al., 2012), onde 10 mL de precursor (sendo  $\text{HAuCl}_4$  para AuNPs e  $\text{AgNO}_3$  para AgNPs) foram adicionados em um recipiente, com seu pH corrigido utilizando solução de hidróxido de sódio ( $\text{NaOH}$ )  $1 \text{ mol L}^{-1}$  (valores utilizados estão descritos na Tabela 1). Após este processo, foi adicionada uma alíquota de extrato bruto de MI e posteriormente o recipiente foi condicionado em banho ultrassônico de frequência de 40 kHz e 110 W de potência, onde verificou-se a alteração das cores do meio reacional de transparente para amarelo após 15 minutos para as AgNPs-MI e de amarelo para vermelho em 30 minutos para as AuNPs-MI. As MNPs formadas foram acondicionadas sob refrigeração a  $4^\circ\text{C}$  e ao abrigo da luz. As MNPs formadas foram caracterizadas por DLS e potencial- $\zeta$ .

Para se obter MNPs pequenas e de alta estabilidade, utilizou-se de planejamento fatorial completo  $2^3$  (Tabela 1), onde a partir dos valores de tamanho de partículas obtidos via DLS e de estabilidade via potencial  $\zeta$ , obteve-se a melhor síntese de MNPs. Os parâmetros utilizados foram previamente reportados, com sínteses que apresentam MNPs pequenas e estáveis (Ying et al., 2022).

Tabela 1 - Valores das variáveis utilizados na otimização da síntese de AgNPs-MI e AuNPs-MI a partir do planejamento fatorial, com volume de precursor de 10 mL.

| Variáveis            | (-)                       | (+)                     |
|----------------------|---------------------------|-------------------------|
| [Precursor]          | $0,5 \text{ mmol L}^{-1}$ | $1 \text{ mmol L}^{-1}$ |
| $V_{\text{extrato}}$ | 10 $\mu\text{L}$          | 20 $\mu\text{L}$        |
| pH                   | 8                         | 10                      |

Fonte: o autor

As MNPs sintetizadas após otimização e o extrato de MI foram caracterizadas pelas espectroscopias na região do UV-Vis (equipamento Varian, modelo Cary 50) e de FTIR, e por FE-SEM e TEM. A obtenção dos espectros de FTIR foi realizada em um equipamento Perkin Elmer (modelo Frontier), adicionando-se uma alíquota das amostras em brometo de sódio (KBr), que foi submetido a secagem a vácuo antes da análise. Os espectros foram obtidos na faixa de  $4000$  a  $400 \text{ cm}^{-1}$ . Para a construção de histogramas de distribuição de tamanhos,

utilizou-se as imagens de FE-SEM Tescan Vega 3, onde contou-se com 150 partículas escolhidas aleatoriamente para a prata e para o ouro. Já para as imagens de TEM (equipamento Zeiss EM 906), utilizaram-se 93 partículas de AuNPs-MI e 45 para AgNPs-MI. Para ambas as análises, utilizou-se o software ImageJ para as medidas de diâmetro.

#### 4.4 ENSAIOS DE ATIVIDADE ANTIOXIDANTE

##### 4.4.1 Determinação do conteúdo de compostos fenólicos totais

O conteúdo de compostos fenólicos totais (Total Phenolic Compounds, TPC) foi realizado seguindo o protocolo proposto por Singleton e colaboradores (1999) com modificações. Preparou-se uma curva de calibração com ácido gálico ( $100 \text{ mg L}^{-1}$ ) como padrão. Em uma placa ELISA de 96 poços, foram adicionados  $100 \mu\text{L}$  de amostra,  $100 \mu\text{L}$  de reagente Folin-Ciocalteu, 10% (v/v) e  $100 \mu\text{L}$  de solução aquosa de carbonato de sódio ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) 7,5% (m/v). Para a construção da curva analítica, foi realizado o mesmo procedimento, porém adicionando-se ácido gálico, variando-se a concentração de 100 a  $10 \mu\text{g mL}^{-1}$ , no lugar da amostra. Logo após a adição do reagente Folin-Ciocalteu, esperou-se 5 min e depois adicionou-se a solução de carbonato de sódio. Logo em seguida, a placa foi incubada à temperatura ambiente por aproximadamente 30 minutos na ausência de luz. Realizou-se a leitura em um espectrofotômetro no comprimento de onda de 765 nm. A partir dos valores de absorbância obtidos, calculou-se o TPC das amostras de acordo com a curva de calibração, sendo o resultado expresso em mg equivalente de ácido gálico por grama de extrato ( $\text{mg AG g}^{-1}$  extrato). Todas as análises foram realizadas em triplicata (Singleton; Orthofer; Lamuela-Raventós, 1999).

A leitura de absorbância foi realizada em uma leitora de placas ELISA Biotek  $\mu\text{Quant}^{\circledR}$  (Synergy H1 Hybrid Reader) para esse experimento e para os demais dessa sessão.

##### 4.4.2 Determinação do conteúdo de flavonoides totais

A determinação do conteúdo de flavonoides totais (Total Flavonoids, TF) foi realizada de acordo com o protocolo de Kosalec e colaboradores (2004) com modificações. O extrato MI e as AuNPs-MI e AgNPs-MI foram preparadas numa solução ( $500 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) para este ensaio. Em uma placa ELISA de 96 poços, adicionou-se  $100 \mu\text{L}$  de amostra e depois adicionou-se  $100 \mu\text{L}$  de solução aquosa de cloreto de alumínio ( $\text{AlCl}_3$ ) (10% m/v). Esta mistura foi incubada por 30 minutos e submetida à análise espectroscópica a 415 nm. Preparou-se uma curva analítica

utilizando-se como padrão a quercetina em uma faixa de concentração de 0 a 100  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . Os resultados foram expressos como mg QER (equivalente de quercetina)  $\text{g}^{-1}$  de extrato. As análises foram realizadas em triplicata (Kosalec; Bakmaz; Pepeliniak, 2004).

#### 4.4.3 Atividade de captura do radical DPPH•

A determinação da captura e inibição do radical DPPH• (sigla do inglês para 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) foi realizada conforme descrita por Brand-Williams, Cuvelier e Berset (1995) com modificações. As amostras do extrato MI e das nanopartículas AuNPs MI e AgNPs MI foram inicialmente preparadas como uma solução inicial (1000  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) e diluídas a 100  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . Para determinar a concentração inibitória 50% ( $\text{CI}_{50}$ ) das amostras, preparou-se uma curva analítica variando-se as concentrações de 100, 50, 25, 12,5, 6,25 e 3,125  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . Realizou-se o mesmo procedimento com ácido ascórbico (AA) para ser utilizado como controle positivo. Em uma microplaca ELISA de 96 poços, adicionou-se 100  $\mu\text{L}$  de solução de amostra, 80  $\mu\text{L}$  de etanol e 100  $\mu\text{L}$  de solução DPPH• (0,1  $\text{mmol L}^{-1}$ ). Para o branco de cada amostra, foram adicionados 100  $\mu\text{L}$  de etanol e 100  $\mu\text{L}$  da solução de amostra. Para o controle negativo, foram adicionados 100  $\mu\text{L}$  de etanol e 100  $\mu\text{L}$  de solução DPPH•. A mistura de reação foi incubada por 30 minutos no escuro. A absorbância foi medida em um leitor de microplacas no comprimento de onda de 517 nm (Brand-Williams; Cuvelier; Berset, 1995). A inibição foi calculada como segue:

$$I = \left( \frac{\text{Abs}_{\text{controle}}^{\text{neg}} - \text{Abs}_{\text{amostra}}}{\text{Abs}_{\text{controle}}^{\text{neg}} - \text{Abs}_{\text{branco}}} \right) \times 100 \text{ (Eq. 1)}$$

onde a  $\text{Abs}_{\text{amostra}}$  é a absorbância medida das amostras,  $\text{Abs}_{\text{controle}}^{\text{neg}}$  é a absorbância do controle negativo e  $\text{Abs}_{\text{branco}}$  é a absorbância do branco. O experimento foi realizado em triplicata nos poços das placas ( $n = 3$ ). O  $\text{CI}_{50}$  foi expresso em  $\mu\text{g mL}^{-1}$ .

#### 4.4.4 Atividade de captura do radical ABTS•+

Avaliou-se a atividade antioxidante também pela captura do radical ABTS•+ (2,2'-azinobis ácido 3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico), baseando-se no protocolo de Xiao et al. (2020) com modificações. Para este ensaio, 5 mL de 7  $\text{mmol L}^{-1}$  de solução estoque de ABTS foram misturados com 88  $\mu\text{L}$  de 140  $\text{mmol L}^{-1}$  de peroxidissulfato de potássio ( $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ ). Em seguida,

a solução foi armazenada em ambiente com ausência de luz por 16 horas antes do uso. A solução de ABTS•+ foi diluída com tampão fosfato pH 7,4 (10 mmol L<sup>-1</sup>) até se obter o valor de absorbância de 0,7, em comprimento de onda de 734 nm. A medição foi realizada no equipamento de leitura de placas ELISA. Para a avaliação, foram adicionados a uma microplaca de 96 poços, em triplicata, 20 µL da amostra em diferentes concentrações (3,125 – 100 µg mL<sup>-1</sup>). Depois disso, adicionaram-se 80 µL de tampão fosfato pH 7,4 (10 mmol L<sup>-1</sup>) e 100 µL de solução de trabalho ABTS•+. Então, a placa foi incubada por 30 minutos na ausência de luz. O branco foi preparado com 100 µL de amostra e 100 µL de tampão fosfato. O controle positivo foi preparado usando ácido ascórbico no lugar das amostras. A leitura da placa foi realizada em um espectrofotômetro no comprimento de onda de 734 nm. Os resultados foram expressos como CI<sub>50</sub> (µg mL<sup>-1</sup>), como na Eq. 1.

#### 4.4.5 Avaliação do Poder Redutor de íons férrico

O poder redutor pelo método de poder antioxidante de redução de ferro (Ferric-Reducing Antioxidant Power, FRAP), foi avaliado conforme protocolo de Berker et al. (2007) em seu método utilizando o complexo Fe-o-fenantrolina. Preparou-se uma solução de complexo Fe-o-fenantrolina  $1,10 \times 10^{-2}$  mol L<sup>-1</sup> a partir de sulfato férrico amoniacal dodecahidratado (NH<sub>4</sub>Fe(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·12 H<sub>2</sub>O) dissolvido em ácido clorídrico (1 mol L<sup>-1</sup> HCl). Em uma placa de 96 poços foram adicionados 150 µL de amostra (500 µg mL<sup>-1</sup>) e 150 µL da solução complexo de Fe<sup>3+</sup>-o-fenantrolina. Incubou-se em ausência de luz por 30 min. Para o branco, adicionaram-se 150 µL de amostra e 150 µL de etanol. O ácido ascórbico foi utilizado como controle positivo e construção da curva analítica. As leituras da absorbância foram medidas no comprimento de onda de 510 nm. O aumento da coloração vermelho-alaranjada indicou a presença do complexo ferroso-fenantrolina (Fe<sup>2+</sup>-o-fen), avaliado pela medida da absorbância em 510 nm. Os resultados foram expressos em mg AA g<sup>-1</sup> e os experimentos foram realizados em triplicada.

#### 4.4.6 Análise estatística

Os valores de CI<sub>50</sub> (concentração inibitória de 50%) foram calculados a partir da triplicata, utilizando o software Origin 2022b. Os resultados foram submetidos à análise de variância (ANOVA) pelo teste de Tukey e expressos como média e desvio padrão. Os valores de  $p < 0,05$  foram considerados significantes.

#### 4.5 PREPARAÇÃO DE ELETRODOS DE CARBONO CERÂMICO NÃO MODIFICADOS (CCE) E MODIFICADOS (CCE/AgNPs-MI, CCE/AuNPs-MI e CCE/MI)

Os CCE não modificados foram preparados utilizando-se 750  $\mu\text{L}$  de metanol, 500  $\mu\text{L}$  de metiltrimetoxisilano (MTMOS) e 50  $\mu\text{L}$  de HCl 37% (m/m). Em seguida, adicionou-se, aos poucos, 750 mg de grafite em pó ao meio reacional, agitou-se e adicionou-se ao corpo do eletrodo, construído de teflon ( $A_{\text{geo}} = 0,1256 \text{ cm}^2$ ) com contato de cobre (Burnat et al., 2022). Depois, secou-se o conjunto em temperatura ambiente por 2 dias.

A construção dos CCE modificados com AgNPs-MI (CCE/AgNPs-MI), AuNPs-MI (CCE/AuNPs-MI) e MI (CCE/MI) ocorreu semelhantemente aos eletrodos sem modificação. Para os CCE/AgNPs-MI e CCE/AuNPs-MI foram adicionadas diferentes quantidades de material das MNPs (1, 2, 3, 4 e 5 mL) em 750 mg de grafite, onde deixou-se secar o eletrodo em estufa por 3 horas antes da sua adição ao meio reacional. Já no CCE/MI, adicionou-se uma alíquota de 4 mL de MI. Todos os eletrodos foram secos em temperatura ambiente.

#### 4.6 PREPARAÇÃO DE ELETRODOS DE PASTA DE CARBONO NÃO MODIFICADOS (CPE) E MODIFICADOS (CPE/AgNPs-MI, CPE/AuNPs-MI e CPE/MI)

Os CPEs não modificados foram preparados utilizando-se 50 mg de grafite em pó e 10  $\mu\text{L}$  de óleo mineral (Nujol®), onde foram homogeneizados, adicionados e compactados ao corpo do eletrodo, construído com um contato de platina e corpo de vidro. Os eletrodos foram colocados na estufa para secagem por 15 minutos.

Os CPEs modificados com AgNPs-MI (CPE/AgNPs-MI), AuNPs-MI (CPE/AuNPs-MI) e MI (CPE/MI) foram construídos de forma semelhante aos eletrodos sem modificação. Aos CPE com MNPs, adicionaram-se alíquotas diversas em 50 mg de grafite em pó (10, 20, 30, 40, 50, 100, 150 e 200  $\mu\text{L}$ ), onde se deixou secar em estufa por 1 hora. Para o CCE/MI, adicionou-se uma alíquota de 100  $\mu\text{L}$  de MI. Todos os eletrodos foram secos em estufa por 15 minutos.

#### 4.7 CARACTERIZAÇÃO DOS ELETRODOS DE CARBONO CERÂMICO E DE PASTA DE CARBONO NÃO MODIFICADOS E MODIFICADOS

Para a caracterização dos eletrodos construídos, medidas eletroquímicas realizadas em temperatura ambiente foram realizadas em uma célula eletroquímica de 10 mL em um sistema

de três eletrodos, sendo os eletrodos de trabalho os construídos nesta dissertação (CCE e CPE modificados e não modificados). O eletrodo de referência foi de Ag/AgCl/KCl 3,0 mol L<sup>-1</sup> e contra-eletrodo de platina, utilizando um potenciostato Metrohm Multi Autolab M204. Caracterizações eletroquímicas como voltametria cíclica (Cyclic Voltammetry, CV) e espectroscopia de impedância eletroquímica (Electrochemical Impedance Spectroscopy, EIS) foram realizadas, utilizando-se como sonda eletroquímica uma solução de K<sub>4</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>/K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> 5 mmol L<sup>-1</sup> preparada em eletrólito de suporte tampão fosfato-salino (PBS) 0,15 mol L<sup>-1</sup> pH 6,5. Para os CPE/AgNPs-MI, CPE/AuNPs-MI e CPE/MI, as medidas de CV foram realizadas de -0,6 a +1,2 V, enquanto que para os CCE/AgNPs-MI, CCE/AuNPs-MI e CCE/MI foram obtidas na faixa de -0,4 a 1,0 V, com variações na velocidade de varredura de 0,01 V s<sup>-1</sup> até 500 V s<sup>-1</sup>. Para as medidas EIS, uma onda do tipo senoidal de 10 mV em potencial de circuito aberto (Open Circuit Potential, OCP) foi aplicada sobre os eletrodos, em faixas de frequência de 10 kHz a 100 mHz.

Estudos sobre a influência do volume de MNPs nas respostas eletroquímicas foram realizadas em ambos os eletrodos. Para os eletrodos modificados de CPE e CCE, CVs foram realizadas respectivamente nas faixas de potencial de -0,6 a +1,2 V e -0,4 a 1,0 V, com velocidade de varredura de 50 mV s<sup>-1</sup>. Estudos de estabilidade dos eletrodos modificados foram realizados, utilizando-se como sonda eletroquímica K<sub>4</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>/K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> 5 mmol L<sup>-1</sup>. Para tanto, 100 ciclos voltamétricos sucessivos na mesma faixa de potencial e na mesma velocidade do estudo anterior foram empregados, a fim de se verificar a estabilidade de respostas e sua reprodutibilidade nos valores de correntes de pico anódico (I<sub>pa</sub>) e variação de potencial de picos de oxidação e redução (ΔE<sub>p</sub>).

#### 4.8 DETECÇÃO ELETROQUÍMICA DO MEDICAMENTO CLORIDRATO DE TRAZODONA E SUCCINATO DE DESVENLAFAXINA E CONSTRUÇÃO DE CURVAS ANALÍTICAS

Primeiramente, utilizando a técnica de CV, verificou-se o comportamento voltamétrico do cloridrato de trazodona (TRZ) e do succinato de desvenlafaxina (DVX) em diferentes pHs usando os eletrodos confeccionados neste trabalho. Para tanto, a concentração de TRZ foi de 0,34 mmol L<sup>-1</sup> e de DVX foi de 1 mmol L<sup>-1</sup> e as medidas foram feitas em tampão BR 0,04 mol L<sup>-1</sup>, com variação dos valores de pH para 2, 4, 7 e 10.

Foram obtidas curvas analíticas dos eletrodos modificados com MNPs e sem modificação utilizando-se a técnica de DPV, que abrangeu concentrações de TRZ de 6,8x10<sup>-4</sup>

a  $0,34 \text{ mmol L}^{-1}$  e de DVX de  $0,01$  a  $0,8 \text{ mmol L}^{-1}$ . A partir dos resultados destas curvas, determinaram-se os limites de detecção (LOD), limites de quantificação (LOQ) e a sensibilidade (coeficiente angular da curva analítica) dos eletrodos, baseados nos critérios definidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (Brasil, 2003).

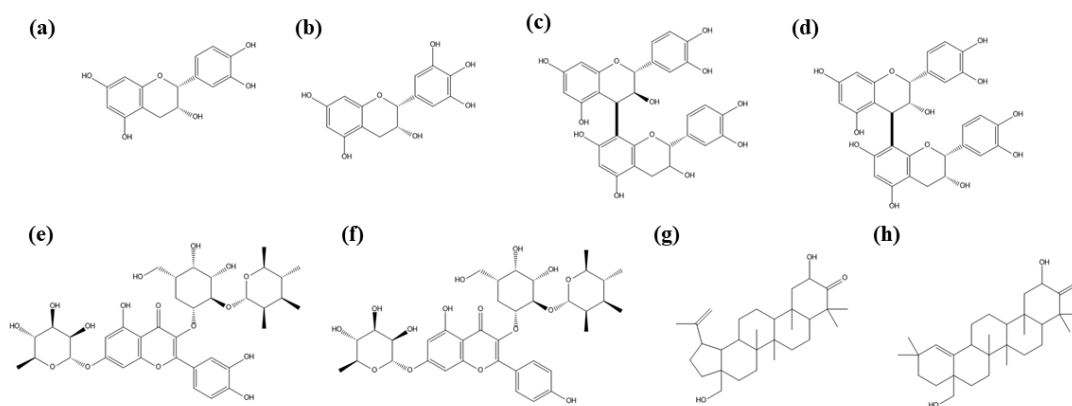
Usando o procedimento de adição padrão, duas amostras de DVX e de TRZ foram usadas para análise de amostra real. A solução estoque DVX com  $0,251 \text{ mmol L}^{-1}$  foi feita dissolvendo um comprimido de 100 mg em um litro de tampão BR pH 10. Da mesma forma, uma solução estoque de TRZ de  $0,122 \text{ mmol L}^{-1}$  foi feita utilizando um comprimido de 50 mg. O voltamograma de pulso diferencial em branco foi obtido usando uma solução de 1 mL de água destilada e 9 mL de eletrólito de suporte (tampão BR, pH 10). A célula contendo a solução em branco foi então submetida a adições de solução estoque dos medicamentos ( $500 \text{ }\mu\text{L}$  cada), e os resultados foram medidos usando DPV. Todas as medições foram feitas em triplicata.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DAS MNPs

A capacidade do extrato etanólico bruto de *Monteverdia ilicifolia* em reduzir os íons  $\text{Ag}^+$  para  $\text{Ag}^0$  e  $\text{Au}^{3+}$  para  $\text{Au}^0$  advém da presença de diversos compostos antioxidantes que existem na espécie, em específico a presença de polifenóis, que reduzem o precursor metálico e o estabilizam. Compostos como epicatequina (Figura 8a), epigallocatequina (Figura 8b), procianidinas B1 (Figura 8c) e B2 (Figura 8d), quercetina-3-O- $\alpha$ -L-rhamnopiranosil(1 $\rightarrow$ 6)-O-[ $\beta$ -D-glucopiranosil(1 $\rightarrow$ 3)-O- $\alpha$ -L-rhamnopiranosil(1 $\rightarrow$ 2)]-O- $\beta$ -D-galactopiranosídeo (Figura 8e), kaempferol-3-O- $\alpha$ -L-rhamnopiranosil(1 $\rightarrow$ 6)-O-[ $\beta$ -D-glucopiranosil(1 $\rightarrow$ 3)-O- $\alpha$ -L-rhamnopiranosil(1 $\rightarrow$ 2)]-O- $\beta$ -Dgalactopiranosídeo (Figura 8f) e maytenfolinas A (Figura 8g) e B (Figura 8h) se apresentam em grande quantidade, sendo a diversidade de flavonoides a causa da alta atividade antioxidante desta planta (de Paula et al., 2023).

Figura 8 - Estruturas de alguns compostos antioxidantes presentes em *M. ilicifolia*



Fonte: Adaptado de de Paula et al. (2023)

A variabilidade estrutural faz com que os processos de oxidação nos compostos presentes na planta ocorram de diversas formas. De modo geral, estes compostos têm a capacidade de atuar como agentes redutores no meio reacional, principalmente em meios alcalinos, pois quando desprotonados, formam um nucleófilo efetivo que pode ser capaz de reduzir os precursores metálicos (Chiorcea-Paquim et al., 2020).

Após 45 minutos, em ultrassom as cores do meio reacional mudaram de transparente para amarelo para AgNPs-MI e de amarelo para vermelho para AuNPs-MI, que são características da formação de MNPs (Figura 9).

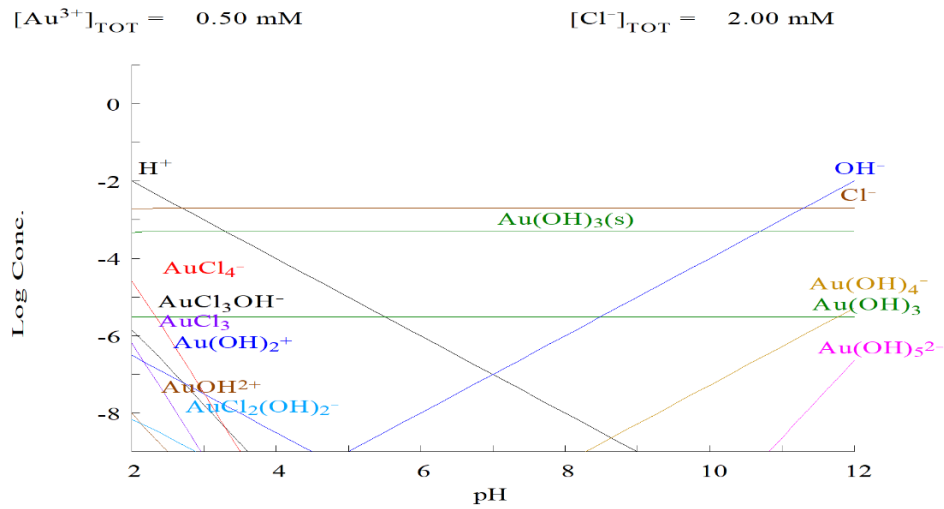
Figura 9 - AuNPs e AgNPs sintetizadas após 45 minutos



Fonte: o autor.

A cor da solução dos precursores metálicos foi alterada após a adição de NaOH 1 mol L<sup>-1</sup> e extrato de MI. Ocorreu a descoloração no H<sub>2</sub>AuCl<sub>4</sub>, que pode ser explicada pelo equilíbrio das espécies químicas presentes no meio, produzido pelo software Medusa-Hydra (Figura 10). O diagrama de espécies do H<sub>2</sub>AuCl<sub>4</sub> mostra que, em meio ácido, a espécie predominante é o complexo [AuCl<sub>4</sub>]<sup>-</sup>, caracterizado por uma coloração amarela intensa. Entretanto, Com a adição de NaOH, o pH da solução aumenta, promovendo a substituição dos ligantes cloreto por grupos hidróxidos. Esse processo gera espécies como [AuCl<sub>3</sub>(OH)]<sup>-</sup> e [AuCl<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>]<sup>-</sup>, que apresentam colorações mais pálidas em relação ao complexo inicial. À medida que o pH se eleva ainda mais, os ligantes cloreto são completamente substituídos, formando a espécie [Au(OH)<sub>4</sub>]<sup>-</sup>, que é incolor em solução. Essa transformação justifica a descoloração observada experimentalmente.

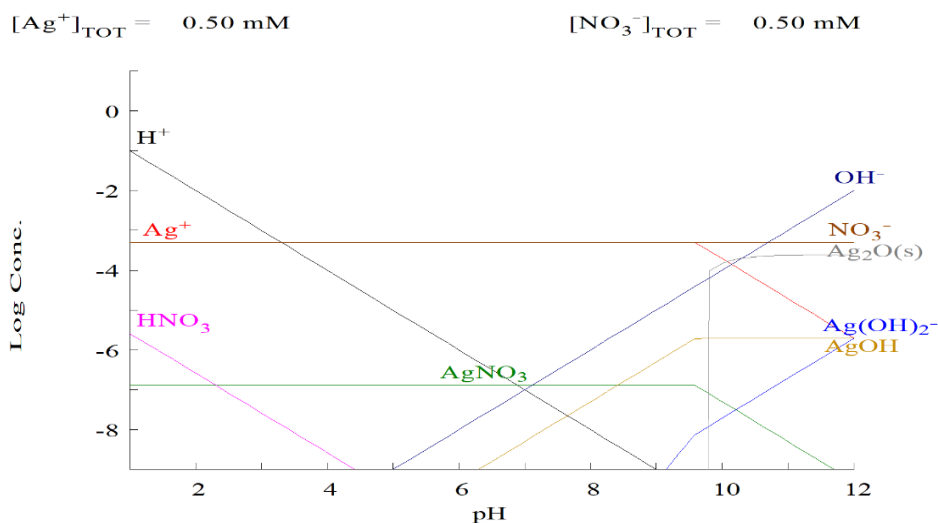
Figura 10 - Digrama de espécies do ácido tetracloroáurico



Fonte: o autor

A mudança no meio do  $\text{AgNO}_3$  levou a uma coloração ligeiramente marrom. Isso pode ter sido causado pela formação de  $\text{Ag}_2\text{O}$  e  $\text{AgOH}$ , que são espécies pouco solúveis e tendem a precipitar em solução. O diagrama de espécies (Figura 11) da prata mostra que, em meio ácido, a forma predominante é o íon  $\text{Ag}^+$ , que permanece solúvel e incolor na solução. No entanto, com a adição de  $\text{NaOH}$   $1 \text{ mol L}^{-1}$ , o pH da solução aumenta, favorecendo a formação de  $\text{AgOH}$ . O  $\text{AgOH}$ , por sua vez, é instável e rapidamente se converte em  $\text{Ag}_2\text{O}$ , que apresenta coloração marrom característica (Vanaja et al., 2013).

Figura 11 - Digrama de espécies do nitrato de prata



Fonte: o autor

Neste trabalho, o uso do banho ultrassônico foi fundamental para a produção de MNPs. O banho ultrassônico pode estimular a formação de MNPs por si próprio, eliminando a necessidade de dispositivos adicionais de aquecimento ou agitação. Isso reduz o custo de energia associado à formação de MNPs, tornando o processo mais verde. O banho ultrassônico é capaz de promover a reação redox e fornecer a energia necessária para aumentar a extração de compostos fenólicos durante a reação (Rocha et al., 2018). Além disso, a utilização de banho ultrassônico é capaz de quebrar mecanicamente grandes aglomerados formados de MNPs (Lee et al., 2012) garantido, assim, tamanhos menores dessas estruturas em comparação com outras sínteses.

A combinação de compostos presentes no extrato que não participam das reações e a presença de produtos formados da oxidação de compostos fenólicos durante a reação podem resultar na estabilização das MNPs sintetizadas. A oxidação de substratos fenólicos e a remoção de um elétron durante a reação podem levar à formação de radicais fenoxil intermediários. Esses compostos poliméricos se formam após etapas sucessivas de acoplamento oxidativo (Panzella; Napolitano, 2017), que agem em um processo conhecido como estabilização estérica. Essa estabilização garante que partículas coloidais não se agreguem por meio da adsorção de moléculas grandes. Essas moléculas adsorventes criam uma repulsão entre as partículas, impedindo-as de aglomerar. Além disso, os polímeros formados na produção das MNPs causam estabilização eletrostática em meios aquosos, pois grupos carregados do polímero formado são

adsorvidos pela nanopartícula. Isso cria uma repulsão eletrostática entre as partículas, impedindo-as de se agregar (Madkour; Bumajdad; Al-Sagheer, 2019).

Os resultados obtidos para a otimização da síntese das AuNPs-MI a partir do planejamento fatorial são mostrados na Tabela 2. Tais fatores foram baseados em estudos univariados realizados inicialmente.

Tabela 2 - Ensaio de otimização da síntese de AuNPs

| Ensaio | [HAuCl <sub>4</sub> ]<br>(mmol L <sup>-1</sup> ) | V <sub>extrato</sub><br>(μL) | pH | Tamanho<br>(nm) | Potencial ζ<br>(mV) |
|--------|--------------------------------------------------|------------------------------|----|-----------------|---------------------|
| 1      | +                                                | +                            | +  | 162,5           | -43,5               |
| 2      | -                                                | -                            | -  | 20,77           | -34,8               |
| 3      | +                                                | -                            | +  | 159,7           | -45,9               |
| 4      | -                                                | +                            | -  | 48,80           | -33,9               |
| 5      | +                                                | -                            | -  | 158,4           | -39,7               |
| 6      | -                                                | +                            | +  | 14,32           | -38,8               |
| 7      | +                                                | +                            | -  | 59,13           | -19,1               |
| 8      | -                                                | -                            | +  | 83,57           | -43,1               |

Nota: [HAuCl<sub>4</sub>] sendo + indica 1 mmol L<sup>-1</sup>, - indica 0,5 mmol L<sup>-1</sup>;

V<sub>extrato</sub> sendo +, indica 20 μL, - indica 10 μL;

pH sendo + indica 10, - indica 8.

Fonte: o autor

Analisando-se os resultados obtidos para a síntese de AuNPs-MI, observou-se que um menor tamanho de partícula foi obtido nas condições correspondentes ao ensaio 6, de modo que as condições consideradas ideais para a síntese de AuNPs-MI foram: [HAuCl<sub>4</sub>] = 0,5 mmol L<sup>-1</sup> (nível -); V<sub>extrato</sub> = 20 μL (nível +) e pH = 10 (nível +). Shabestarian et al. (2016) realizaram a síntese de AuNPs com sumagre (*Rhus coriaria*), utilizando 50 mL de HAuCl<sub>4</sub> 0,1 mmol L<sup>-1</sup> e 50 mL de extrato aquoso de sumagre em uma síntese de 45 minutos, obtendo nanopartículas de 20 nm a partir de análises de TEM. Dehghani et al. (2023) realizaram a síntese de AuNPs utilizando extrato das folhas de *Glaucium flavum* utilizando 1 mL de HAuCl<sub>4</sub> mmol L<sup>-1</sup> e 7 mL de extrato, produzindo AuNPs de 32 nm, caracterizadas a partir de análises de TEM. Comparando o melhor ensaio obtido com a literatura, foi possível observar a vantagem desta planta e deste método, além do ineditismo da aplicação desta planta para a síntese de AuNPs.

Os resultados para a otimização da síntese de AgNPs-MI também foram obtidos por planejamento fatorial (Tabela 3).

Tabela 3 - Ensaio de otimização da síntese de AgNPs

| Ensaio | [AgNO <sub>3</sub> ]<br>(mmol L <sup>-1</sup> ) | V <sub>extrato</sub><br>(μL) | pH | Tamanho<br>(nm) | Potencial ζ<br>(mV) |
|--------|-------------------------------------------------|------------------------------|----|-----------------|---------------------|
| 1      | +                                               | +                            | +  | 99,23           | -27,8               |
| 2      | -                                               | -                            | -  | 46,45           | -35,7               |
| 3      | +                                               | -                            | +  | 74,44           | -36,7               |
| 4      | -                                               | +                            | -  | 40,22           | -42,2               |
| 5      | +                                               | -                            | -  | 80,28           | -34,0               |
| 6      | -                                               | +                            | +  | 20,91           | -36,9               |
| 7      | +                                               | +                            | -  | 47,10           | -40,7               |
| 8      | -                                               | -                            | +  | 39,04           | -43,4               |

Nota: [AgNO<sub>3</sub>] sendo + indica 1 mmol L<sup>-1</sup>, - indica 0,5 mmol L<sup>-1</sup>;

V<sub>extrato</sub> sendo +, indica 20 μL, - indica 10 μL;

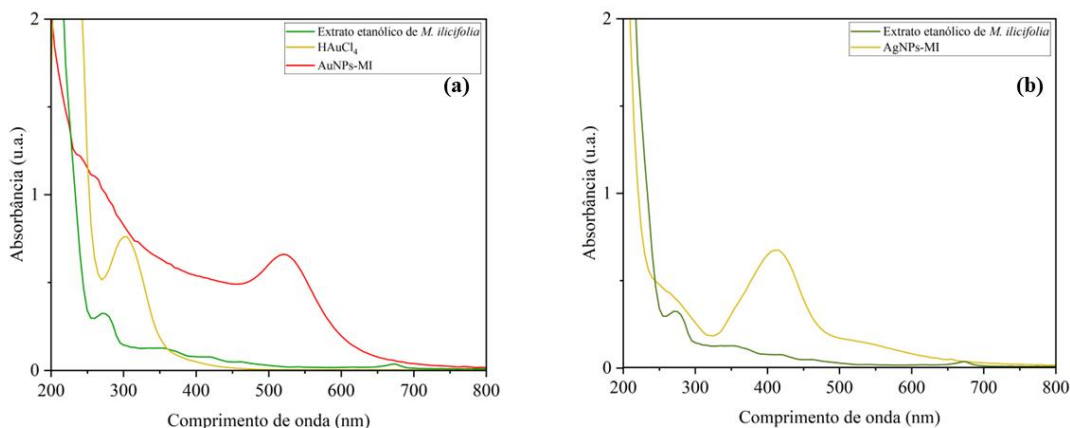
pH sendo + indica 10, - indica 8.

Fonte: o autor

Analisando-se os resultados obtidos para a síntese de AgNPs-MI, observou-se que um menor tamanho de partícula foi obtido nas condições correspondentes também ao ensaio 6, de modo que as condições ideais para a síntese de AuNPs-MI foram: [AgNO<sub>3</sub>] = 0,5 mmol L<sup>-1</sup> (nível -); V<sub>extrato</sub> = 20 μL (nível +) e pH = 10 (nível +). Estes resultados demonstram como esta técnica é efetiva para a síntese de AgNPs, apresentando nanopartículas pequenas e estáveis em comparação com a literatura. Oliveira e colaboradores (2023) utilizaram extrato de folhas de eucalipto (*Eucalyptus grandis*) para a síntese de AgNPs, utilizando de 10 mmol L<sup>-1</sup> de AgNO<sub>3</sub> e 20 mL de extrato de eucalipto, diluídos em 47,5 mL de água destilada em pH 9, produzindo partículas de 52,9 nm, caracterizadas a partir de análises de DLS. Humacayo e colaboradores (2023) realizaram a síntese de AgNPs utilizando a mesma planta proposta neste trabalho, utilizando de 19 mL de AgNO<sub>3</sub> 0,1 mmol L<sup>-1</sup> e 1 mL de extrato aquoso de *Monteverdia ilicifolia*. A síntese foi mantida por 10 minutos em frascos protegidos da luz, tendo como resultado AgNPs de 20 a 80 nm a partir de análises de SEM-FEG e valores de Potencial ζ de -21,8 mV.

Para verificar a formação das MNPs, foi avaliado o espectro na região do UV-Vis nas condições ótimas para cada síntese como mostrado na Figura 12.

Figura 12 - Espectros na região do UV-Vis para as AuNPs-MI (a) e AgNPs-MI (b)



Fonte: o autor.

O espectro da solução do composto de coordenação de  $\text{HAuCl}_4$  mostrou uma única banda dentro da faixa de 300 nm (Figura 10A). Essa banda representa as transições de transferência de carga ligante-metal que ocorrem no complexo (Bai et al., 2015). O espectro do extrato etanólico de *M. ilicifolia* apresentou algumas bandas, sendo uma em 416 nm na região da banda de Soret, referente à presença de clorofila (Sains et al., 2021) e uma de maior absorbância em 270 nm, sendo indicativa da presença de compostos fenólicos no extrato (Yilmazer Keskin; Avcı; Kurnia, 2024). As AuNPs-MI apresentaram uma única banda em 520 nm, assim como as AgNPs-MI apresentaram uma única banda em 410 nm, como resultado da SPR nas nanopartículas.

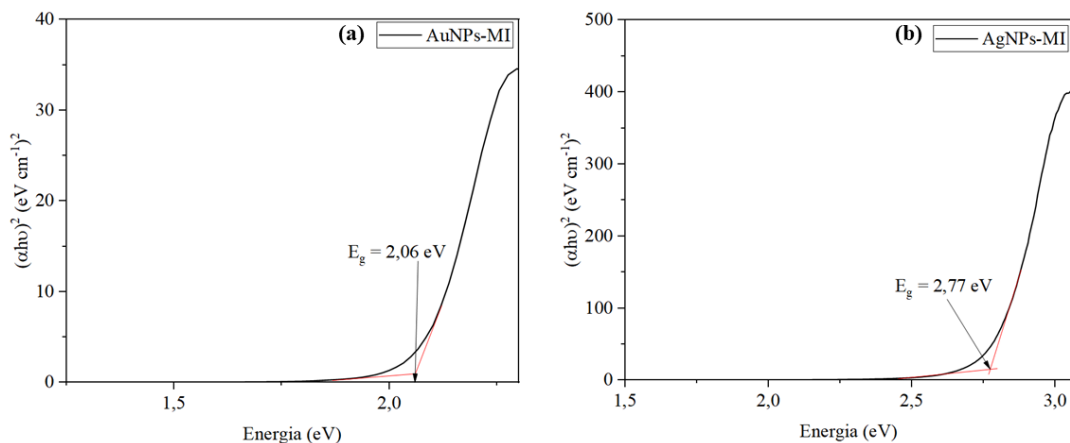
O *band-gap* energético de MNPs pode ser calculado usando o gráfico de Tauc (Figura 13), construído a partir de análises UV-Vis utilizando-se a Equação 2, onde  $A$  é a constante óptica,  $\alpha$  é o coeficiente de absorção,  $E_g$  é o *band-gap* óptico e  $m$  é um índice que pode assumir os valores 0,5; 1,5; 2 e 3, dependendo da natureza da transição eletrônica responsável pela reflexão.

$$\alpha h\nu = A(h\nu - E_g)^m \quad (\text{Eq. 2})$$

Na Figura 13, a energia do fóton é representada pelo eixo X ( $h\nu$ ) e a quantidade  $(\alpha h\nu)^2$  é representada pelo eixo Y (Golovynskyi, 2024). O *band-gap* das MNPs foi determinado encontrando a energia do fóton onde ocorre a absorção zero, extrapolando a parte linear da

curva no eixo X, onde para as AuNPs-MI os valores encontrados foram de 2,06 eV e para AgNPs-MI foram de 2,77 eV, valores estes semelhantes aos encontrados na literatura, que variam de 1,9 a 3,15 eV (Al-mahamad, 2022). Esse valor em eV representa a energia requerida para excitar um elétron da banda de valência para a banda de condução (Peter et al., 2015). Quando a dimensão é inferior ou igual a cerca de 40 nm, um nanomaterial revela propriedades diferentes do seu homólogo em macroescala devido a um efeito de confinamento quântico. O confinamento quântico é um confinamento espacial de elétrons e buracos ou pares  $e - h$  excitados ao longo de uma ou mais dimensões dentro de um material. Isso resulta no aumento do *band-gap* e nos níveis discretos de energia eletrônica que aparecem devido a um confinamento das funções de onda eletrônica (Golovynskyi, 2024). Logo, é possível afirmar que as partículas sintetizadas se apresentam em nanoescala.

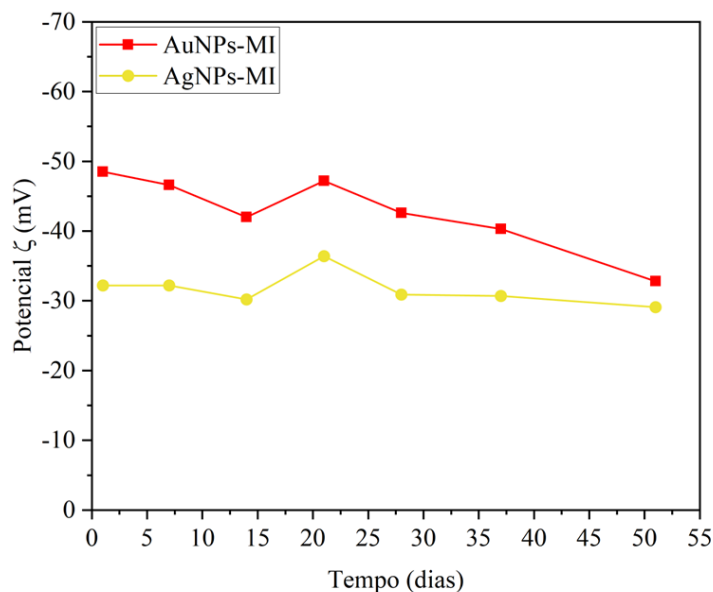
Figura 13 - Gráficos de Tauc para AuNPs-MI (a) e AgNPs-MI (b)



Fonte: o autor.

A estabilidade das MNPs sintetizadas foi averiguada com base nos valores de Potencial  $\zeta$  ao longo de 51 dias (Figura 14). Estes valores fornecem informações sobre a carga das partículas sintetizadas e a tendência destas partículas se aglomerarem. Partículas que apresentam valores médios superiores a +30 mV ou inferiores a -30 mV são consideradas partículas estáveis (Gupta; Trivedi, 2018). As AuNPs-MI apresentaram valores médios de  $-45,38 \text{ mV} \pm 2,90$  e as AgNPs-MI de  $-32,8 \text{ mV} \pm 2,41$  ao longo de 51 dias, indicando alta estabilidade. A presença de grupos funcionais e interações químicas provenientes do extrato (Zahara et al., 2023), além dos produtos oxidativos de compostos fenólicos conterem caráter negativo (como os íons fenolatos) conferem às MNPs as cargas negativas observadas na análise.

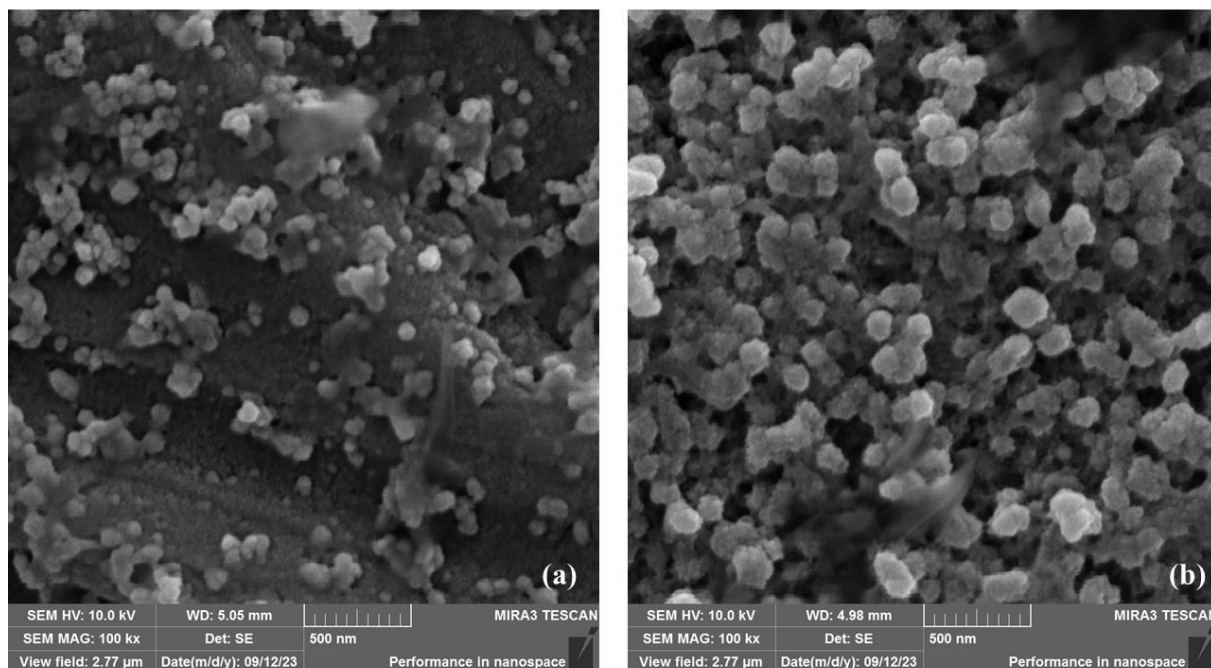
Figura 14 - Estabilidade das MNPs sintetizadas em função do potencial  $\zeta$  e o número de dias



Fonte: o autor

A caracterização morfológica das MNPs foi realizada por FE-SEM (Figura 15). Observou-se que tanto as AuNPs-MI quanto as AgNPs-MI se apresentaram de forma esférica, com pouca variabilidade em seu tamanho. Esta pouca variabilidade foi observada na análise DLS, onde o índice de polidispersividade (Polydispersity Index, PDI) variou de 0,301 a 0,401 para AuNPs e de -0,225 a 0,561. Este índice, que varia de 0 até 1, mostra se há ou não há grande variação no tamanho da partícula. PDI próximos de 1 indicam grande variação do tamanho das partículas, enquanto PDI próximos de 0 evidenciam partículas que apresentam tamanho semelhante (Lacatusu et al., 2012). Observou-se também, nas imagens, a existência de aglomerados (clusters) de nanopartículas de ambas as sínteses.

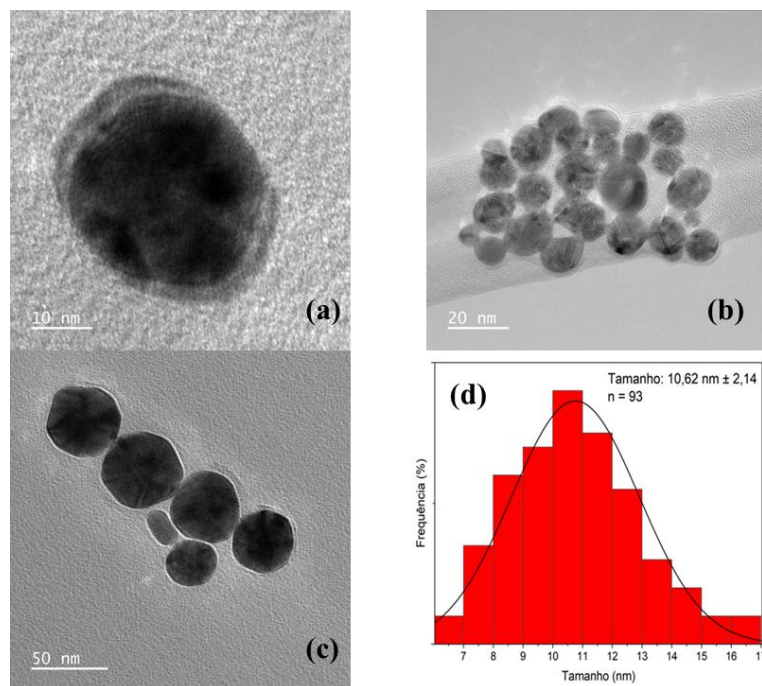
Figura 15 - Imagens de microscopia eletrônica de varredura das (a) AuNPs-MI e (b) AgNPs-MI



Fonte: o autor.

A TEM se destaca como técnica robusta para a determinação do diâmetro real de nanopartículas enquanto o DLS apresenta o diâmetro hidrodinâmico, considerando as moléculas existentes ao redor das AuNPs (Malatesta, 2021). Essa técnica frequentemente apresenta resultados de tamanho de partícula menores do que aqueles obtidos por métodos como DLS, justamente por apresentar as características já citadas. Para as AuNPs-MI pôde-se confirmar a esfericidade da partícula (Figura 16a) e sua pouca variação de tamanho, com formação de alguns clusters (Figura 16b e Figura 16c). O histograma de distribuição de tamanho (Figura 16d) mostrou que as AuNPs-MI sintetizadas apresentaram tamanho médio de  $10,62 \text{ nm} \pm 2,14$ , com variações de tamanho de  $7,5 \text{ nm}$  a  $16 \text{ nm}$ .

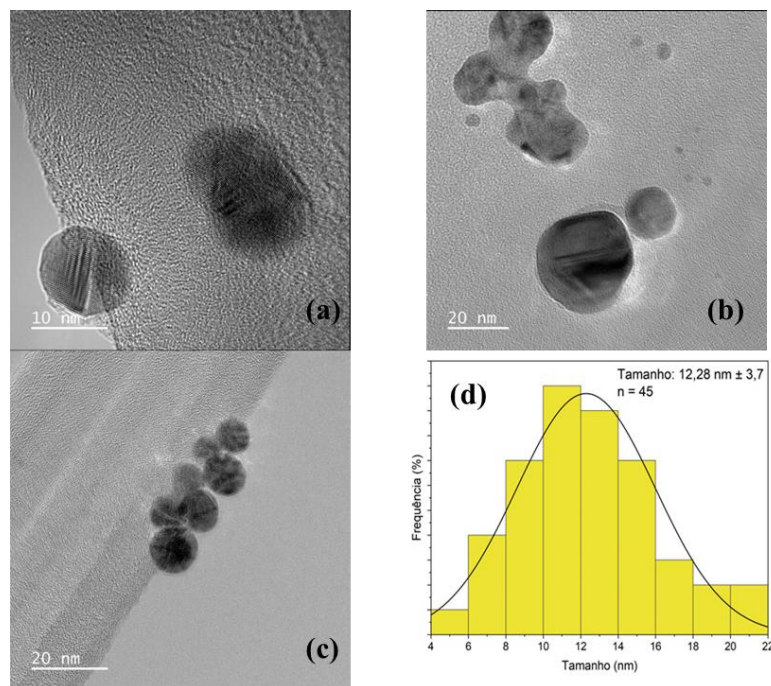
Figura 16 - Imagens de microscopia eletrônica de transmissão e histograma das AuNPs-MI



Fonte: o autor

Da mesma forma, foi verificada para as AgNPs-MI a sua esfericidade e pouca variação de tamanho (Figura 17a), entretanto, com poucas formações de clusters (Figura 17b e Figura 17c). A análise do histograma de distribuição de tamanho (Figura 17d) indicou que as AgNPs-MI sintetizadas apresentaram tamanho médio de  $12,28 \text{ nm} \pm 3,7$ , com variações de tamanho de 4,5 nm a 21 nm, que foram menores que os descritos por Humacayo e colaboradores (2023), que obtiveram AgNPs de 20 a 80 nm utilizando o extrato aquoso de *M. ilicifolia*. Este resultado demonstra o grande potencial da utilização do banho ultrassônico para a síntese de MNPs.

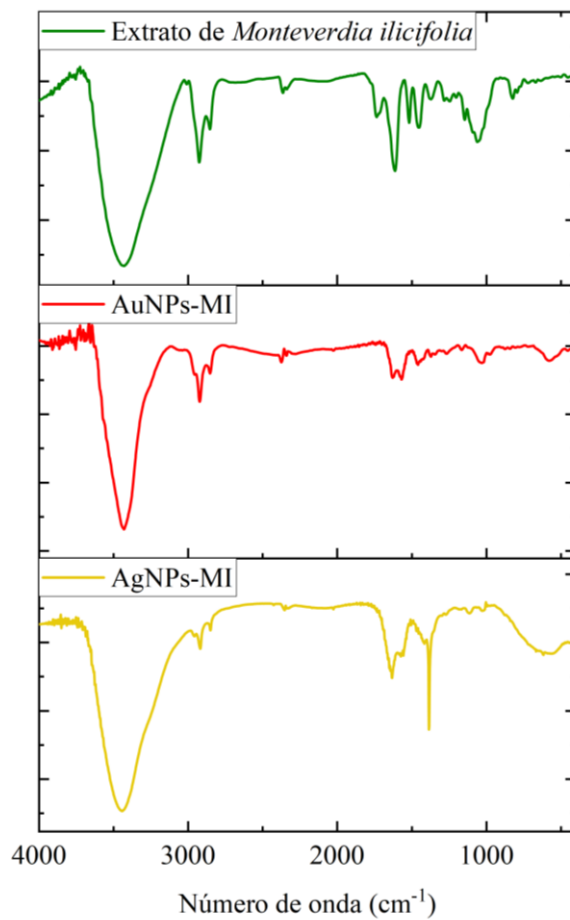
Figura 17 - Imagens de microscopia eletrônica de transmissão e histograma das AgNPs-MI



Fonte: o autor

A espectroscopia de FTIR (Figura 18) foi utilizada para verificar a presença de grupos funcionais pertencentes ao extrato de MI na síntese de MNPs, com a função de comprovar a formação dos nanomateriais com o extrato da planta, além da possível interação das moléculas do extrato com as MNPs.

Figura 18 - Espectros de infravermelho do extrato de MI e das MNPs sintetizadas



Fonte: o autor.

Na Tabela 4 são mostrados os valores de frequência das principais bandas observadas para ambos os espectros obtidos, assim como suas respectivas atribuições.

Tabela 4 - Números de ondas observados no espectro FTIR

| Número de onda (cm <sup>-1</sup> ) |          |          | Modos vibracionais           |
|------------------------------------|----------|----------|------------------------------|
| MI                                 | AuNPs-MI | AgNPs-MI |                              |
| 3445                               | 3479     | 3454     | ν O-H                        |
| 2920                               | 2997     | 2922     | ν C-H                        |
| 1621                               | 1618     | 1629     | ν C=O                        |
| 1457                               | 1424     | 1425     | δ C-O-C                      |
| 1040                               | 1038     | 1038     | ν CH-OH                      |
| 934                                | 943      | 942      | V <sub>as</sub> anel epóxido |

Fonte: o autor

É evidenciado que as bandas observadas nas MNPs podem ser relacionadas às vibrações que também são apresentadas pelo extrato. No entanto, deslocamentos nos valores de frequência são visíveis, mostrando que há conexões entre o extrato e as MNPs. A biorredução de íons de prata e ouro pode ser causada por grupos funcionais contendo carbonila, de acordo com a mudança no deslocamento da banda relativa à C=O nos espectros. Por outro lado, as alterações nas bandas de vibrações de estiramento O-H indicam que esses grupos funcionais estão fixados à superfície das nanopartículas (Liaqat et al., 2022). Além disso, as bandas características de 1040 cm<sup>-1</sup> no extrato de MI, de 943 cm<sup>-1</sup> nas AgNPs-MI e 942 cm<sup>-1</sup> nas AuNPs-MI foram visualizadas, o que indica que podem ser associadas aos grupos fenólicos presentes no extrato, que interagem com as nanopartículas a partir dos átomos de oxigênio doadores de elétrons (Khatun et al., 2023). Os resultados de FTIR mostraram que os flavonóides e outros compostos contendo grupos O-H e C=O desempenharam um papel importante como agentes redutores e estabilizantes na síntese verde das MNPs.

## 5.2 ENSAIOS ANTIOXIDANTES

O teor de TPC foi determinado utilizando-se ácido gálico como padrão para construção da curva analítica, sendo o resultado expresso como mg AG g<sup>-1</sup>. O teor de TF foi determinado utilizando-se quercetina como padrão para construção da curva analítica. O resultado foi expresso como mg QER g<sup>-1</sup>. Os resultados estão apresentados na Tabela 5, onde que para MI, observou-se que o TPC (Abs = 0,0223[amostra] + 0,0916, R<sup>2</sup> = 0,9945) foi de 662,81 ± 0,65

mg AG g<sup>-1</sup>, valor muito superior aos obtidos para as amostras de nanopartículas. As AuNPs-MI apresentaram 5,710 ± 0,65 mg AG g<sup>-1</sup>, enquanto para as AgNPs o valor foi de 19,91 ± 1,13 mg AG g<sup>-1</sup>. O teor encontrado para as amostras de nanopartículas foi muito inferior ao do extrato de MI devido ao fato dos compostos fenólicos participarem da reação de redução e estabilização das nanopartículas. Por isso, a quantidade de compostos fenólicos disponíveis nas amostras de AuNPs-MI e AgNPs-MI é bem inferior, em comparação com o teor encontrado apenas no extrato MI, já que grande parte destes devem ter reagido para formar as MNPs.

O teor de TF (Abs = 0,0287[amostra] + 0,063; R<sup>2</sup> = 0,9981) de MI foi de 124,1 ± 2,05 mg QER g<sup>-1</sup> (Tabela 5). O valor do extrato superou os observados para AuNPs-MI e AgNPs-MI, indicando alta concentração de compostos fenólicos, principalmente flavonoides. Esses metabólitos atuaram na formação e estabilidade das nanopartículas de Au e Ag, conforme evidenciado pela redução de sua concentração nas amostras contendo as MNPs. Durante a síntese, tais substâncias sofreram transformações químicas, explicando sua não detecção na análise espectroscópica, já que não permanecem em sua forma original após a reação.

Tabela 5 - Conteúdo de compostos fenólicos totais e flavonoides totais das nanopartículas de ouro e prata e do extrato de *M. ilicifolia*

| <b>Amostra</b> | <b>Fenólicos Totais<br/>(mg AG g<sup>-1</sup>)</b> | <b>Flavonoides totais<br/>(mg QER g<sup>-1</sup>)</b> |
|----------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>AuNPs</b>   | 5,710 ± 0,65a                                      | 52,56 ± 0,98                                          |
| <b>AgNPs</b>   | 19,91 ± 1,13b                                      | 50,75 ± 0,70                                          |
| <b>MI</b>      | 662,81 ± 0,65c                                     | 124,21 ± 2,05                                         |
| <b>AA</b>      | -                                                  | -                                                     |

Nota: \*Valores apresentados como média ± desvio padrão (n=3)

Médias seguidas de letras diferentes (a-) diferem estatisticamente na mesma coluna (p > 0,05). Foi aplicado Teste de Tukey ao nível de 5% de probabilidade.

Fonte: o autor

A presença de compostos fenólicos, em geral, e de flavonoides no extrato MI justificam a atividade antioxidante, pois tais metabólitos conseguem neutralizar espécies reativas de oxigênio (Reactive Oxygen Species, ROS) sejam radicais livres e não radicais. As ROS podem causar dano oxidativo em biomoléculas e organelas como mitocôndria, membrana lipídica e DNA. O extrato de MI pode suprir a defesa antioxidante e neutralizar as células contra os danos causados por essas espécies reativas (Gulcin, 2020; Shahidi; Zhong, 2015).

A atividade antioxidante ocorre por dois mecanismos distintos: transferência de átomos de hidrogênio (Transfer of Hydrogen Atoms, THA) e transferência de elétrons (Eletrons Transfer, ET). Ensaios baseados em THA avaliam a capacidade do antioxidante de doar átomos de hidrogênio, estabilizando radicais livres ou espécies reativas não radicalares. Já os ensaios baseados em ET analisam a transferência de um ou mais elétrons para reduzir e estabilizar o agente oxidante. Exemplos de ensaios que operam pelo mecanismo de THA incluem a capacidade de absorção de radicais de oxigênio (Oxygen Radical Absorbance Capacity, ORAC) e a captura total de radicais. Por outro lado, ensaios como DPPH•, ABTS•+ e o FRAP avaliam a atividade antioxidante pelo mecanismo de ET (Schaich; Tian; Xie, 2015; Shahidi; Zhong, 2015; Xiao et al., 2020).

A atividade antioxidante de captura dos radicais DPPH• e ABTS•+ foi expressa na forma de concentração inibitória 50% (CI<sub>50</sub>) que se trata da concentração necessária para inibir 50% do radical. A partir dos dados de absorbância obtidos, foi possível calcular o CI<sub>50</sub> apresentado na Tabela 6, ao que foi discutido para os TPC e TF, ocorreu para a atividade antioxidante de captura dos radicais DPPH• e ABTS•+. O extrato MI, por possuir alto teor de TPC, apresentou valor de CI<sub>50</sub> de  $12,86 \pm 1,08 \mu\text{g mL}^{-1}$  para captura do radical DPPH• e  $28,58 \pm 2,74 \mu\text{g mL}^{-1}$  para o ABTS•+, apresentando expressiva atividade antioxidante quando comparada com o padrão AA, enquanto para as AgNPs foi observado  $371,37 \pm 46,73 \mu\text{g mL}^{-1}$  e  $146,63 \pm 30,2 \mu\text{g mL}^{-1}$  para captura dos radicais DPPH• e ABTS•+, respectivamente. A diferença nos valores se deve que os fitoquímicos presentes no extrato de *M. ilicifolia* participaram da redução e da estabilização da nanopartícula de prata, havendo menor quantidade disponível desses compostos para poderem participar da captura dos radicais com seu poder antioxidante. Quanto às AuNPs, essas não exibiram atividade antioxidante (CI<sub>50</sub> >1000  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ). Isso pode ser explicado pois a maioria dos fitoquímicos antioxidantes presentes no extrato de *M. ilicifolia* estavam envolvidos na reação de redução biogênica do Au e sua estabilização enquanto nanopartícula.

Outra diferença a ser observada está entre os métodos, para as amostras, com exceção de MI, a captura com radical ABTS•+ apresentou melhor atividade antioxidante, pois é menos impedido estericamente em comparação com o DPPH•, e uso de tampão pH 7,4 proporciona um ambiente mais controlado e seguro para a reação entre os metabólitos e o radical. Esses resultados são corroborados pelo estudo de Velloso et al. (2008), que demonstrou a elevada capacidade antioxidante dos extratos de *M. ilicifolia*, especialmente na forma hidroalcoólica, na captura de radicais DPPH• e ABTS•+. O estudo relatou um IC<sub>50</sub> de  $20 \mu\text{g mL}^{-1}$  para DPPH• e  $5 \mu\text{g mL}^{-1}$  para ABTS•+, reforçando a maior afinidade deste radical com os compostos

antioxidantes presentes no extrato. Enquanto a reação com o radical ABTS•+ pode ocorrer tanto em meios lipofílicos quanto hidrofílicos, a reação com DPPH• tem preferência em meio lipofílico. Além disso, esse radical é mais impedido estericamente (Schaich; Tian; Xie, 2015; Xie; Schaich, 2014). Esses resultados estão de acordo com as AgNPs estabilizadas com extrato dos frutos de *Garcinia indica*, que apresentou atividade antioxidante dose dependente na captura do radical DPPH• e de outros radicais (Sangaonkar; Pawar, 2018).

Tabela 6 - Atividade antioxidante das nanopartículas e do extrato MI pelos métodos de inibição de DPPH•, ABTS e poder redutor (FRAP)

| Amostra       | DPPH• $CI_{50}$ ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) | ABTS•+ $CI_{50}$ ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) | FRAP (mg AA $\text{g}^{-1}$ ) |
|---------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>AuNPs-</b> | >1000a                                    | >1000a                                     | 10,81 $\pm$ 4,4a              |
| <b>MI</b>     |                                           |                                            |                               |
| <b>AgNPs-</b> | 371,37 $\pm$ 46,73b                       | 146,63 $\pm$ 30,2b                         | 97,08 $\pm$ 8,7b              |
| <b>MI</b>     |                                           |                                            |                               |
| <b>MI</b>     | 12,86 $\pm$ 1,08c                         | 28,58 $\pm$ 2,74c                          | 847,2 $\pm$ 10,5c             |
| <b>AA</b>     | 6,79 $\pm$ 0,51d                          | 7,53 $\pm$ 1,25d                           | -                             |

Nota: \*Valores apresentados como média  $\pm$  desvio padrão (n=3)

Médias seguidas de letras diferentes (a-d) diferem estatisticamente na mesma coluna ( $p > 0,05$ ). Foi aplicado Teste de Tukey ao nível de 5% de probabilidade.

Fonte: o autor

O poder antioxidante de redução de íons  $\text{Fe}^{3+}$  (FRAP) foi avaliado partindo da curva analítica ( $\text{Abs} = 0,035[\text{amostra}] + 0,464$ ,  $R^2 = 0,9845$ ) (Tabela 6) utilizando AA como padrão, obtendo-se 847,2  $\pm$  10,5 mg AA  $\text{g}^{-1}$  para MI e 10,81  $\pm$  4,4 e 97,08  $\pm$  8,7 mg AA  $\text{g}^{-1}$  para as AuNPs e AgNPs, respectivamente. O estudo de Bittar et al. (2024) demonstrou que o extrato etanólico de *M. ilicifolia* apresentou alta atividade antioxidante no método FRAP, com valor de 671  $\mu\text{mol}$  Trolox eq.  $\text{g}^{-1}$ . Ao se comparar com os resultados deste estudo, observa-se que o extrato MI também apresentou alta atividade antioxidante no FRAP (847,2  $\pm$  10,5 mg AA  $\text{g}^{-1}$ ), reforçando a presença de compostos redutores no extrato. No entanto, as AuNPs e AgNPs apresentaram atividade reduzida (10,81  $\pm$  4,4 e 97,08  $\pm$  8,7 mg AA  $\text{g}^{-1}$ , respectivamente), corroborando a hipótese de que os fitoquímicos antioxidantes foram consumidos na estabilização das nanopartículas. O estudo de Bittar et al. (2024) sugere que os compostos antioxidantes possuem alta afinidade com íons metálicos, o que pode explicar sua participação na redução e estabilização das MNPs, reduzindo sua disponibilidade para a reação com  $\text{Fe}^{3+}$  no ensaio FRAP.

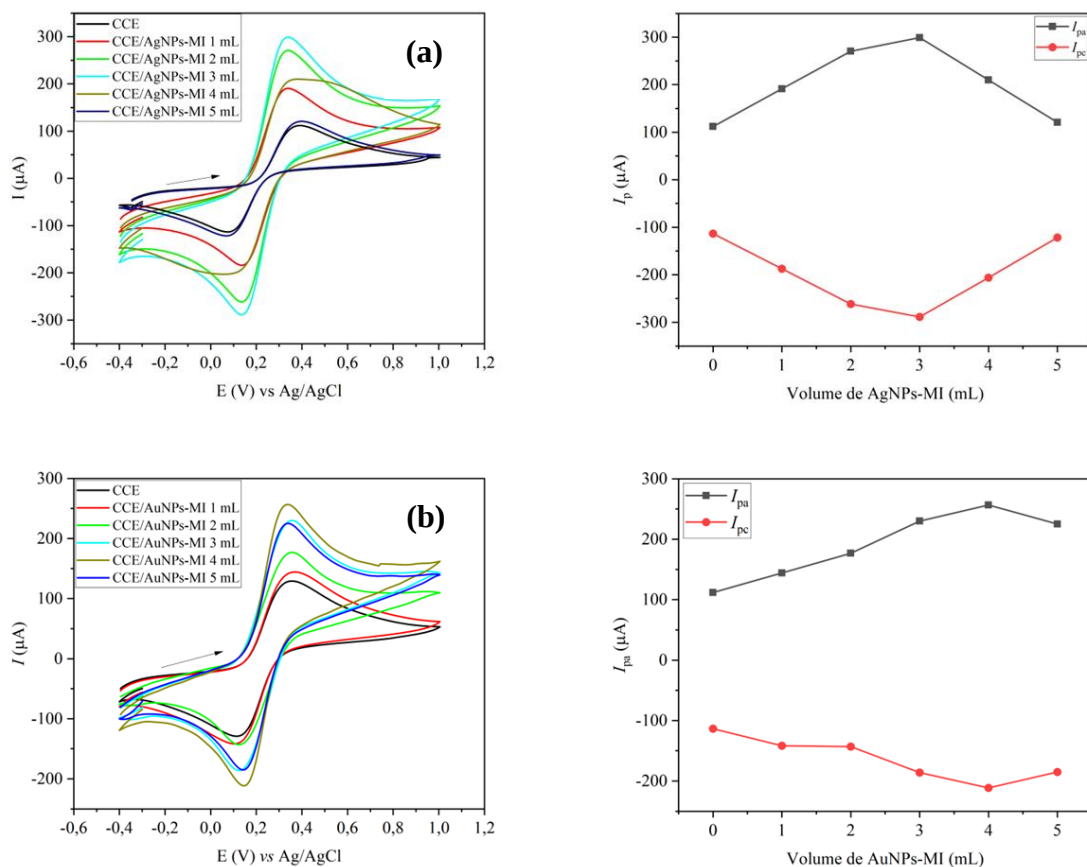
A importância de se avaliar o efeito antioxidante de extratos na redução de íons  $\text{Fe}^{3+}$  a íons  $\text{Fe}^{2+}$  é relativa à reação de Foto-Fenton que ocorre em organismos aeróbicos. O ferro atua como catalisador quando reage com o radical superóxido ( $\text{O}_2^{\bullet-}$ ) produzindo íon hidroxila e radical hidroxila através das reações de Foto-Fenton e Haber-Weiss. O radical hidroxila, por sua vez, é extremamente reativo e nocivo para as células e com curto período de vida e não há enzima antioxidante para neutralizá-lo (Gulcin, 2020; Kazmierczak; Magalhães; Pereira, 2023; Sharifi-Rad et al., 2020). O extrato MI apresentou relevante poder antioxidante na redução de íons férrico.

### 5.3 CARACTERIZAÇÃO DOS ELETRODOS MODIFICADOS

#### 5.3.1 Caracterização dos Eletrodos de Carbono Cerâmico (CCE)

Quatro diferentes composições de material foram utilizadas na confecção dos eletrodos de carbono cerâmico (CCE) neste estudo: CCE, CE/MI, CCE/AuNPs-MI e CCE/AgNPs-MI. Para que houvesse melhor resposta eletroquímica dos eletrodos modificados, realizaram-se estudos utilizando-se diferentes volumes da dispersão das MNPs sintetizadas ao corpo do eletrodo a partir da técnica de voltametria cíclica (CV) utilizando como sonda redox  $\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6/\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  5 mmol  $\text{L}^{-1}$  preparado em eletrólito de suporte tampão fosfato-salino (PBS) 0,15 mol  $\text{L}^{-1}$  pH 6,5, com velocidade de varredura de 50  $\text{mV s}^{-1}$  tanto para o CCE/AgNPs-MI (Figura 19a) quando para o CCE/AuNPs-MI (Figura 19b). O CCE confeccionado com as MNPs sintetizadas combinam as vantagens do método sol-gel, como a produção simples a temperatura ambiente, estabilidade, renovação da superfície e rigidez, com as vantagens das próprias MNPs, como uma alta área superficial e propriedades eletroquímicas notáveis (Bhardwaj et al., 2019; Burnat et al., 2022; Feldheim; Foss, 2002; Stozhko et al., 2022).

Figura 19 - Voltamogramas obtidos para o CCE com diferentes volumes de (a) AgNPs-MI e (b) AuNPs-MI em  $K_4Fe(CN)_6/K_3Fe(CN)_6$  5 mmol L<sup>-1</sup> preparado em tampão PBS pH 6,5, com velocidade de varredura de 50 mV s<sup>-1</sup> e suas respectivas relações entre volume adicionado e corrente



Fonte: o autor

Para o CCE/AgNPs-MI, os resultados apontaram a incorporação de 3 mL de AgNPs-MI ao material do CCE, e para o CCE/AuNPs-MI), a adição de 4 mL de AuNPs-MI para se obter maiores valores de correntes e menores valores de  $\Delta E_p$  nestes eletrodos (Tabela 7 e Tabela 8).

Tabela 7 - Valores de potenciais e correntes no CCE obtidos em diferentes volumes de AgNPs-MI

| <b>Eletrodo</b>                    | <b>E<sub>pa</sub></b><br><b>(V)</b> | <b>I<sub>pa</sub></b><br><b>(<math>\mu</math>A)</b> | <b>E<sub>pc</sub></b><br><b>(V)</b> | <b>I<sub>pc</sub></b><br><b>(<math>\mu</math>A)</b> | <b><math>\Delta</math>E<sub>p</sub></b><br><b>(V)</b> | <b>I<sub>pc</sub>/I<sub>pa</sub></b> |
|------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>CCE</b>                         | 0,39                                | 111,90                                              | 0,07                                | -113,34                                             | 0,32                                                  | 1,01                                 |
| <b>CCE/AgNPs-MI 1</b><br><b>mL</b> | 0,34                                | 90,30                                               | 0,13                                | -87,13                                              | 0,21                                                  | 0,96                                 |
| <b>CCE/AgNPs-MI 2</b><br><b>mL</b> | 0,33                                | 270,30                                              | 0,14                                | -261,41                                             | 0,19                                                  | 0,97                                 |
| <b>CCE/AgNPs-MI 3</b><br><b>mL</b> | 0,34                                | 299,07                                              | 0,14                                | -288,60                                             | 0,20                                                  | 0,96                                 |
| <b>CCE/AgNPs-MI 4</b><br><b>mL</b> | 0,38                                | 114,05                                              | 0,06                                | -110,06                                             | 0,32                                                  | 0,96                                 |
| <b>CCE/AgNPs-MI 5</b><br><b>mL</b> | 0,39                                | 120,81                                              | 0,07                                | -121,55                                             | 0,32                                                  | 1,006                                |
| <b>CCE/MI</b>                      | 0,45                                | 57,21                                               | 0,043                               | -60,97                                              | 0,41                                                  | 1,06                                 |

Fonte: o autor

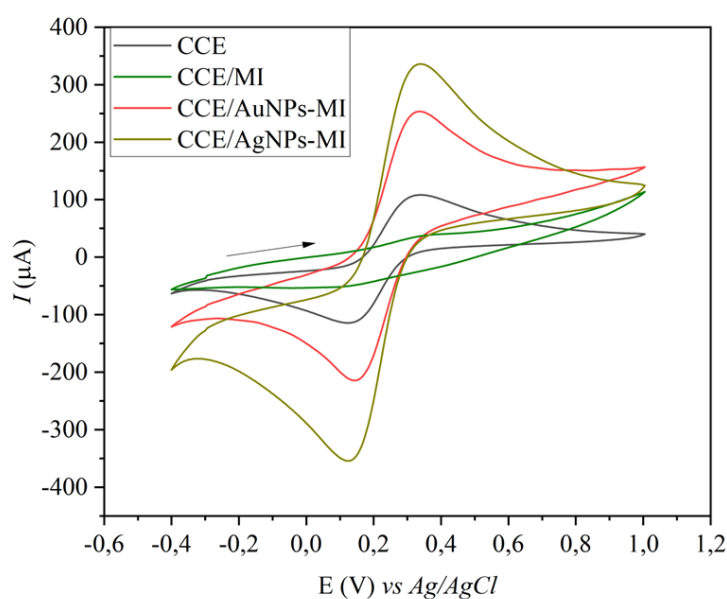
Tabela 8 - Valores de potenciais e correntes no CCE obtidos em diferentes volumes de AuNPs-MI

| <b>Eletrodo</b>                    | <b>E<sub>pa</sub></b><br><b>(V)</b> | <b>I<sub>pa</sub></b><br><b>(<math>\mu</math>A)</b> | <b>E<sub>pc</sub></b><br><b>(V)</b> | <b>I<sub>pc</sub></b><br><b>(<math>\mu</math>A)</b> | <b><math>\Delta</math>E<sub>p</sub></b><br><b>(V)</b> | <b>I<sub>pc</sub>/I<sub>pa</sub></b> |
|------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>CCE</b>                         | 0,39                                | 111,90                                              | 0,07                                | -113,34                                             | 0,32                                                  | 1,01                                 |
| <b>CCE/AuNPs-MI 1</b><br><b>mL</b> | 0,36                                | 144,28                                              | 0,10                                | -141,57                                             | 0,26                                                  | 0,98                                 |
| <b>CCE/AuNPs-MI 2</b><br><b>mL</b> | 0,35                                | 176,69                                              | 0,12                                | -142,97                                             | 0,23                                                  | 0,80                                 |
| <b>CCE/AuNPs-MI 3</b><br><b>mL</b> | 0,36                                | 229,99                                              | 0,12                                | -185,86                                             | 0,24                                                  | 0,81                                 |
| <b>CCE/AuNPs-MI 4</b><br><b>mL</b> | 0,34                                | 256,62                                              | 0,14                                | -211,30                                             | 0,20                                                  | 0,82                                 |
| <b>CCE/AuNPs-MI 5</b><br><b>mL</b> | 0,34                                | 225,07                                              | 0,15                                | -184,99                                             | 0,19                                                  | 0,81                                 |
| <b>CCE/MI</b>                      | 0,45                                | 57,21                                               | 0,043                               | -60,97                                              | 0,41                                                  | 1,06                                 |

Fonte: o autor

A adição de MNPs ao bulk do eletrodo aumentou significativamente os valores de  $I_{pa}$  e  $I_{pc}$  e diminuiu os valores de  $\Delta E_p$ . Estes resultados ratificam a alta condutividade elétrica que estes nanomateriais possuem, além das suas capacidades eletrocatalíticas, reduzindo valores de  $\Delta E_p$  de 0,32 V de um CCE sem modificação para 0,20 V em ambos os eletrodos modificados, demonstrando que a modificação destes eletrodos utilizando MNPs favorece a cinética de transferência eletrônica (Lima et al., 2018). Apesar de ambos os eletrodos modificados apresentarem incremento significativo nas respostas de corrente em relação aos não modificados, o CCE/AgNPs-MI proporcionou maiores valores de corrente, com a relação  $I_{pc}/I_{pa} = 0,96$ , diferentemente do CCE/AuNPs-MI, com valores de  $I_{pc}/I_{pa} = 0,82$ . Uma razão  $I_{pc}/I_{pa}$  igual ou próxima a 1 indica que o processo redox é quasi-reversível em sistemas eletroquímicos. Isso significa que as reações direta e inversa ocorrem em taxas semelhantes sem perdas significativas de energia (Kaur et al., 2023). As respostas eletroquímicas de todos os eletrodos foram inseridas em comparação na Figura 20.

Figura 20 - Voltamogramas cíclicos das diferentes composições dos CCE em  $K_4Fe(CN)_6/K_3Fe(CN)_6$  5 mmol L<sup>-1</sup> preparado em tampão PBS pH 6,5, com velocidade de varredura de 50 mV s<sup>-1</sup>



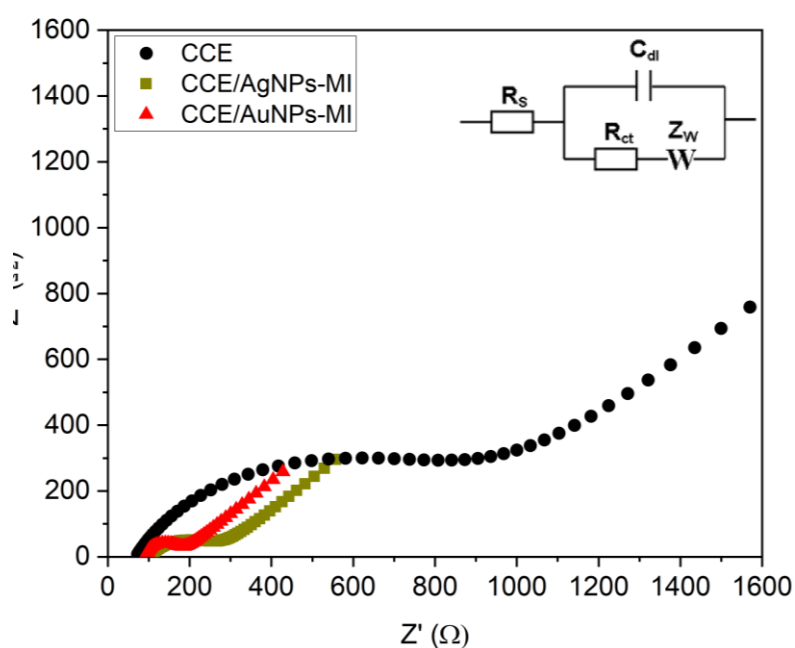
Fonte: o autor

Estes resultados apontam que este extrato não foi capaz de prover um aumento de corrente, tampouco uma redução de  $\Delta E_p$  aos materiais sintetizados e ao CCE. No entanto, após a incorporação das MNPs, houve um incremento significativo nas respostas destes eletrodos.

Estudos utilizando EIS foram realizados ao CCE, CCE/AuNPs-MI e CCE/AgNPs-MI que apresentaram melhores respostas utilizando CV. Os diagramas de Nyquist obtidos (Figura

21) exibiram duas regiões distintas. Inicialmente, foi a formação de um semicírculo a altas frequências referentes ao processo de transferência de carga da sonda redox na interface eletrodo-solução. Na sequência, constatou-se a formação de uma região linear em frequência mais baixas referente ao processo de difusão das espécies da sonda redox  $\text{Fe}(\text{CN})_6^{-4}/\text{Fe}(\text{CN})_6^{-3}$  (Lazanas; Prodromidis, 2023; Sharma et al., 2016).

Figura 21 - Espectros de impedância eletroquímica obtidos para todos os CCE em  $\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6/\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  5 mmol  $\text{L}^{-1}$  preparado em tampão PBS pH 6,5, variando a frequência em 10 kHz para 10 MHz



Fonte: o autor

A resistência à transferência de carga ( $R_{ct}$ ) é igual ao diâmetro do semicírculo obtido (Bard; Faulkner, 2001). O diâmetro do semicírculo obtido para o CCE foi maior do que para os CCE/AuNPs-MI e CCE/AgNPs-MI. Isso indica que, em comparação com o CCE, a transferência de carga para os eletrodos modificados foi menor. Estes resultados corroboram os obtidos por CV e podem ser melhor compreendidos com base nos valores de  $R_{ct}$  (Tabela 9).

Tabela 9 - Resultados de  $R_{ct}$  obtidos do EIS para os CCE construídos

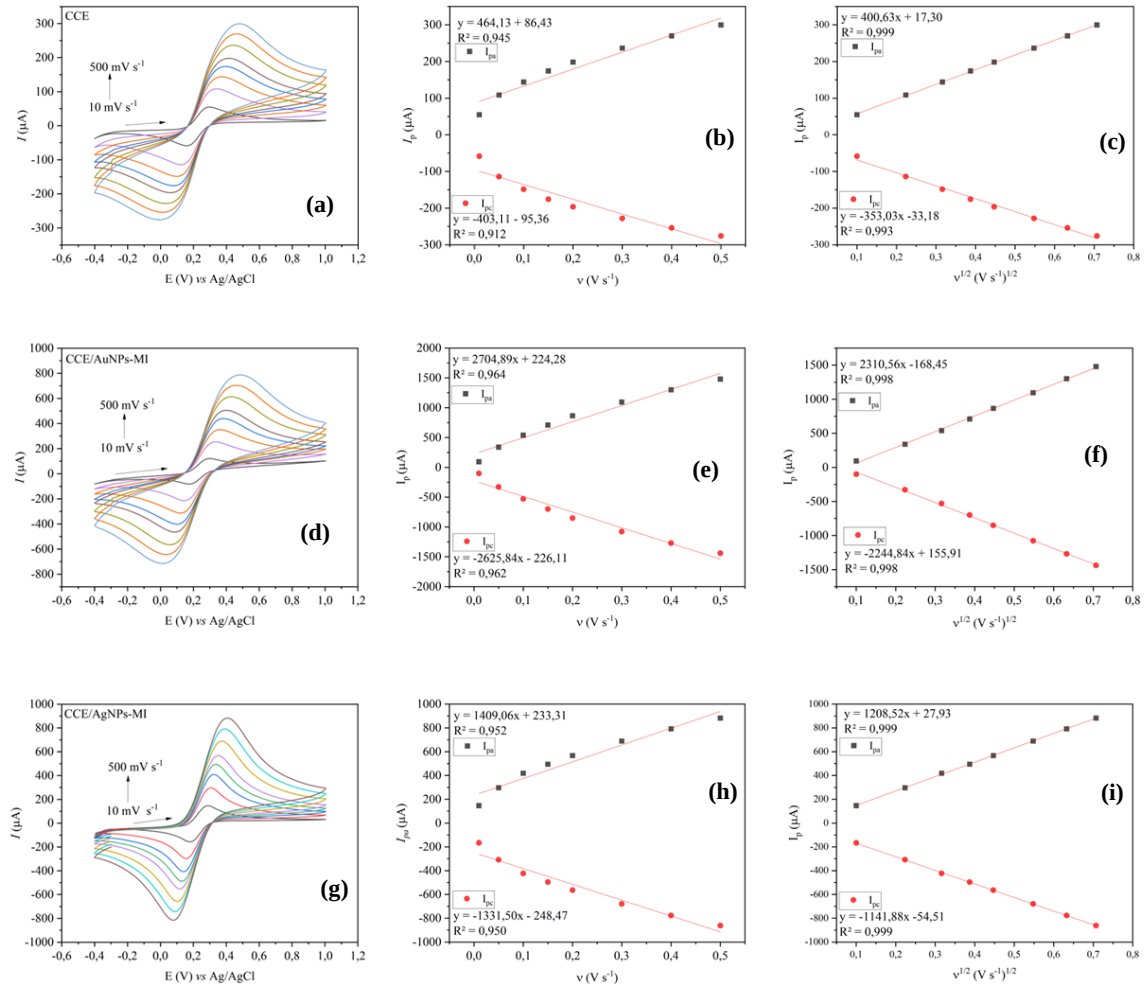
| <b>Eletrodo</b>     | <b><math>R_{ct}</math> (<math>\Omega</math>)</b> |
|---------------------|--------------------------------------------------|
| <b>CCE</b>          | 849                                              |
| <b>CCE/AuNPs-MI</b> | 77,4                                             |
| <b>CCE/AgNPs-MI</b> | 119                                              |

Fonte: o autor

A modificação do CCE utilizando AuNPs apresenta valores de  $R_{ct}$  menores em comparação ao CCE/AgNPs-MI e ao CCE. Apesar de ambas as MNPs possuírem elevada condutividade elétrica, possivelmente as AuNPs sintetizadas com o extrato de *M. ilicifolia* podem se apresentar em menores concentrações, uma vez que dependem de mais extrato para serem reduzidas, visto que ele se encontra no meio reacional na forma de  $Au^{3+}$ .

Experimentos utilizando a CV foram realizados a velocidades de varredura variando de 10 a 500  $mV s^{-1}$ , para uma solução de  $K_3[Fe(CN)_6]$  5  $mmol L^{-1}$  preparado em eletrólito de suporte tampão PBS 0,15  $mol L^{-1}$  pH 6,5. Na Figura 22 estão representados os voltamogramas cíclicos registrados para o CCE (Figura 22a), para o CCE/AuNPs-MI (Figura 22d) e para o CCE/AgNPs-MI (Figura 22g), bem como gráficos de correntes de pico anódicas ( $I_{pa}$ ) e catódicas ( $I_{pc}$ ) versus a velocidade e também versus a raiz quadrada da velocidade de varredura ( $v^{1/2}$ ). Os valores de  $I_{pa}$  e  $I_{pc}$  variaram linearmente com  $v^{1/2}$  ao aumentar a velocidade de varredura, indicando que o processo é preferencialmente controlado por difusão em todos os eletrodos (Bard; Faulkner, 2001; Burnat et al., 2022). As equações obtidas se encontram na Tabela 10.

Figura 22 - Estudos de voltametria cíclica em diferentes velocidades de varredura (a, d, g) e correlações  $I_p$  vs.  $v$  e  $I_p$  vs.  $v^{1/2}$  para o (b, c) CCE, (e, f) CCE/AuNPs-MI e (h, i) CCE/AgNPs-MI em  $K_3Fe(CN)_6$  5 mmol  $L^{-1}$  preparado em tampão PBS pH 6,5



Fonte: o autor

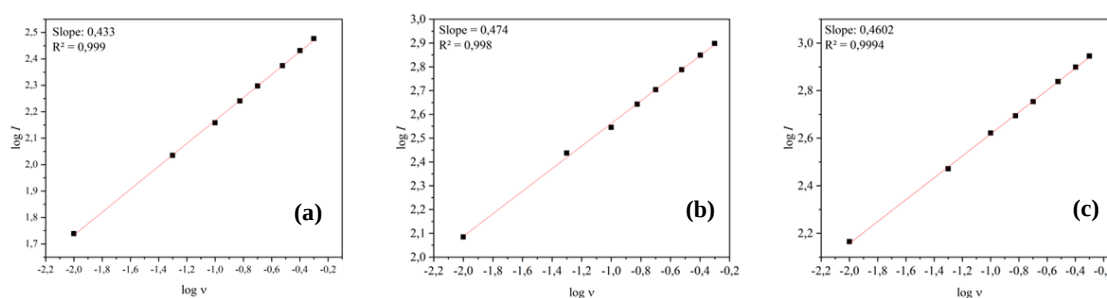
Tabela 10 - Equações obtidas pelos estudos de velocidade de varredura para todos os CCEs

| Eletrodos           | $I_{pa}$ vs $v$                             | $I_{pc}$ vs $v$                              | $I_{pa}$ vs $v^{1/2}$                       | $I_{pc}$ vs $v^{1/2}$                        |
|---------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>CCE</b>          | $464,13x + 86,43$<br>( $R^2 = 0,945$ )      | $-403,11x -$<br>95,36<br>( $R^2 = 0,912$ )   | $400,63x +$<br>17,30<br>( $R^2 = 0,999$ )   | $-353,03x +$<br>155,91<br>( $R^2 = 0,993$ )  |
| <b>CCE/AuNPs-MI</b> | $2704,89x +$<br>224,28<br>( $R^2 = 0,964$ ) | $-2625,84x -$<br>226,11<br>( $R^2 = 0,962$ ) | $2310,56x +$<br>168,45<br>( $R^2 = 0,998$ ) | $-2244,84x +$<br>155,91<br>( $R^2 = 0,998$ ) |
| <b>CCE/AgNPs-MI</b> | $1409,06x +$<br>233,31<br>( $R^2 = 0,952$ ) | $-1331,50x -$<br>248,47<br>( $R^2 = 0,950$ ) | $1208,52x +$<br>27,93<br>( $R^2 = 0,999$ )  | $-1141,88 -$<br>54,51<br>( $R^2 = 0,999$ )   |

Fonte: o autor

A fim de se comprovar se os processos são controlados por difusão, utilizou-se da relação de duplo logaritmo entre os valores de  $I_{pa}$  e  $v$  para todos os eletrodos (Figura 23), onde valores de coeficiente angular para sistemas com adsorção de produto ou reagente é igual a 1, enquanto o coeficiente angular para sistemas com controle difusional é igual a 0,5. Um processo combinado de difusão e adsorção regula a reação quando o coeficiente é entre 0,5 e 1 (Bard; Faulkner, 2001).

Figura 23 - Duplos logaritmos do (a) CCE, (b) CCE/AgNPs-MI e (c) CCE/AuNPs-MI



Fonte: o autor

Os valores de coeficiente angular para o CCE, CCE/AgNPs-MI e CCE/AuNPs-MI foram de 0,47, 0,51 e 0,53, respectivamente. Esses valores experimentais se aproximam do valor característico de 0,5 para mecanismos difusionais.

Utilizando-se dos estudos utilizando CV em diferentes velocidades de varredura, realizou-se o cálculo da área eletroativa a partir da equação de Randles-Sevcik (Eq. 3) para

reações quasi-reversíveis (para  $\Delta E_p > 0,059$  V que apresentam picos anódicos e catódicos) (Ferrari et al., 2018) com eletrodos com  $A_{geo} = 0,1256$  cm<sup>2</sup>, onde  $I_p$  é a corrente de pico anódica ou catódica,  $n$  é o número de elétrons envolvidos na reação,  $F$  é a constante de Faraday (96485 C mol<sup>-1</sup>),  $A_{ativa}$  é a área eletroativa em cm<sup>2</sup>,  $C$  é a concentração da sonda redox em mol cm<sup>-3</sup>,  $D$  é o coeficiente de difusão da sonda redox ( $7,6 \times 10^{-6}$  cm<sup>2</sup> s<sup>-1</sup>),  $v$  é a velocidade de varredura (V s<sup>-1</sup>),  $R$  a constante ideal dos gases e  $T$  a temperatura em K. Os resultados obtidos se encontram na Tabela 11.

$$I_p^{quasi} = \pm 0,436 nFA_{ativa}C \sqrt{\frac{nFDv}{RT}} \text{ (Eq. 3)}$$

Tabela 11 - Valores de área eletroativas do CCE e dos CCE modificados

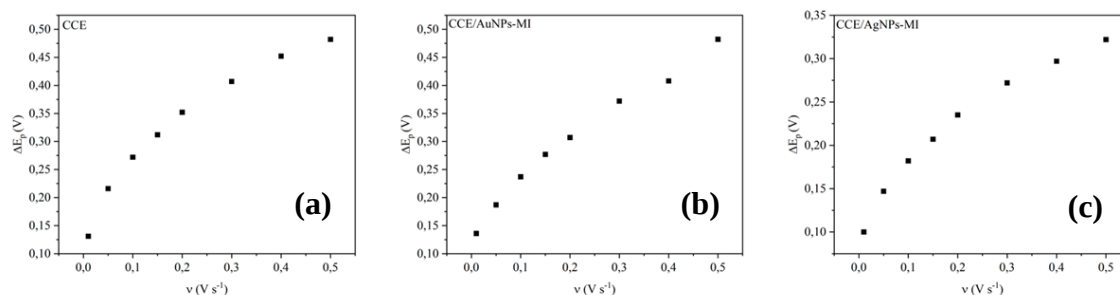
| <b>Eletrodo</b>     | <b>Área (cm<sup>2</sup>)</b> | <b>% de área eletroativa</b> |
|---------------------|------------------------------|------------------------------|
| <b>CCE</b>          | 0,047 ± 0,02                 | 37,42                        |
| <b>CCE/AuNPs-MI</b> | 0,089 ± 0,16                 | 70,85                        |
| <b>CCE/AgNPs-MI</b> | 0,10 ± 0,12                  | 79,62                        |

Fonte: o autor

A modificação dos eletrodos utilizando MNPs se mostrou capaz de aumentar a área eletroativa dos eletrodos, devido à sua grande área específica e alta velocidade de transferência de elétrons (Li et al., 2013; Liu et al., 2010). Entretanto, os valores calculados se tornam apenas comparativos, visto que as equações de Randles-Sevcik não são ideais para o uso em eletrodos de carbono, uma vez que os sensores que usam este material apresentam alta porosidade, o que afeta diretamente nos resultados reais (Ferrari et al., 2018).

Ao se analisar os voltamogramas da Figura 22, observou-se que o aumento da velocidade de varredura causou um deslocamento dos potenciais de pico anódico para valores mais positivos e dos potenciais de pico catódico para valores mais negativos. Isso resultou na ampliação da separação entre os potenciais de pico anódico e catódico ( $\Delta E_p$ ) em todos os eletrodos construídos, como observados na Figura 24. Visando esclarecer o comportamento eletroquímico dos eletrodos propostos neste estudo, procedeu-se ao cálculo da constante de transferência heterogênea de elétrons ( $k^\circ$ ) para os CCEs construídos.

Figura 24 - Relação entre separação de potenciais de pico ( $\Delta E_p$ ) em função da velocidade de varredura para o (a) CCE, (b) CCE/AuNPs-MI e (c) CCE/AgNPs-MI



Fonte: o autor

O método descrito por Nicholson (1965) foi empregado para determinar a constante heterogênea de transferência de elétrons ( $k^\circ$ ) para os eletrodos, comumente utilizado em sistemas quasi-reversíveis controlados por difusão. Neste procedimento, o valor de  $k^\circ$  é calculado utilizando a equação 4, onde  $\Psi$  é o número adimensional de Nicholson, e os demais valores possuem seus significados já descritos.

$$\Psi = k^\circ \left( \frac{\pi D n \nu F}{RT} \right)^{-\frac{1}{2}} \quad (\text{Eq. 4})$$

O parâmetro  $\Psi$  foi calculado com base na equação 5 apresentada por Lavagnini, Antiochia e Magno, (2004), que correlaciona os valores de  $\Psi$  com os valores respectivos de  $\Delta E_p$  em cada velocidade de varredura utilizada.

$$\Psi = \frac{-0,6288 + 0,0021 n \Delta E_p}{1 - (0,017 n \Delta E_p)} \quad (\text{Eq. 5})$$

Com base nos valores calculados de  $\Psi$ , um gráfico de  $\Psi$  vs  $32,79 v^{-1/2}$  foi construído, possibilitando a obtenção de  $k^\circ$ . O número 32,79 é obtido ao calcular a expressão  $\left( \frac{\pi D n \nu F}{RT} \right)^{-\frac{1}{2}}$  da fórmula de Nicholson. A análise desse gráfico permitiu encontrar o valor  $k^\circ$  com base nos dados experimentais (Tabela 12).

Tabela 12 - Valores de constante heterogênea de transferência de elétrons para todos os CCE

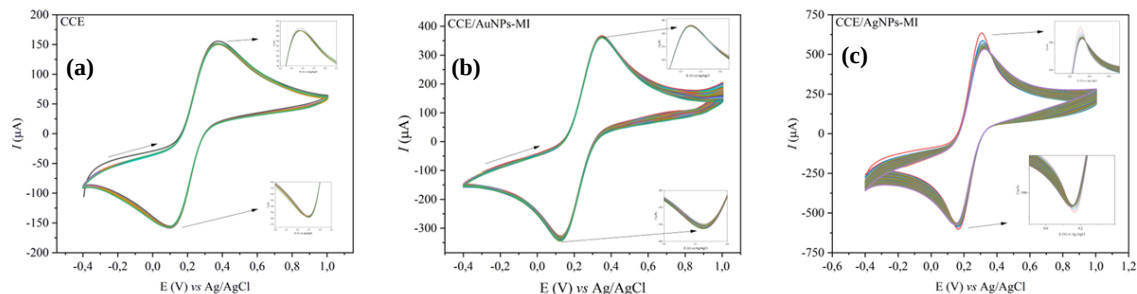
| <b>Eletrodo</b>     | <b><math>k^\circ</math> (cm s<sup>-1</sup>)</b> | <b>Coefficiente de correlação (R<sup>2</sup>)</b> |
|---------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>CCE</b>          | 9,72 x 10 <sup>-5</sup>                         | 0,89                                              |
| <b>CCE/AuNPs-MI</b> | 3,37 x 10 <sup>-3</sup>                         | 0,91                                              |
| <b>CCE/AgNPs-MI</b> | 1,22 x 10 <sup>-3</sup>                         | 0,97                                              |

Fonte: o autor

Como maiores valores de  $k^\circ$  indicam maior velocidade de transferência de elétrons entre uma espécie eletroativa e a superfície do eletrodo (Randviir, 2018), esses valores demonstram as vantagens da modificação dos CCE construídos, conseguindo aumentar na ordem de 34 vezes a capacidade de transferência utilizando AuNPs-MI e 12 vezes utilizando AgNPs-MI, corroborando com os resultados de EIS. Para fins comparativos, a modificação do CCE o aproxima numericamente de eletrodos bem estabelecidos na literatura. Na presença de  $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$ , o eletrodo de carbono vítreo (Glassy Carbon Electrode, GCE) apresenta  $k^\circ$  de  $8,86 \times 10^{-3} \text{ cm s}^{-1}$ , o eletrodo de diamante dopado com boro (BDD) de  $5,66 \times 10^{-3} \text{ cm s}^{-1}$  e o eletrodo de filme fino de carbono amorfo tetraédrico incorporado com nitrogênio (ta-C:N) de  $6,31 \times 10^{-3} \text{ cm s}^{-1}$  (Jarošová et al., 2016). Isso indica a vantagem da modificação deste eletrodo com os nanomateriais sintetizados, obtendo vantagens cinéticas significativas com menor custo.

Posteriormente, testou-se a estabilidade de resposta dos eletrodos construídos por meio de diversas medidas de voltametria cíclica à velocidade de varredura constante de  $100 \text{ mV s}^{-1}$ , utilizando-se a mesma solução de  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$   $5 \text{ mmol L}^{-1}$  preparada em eletrólito de suporte tampão PBS  $0,15 \text{ mol L}^{-1}$  pH 6,5. Então, foram registrados 100 voltamogramas cíclicos, apresentados na Figura 25.

Figura 25 - Estudo de estabilidade do (a) CCE, (b) CCE/AuNPs-MI e (c) CCE/AgNPs-MI em  $\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6/\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  5 mmol  $\text{L}^{-1}$  preparado em tampão PBS pH 6,5, com velocidade de varredura de 100  $\text{mV s}^{-1}$



Fonte: o autor

Durante os diversos ciclos de potencial, os voltamogramas cíclicos para o par redox  $\text{Fe}(\text{CN})_6^{-4/-3}$  em todos os eletrodos mantiveram-se praticamente inalterados. Os valores obtidos estão dispostos na Tabela 13, apenas em relação ao pico anódico ( $E_{\text{pa}}$  e  $I_{\text{pa}}$ ).

Tabela 13 - Valores médios de potencial e corrente dos CCE construídos referentes ao pico anódico

| Eletrodo     | $E_{\text{pa}}$ médio (V) | $I_{\text{pa}}$ médio ( $\mu\text{A}$ ) |
|--------------|---------------------------|-----------------------------------------|
| CCE          | $0,363 \pm 0,002$         | $150,762 \pm 3,724$                     |
| CCE/AuNPs-MI | $0,343 \pm 0,002$         | $336,973 \pm 3,628$                     |
| CCE/AgNPs-MI | $0,314 \pm 0,001$         | $419,391 \pm 7,015$                     |

Fonte: o autor

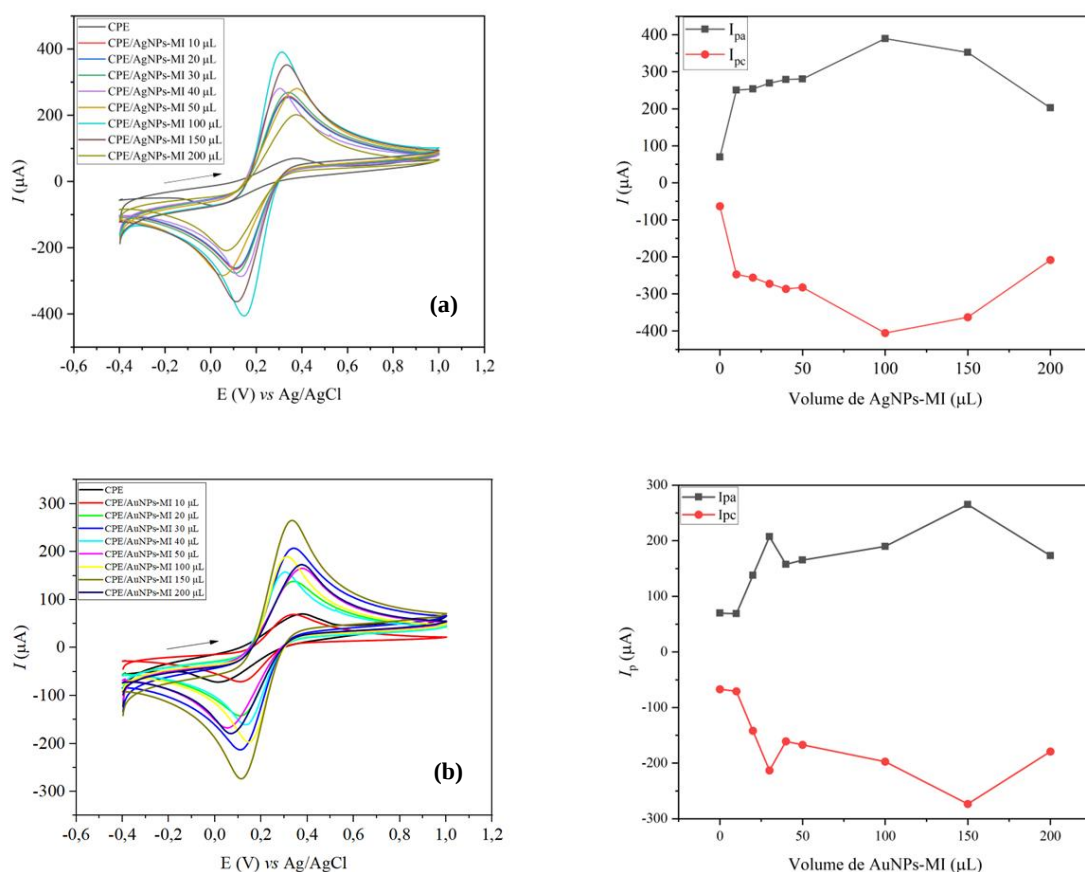
Essa alta estabilidade dos CCE se deve à sua construção com elevada resistência mecânica e robustez (Boumya et al., 2022), e que pode ser verificado também nos eletrodos modificados. Logo, a estabilidade destes eletrodos também confirma que a modificação com MNPs sintetizadas utilizando o extrato etanólico bruto das folhas de *M. ilicifolia* melhora a suas propriedades. O CCE/AgNPs-MI, em comparação com CCE/AuNPs-MI, apresentou desvios maiores. Esse resultado é possivelmente ocasionado pela menor estabilidade das AgNPs-MI em comparação a AuNPs-MI.

### 5.3.2 Caracterização dos Eletrodos de Pasta de Carbono (CPE)

Similar aos CCE, os eletrodos de pasta de carbono (CPE) também foram preparados com quatro diferentes composições de material: CPE, CPE/MI, CPE/AuNPs-MI e CPE/AgNPs-MI. O CPE tem como grande característica a sua fácil preparação, baixo custo, superfície

renovável, baixa corrente de fundo, possibilidade de uso em ampla gama de potenciais, que aliado com os benefícios das MNPs, apresentam resultados promissores (Ganash; Alshammari; Ganash, 2022; Lima et al., 2018; Zoubir et al., 2022). A partir da técnica de voltametria cíclica, estudou-se o volume necessário do extrato contendo as MNPs para modificação dos CPE, utilizando-se  $K_4Fe(CN)_6/K_3Fe(CN)_6$  5 mmol L<sup>-1</sup>, preparado em eletrólito de suporte tampão fosfato-salino (PBS) 0,15 mol L<sup>-1</sup> pH 6,5 (Figura 26). A diminuição do volume utilizado de MNPs em relação ao CCE é devido à quantidade de massa diferente de carbono utilizada para a preparação dos eletrodos.

Figura 26 - Voltamogramas cíclicos obtidos para o CPE com diferentes volumes de solução dos extratos modificados com (a) AgNPs-MI e (b) AuNPs-MI em  $K_4Fe(CN)_6/K_3Fe(CN)_6$  5 mmol L<sup>-1</sup> preparado em tampão PBS pH 6,5, com velocidade de varredura de 50 mV s<sup>-1</sup>



Fonte: o autor

Para o CPE/AgNPs-MI, observou-se que a incorporação de 100 µL de AgNPs-MI ao material carbonáceo apresentou valores de correntes mais elevadas e potenciais menores em comparação ao CPE (Tabela 14). Para o CPE/AuNPs-MI, verificou-se que a adição de 150 µL de AuNPs-MI ao eletrodo forneceu resultados favoráveis em comparação ao CCE (Tabela 15).

Tabela 14 - Valores de potenciais e correntes no CPE obtidos em diferentes volumes de AgNPs-MI

| <b>Eletrodo</b>                                     | <b>E<sub>pa</sub></b><br><b>(V)</b> | <b>I<sub>pa</sub></b><br><b>(<math>\mu</math>A)</b> | <b>E<sub>pc</sub></b><br><b>(V)</b> | <b>I<sub>pc</sub></b><br><b>(<math>\mu</math>A)</b> | <b><math>\Delta</math>E<sub>p</sub></b><br><b>(V)</b> | <b>I<sub>pc</sub>/I<sub>pa</sub></b> |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>CPE</b>                                          | 0,34                                | 69,84                                               | 0,12                                | -67,00                                              | 0,22                                                  | 0,95                                 |
| <b>CPE/AgNPs-MI 10</b><br><b><math>\mu</math>L</b>  | 0,29                                | 250,45                                              | 0,14                                | -274,2                                              | 0,15                                                  | 1,09                                 |
| <b>CPE/AgNPs-MI 20</b><br><b><math>\mu</math>L</b>  | 0,31                                | 253,70                                              | 0,14                                | -279,51                                             | 0,17                                                  | 1,10                                 |
| <b>CPE/AgNPs-MI 30</b><br><b><math>\mu</math>L</b>  | 0,30                                | 269,18                                              | 0,14                                | -269,82                                             | 0,16                                                  | 1,00                                 |
| <b>CPE/AgNPs-MI 40</b><br><b><math>\mu</math>L</b>  | 0,31                                | 279,17                                              | 0,13                                | -290,86                                             | 0,18                                                  | 1,04                                 |
| <b>CPE/AgNPs-MI 50</b><br><b><math>\mu</math>L</b>  | 0,29                                | 280,69                                              | 0,15                                | -300,12                                             | 0,14                                                  | 1,06                                 |
| <b>CPE/AgNPs-MI</b><br><b>100 <math>\mu</math>L</b> | 0,30                                | 389,53                                              | 0,14                                | -427,25                                             | 0,16                                                  | 1,09                                 |
| <b>CPE/AgNPs-MI</b><br><b>150 <math>\mu</math>L</b> | 0,34                                | 352,10                                              | 0,10                                | -368,52                                             | 0,24                                                  | 1,04                                 |
| <b>CPE/AgNPs-MI</b><br><b>200 <math>\mu</math>L</b> | 0,34                                | 202,51                                              | 0,11                                | -197,97                                             | 0,23                                                  | 0,97                                 |
| <b>CPE/MI</b>                                       | 0,36                                | 37,98                                               | 0,02                                | -39,30                                              | 0,34                                                  | 1,03                                 |

Fonte: o autor

Tabela 15 - Valores de potenciais e correntes no CPE obtidos em diferentes volumes de AuNPs-MI

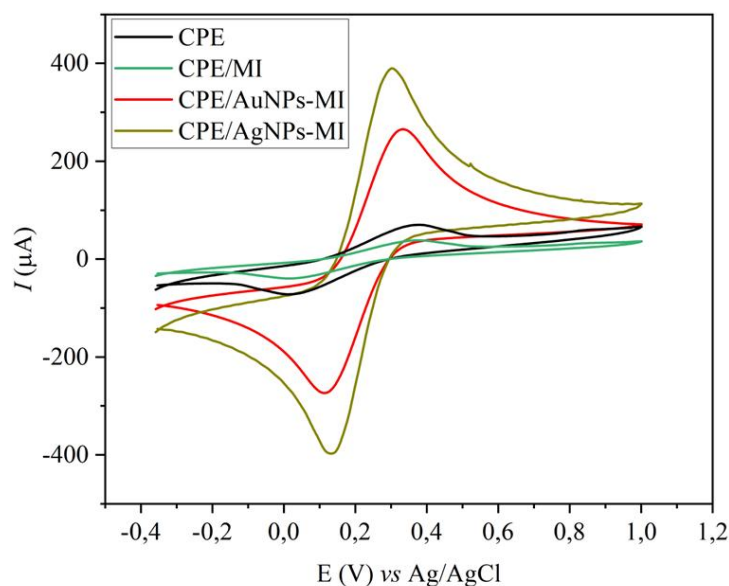
| <b>Eletrodo</b>                                     | <b>E<sub>pa</sub></b><br><b>(V)</b> | <b>I<sub>pa</sub></b><br><b>(<math>\mu</math>A)</b> | <b>E<sub>pc</sub></b><br><b>(V)</b> | <b>I<sub>pc</sub></b><br><b>(<math>\mu</math>A)</b> | <b><math>\Delta E_p</math></b><br><b>(V)</b> | <b>I<sub>pc</sub>/I<sub>pa</sub></b> |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>CPE</b>                                          | 0,34                                | 69,84                                               | 0,12                                | -67,00                                              | 0,22                                         | 0,95                                 |
| <b>CPE/AuNPs-MI 10</b><br><b><math>\mu</math>L</b>  | 0,33                                | 68,84                                               | 0,11                                | -70,77                                              | 0,22                                         | 1,02                                 |
| <b>CPE/AuNPs-MI 20</b><br><b><math>\mu</math>L</b>  | 0,33                                | 137,70                                              | 0,12                                | -141,82                                             | 0,21                                         | 1,03                                 |
| <b>CPE/AuNPs-MI 30</b><br><b><math>\mu</math>L</b>  | 0,34                                | 207,37                                              | 0,10                                | -213,13                                             | 0,24                                         | 1,03                                 |
| <b>CPE/AuNPs-MI 40</b><br><b><math>\mu</math>L</b>  | 0,30                                | 157,62                                              | 0,13                                | -160,70                                             | 0,17                                         | 1,02                                 |
| <b>CPE/AuNPs-MI 50</b><br><b><math>\mu</math>L</b>  | 0,38                                | 165,19                                              | 0,04                                | -167,05                                             | 0,34                                         | 1,01                                 |
| <b>CPE/AuNPs-MI 100</b><br><b><math>\mu</math>L</b> | 0,31                                | 189,88                                              | 0,14                                | -197,23                                             | 0,20                                         | 1,03                                 |
| <b>CPE/AuNPs-MI</b><br><b>150 <math>\mu</math>L</b> | 0,33                                | 265,10                                              | 0,11                                | -273,37                                             | 0,22                                         | 1,03                                 |
| <b>CPE/AuNPs-MI 200</b><br><b><math>\mu</math>L</b> | 0,37                                | 173,22                                              | 0,07                                | -179,17                                             | 0,30                                         | 1,03                                 |
| <b>CPE/MI</b>                                       | 0,36                                | 37,98                                               | 0,02                                | -39,30                                              | 0,34                                         | 1,03                                 |

Fonte: o autor

Em comparação com o comportamento observado para o CPE não modificado, foi possível observar que, ao se modificar os eletrodos com as MNPs, a resposta de corrente aumentou consideravelmente. Além disso, valores de  $\Delta E_p$  para ambos os eletrodos modificados diminuíram em comparação com CPE, indicando que a alteração dos eletrodos com as MNPs melhorou a reversibilidade do processo redox da sonda eletroquímica.

Assim como foi realizado com o CCE, construiu-se um eletrodo de CPE/MI, utilizando-se 100  $\mu$ L de extrato etanólico, onde as respostas eletroquímicas de todos os eletrodos foram inseridas em comparação, como apresentado na Figura 27.

Figura 27 - Voltamogramas cíclicos comparativos de todos os CPE construídos em  $K_4Fe(CN)_6/K_3Fe(CN)_6$  5 mmol  $L^{-1}$  preparado em tampão PBS pH 6,5, com velocidade de varredura de  $50\text{ mV s}^{-1}$

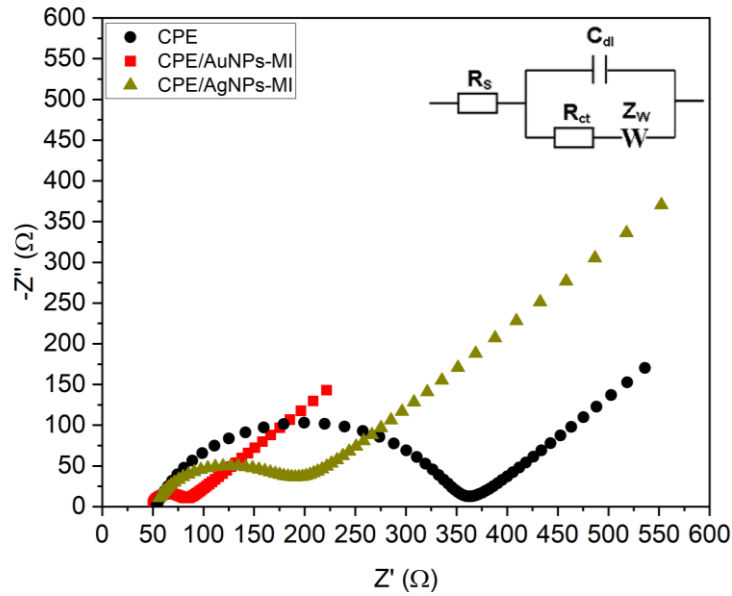


Fonte: o autor

Estes resultados reforçam o que foi observado no CCE/MI, demonstrando que apenas o extrato não foi capaz de prover um incremento da resposta eletroquímica dos eletrodos, apenas quando há a inserção das MNPs no material do eletrodo.

Estudos foram realizados utilizando-se EIS no CPE, CPE/AuNPs-MI e CPE/AgNPs-MI que apresentaram melhores resultados em CV (Figura 28), onde verificou-se que, com a adição das MNPs ao eletrodo, houve redução significativa dos valores de  $R_{ct}$  (Tabela 16).

Figura 28 - Espectros de impedância eletroquímica obtidos para todos os CPE em  $K_4Fe(CN)_6/K_3Fe(CN)_6$  5 mmol L<sup>-1</sup> preparado em tampão PBS pH 6,5, variando a frequência em 10 kHz para 10 MHz



Fonte: o autor

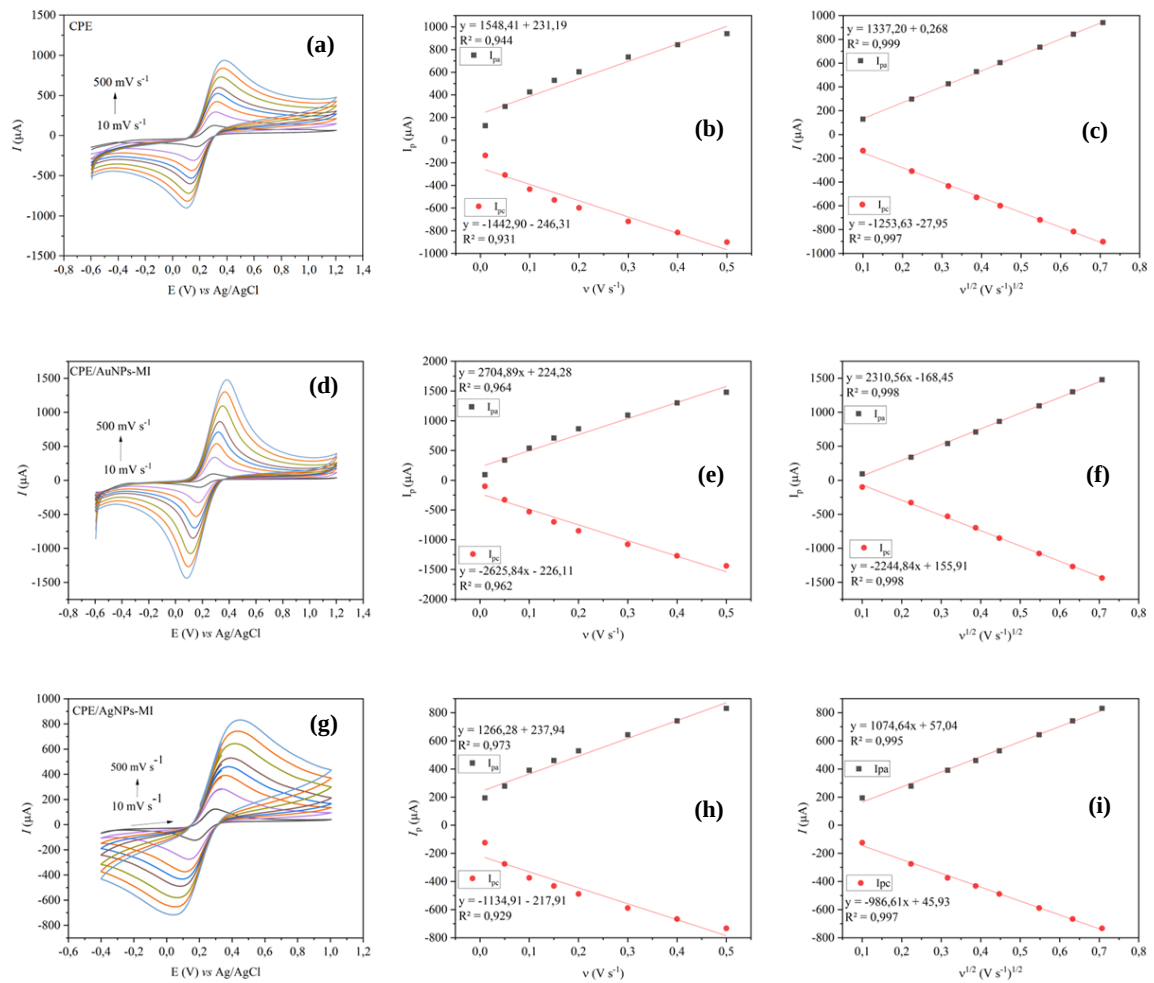
Tabela 16 - Resultados da EIS obtidos para os CPE construídos

| Eletrodo     | R <sub>ct</sub> (Ω) |
|--------------|---------------------|
| CPE          | 301                 |
| CPE/AuNPs-MI | 29                  |
| CPE/AgNPs-MI | 134                 |

Fonte: o autor

Estudos de velocidade de varredura também foram aplicados para o CPE, CPE/AuNPs-MI e CPE/AgNPs-MI, variando de 10 a 500 mV s<sup>-1</sup>, para uma solução de  $K_3Fe(CN)_6$  5 mmol L<sup>-1</sup> preparada em eletrólito de suporte tampão PBS 0,15 mol L<sup>-1</sup> pH 6,5 (Figura 29). Observou-se que, com o aumento da velocidade, ocorreu o aumento das correntes faradaicas e da variação de potencial, onde verificou-se que os valores de  $I_{pa}$  e  $I_{pc}$  variaram linearmente com  $v^{1/2}$  ao se aumentar a velocidade de varredura, indicativo de processos puramente difusionais. As equações obtidas se encontram na Tabela 17.

Figura 29 - Estudos em diferentes velocidades de varredura (a, d, g) e relações  $I_p$  vs.  $v$  e  $I_p$  vs.  $v^{1/2}$  do (b, c) CPE, (e, f) CPE/AuNPs-MI e (h, i) CPE/AgNPs-MI em  $K_3Fe(CN)_6$  5 mmol  $L^{-1}$  preparado em tampão PBS pH 6,5



Fonte: o autor

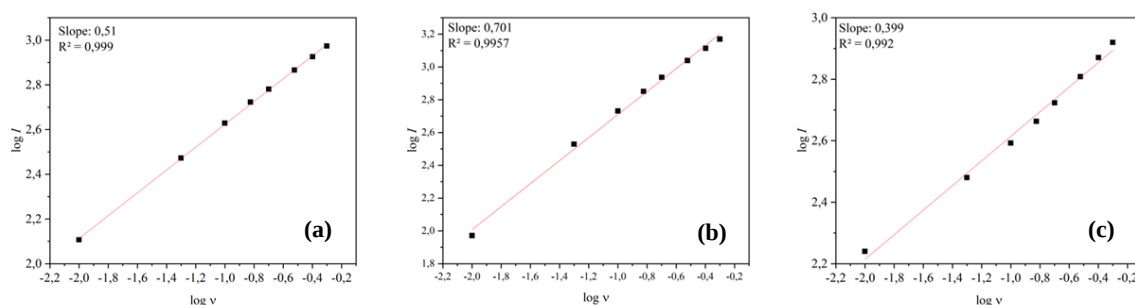
Tabela 17 - Equações obtidas pelos estudos de velocidade de varredura para todos os CPEs

| Eletrodos           | $I_{pa}$ vs $v$                          | $I_{pc}$ vs $v$                           | $I_{pa}$ vs $v^{1/2}$                    | $I_{pc}$ vs $v^{1/2}$                     |
|---------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>CPE</b>          | $1548,41x + 231,19$<br>( $R^2 = 0,944$ ) | $-1442,90x - 246,31$<br>( $R^2 = 0,912$ ) | $1337,20x + 26,80$<br>( $R^2 = 0,999$ )  | $-1253,63x - 27,95$<br>( $R^2 = 0,997$ )  |
| <b>CPE/AuNPs-MI</b> | $2704,89x + 224,28$<br>( $R^2 = 0,964$ ) | $-2625,84x - 226,11$<br>( $R^2 = 0,962$ ) | $2310,56x - 168,45$<br>( $R^2 = 0,998$ ) | $-2244,84x + 155,91$<br>( $R^2 = 0,998$ ) |
| <b>CPE/AgNPs-MI</b> | $1266,28x + 237,94$<br>( $R^2 = 0,973$ ) | $-1134,91x - 217,91$<br>( $R^2 = 0,929$ ) | $1074,64x + 37,04$<br>( $R^2 = 0,995$ )  | $-986,61x + 45,93$<br>( $R^2 = 0,997$ )   |

Fonte: o autor

A relação de duplo logaritmo entre os valores de  $I_{pa}$  e  $v$  foi utilizada para confirmar se o processo é puramente difusional (Figura 30). Observou-se para o CPE valor de coeficiente angular de 0,51; para o CPE/AgNPs-MI, o valor foi de 0,461 e para o CPE/AuNPs-MI, de 0,701. Isso indica que os processos puramente difusionais estão ocorrendo no CPE e CPE/AgNPs-MI, enquanto no CPE/AuNPs-MI ocorre um processo combinado de difusão e adsorção. Neste caso, a taxa global é limitada tanto pelo transporte de massa da sonda redox para a superfície do eletrodo quanto pela cinética de adsorção da mesma no eletrodo, o que pode afetar significativamente a determinação de parâmetros cinéticos, não sendo possível de se assumirem como verdadeiras, pois as equações propostas por Nicholson (1965) e Lavagnini, Antiochia e Magno (2004) exigem que os processos sejam puramente difusionais (Bard; Faulkner, 2001).

Figura 30 - Duplo logaritmo para o (a) CPE, (b) CPE/AgNPs-MI e (c) CPE/AuNPs-MI



Fonte: o autor

A partir dos estudos de velocidade de varredura realizados, verificaram-se os valores de área eletroativa ( $A_{\text{geo}} = 0,0707 \text{ cm}^2$ ) a partir da equação 3 e as constantes heterogêneas de transferência de elétrons ( $k^\circ$ ) para o CPE, CPE/AuNPs-MI e CPE/AgNPs-MI, utilizando-se as equações 4 e 5, onde obtiveram-se os valores descritos na Tabela 18.

Tabela 18 - Valores das áreas eletroativas e das constantes heterogêneas de transferência de elétrons e os respectivos coeficientes de correlação do CPE e dos CPE modificados

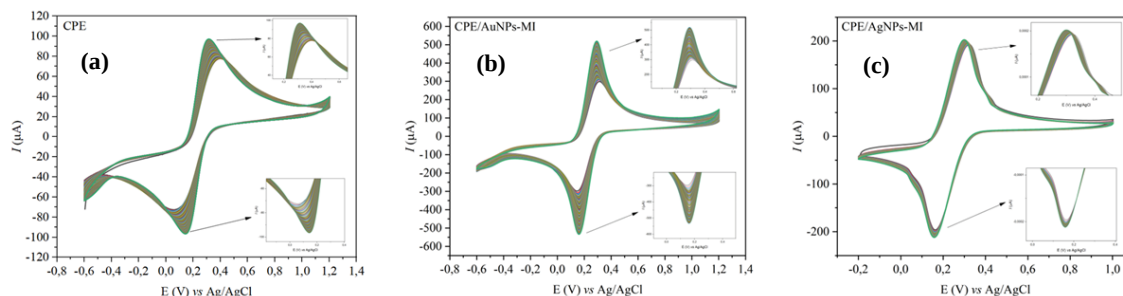
| <b>Eletrodo</b>     | <b>Área eletroativa<br/>(<math>\text{cm}^2</math>)</b> | <b>% de área<br/>eletroativa</b> | <b><math>k^\circ</math> (<math>\text{cm s}^{-1}</math>)</b> | <b>Coeficiente de<br/>correlação<br/>(<math>R^2</math>)</b> |
|---------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>CPE</b>          | $0,0413 \pm 0,0009$                                    | 58,41                            | $1,4 \times 10^{-3}$                                        | 0,98                                                        |
| <b>CPE/AuNPs-MI</b> | $0,0574 \pm 0,006$                                     | 81,18                            | $3,55 \times 10^{-3}$                                       | 0,99                                                        |
| <b>CPE/AgNPs-MI</b> | $0,0536 \pm 0,007$                                     | 75,81                            | $2,98 \times 10^{-3}$                                       | 0,98                                                        |

Fonte: o autor

Com a adição das MNPs ao CPE, houve o aumento significativo da área eletroativa do material em comparação ao eletrodo sem modificação, entretanto, em comparação ao CCE o aumento não foi tão significativo. A possível causa é o aumento da área superficial que as MNPs causam no eletrodo, além da sua condutividade elevada. Os valores de  $k^\circ$  para o CPE são superiores em comparação ao CCE. Entretanto, a modificação tanto do CPE quanto do CCE com as MNPs os equipara, indicativo da vantagem existente em modificar estes eletrodos com o material sintetizado neste trabalho. Além disso, os valores obtidos de  $k^\circ$  se aproximam do observado para o ECV, BDD e ta-C:N (Jarošová et al., 2016), como observado anteriormente.

Verificou-se também a estabilidade destes eletrodos (Figura 31). Pode-se observar que, com o aumento do número de ciclos realizados, os valores de  $I_{\text{pa}}$  e de  $I_{\text{pc}}$  também aumentaram. Esse aumento das respostas de corrente se deve a um possível acúmulo da sonda redox no cerne do material do eletrodo, aumentando significativamente suas respostas. Além disso, diferentemente do CCE, o CPE não se qualifica como um eletrodo sólido, mas sim como seu nome sugere, uma pasta, o que potencializa desvios de resultados devido à dificuldade em se ter reprodutibilidade. Entretanto, altos valores de desvios no potencial não foram visualizados, não descartando seu uso como sensores. Entretanto, destaca-se a necessidade da construção de novos eletrodos para cada análise realizada, como descrito na Tabela 19 a partir dos valores de  $E_{\text{pa}}$  e  $I_{\text{pa}}$ .

Figura 31 - Voltamogramas cíclicos para os estudos de estabilidade do (a) CPE, (b) CPE/AuNPs-MI e (c) CPE/AgNPs-MI construídos em  $K_4Fe(CN)_6/K_3Fe(CN)_6$  5 mmol L<sup>-1</sup> preparado em tampão PBS pH 6,5, com velocidade de varredura de 100 mV s<sup>-1</sup>



Fonte: o autor

Tabela 19 - Valores médios de potencial e corrente dos CPE construídos

| <b>Eletrodo</b>     | <b>E<sub>pa</sub> médio (V)</b> | <b>I<sub>pa</sub> médio (μA)</b> |
|---------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| <b>CPE</b>          | 0,336 ± 0,02                    | 90,13 ± 26,56                    |
| <b>CPE/AuNPs-MI</b> | 0,290 ± 0,005                   | 425,064 ± 64,44                  |
| <b>CPE/AgNPs-MI</b> | 0,304 ± 0,005                   | 211,614 ± 14,081                 |

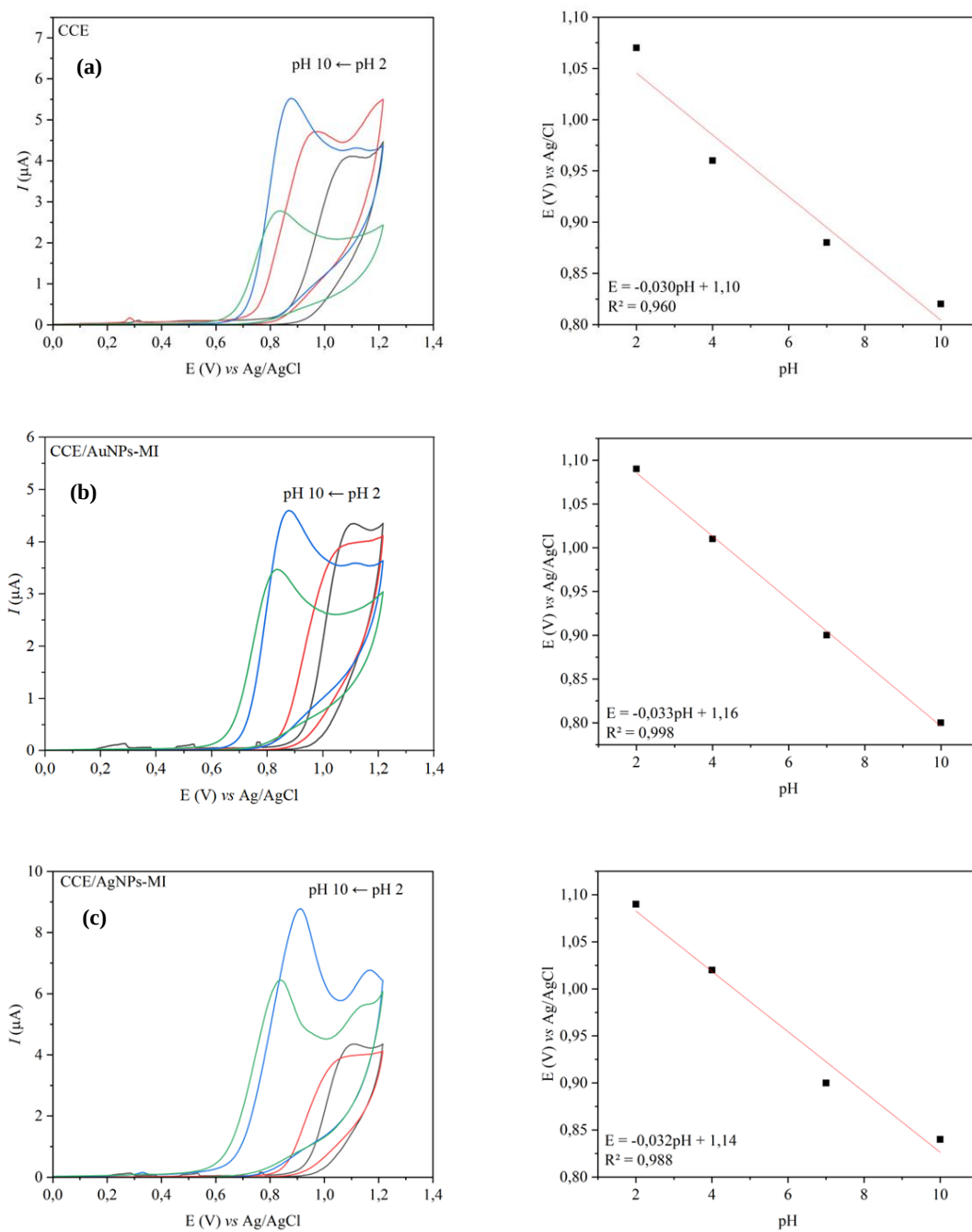
Fonte: o autor

## 5.4 DETERMINAÇÃO DO CLORIDRATO DE TRAZODONA (TRZ)

### 5.4.1 Influência do pH no comportamento voltamétrico

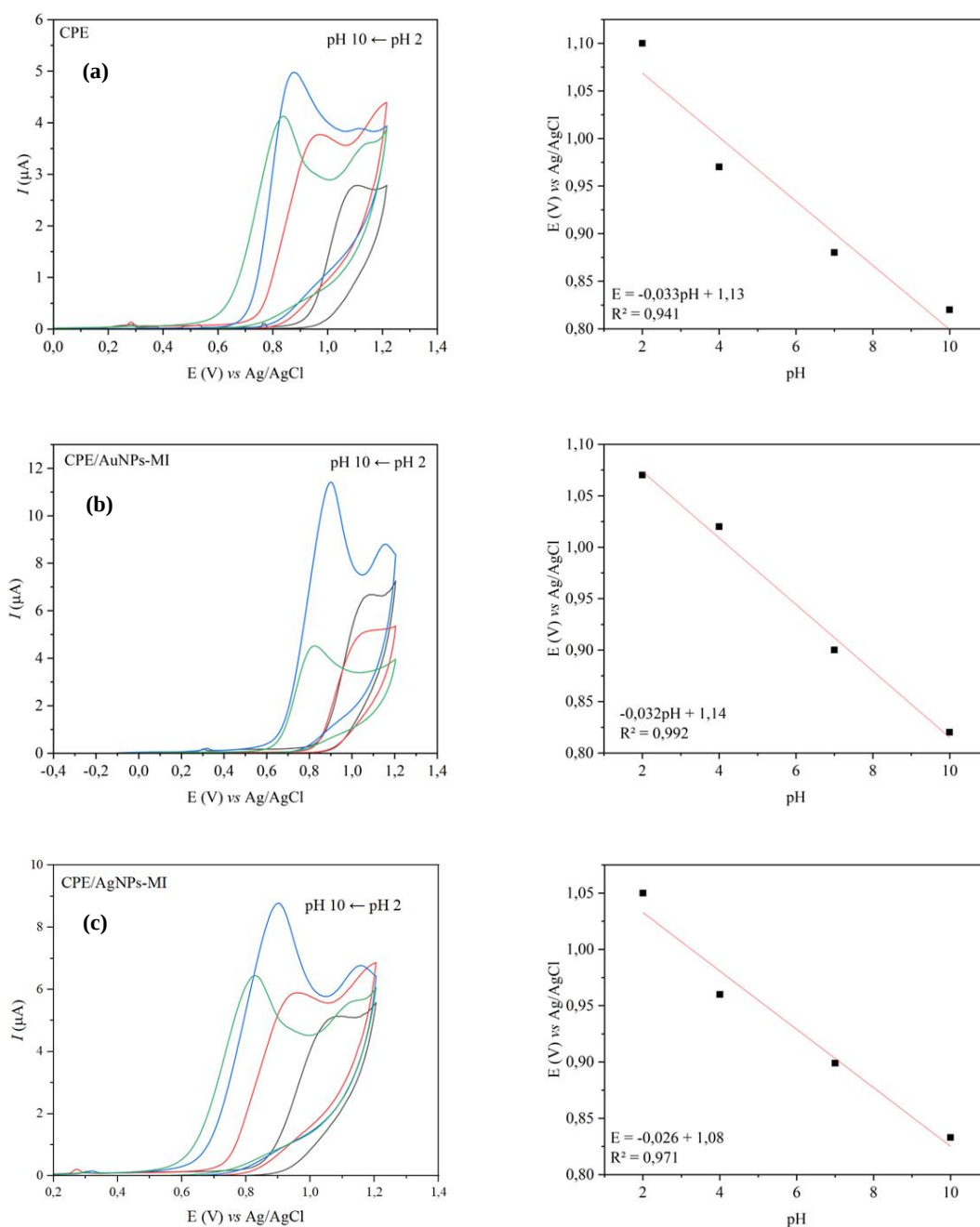
Buscando compreender os processos eletroquímicos que ocorrem na TRZ, realizaram-se estudos no medicamento a partir da técnica de CV em diferentes pHs, na presença de TRZ 0,34 mmol L<sup>-1</sup>, empregando-se o tampão BR 0,04 mol L<sup>-1</sup> como eletrólito suporte, na faixa de pH 2,0 a 10,0. São exibidos os voltamogramas de pulso diferencial obtidos para todos os CCEs (Figura 32) e todos os CPEs (Figura 33) e a relação E<sub>p</sub> conforme variação de pH com o intuito de se conhecer o comportamento voltamétrico e as melhores condições para as análises eletroquímicas.

Figura 32 - Voltamogramas cíclicos da TRZ em diferentes pHs para (a) CCE, (b) CCE/AuNPs-MI e (c) CCE/AgNPs-MI e suas respectivas relações entre  $E_{pa}$  em função do pH



Fonte: o autor

Figura 33 - Voltamogramas cíclicos da TRZ em diferentes pHs para (a) CPE, (b) CPE/AuNPs-MI e (c) CPE/AgNPs-MI e suas respectivas relações entre  $E_{pa}$  em função do pH

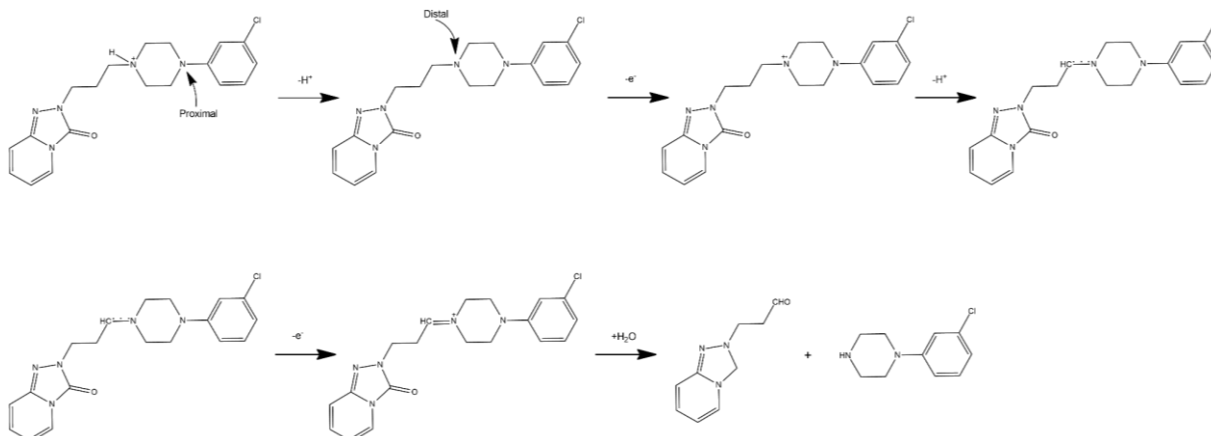


Fonte: o autor

Em todos os eletrodos, observou-se que o processo eletroquímico da TRZ ocorreu com a formação de dois picos anódicos próximos de 0,85 V e 1,12 V em pH 7. A primeira etapa de oxidação da TRZ ocorre na porção piperazina, sendo uma parte típica de um sistema redox que tem processos de oxidação envolvendo dois elétrons em meios ácidos e básicos. De acordo com Hegde, Shetti e Nandibewoor (2009), quando o nitrogênio alifático da porção de piperazina

distal do anel benzênico da molécula é protonado, o próton é removido (em uma etapa química) e ocorre a oxidação, o que é visualizado no primeiro pico. Entretanto, acima de pH 8,0, o nitrogênio da piperazina básica (distal) é o único a oxidar. Após isso, a via de oxidação utilizada é a das aminas terciárias alifáticas. A TRZ perde um elétron para formar um radical catiônico. Depois de perder um próton (por etapa eletroquímica) e um elétron, esse cátion forma uma base quaternária de Schiff, que é rapidamente hidrolisada em 1-(3-clorofenil)-piperazina, uma amina secundária, e em um aldeído chamado 3-(3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2-il)-propionaldeído (Hegde; Shetti; Nandibewoor, 2009). Todos estes processos são visualizados na Figura 34.

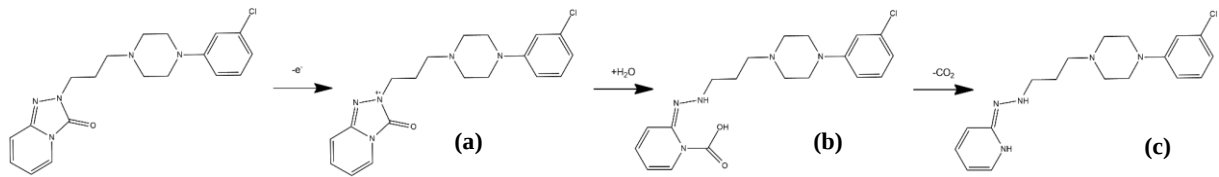
Figura 34 - Processos oxidativos visualizados no primeiro pico da TRZ e seus produtos



Fonte: adaptado de Hegde, Shetti e Nandibewoor (2009)

Já o segundo pico é relativo à porção triazolopiridina da substância. O átomo de nitrogênio ligado à cadeia alifática perde um elétron para formar um cátion radical (Figura 35a). Este radical sofre hidrólise, resultando no ácido 2-({3-[4-(3-clorofenil)-piperazin-1-il]-propil}-hidrazono)-2H-piridina-1-carboxílico (Figura 35b). Este último sofre descarboxilação e dá origem à N-{3-[4-(3-clorofenil)-piperazin-1-il]-propil}-N-(1H-piridin-2-ilideno)-hidrazina (Figura 35c) (Hegde; Shetti; Nandibewoor, 2009; Kauffmann et al., 1987). Este pico geralmente não é visualizado em pH maiores que 8, indicando sua ocorrência apenas em pH mais ácidos (Kauffmann et al., 1987).

Figura 35 - Processos oxidativos visualizados no segundo pico da TRZ e seus produtos



Fonte: adaptado de Kaufmann (1987)

Na análise da Figura 32 e Figura 33, foi possível constatar que a corrente máxima foi alcançada em pH 7,0. Devido à melhor resposta de corrente obtida, todas as análises subsequentes foram realizadas neste pH. A corrente produzida pela oxidação da TRZ sobre os todos os eletrodos apresentou uma tendência de aumentar do pH 2,0 até pH 7,0, onde atingiu seu ponto alto, antes de diminuir para o pH 10,0. O valor pKa do analito é igual a 6,74 (Pawar; Shevalkar; Vavia, 2022) onde ocorre a protonação do nitrogênio alifático da porção de piperazina distal do anel benzênico (Kauffmann et al., 1987). Os valores de coeficiente angular verificados (Tabela 20) em todos os eletrodos demonstraram que houve a transferência de dois elétrons, o que foi previamente discutido.

Tabela 20 - Relação  $E_{pa}$  vs pH de todos os eletrodos construídos para o TRZ

| Eletrodos    | pH vs E (V)                             |
|--------------|-----------------------------------------|
| CCE          | $E = -0,030pH + 1,10$ ( $R^2 = 0,960$ ) |
| CCE/AuNPs-MI | $E = -0,033pH + 1,16$ ( $R^2 = 0,998$ ) |
| CCE/AgNPs-MI | $E = -0,032pH + 1,14$ ( $R^2 = 0,988$ ) |
| CPE          | $E = -0,033pH + 1,13$ ( $R^2 = 0,941$ ) |
| CPE/AuNPs-MI | $E = -0,032pH + 1,14$ ( $R^2 = 0,992$ ) |
| CPE/AgNPs-MI | $E = -0,026pH + 1,08$ ( $R^2 = 0,971$ ) |

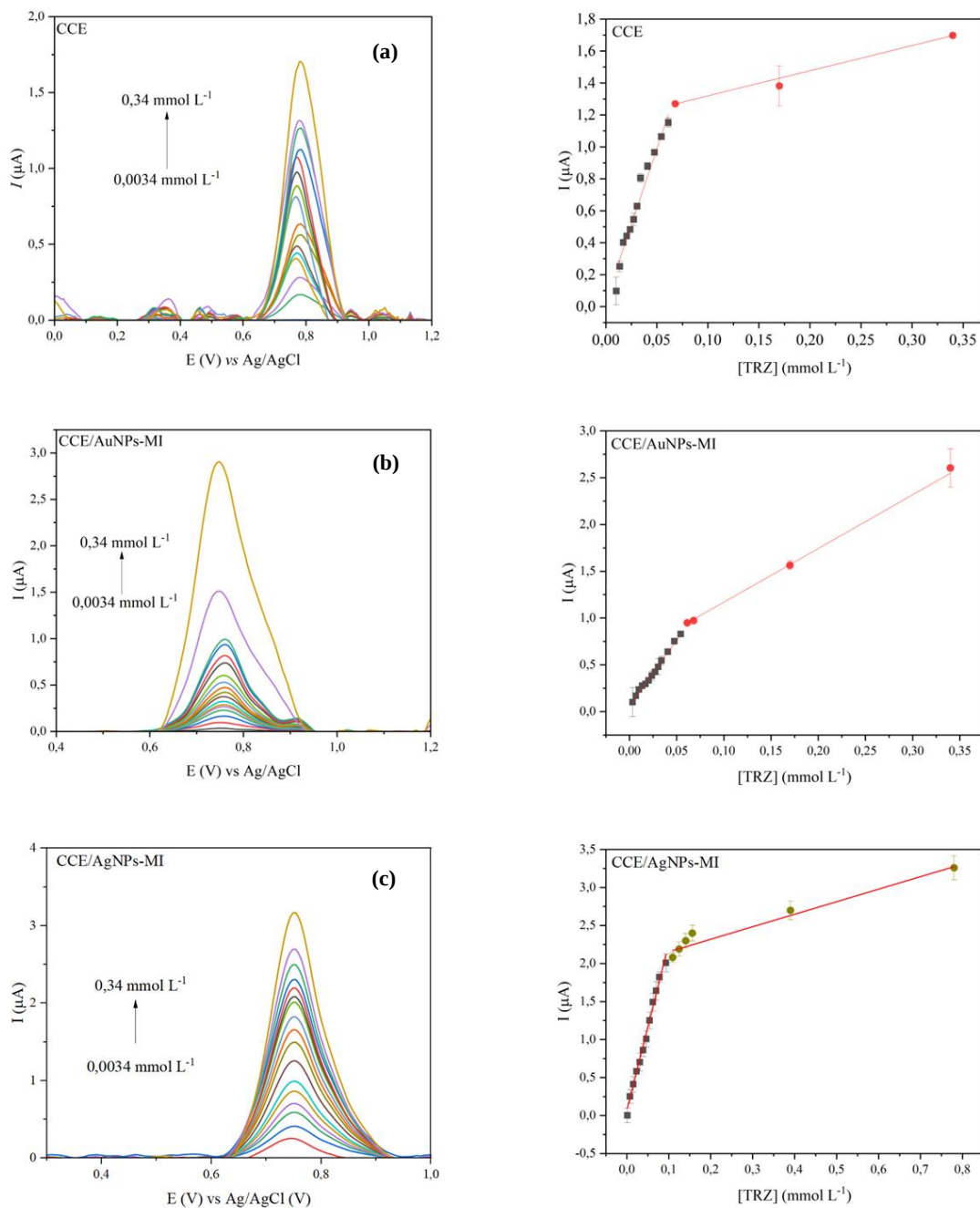
Fonte: o autor

Observando-se as respostas lineares da Figura 32 e Figura 33, verificou-se que, à medida que o pH do eletrólito suporte aumentava, o valor de  $E_p$  diminuía para valores mais negativos. Isso ocorre, pois, a desprotonação ocorre mais facilmente em pH mais alcalino, resultando na oxidação do nitrogênio proximal mais facilitada e, portanto, em um potencial mais baixo. Entretanto, em pHs muito altos, a estabilidade termodinâmica do analito é afetada, proporcionando valores de correntes mais baixos, já que o aumento da corrente é decorrente de processos termodinamicamente mais estáveis, que foi visualizado em pH 7 (Bard; Faulkner, 2001).

#### 5.4.2 Obtenção de curvas analíticas

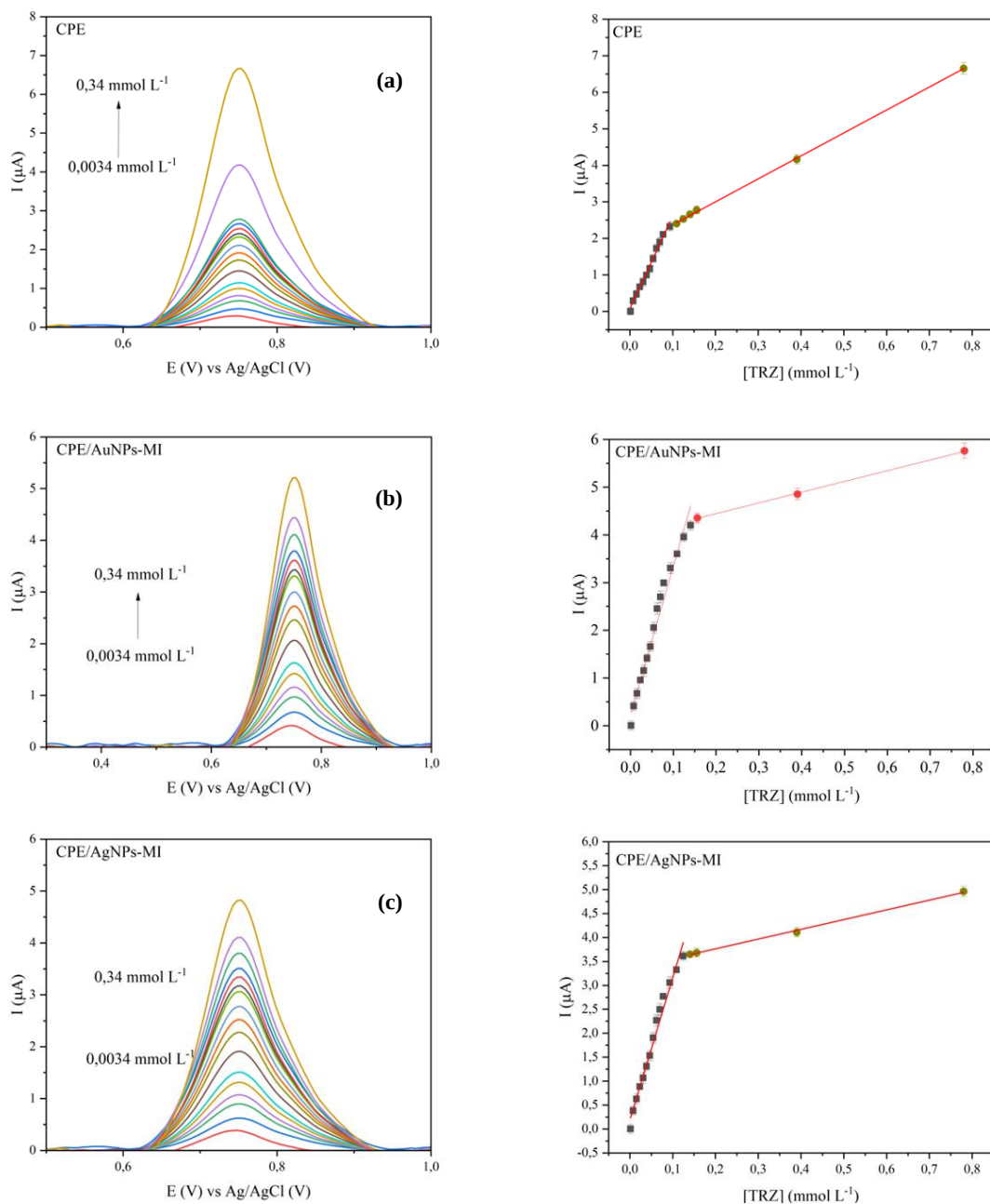
Foram obtidas curvas analíticas para a TRZ utilizando-se os eletrodos estudados por meio de DPV. A faixa de concentração estudada foi de  $3,4 \times 10^{-3}$  a  $0,34 \text{ mmol L}^{-1}$ , escolhida para se verificar se os eletrodos apresentam uma resposta linear de corrente em função dos valores de concentração do analito estudado. Foi usada uma solução estoque do analito à concentração de  $0,34 \text{ mmol L}^{-1}$  e alíquotas de  $50 \mu\text{L}$  foram adicionadas à célula eletroquímica. Na Figura 36 estão ilustrados os resultados obtidos para o CCE, CCE/AuNPs-MI e CCE/AgNPs-MI, e na Figura 37 estão os resultados para o CPE, CPE/AuNPs-MI e CPE/AgNPs-MI, onde pôde-se observar a formação de duas faixas lineares para cada eletrodo. A diminuição da sensibilidade em grandes concentrações de analito ocorre devido ao transporte de massa e às limitações cinéticas de ligação em transdutores eletroquímicos (Lemay; Taghi, 2021). Devido a isso, neste trabalho foi considerada a primeira curva analítica.

Figura 36 - Voltamogramas de pulso diferencial em diferentes concentrações de TRZ utilizando os (a) CCE, (b) CCE/AuNPs-MI e (c) CCE/AgNPs-MI construídos e suas respectivas curvas analíticas (amplitude de pulso = 5 mV, tempo de pulso = 50 ms,  $E_{\text{step}} = 5$  mV, , vel. de varredura =  $10 \text{ mV s}^{-1}$ )



Fonte: o autor

Figura 37 - Voltamogramas de pulso diferencial em diferentes concentrações de TRZ utilizando os (a) CPE, (b) CPE/AuNPs-MI e (c) CPE/AgNPs-MI construídos e suas respectivas curvas analíticas (amplitude de pulso = 5 mV, tempo de pulso = 50 ms,  $E_{\text{step}} = 5$  mV, vel. de varredura =  $10 \text{ mV s}^{-1}$ )



Fonte: o autor

Os limites de detecção (LD) e quantificação (LQ) para os eletrodos estudados puderam ser calculados devido ao aumento linear da  $I_p$  em relação ao aumento da concentração de TRZ. A mais baixa concentração de analito detectável, mas não quantificada, é denominada de LD. Isso permite que o sinal analítico produzido difira do ruído do equipamento. O LQ, por outro lado, é a menor quantidade de analito que pode ser detectada e quantificada por um método com alta confiança, tendo valor maior que o LD (Armbruster; Armbruster; Pry, 2008). As

equações utilizadas são recomendadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (Brasil, 2003) (Eq. 6 e 7),

$$LD = \frac{3DP}{b} \quad LQ = \frac{10DP}{b} \text{ (Eq. 6 e 7)}$$

onde  $b$  é a inclinação ou coeficiente angular da curva estatística, que foi construída a partir das três curvas analíticas, e  $DP$  é o desvio padrão do intercepto com o eixo Y das três curvas analíticas. Os resultados podem ser observados na Tabela 18.

Tabela 21 - Parâmetros obtidos dos eletrodos construídos para o TRZ

| Eletrodos           | Parâmetros                                    |                             |                                             |                            |                            |
|---------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                     | Faixa Linear Dinâmica (mmol L <sup>-1</sup> ) | Equação da reta             | Coeficiente de correlação (R <sup>2</sup> ) | LD (mmol L <sup>-1</sup> ) | LQ (mmol L <sup>-1</sup> ) |
| <b>CCE</b>          | $3,4 \times 10^{-2} - 6,1 \times 10^{-2}$     | $18,98[\text{TR Z}] + 0,04$ | 0,993                                       | $9,58 \times 10^{-3}$      | $3,19 \times 10^{-2}$      |
| <b>CCE/AuNPs-MI</b> | $1,01 \times 10^{-2} - 4,8 \times 10^{-2}$    | $13,89[\text{TR Z}] + 0,06$ | 0,995                                       | $5,94 \times 10^{-3}$      | $1,98 \times 10^{-2}$      |
| <b>CCE/AgNPs-MI</b> | $7,8 \times 10^{-3} - 5,0 \times 10^{-2}$     | $21,96[\text{TR Z}] + 0,06$ | 0,994                                       | $3,82 \times 10^{-3}$      | $1,27 \times 10^{-2}$      |
| <b>CPE</b>          | $5,4 \times 10^{-2} - 7,8 \times 10^{-2}$     | $25,40[\text{TR Z}] + 0,07$ | 0,994                                       | $7,0 \times 10^{-3}$       | $2,3 \times 10^{-2}$       |
| <b>CPE/AuNPs-MI</b> | $4,5 \times 10^{-2} - 7,8 \times 10^{-2}$     | $29,68[\text{TR Z}] + 0,18$ | 0,990                                       | $5,07 \times 10^{-3}$      | $1,69 \times 10^{-2}$      |
| <b>CPE/AgNPs-MI</b> | $2,3 \times 10^{-2} - 5,5 \times 10^{-2}$     | $31,15[\text{TR Z}] + 0,22$ | 0,988                                       | $4,09 \times 10^{-3}$      | $1,36 \times 10^{-2}$      |

Fonte: o autor

Para os CCEs, observou-se que a inclinação da curva analítica para o eletrodo modificado com AgNPs-MI (21,96) foi superior tanto ao sem modificação (18,98) quanto para

o modificado com AuNPs-MI (13,89), indicando a sua maior sensibilidade para a detecção de TRZ. O CCE/AuNPs-MI apesar de apresentar menor sensibilidade que o CCE, apresentou menores valores de LD e LQ, indicativo da possibilidade do seu uso e da sua capacidade analítica. Já para os CPE, observou-se também que o eletrodo modificado com AgNPs-MI apresentou maior inclinação (31,15) em comparação com o CPE (25,40) e o CPE/AuNPs-MI (29,68). Em todos os casos, os CME apresentaram melhores resultados.

A detecção de cloridrato de trazodona via eletroquímica já foi objeto de estudo. Diferentes técnicas utilizadas, eletrodos de trabalho e limites de detecção estão dispostos na Tabela 22. Considerando os baixos valores obtidos de LD, foi possível considerar que o uso do CCE/AuNPs-MI e CCE/AgNPs-MI para a detecção de TRZ foi satisfatório para formulações farmacêuticas. Além disso, os valores descritos neste trabalho são comparáveis com outros métodos eletroquímicos previamente relatados na literatura.

Tabela 22 - Comparação dos valores de LD para a detecção de trazodona com diferentes eletrodos de trabalho

| <b>Técnica</b>                          | <b>Eletrodo de trabalho</b>                                                                         | <b>LD (mmol L<sup>-1</sup>)</b>         | <b>Referência</b>                     |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------|
| Polarografia de pulso diferencial       | Eletrodo de gota de mercúrio                                                                        | $7,397 \times 10^{-3}$                  | El-Enany, Belal e Rizk (2002)         |
| Voltametria de pulso diferencial        | Eletrodo de pasta de carbono                                                                        | 0,2                                     | Nunez-Vergara et al. (1986)           |
| Voltametria de pulso diferencial        | Eletrodo de óxido de grafeno reduzido dopado com boro (B-rGO) e nanopartículas de óxido de manganês | $3,2 \times 10^{-5}$                    | Kashi, Ebrahimzadeh e Nejabati,(2024) |
| Potenciometria                          | Eletrodo impresso modificado com AuNPs                                                              | $6,8 \times 10^{-3}$                    | Salama et al. (2018)                  |
| <b>Voltametria de pulso diferencial</b> | <b>Eletrodo de carbono cerâmico modificado com AuNPs-MI</b>                                         | <b><math>5,94 \times 10^{-3}</math></b> | <b>Este trabalho</b>                  |
| <b>Voltametria de pulso diferencial</b> | <b>Eletrodo de carbono cerâmico modificado com AgNPs-MI</b>                                         | <b><math>3,82 \times 10^{-3}</math></b> | <b>Este trabalho</b>                  |
| <b>Voltametria de pulso diferencial</b> | <b>Eletrodo de pasta de carbono modificado com AuNPs-MI</b>                                         | <b><math>5,07 \times 10^{-3}</math></b> | <b>Este trabalho</b>                  |
| <b>Voltametria de pulso diferencial</b> | <b>Eletrodo de pasta de carbono modificado com AgNPs-MI</b>                                         | <b><math>4,09 \times 10^{-3}</math></b> | <b>Este trabalho</b>                  |

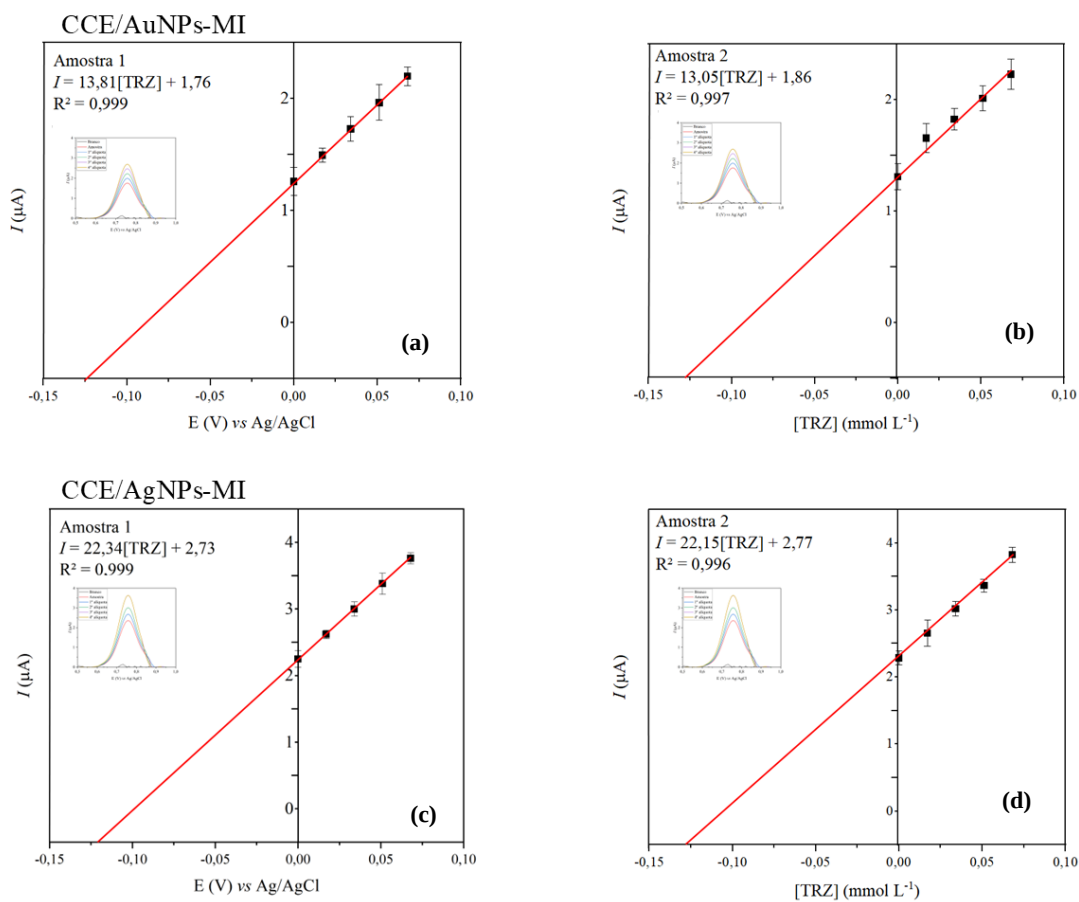
Fonte: o autor

Os resultados obtidos para a análise de TRZ confirmam a exatidão da metodologia voltamétrica desenvolvida para todos os eletrodos. A praticidade do método desenvolvido é um ponto a ser destacado, visto que apresenta simplicidade, com resultados promissores para futura aplicação em amostras reais. Além disso, o uso de técnicas voltamétricas, como a DPV proposta neste trabalho, é uma alternativa viável para a futura detecção deste medicamento, tendo potencial para aplicações em fluidos biológicos.

### 5.4.3 Determinação de TRZ em amostras comerciais empregando os eletrodos modificados

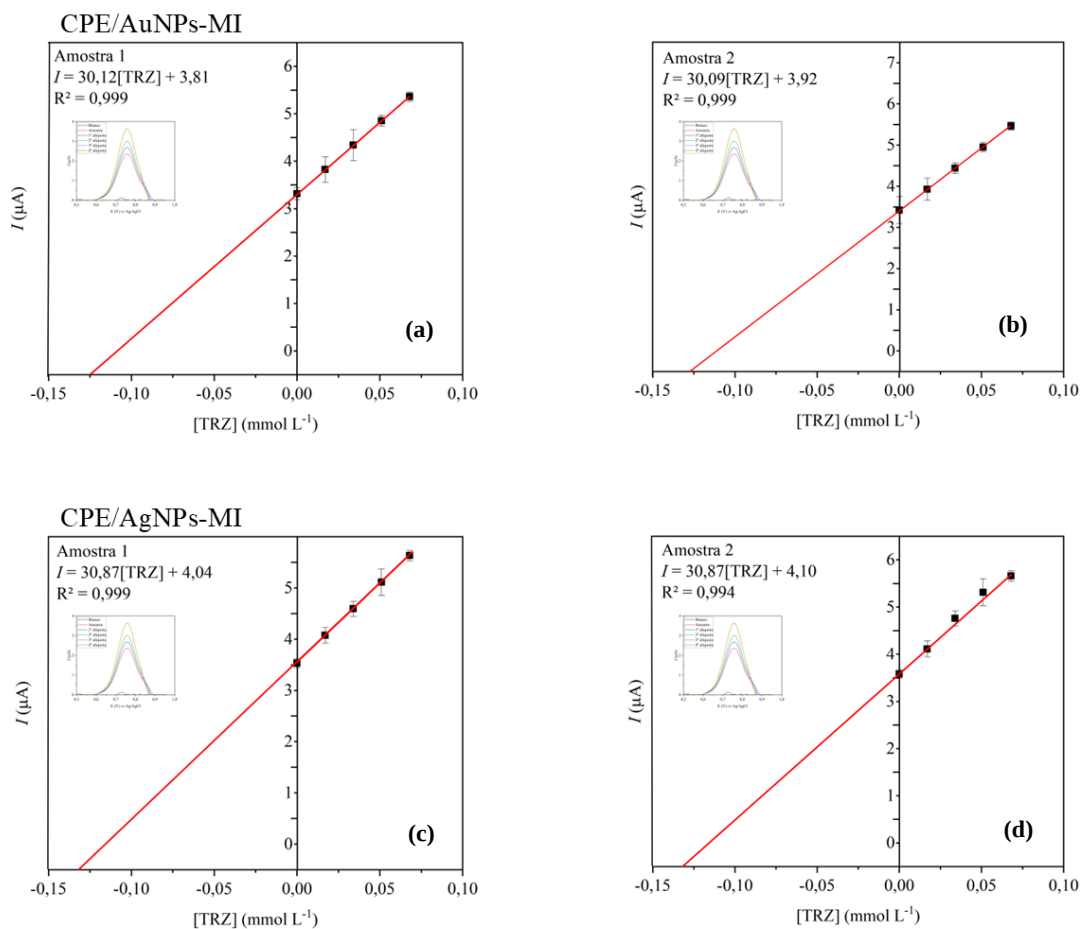
Para se confirmar o potencial dos eletrodos modificados desenvolvidos, uma análise de amostra real foi realizada utilizando-se comprimidos de TRZ 50 mg em 1 L de tampão BR 0,04 mol L<sup>-1</sup> pH 7, conforme ilustrado na Figura 38 e na Figura 39.

Figura 38 - Detecção de amostra real por técnica de adição padrão de duas amostras para (a, b) CCE/AuNPs-MI e (c, d) CCE/AgNPs-MI



Fonte: o autor

Figura 39 - Detecção de amostra real por técnica de adição padrão de duas amostras para (a, b) CCE/AuNPs-MI e (c, d) CCE/AgNPs-MI



Fonte: o autor

Os resultados, apresentados na Tabela 23, comprovam a eficácia do sensor eletroquímico na detecção precisa do princípio ativo, mesmo em matrizes farmacêuticas complexas, que apresentam outras substâncias, como corantes, amido e excipientes.

Tabela 23 - Resultados analíticos obtidos de amostras de TRZ para os eletrodos modificados

| Eletrodo                 | Amostra 1 (0,122 mmol L <sup>-1</sup> ) |                                  |                 |                    | Amostra 2 (0,122 mmol L <sup>-1</sup> ) |                                  |                 |                    |
|--------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------|-----------------|--------------------|-----------------------------------------|----------------------------------|-----------------|--------------------|
|                          | Corrente<br>( $\mu$ A)<br>(n = 3)       | [TRZ]<br>(mmol L <sup>-1</sup> ) | Precisão<br>(%) | Recuperação<br>(%) | Corrente<br>( $\mu$ A)<br>(n = 3)       | [TRZ]<br>(mmol L <sup>-1</sup> ) | Precisão<br>(%) | Recuperação<br>(%) |
| <b>CCE/AuNPs-<br/>MI</b> | 1,76 $\pm$ 0,21                         | 0,127                            | 88,06           | 103,76             | 1,86 $\pm$ 0,26                         | 0,142                            | 86,02           | 83,98              |
| <b>CCE/AgNPs-<br/>MI</b> | 2,73 $\pm$ 0,15                         | 0,122                            | 94,50           | 99,67              | 2,77 $\pm$ 0,09                         | 0,125                            | 96,75           | 97,87              |
| <b>CPE/AuNPs-<br/>MI</b> | 3,81 $\pm$ 0,31                         | 0,126                            | 91,86           | 102,94             | 3,92 $\pm$ 0,125                        | 0,130                            | 96,81           | 93,79              |
| <b>CPE/AgNPs-<br/>MI</b> | 4,04 $\pm$ 0,24                         | 0,130                            | 94,06           | 106,21             | 4,10 $\pm$ 0,44                         | 0,132                            | 89,27           | 92,16              |

Fonte: o autor

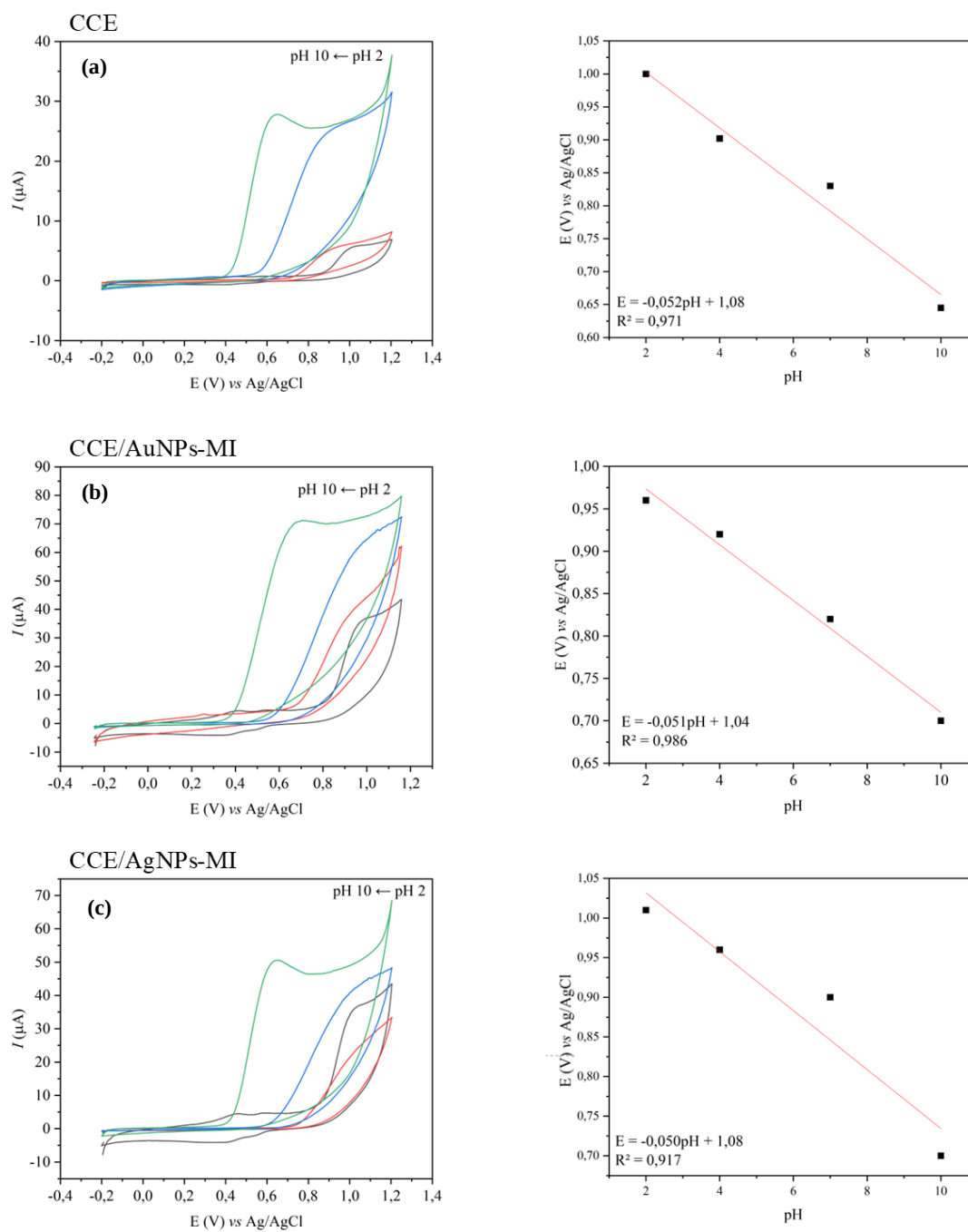
O método demonstrou resultado analítico satisfatório, identificando a concentração próxima da esperada de TRZ em ambas as amostras analisadas, com recuperações próximas a 100% e elevada precisão, validando sua aplicabilidade prática. Os resultados sugerem que os eletrodos modificados deste trabalho podem ser uma alternativa promissora para monitoramento de TRZ, oferecendo um processo analítico eficiente, com baixo custo e sustentável, garantindo um desempenho superior na detecção do fármaco.

## 5.5 DETERMINAÇÃO DO SUCCINATO DE DESVENLAFAXINA (DVX)

### 5.5.1 Influência do pH no comportamento voltamétrico

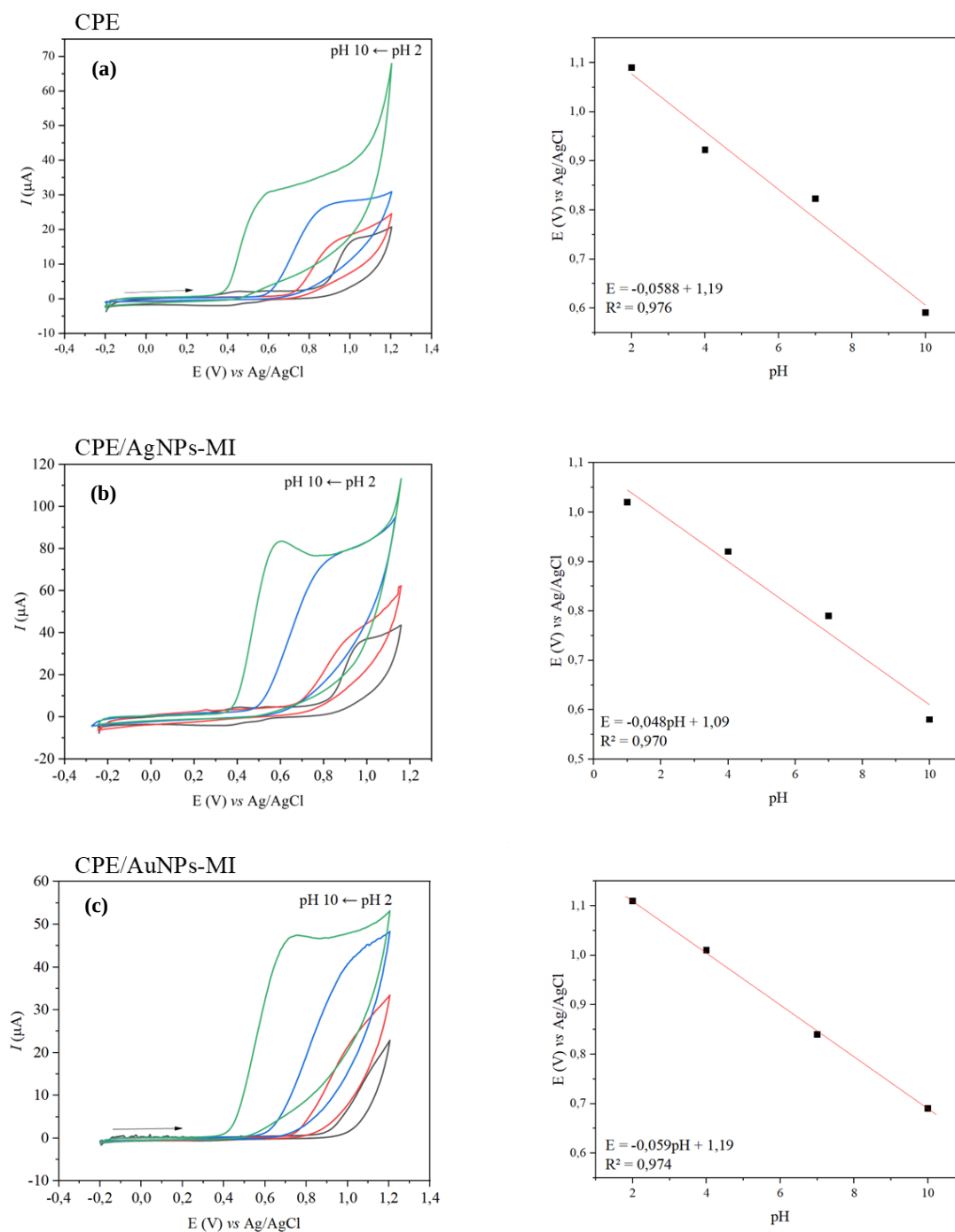
O estudo do comportamento eletroquímico do DVX foi realizado em diferentes valores de pH, utilizando-se eletrodos CCE, CCE/AuNPs-MI e CCE/AgNPs-MI (Figura 40), e o CPE, CPE/AuNPs-MI e CPE/AgNPs-MI (Figura 41) com tampão BR 0,04 mol L<sup>-1</sup> como eletrólito de suporte, onde foi verificado que o processo é dependente do pH em todos os eletrodos de trabalho.

Figura 40 - Voltamogramas cíclicos do (a) CCE, (b) CCE/AuNPs-MI e (c) CCE/AgNPs-MI em DVX 1 mmol L<sup>-1</sup> e suas respectivas relações lineares com o pH



Fonte: o autor

Figura 41 - Voltamogramas cíclicos do (a) CPE, (b) CPE/AuNPs-MI e (c) CPE/AgNPs-MI em DVX 1 mmol L<sup>-1</sup> e suas respectivas relações lineares com o pH



Fonte: o autor

O melhor desempenho foi observado em pH 10, onde a corrente de pico atingiu seu valor máximo, enquanto o potencial de oxidação foi menor, próximo de 0,59 V. O valor pKa do analito é igual a 9,45 referente à porção amina e de 10,66 referente à porção fenol, indicando o motivo das melhores respostas eletroquímicas estarem nesta faixa de pH (Kornstein et al.,

2014; Pawar; Dhaneshwar, 2012; Seo et al., 2010). Este resultado indica que em um ambiente levemente alcalino, a molécula DVX está em um ambiente termodinamicamente mais favorável para transferência de elétrons (Bard; Faulkner, 2001). A diminuição do potencial eletroquímico com o aumento do pH é característica de grupos fenólicos, conforme apresentado no analito (Santos et al., 2013). A relação E vs pH (Tabela 24) mostrou um coeficiente que indica que o número de elétrons e prótons envolvidos no processo de transferência de elétrons é o mesmo (Tyburski et al., 2021). Além disso, o processo de oxidação do DVX foi considerado irreversível nas condições estudadas.

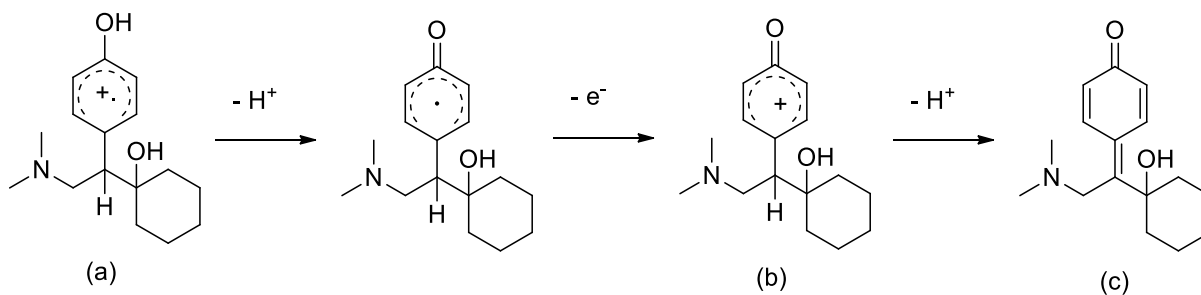
Tabela 24 - Relação Epa vs pH de todos os eletrodos construídos para a DVX

| Eletrodos    | pH vs E (V)                                    |
|--------------|------------------------------------------------|
| CCE          | $E = -0,052\text{pH} + 1,08$ ( $R^2 = 0,971$ ) |
| CCE/AuNPs-MI | $E = -0,051\text{pH} + 1,04$ ( $R^2 = 0,986$ ) |
| CCE/AgNPs-MI | $E = -0,050\text{pH} + 1,08$ ( $R^2 = 0,917$ ) |
| CPE          | $E = -0,058\text{pH} + 1,19$ ( $R^2 = 0,976$ ) |
| CPE/AuNPs-MI | $E = -0,048\text{pH} + 1,09$ ( $R^2 = 0,970$ ) |
| CPE/AgNPs-MI | $E = -0,059\text{pH} + 1,19$ ( $R^2 = 0,974$ ) |

Fonte: o autor

Diferentemente do que ocorre na TRZ, o processo oxidativo da DVX apresenta somente um pico de oxidação, caracterizado pela oxidação do seu grupo fenol. Em meio ácido, a perda do elétron faz com que o composto se torne um cátion estabilizado por ressonância (Figura 42a).

Figura 42 - Oxidação da DVX em meio ácido



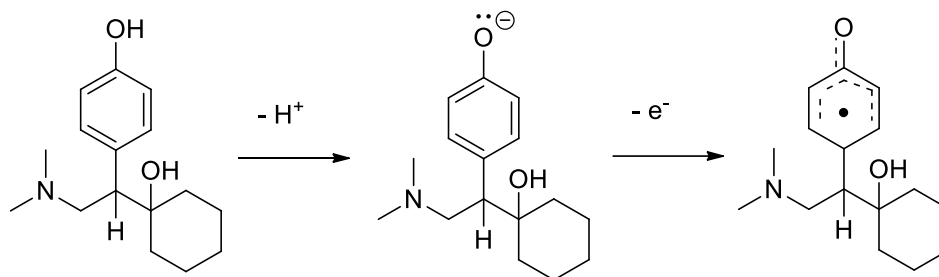
Fonte: o autor

Após esta etapa, ocorre a perda de próton, seguida da perda de mais um elétron, que gera um cátion estabilizado por ressonância (Figura 42b). Na sequência, ocorre outra perda de

próton, levando à formação da quinona conjugada (Figura 42c), estável. com igual número de prótons e elétrons.

Já em meio alcalino, a reação inicia-se com a desprotonação do grupo fenol do medicamento, formando o íon fenolato, um nucleófilo mais forte que seu análogo fenol. Este fenolato, após ser oxidado, cria um radical fenoxil estabilizado por ressonância e pode interagir com outros intermediários ou reagentes presentes no sistema (Figura 43)

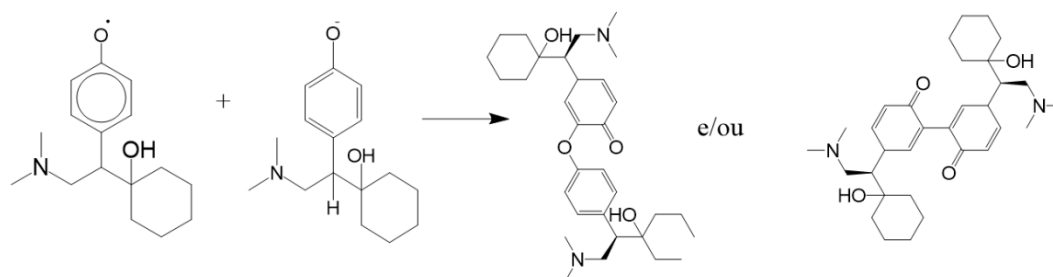
Figura 43 - Oxidação da DVX em meio básico



Fonte: o autor

Este radical fenoxil pode reagir consigo mesmo ou com o fenolato ainda presente, levando à formação de dímeros (Figura 44), possuindo o mesmo número de prótons e elétrons, corroborando o que foi observado no estudo de pH.

Figura 44 - Possíveis produtos da oxidação da DVX



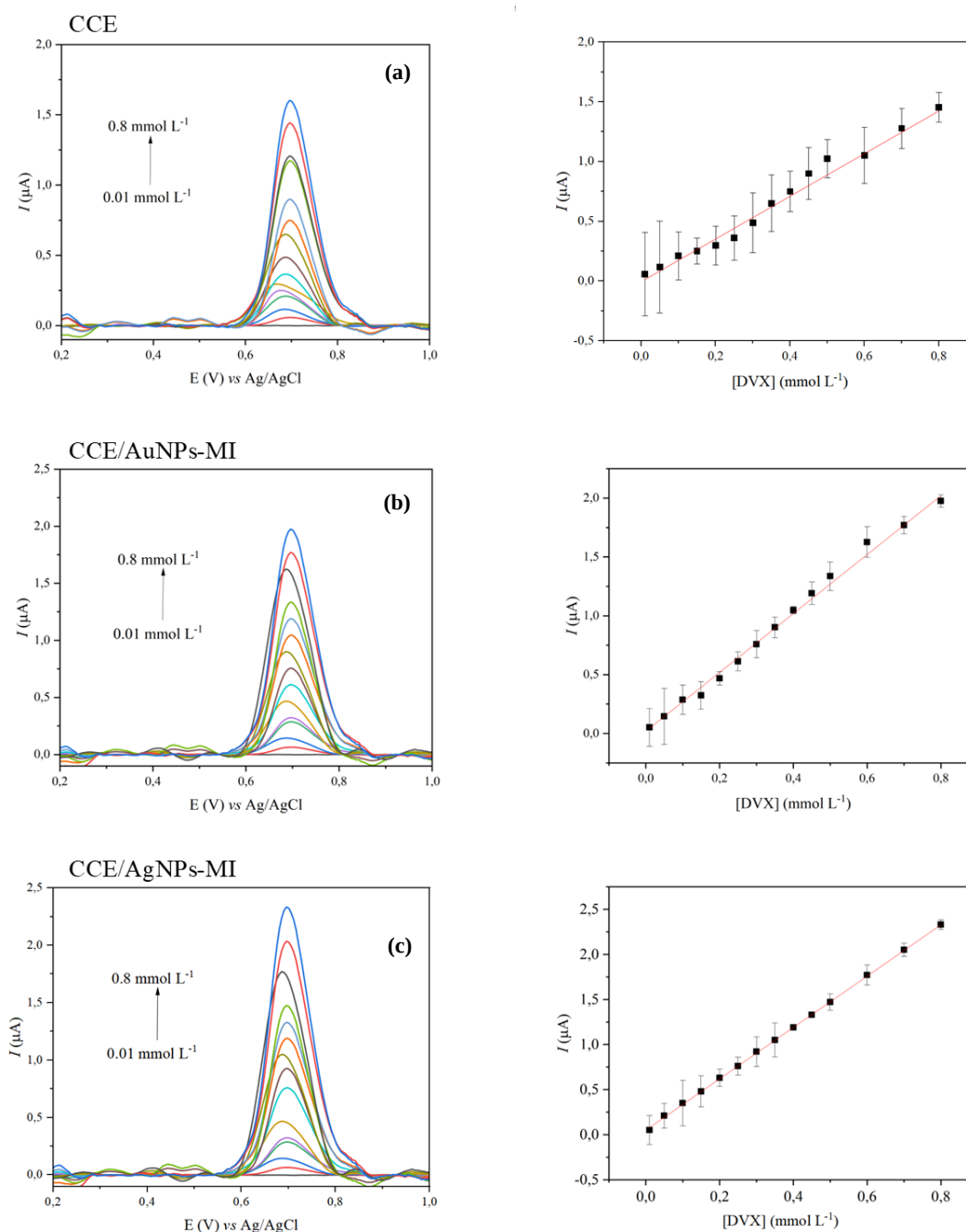
Fonte: o autor

### 5.5.2 Obtenção de curvas analíticas

Da mesma forma que foi apresentado ao TRZ, foram obtidas curvas analíticas para a DVX utilizando-se os eletrodos estudados por meio de DPV. A faixa de concentração estudada foi de  $0,01 \text{ mmol L}^{-1}$  a  $0,8 \text{ mmol L}^{-1}$ , escolhida para se verificar se os eletrodos poderiam apresentar uma resposta linear de corrente em função dos valores de concentração do analito

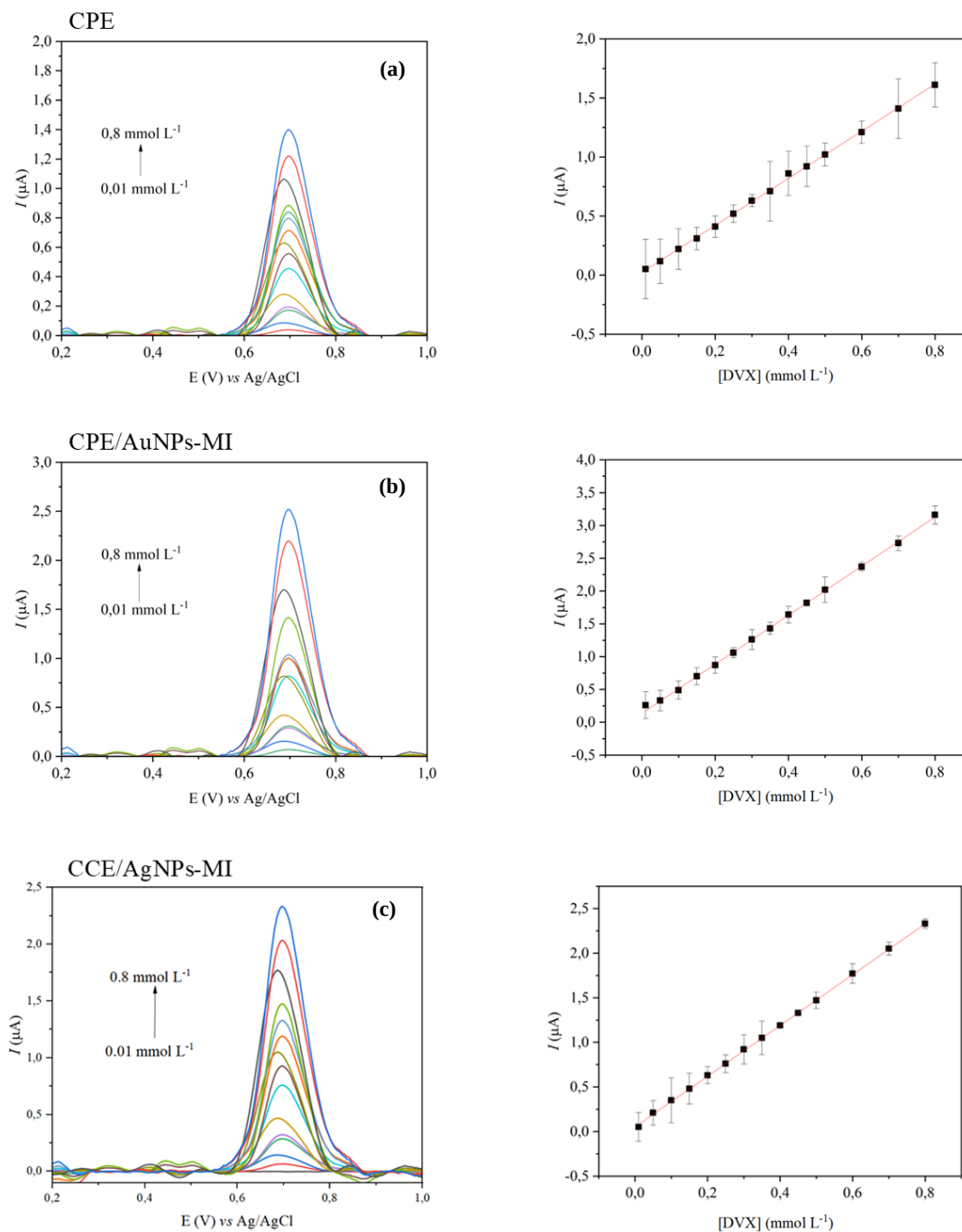
estudado. Foi usada uma solução estoque do analito à concentração de  $1 \text{ mmol L}^{-1}$  e alíquotas de  $50 \text{ }\mu\text{L}$  foram adicionadas à célula eletroquímica. Na Figura 45 estão ilustrados os resultados obtidos para o CCE, CCE/AuNPs-MI e CCE/AgNPs-MI, e na Figura 46 estão ilustrado os resultados para o CPE, CPE/AuNPs-MI e CPE/AgNPs-MI, onde se pôde observar a formação de uma curva linear para todos os eletrodos.

Figura 45 - Voltamogramas de pulso diferencial obtidos para o (a) CCE, (b) CCE/AuNPs-MI e (c) CCE/AgNPs-MI e suas respectivas curvas analíticas



Fonte: o autor

Figura 46 - Voltamogramas de pulso diferencial obtidos para o (a) CPE, (b) CPE/AuNPs-MI e (c) CPE/AgNPs-MI e suas respectivas curvas analíticas



Fonte: o autor

Os valores de LD e LQ e demais parâmetros estão dispostos na Tabela 25 - Parâmetros obtidos dos eletrodos construídos para a DVX. Pode-se observar que a modificação com os nanomateriais sintetizados neste trabalho melhoram significativamente as respostas eletroanalíticas dos eletrodos trabalhados. Os resultados obtidos demonstram que a modificação

dos eletrodos com os nanomateriais sintetizados neste trabalho representa uma estratégia promissora para o desenvolvimento de sensores eletroquímicos de alto desempenho.

Tabela 25 - Parâmetros obtidos dos eletrodos construídos para a DVX

| Eletrodos           | Parâmetros                                    |                  |                                              |                            |                            |
|---------------------|-----------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                     | Faixa Linear Dinâmica (mmol L <sup>-1</sup> ) | Equação da reta  | Coefficiente de correlação (R <sup>2</sup> ) | LD (mmol L <sup>-1</sup> ) | LQ (mmol L <sup>-1</sup> ) |
| <b>CCE</b>          | 0,5 – 0,7                                     | 1,78[DVX] + 0,01 | 0,985                                        | 0,055                      | 0,183                      |
| <b>CCE/AuNPs-MI</b> | 0,15 – 0,6                                    | 2,50[DVX] + 0,01 | 0,995                                        | 0,034                      | 0,113                      |
| <b>CCE/AgNPs-MI</b> | 0,1 – 0,6                                     | 3,01[DVX] + 0,04 | 0,998                                        | 0,017                      | 0,056                      |
| <b>CPE</b>          | 0,2 – 0,7                                     | 1,99[DVX] + 0,02 | 0,998                                        | 0,011                      | 0,036                      |
| <b>CPE/AuNPs-MI</b> | 0,05 – 0,6                                    | 3,74[DVX] + 0,13 | 0,998                                        | 8,14x10 <sup>-3</sup>      | 0,027                      |
| <b>CPE/AgNPs-MI</b> | 0,05 – 0,5                                    | 4,70[DVX] + 0,23 | 0,999                                        | 8,91x10 <sup>-3</sup>      | 0,030                      |

Fonte: o autor

Os parâmetros analíticos obtidos indicam que a modificação dos eletrodos melhora significativamente a sensibilidade e a capacidade de detecção da DVX. Isso é evidenciado pelo aumento do coeficiente angular das equações da reta, sendo os maiores valores observados para os eletrodos CPE/AgNPs-MI (4,70) e CPE/AuNPs-MI (3,74), sugerindo que as nanopartículas atuam como amplificadores da resposta eletroquímica. Além disso, esses eletrodos apresentaram os menores valores de LD e LQ, respectivamente. Os coeficientes de correlação foram elevados para todos os eletrodos modificados, demonstrando um ajuste linear adequado. Comparando os eletrodos não modificados com os modificados, fica evidente que a incorporação de nanopartículas melhora a resposta eletroquímica e amplia a faixa linear

dinâmica, permitindo a detecção de DVX em menores concentrações. Essas diferenças refletem o impacto dos materiais modificadores na superfície do eletrodo, influenciando a transferência de carga e melhorando a sensibilidade analítica do sistema.

A determinação eletroquímica da DVX já foi explorada em diferentes estudos. A Tabela 26 apresenta as técnicas utilizadas, os eletrodos empregados e os respectivos limites de detecção. Os valores de LD demonstraram desempenho satisfatório na deste eletrodo para aplicações em amostras reais. Além disso, os resultados obtidos neste estudo são compatíveis com outros métodos eletroquímicos já descritos na literatura.

Tabela 26 - Comparação dos valores de LD para a detecção de desvenlafaxina com diferentes eletrodos de trabalho

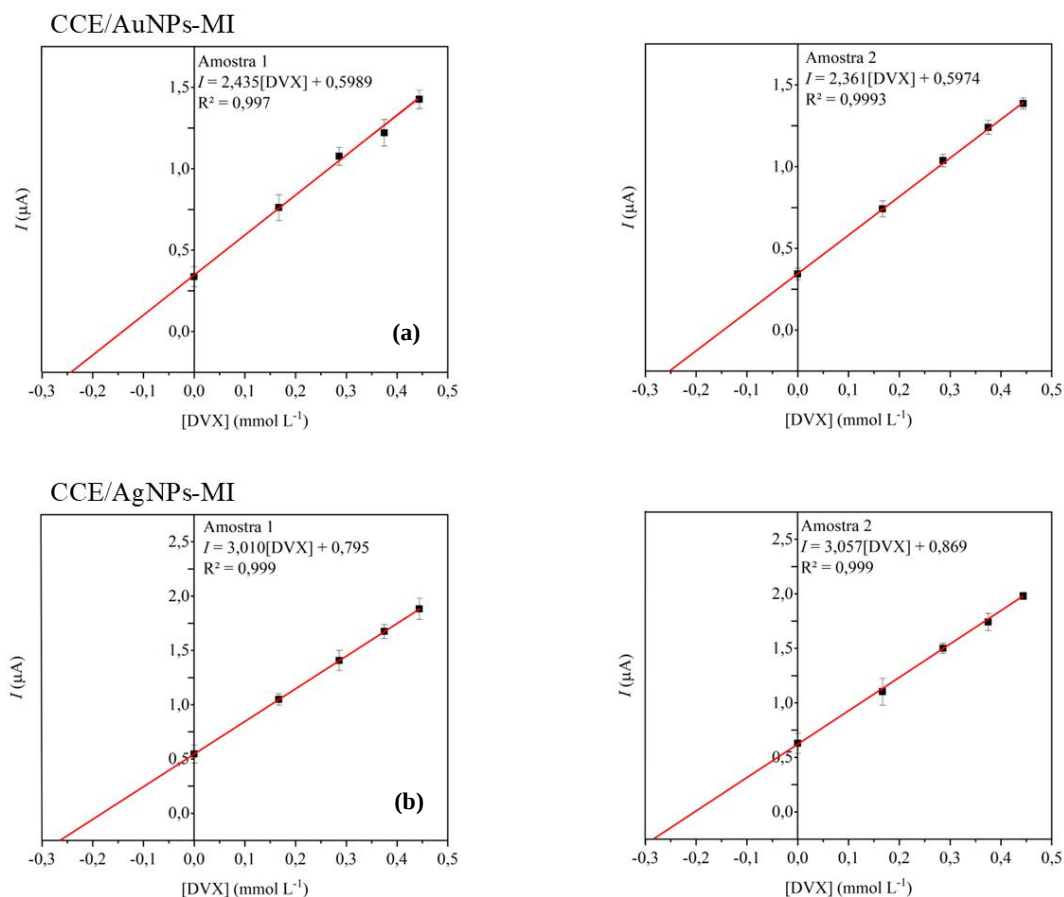
| <b>Técnica</b>                          | <b>Eletrodo de trabalho</b>                                 | <b>LD (mmol L<sup>-1</sup>)</b>         | <b>Referência</b>               |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------|
| Voltametria de pulso diferencial        | CPE/MWCNTs/ZnO-NPs                                          | $7 \times 10^{-4}$                      | Rizk et al., (2018)             |
| Potenciometria                          | CPE/DV-TPB                                                  | 0,138                                   | Mohammed, Ismail e Zayed (2020) |
| Potenciometria                          | CPE/DV-PT                                                   | 0,0215                                  |                                 |
| Potenciometria                          | Eletrodo de vidro/PVC                                       | 0.0034                                  | Alturiqi (2016)                 |
| <b>Voltametria de pulso diferencial</b> | <b>Eletrodo de carbono cerâmico modificado com AuNPs-MI</b> | <b>0,034</b>                            | <b>Este trabalho</b>            |
| <b>Voltametria de pulso diferencial</b> | <b>Eletrodo de carbono cerâmico modificado com AgNPs-MI</b> | <b>0,017</b>                            | <b>Este trabalho</b>            |
| <b>Voltametria de pulso diferencial</b> | <b>Eletrodo de pasta de carbono modificado com AuNPs-MI</b> | <b><math>8,14 \times 10^{-3}</math></b> | <b>Este trabalho</b>            |
| <b>Voltametria de pulso diferencial</b> | <b>Eletrodo de pasta de carbono modificado com AgNPs-MI</b> | <b><math>8,91 \times 10^{-3}</math></b> | <b>Este trabalho</b>            |

Fonte: o autor

### 5.5.3 Determinação de DVX em amostras comerciais empregando os eletrodos modificados

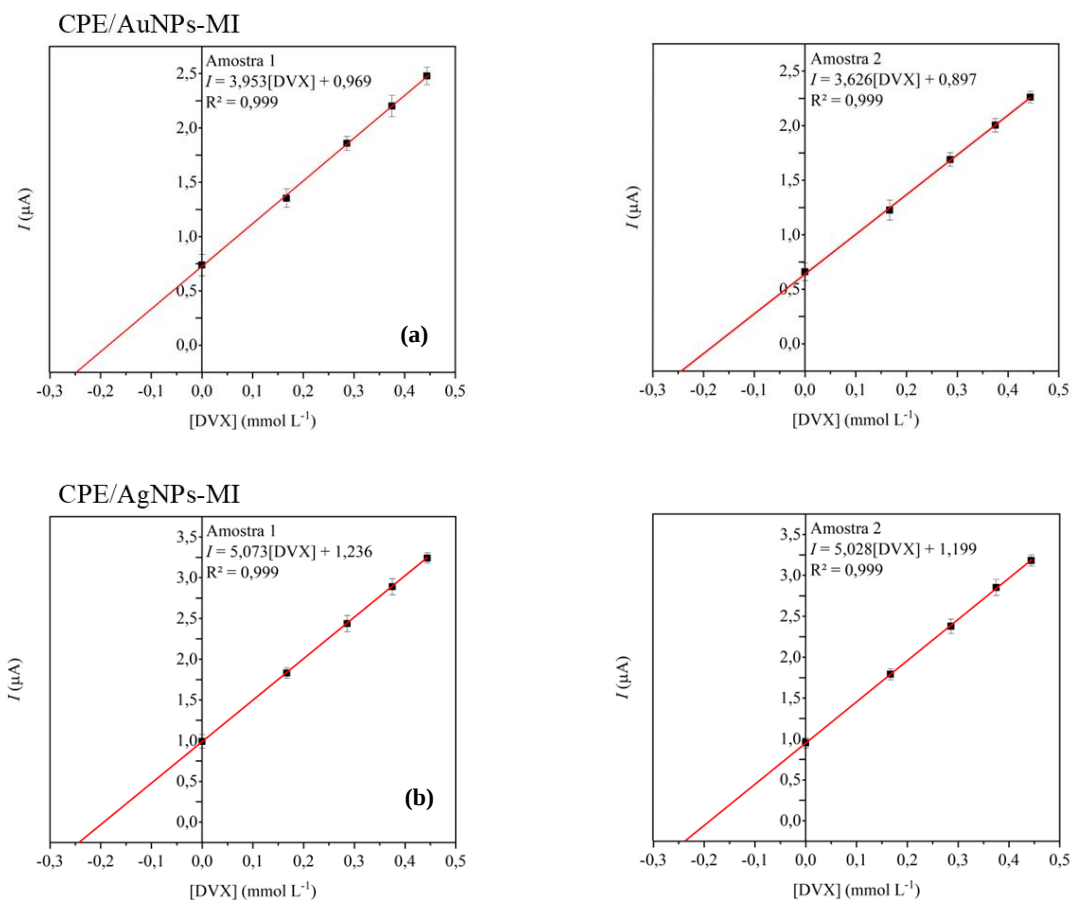
A validação de métodos analíticos para detecção de fármacos em matrizes reais é essencial para garantir a eficácia e segurança de medicamentos. Neste contexto, o medicamento DVX foi investigado em formulações farmacêuticas comerciais, utilizando-se os eletrodos modificados neste trabalho e a técnica de DPV. A análise foi conduzida em tampão BR 0,04 mol L<sup>-1</sup> pH 10, visando avaliar os parâmetros analíticos para os sensores construídos. Os resultados estão dispostos na Figura 47 para os CCEs modificados e na Figura 48 para os CPEs modificados.

Figura 47 - Detecção de amostra real por técnica de adição padrão de duas amostras para (a) CCE/AuNPs-MI e (b) CCE/AgNPs-MI



Fonte: o autor

Figura 48 - Detecção de amostra real por técnica de adição padrão de duas amostras para (a) CPE/AuNPs-MI e (b) CPE/AgNPs-MI



Fonte: o autor

Os resultados apresentados na Tabela 27 demonstram a viabilidade da abordagem para quantificação precisa do fármaco em matrizes complexas, destacando sua aplicabilidade em rotinas de controle de qualidade farmacêutico e monitoramento de formulações terapêuticas.

Tabela 27 - Resultados analíticos obtidos de amostras de DVX para os eletrodos modificados

| Eletrodo          | Amostra 1 (0,251 mmol L <sup>-1</sup> ) |                                                    |                 |                        | Amostra 2 (0,251 mmol L <sup>-1</sup> ) |                                                    |                 |                    |
|-------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------|------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------|--------------------|
|                   | Corrente<br>( $\mu$ A)<br>(n = 3)       | Concentra<br>ção obtida<br>(mmol L <sup>-1</sup> ) | Precisão<br>(%) | Recuperaç<br>ão<br>(%) | Corrente<br>( $\mu$ A)<br>(n = 3)       | Concentra<br>ção obtida<br>(mmol L <sup>-1</sup> ) | Precisão<br>(%) | Recuperação<br>(%) |
| <b>CCE/AuNPs</b>  | 0,587 $\pm$                             | 0,253                                              | 98,99           | 100,79                 | 0,593 $\pm$                             | 0,253                                              | 98,49           | 99,19              |
| <b>-MI</b>        | 0,035                                   |                                                    |                 |                        | 0,061                                   |                                                    |                 |                    |
| <b>CCE/AgNPs</b>  | 0,795 $\pm$                             | 0,264                                              | 99,98           | 94,82                  | 0,877 $\pm$                             | 0,284                                              | 99,38           | 86,74              |
| <b>-MI</b>        | 0,082                                   |                                                    |                 |                        | 0,094                                   |                                                    |                 |                    |
| <b>CPE/AuNPs-</b> | 0,987 $\pm$                             | 0,245                                              | 99,55           | 97,60                  | 0,897 $\pm$                             | 0,247                                              | 99,61           | 98,40              |
| <b>MI</b>         | 0,098                                   |                                                    |                 |                        | 0,079                                   |                                                    |                 |                    |
| <b>CPE/AgNPs-</b> | 1,241 $\pm$                             | 0,243                                              | 99,94           | 97,06                  | 1,21 $\pm$                              | 0,238                                              | 99,88           | 95,00              |
| <b>MI</b>         | 0,084                                   |                                                    |                 |                        | 0,058                                   |                                                    |                 |                    |

Fonte: o autor

Os resultados obtidos para as duas amostras indicam que os eletrodos modificados com AgNPs-MI apresentaram melhor desempenho em comparação com os modificados com AuNPs-MI. Os CPEs, de forma geral, demonstraram correntes mais elevadas do que os CCEs. Além disso, a precisão variou entre 98,49% e 99,98%, com destaque para os eletrodos CCE/AgNPs-MI, que exibiram os melhores valores. A recuperação para a amostra 1 variou entre 94,82% e 100,79%, enquanto para a amostra 2 foi entre 98,49% e 99,88%. Estes resultados apontam a confiabilidade dos eletrodos construídos para a detecção de DVX.

## 6 CONCLUSÕES

As sínteses propostas neste trabalho foram exitosas, destacando-se a eficiência do planejamento fatorial  $2^3$  para otimizar as condições experimentais. Os resultados demonstraram que, em pH 10, com concentrações de  $\text{HAuCl}_4$  e  $\text{AgNO}_3$  de  $0,5 \text{ mmol L}^{-1}$  e  $20 \text{ }\mu\text{L}$  de extrato de *M. ilicifolia*, foi possível obter nanopartículas com tamanhos reduzidos ( $10,62 \text{ nm}$  para AuNPs-MI e  $12,28 \text{ nm}$  para AgNPs-MI). O emprego do banho ultrassônico mostrou-se estratégico, pois permitiu uma síntese energeticamente mais eficiente e sustentável, alinhando-se aos princípios da química verde ao reduzir o consumo de recursos e gerar nanomateriais a partir de materiais renováveis, com propriedades físicas e químicas aprimoradas.

A modificação dos CPEs e CCEs com AuNPs-MI e AgNPs-MI trouxe avanços significativos em suas propriedades eletroquímicas. A maior condutividade elétrica e a elevada área superficial das nanopartículas resultaram em valores de corrente mais altos, menor resistência à transferência de carga ( $R_{ct}$ ) e aumento das constantes de transferência de elétrons para o sistema redox  $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-/4-}$ , conforme corroborado pela voltametria cíclica e espectroscopia de impedância eletroquímica. Essas melhorias amplificaram a sensibilidade dos eletrodos, tornando-os plataformas promissoras para aplicações analíticas.

Os eletrodos modificados foram aplicados com sucesso na detecção de cloridrato de trazodona (TRZ) e succinato de desvenlafaxina (DVX), apresentando faixas lineares, limites de detecção (LOD) e quantificação (LOQ) adequados para análises farmacêuticas. Para o TRZ, o CCE/AuNPs-MI apresentou linearidade na faixa de  $1,01 \times 10^{-2}$  a  $4,8 \times 10^{-2} \text{ mmol L}^{-1}$ , com LOD de  $5,9 \times 10^{-3} \text{ mmol L}^{-1}$  e LOQ de  $1,98 \times 10^{-2} \text{ mmol L}^{-1}$ . O CCE/AgNPs-MI exibiu faixa linear de  $7,8 \times 10^{-3}$  a  $5,0 \times 10^{-2} \text{ mmol L}^{-1}$ , com LOD de  $3,82 \times 10^{-3} \text{ mmol L}^{-1}$  e LOQ de  $1,27 \times 10^{-2} \text{ mmol L}^{-1}$ . Já o CPE/AuNPs-MI mostrou linearidade entre  $4,5 \times 10^{-2}$  e  $7,8 \times 10^{-2} \text{ mmol L}^{-1}$ , com LOD de  $5,07 \times 10^{-3} \text{ mmol L}^{-1}$  e LOQ de  $1,69 \times 10^{-2} \text{ mmol L}^{-1}$ , enquanto o CPE/AgNPs-MI apresentou faixa linear de  $2,3 \times 10^{-2}$  a  $5,5 \times 10^{-2} \text{ mmol L}^{-1}$ , com LOD de  $4,09 \times 10^{-3} \text{ mmol L}^{-1}$  e LOQ de  $1,36 \times 10^{-2} \text{ mmol L}^{-1}$ .

Para o DVX, o CCE/AuNPs-MI apresentou faixa linear de  $0,15$  a  $0,6 \text{ mmol L}^{-1}$ , com LOD de  $3,4 \times 10^{-2} \text{ mmol L}^{-1}$  e LOQ de  $0,113 \text{ mmol L}^{-1}$ . O CCE/AgNPs-MI exibiu linearidade de  $0,1$  a  $0,6 \text{ mmol L}^{-1}$ , com LOD de  $1,7 \times 10^{-2} \text{ mmol L}^{-1}$  e LOQ de  $5,6 \times 10^{-2} \text{ mmol L}^{-1}$ . O CPE/AuNPs-MI mostrou faixa linear de  $0,05$  a  $0,6 \text{ mmol L}^{-1}$ , com LOD de  $8,14 \times 10^{-3} \text{ mmol L}^{-1}$  e LOQ de  $2,7 \times 10^{-2} \text{ mmol L}^{-1}$ , enquanto o CPE/AgNPs-MI apresentou faixa linear de  $0,05$  a  $0,5 \text{ mmol L}^{-1}$ , com LOD de  $8,91 \times 10^{-3} \text{ mmol L}^{-1}$  e LOQ de  $3,0 \times 10^{-2} \text{ mmol L}^{-1}$ .

Além disso, a aplicação prática dos eletrodos modificados na detecção de TRZ e DVX em amostras farmacêuticas reforçou a viabilidade da metodologia. Os elevados percentuais de recuperação (entre 94,82% e 106,21%) e precisão (88,06% a 99,98%) validaram a confiabilidade do método proposto, evidenciando seu potencial para monitoramento de fármacos em matrizes reais.

Os resultados também destacaram o papel do extrato de MI como agente redutor e estabilizante eficiente, com atividade antioxidante relevante, evidenciada pelo alto teor de compostos fenólicos totais (TPC) de  $662,81 \pm 0,65$  mg AG g<sup>-1</sup> e flavonoides totais (TF) de  $124,1 \pm 2,05$  mg QER g<sup>-1</sup>, valores superiores aos das nanopartículas ( $5,710 \pm 0,65$  mg AG g<sup>-1</sup> para AuNPs-MI e  $19,91 \pm 1,13$  mg AG g<sup>-1</sup> para AgNPs-MI), indicando o consumo desses compostos na síntese das nanopartículas. A atividade antioxidante do extrato de MI, expressa pela concentração inibitória 50% (CI<sub>50</sub>), foi de  $12,86 \pm 1,08$  µg mL<sup>-1</sup> para DPPH• e  $28,58 \pm 2,74$  µg mL<sup>-1</sup> para ABTS•<sup>+</sup>, enquanto as AgNPs-MI apresentaram valores de  $371,37 \pm 46,73$  µg mL<sup>-1</sup> (DPPH•) e  $146,63 \pm 30,2$  µg mL<sup>-1</sup> (ABTS•<sup>+</sup>), e as AuNPs-MI não exibiram atividade antioxidante (CI<sub>50</sub> > 1000 µg mL<sup>-1</sup>), corroborando o consumo dos compostos fenólicos na síntese. No ensaio FRAP, o extrato de MI apresentou  $847,2 \pm 10,5$  mg AA g<sup>-1</sup>, enquanto as AuNPs-MI e AgNPs-MI exibiram valores reduzidos de  $10,81 \pm 4,4$  e  $97,08 \pm 8,7$  mg AA g<sup>-1</sup>, respectivamente, reforçando a alta capacidade antioxidante do extrato e a participação dos compostos fenólicos na redução e estabilização das nanopartículas.

Futuros estudos podem explorar a aplicação desses eletrodos e das MNPs sintetizadas em outras matrizes biológicas ou ambientais, bem como investigar a integração de novos nanomateriais para ampliar a versatilidade analítica.

## REFERÊNCIAS

- ADAMS, R. N. Carbon Paste Electrodes. **Analytical Chemistry**, v. 30, n. 9, p. 1576, 1 set. 1958.
- AHGHARI, M. R.; SOLTANINEJAD, V.; MALEKI, A. Synthesis of nickel nanoparticles by a green and convenient method as a magnetic mirror with antibacterial activities. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, 1 dez. 2020.
- AKTER, H. et al. Stability-Indicating UHPLC Method for the Determination of Desvenlafaxine: Application to Degradation Kinetics. **Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 20, n. 2, p. 167–176, 29 dez. 2021.
- AL-AKRAA, I. M. et al. Flower-shaped gold nanoparticles: Preparation, characterization, and electrocatalytic application. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 10, n. 6, p. 877–884, 1 set. 2017.
- AL-HAKKANI, M. F. Biogenic copper nanoparticles and their applications: A review. **SN Applied Sciences**, v. 2, n. 3, p. 1–20, 1 mar. 2020.
- AL-MAHAMAD, L. L. G. Analytical study to determine the optical properties of gold nanoparticles in the visible solar spectrum. **Heliyon**, v. 8, n. 7, 1 jul. 2022.
- AMEH, T. et al. Nanoparticle surface stabilizing agents influence antibacterial action. **Frontiers in Microbiology**, v. 14, p. 1119550, 9 fev. 2023.
- AMENDOLA, V.; BAKR, O. M.; STELLACCI, F. A study of the surface plasmon resonance of silver nanoparticles by the discrete dipole approximation method: Effect of shape, size, structure, and assembly. **Plasmonics**, v. 5, n. 1, p. 85–97, 12 mar. 2010.
- ANTUNES, K. A. et al. Authentication and Quality Control of the Brazilian Traditional Herb “Espinheira-Santa” (*Monteverdia ilicifolia*) by Morpho-Anatomy and Microscopy. **Microscopy and Microanalysis**, v. 29, n. 5, p. 1809–1821, 29 set. 2023.
- ARMBRUSTER, D.; ARMBRUSTER, D. A.; PRY, T. **Limit of Blank, Limit of Detection and Limit of Quantitation** *Clin Biochem Rev.* [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://www.researchgate.net/publication/23317899>>.
- ARORA, N.; THANGAVELU, K.; KARANIKOLOS, G. N. Bimetallic Nanoparticles for Antimicrobial Applications. **Frontiers in Chemistry**, v. 8, p. 512519, 28 maio 2020.
- ASHRAF, R.; AMNA, T.; SHEIKH, F. A. Unique Properties of the Gold Nanoparticles: Synthesis, Functionalization and Applications. **Application of Nanotechnology in Biomedical Sciences**, p. 75–98, 1 jan. 2020.
- AZRIOUIL, M. et al. Highly Sensitive and Selective Electrochemical Monitoring of Antibiotic Ciprofloxacin Using Electrochemically Exfoliated@reduced Graphene Oxide/Clay Graphite Electrode. **Journal of The Electrochemical Society**, v. 170, n. 6, p. 067507, 28 jun. 2023.

BAI, T. et al. AuBr<sub>2</sub>--Engaged Galvanic Replacement for Citrate-Capped Au-Ag Alloy Nanostructures and Their Solution-Based Surface-Enhanced Raman Scattering Activity. **Journal of Physical Chemistry C**, v. 119, n. 51, p. 28597–28604, 24 dez. 2015.

BARD, A. J.; FAULKNER, L. R. **ELECTROCHEMICAL METHODS: Fundamentals and Applications**. 2001.

BERKER, K. I. et al. Comparative evaluation of Fe(III) reducing power-based antioxidant capacity assays in the presence of phenanthroline, batho-phenanthroline, tripyridyltriazine (FRAP), and ferricyanide reagents. **Talanta**, v. 72, n. 3, p. 1157–1165, 15 maio 2007.

BHARDWAJ, H. et al. Electrochemical Aflatoxin B1 immunosensor based on the use of graphene quantum dots and gold nanoparticles. **Microchimica Acta**, v. 186, n. 8, 1 ago. 2019.

BITTAR, V. P. et al. Bioactive compounds from the leaves of *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek: Inhibition of LDL oxidation, glycation, lipid peroxidation, target enzymes, and microbial growth. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 319, 30 jan. 2024.

BONAFOS, CAROLINE et al. The 3D Design of Multifunctional Silver Nanoparticle Assemblies Embedded in Di-electrics. **Physica Status Solidi A**, v. 2020, n. 6, p. 1900619, [s.d.].

BOUMYA, W. et al. Modification strategies of sol–gel carbon ceramic electrodes and their electrochemical applications. **Results in Chemistry**, v. 4, p. 100623, 1 jan. 2022.

BRAND-WILLIAMS, W.; CUVELIER, M. E.; BERSET, C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. **LWT - Food Science and Technology**, v. 28, n. 1, p. 25–30, 1 jan. 1995.

BUENO BARBEZAN, A. A. ; ; et al. Review of Advances in Coating and Functionalization of Gold Nanoparticles: From Theory to Biomedical Application. **Pharmaceutics 2024, Vol. 16, Page 255**, v. 16, n. 2, p. 255, 9 fev. 2024.

BURNAT, B. et al. Carbon black-modified carbon ceramic electrode – Its fabrication, characterization, and electroanalytical performance. **Diamond and Related Materials**, v. 130, 1 dez. 2022.

CASEY, D. A. Depression in Older Adults: A Treatable Medical Condition. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, v. 44, n. 3, p. 499–510, 1 set. 2017.

CHIORCEA-PAQUIM, A. M. et al. Natural phenolic antioxidants electrochemistry: Towards a new food science methodology. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, v. 19, n. 4, p. 1680–1726, 1 jul. 2020.

CHO, I. H.; KIM, D. H.; PARK, S. Electrochemical biosensors: Perspective on functional nanomaterials for on-site analysis. **Biomaterials Research**, v. 24, n. 1, 4 fev. 2020.

CRESPILHO, F. N.; OLÍMPIA, M.; REZENDE, O. ELETRODOS DE PASTA DE CARBONO MODIFICADOS COM ÁCIDOS HÚMICOS: ESTUDO E DETERMINAÇÃO DE METAIS EM MEIO AQUOSO. **Quim. Nova**, v. 27, n. 6, p. 964–969, 2004.

CUNNINGHAM, B. et al. Silver nanoparticles stable to oxidation and silver ion release show size-dependent toxicity in vivo. **Nanomaterials**, v. 11, n. 6, p. 1516, 1 jun. 2021.

DEHGHANI, F. et al. Antiviral and antioxidant properties of green synthesized gold nanoparticles using *Glaucium flavum* leaf extract. **Applied Nanoscience (Switzerland)**, v. 13, n. 6, p. 4395–4405, 1 jun. 2023.

DIN, M. I. et al. Single step green synthesis of stable nickel and nickel oxide nanoparticles from *Calotropis gigantea*: Catalytic and antimicrobial potentials. **Environmental Nanotechnology, Monitoring and Management**, v. 9, p. 29–36, 1 maio 2018.

DING, Z.; JIANG, Y.; LIU, X. Nanoemulsions-Based Drug Delivery for Brain Tumors. **Nanotechnology-Based Targeted Drug Delivery Systems for Brain Tumors**, p. 327–358, 1 jan. 2018.

DOS, E. H. et al. **GOLD NANOPARTICLES IN PEROVSKITE SOLAR CELLS**. [s.l.: s.n.]. v. 16

DUAN, H.; WANG, D.; LI, Y. Green chemistry for nanoparticle synthesis. **Chemical Society Reviews**, v. 44, n. 16, p. 5778–5792, 3 ago. 2015.

DYKMAN, L.; KHLEBTSOV, N. Gold nanoparticles in biomedical applications: recent advances and perspectives. **Chemical Society Reviews**, v. 41, n. 6, p. 2256–2282, 27 fev. 2012.

EL-ENANY, N.; BELAL, F.; RIZK, M. S. Voltammetric analysis of trazodone HCl in pharmaceuticals and biological fluids. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 30, n. 2, p. 219–226, 5 set. 2002.

FELDHEIM, D. L.; FOSS, C. A. **Metal nanoparticles : synthesis, characterization, and applications**. [s.l.] Marcel Dekker, 2002.

FERRAG, C.; NOROOZIFAR, M.; KERMAN, K. Thiol functionalized carbon ceramic electrode modified with multi-walled carbon nanotubes and gold nanoparticles for simultaneous determination of purine derivatives. **Materials Science and Engineering C**, v. 110, 1 maio 2020.

FERRARI, A. G. M. et al. Determination of the Electrochemical Area of Screen-Printed Electrochemical Sensing Platforms. **Biosensors**, v. 8, n. 2, 2018.

FILIPPOV, S. K. et al. Dynamic light scattering and transmission electron microscopy in drug delivery: a roadmap for correct characterization of nanoparticles and interpretation of results. **Materials Horizons**, v. 10, n. 12, p. 5354–5370, 27 nov. 2023.

GANASH, A.; ALSHAMMARI, S.; GANASH, E. Development of a Novel Electrochemical Sensor Based on Gold Nanoparticle-Modified Carbon-Paste Electrode for the Detection of Congo Red Dye. **Molecules 2023, Vol. 28, Page 19**, v. 28, n. 1, p. 19, 20 dez. 2022.

GARCÍA, M. S. et al. Application of a trazodone-selective electrode to pharmaceutical quality control and urine analyses. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 394, n. 6, p. 1563–1567, 24 jul. 2009.

GOLOVYNSKYI, S. NANOMATERIALS FOR OPTOELECTRONICS: AN OVERVIEW. **Ukrainian Journal of Physical Optics**, v. 25, n. 1, p. 01045–01053, 2024.

GORECKI, D. K. J.; VERBEECK, R. K. Trazodone Hydrochloride. **Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients**, v. 16, n. C, p. 693–730, 1 jan. 1987.

GRZYGORCZYK, S. et al. Evaluation of the Biotechnological Potential of *Monteverdia salicifolia* (Mart ex. Reissek) Biral. **Orbital: The Electronic Journal of Chemistry**, v. 13, n. 2, p. 140–144, 30 jun. 2021.

GULCIN, İ. Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview. **Archives of Toxicology** **2020** **94:3**, v. 94, n. 3, p. 651–715, 16 mar. 2020.

GUPTA, V.; TRIVEDI, P. In vitro and in vivo characterization of pharmaceutical topical nanocarriers containing anticancer drugs for skin cancer treatment. Em: **Lipid Nanocarriers for Drug Targeting**. [s.l.] Elsevier, 2018. p. 563–627.

GUZMAN, M.; DILLE, J.; GODET, S. Synthesis and antibacterial activity of silver nanoparticles against gram-positive and gram-negative bacteria. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 8, n. 1, p. 37–45, 1 jan. 2012.

GUZSVÁNY, V. et al. Ag or Au Nanoparticles Decorated Multiwalled Carbon Nanotubes Coated Carbon Paste Electrodes for Amperometric Determination of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. **Topics in Catalysis**, v. 61, n. 12–13, p. 1350–1361, 1 ago. 2018.

HARIA, M.; FITTON, A.; MCTAVISH, D. Trazodone. A review of its pharmacology, therapeutic use in depression and therapeutic potential in other disorders. **Drugs & aging**, v. 4, n. 4, p. 331–355, 1994.

HARISH, K. K. et al. Metallic Nanoparticle: A Review. **Biomed J Sci &Tech Res**, v. 4, n. 2, 2018.

HUANG, J. et al. Biosynthesis of silver and gold nanoparticles by novel sundried *Cinnamomum camphoraleaf*. **Nanotechnology**, v. 18, n. 10, p. 105104, 6 fev. 2007.

HUANG, Y. et al. Green synthesis of nickel nanoparticles using *Fumaria officinalis* as a novel chemotherapeutic drug for the treatment of ovarian cancer. **Journal of Experimental Nanoscience**, v. 16, n. 1, p. 369–382, 2021.

HUMACAYO, F. S. et al. Detection of dopamine using glassy carbon electrodes modified with AgNPs synthesized with *Monteverdia ilicifolia* extract. **Ecletica Quimica**, v. 48, n. 2, p. 35–48, 2023.

HUSSAIN, C. M.; KEÇILI, R. Electrochemical techniques for environmental analysis. Em: **Modern Environmental Analysis Techniques for Pollutants**. [s.l.] Elsevier, 2020. p. 199–222.

ISHIDA, T. et al. Importance of Size and Contact Structure of Gold Nanoparticles for the Genesis of Unique Catalytic Processes. **Chemical Reviews**, v. 120, n. 2, p. 464–525, 22 jan. 2020.

JAMKHANDE, P. G. et al. Metal nanoparticles synthesis: An overview on methods of preparation, advantages and disadvantages, and applications. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 53, p. 101174, 1 out. 2019.

JAROŠOVÁ, R. et al. Assessment of heterogeneous electron-transfer rate constants for soluble redox analytes at tetrahedral amorphous carbon, boron-doped diamond, and glassy carbon electrodes. **physica status solidi (a)**, v. 213, n. 8, p. 2087–2098, 1 ago. 2016.

KASHI, F.; EBRAHIMZADEH, H.; NEJABATI, F. Development and characterization of a non-enzymatic electrochemical biosensor for rapid determination of sorbent-based extracted trazodone and doxepin in complicated samples. **Analytica Chimica Acta**, v. 1317, p. 342902, 15 ago. 2024.

KASPRZAK, M. M.; ERXLEBEN, A.; OCHOCKI, J. Properties and applications of flavonoid metal complexes. **RSC Advances**, v. 5, n. 57, p. 45853–45877, 20 maio 2015.

KAUFFMANN, J. M. et al. Voltammetric oxidation of trazodone. **Electrochimica Acta**, v. 32, n. 8, p. 1159–1162, 1 ago. 1987.

KAUR, H. et al. Clinically Deployable Bioelectronic Sensing Platform for Ultrasensitive Detection of Transferrin in Serum Sample. **Biosensors**, v. 13, n. 3, 1 mar. 2023.

KAUR, HARMANPREET; KAUR, HARVINDERJEET; SHARMA, A. Study of SPR peak shifting of silver nanoparticles with change in surrounding medium. **Materials Today: Proceedings**, v. 37, n. Part 2, p. 3574–3576, 1 jan. 2021.

KAZMIERCZAK, E.; MAGALHÃES, C. G.; PEREIRA, R. P. Antioxidant property of secondary metabolites from *Garcinia* genus: A short review. **Eclética Química**, v. 48, n. 1, p. 41–54, 1 jan. 2023.

KHAN, IBRAHIM; SAEED, K.; KHAN, IDREES. Nanoparticles: Properties, applications and toxicities. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 12, n. 7, p. 908–931, 1 nov. 2019.

KHAN, S. et al. Gold Nanoparticle-Based Platforms for Diagnosis and Treatment of Myocardial Infarction. **ACS Biomaterials Science and Engineering**, v. 6, n. 12, p. 6460–6477, 14 dez. 2020.

KHANDEL, P. et al. Biogenesis of metal nanoparticles and their pharmacological applications: present status and application prospects. **Journal of Nanostructure in Chemistry** 2018 8:3, v. 8, n. 3, p. 217–254, 11 jul. 2018.

KHATUN, M. et al. Green synthesis of silver nanoparticles using extracts of *Mikania cordata* leaves and evaluation of their antioxidant, antimicrobial and cytotoxic properties. **Food Chemistry Advances**, v. 3, p. 100386, 1 dez. 2023.

KORNSTEIN, S. G. et al. Short-term efficacy and safety of desvenlafaxine in a randomized, placebo-controlled study of perimenopausal and postmenopausal women with major depressive disorder. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 71, n. 8, p. 1088–1096, ago. 2010.

KORNSTEIN, S. G. et al. Desvenlafaxine for the treatment of major depressive disorder. **Expert opinion on pharmacotherapy**, v. 15, n. 10, p. 1449–1463, 2014.

KRAYNOV, A. et al. Concepts for the Stabilization of Metal Nanoparticles in Ionic Liquids. **Applications of Ionic Liquids in Science and Technology**, 22 set. 2011.

KUMAR PARASHAR, U.; SAXENA, P. S.; SRIVASTAVA, A. BIOINSPIRED SYNTHESIS OF SILVER NANOPARTICLES. **Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures**, v. 4, n. 1, p. 159–166, 2009.

LACATUSU, I. et al. Novel bio-active lipid nanocarriers for the stabilization and sustained release of sitosterol. **Nanotechnology**, v. 23, n. 45, 16 nov. 2012.

LAVAGNINI, I.; ANTIOCHIA, R.; MAGNO, F. An Extended Method for the Practical Evaluation of the Standard Rate Constant from Cyclic Voltammetric Data. **Electroanalysis**, v. 16, n. 6, p. 505–506, 1 abr. 2004.

LAZANAS, A. C.; PRODROMIDIS, M. I. Electrochemical Impedance Spectroscopy—A Tutorial. **ACS Measurement Science Au**, v. 3, n. 3, p. 162–193, 21 jun. 2023.

LEE, J.-H. et al. **Production of aqueous spherical gold nanoparticles using conventional ultrasonic bath.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://www.nanoscalereslett.com/content/7/1/420>>.

LEE, K. C. et al. Size effect of Ag nanoparticles on surface plasmon resonance. **Surface and Coatings Technology**, v. 202, n. 22–23, p. 5339–5342, 30 ago. 2008.

LI, J. et al. Green synthesis of silver nanoparticles–graphene oxide nanocomposite and its application in electrochemical sensing of tryptophan. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 42, n. 1, p. 198–206, 15 abr. 2013.

LIAQAT, N. et al. Green synthesized silver nanoparticles: Optimization, characterization, antimicrobial activity, and cytotoxicity study by hemolysis assay. **Frontiers in Chemistry**, v. 10, p. 952006, 29 ago. 2022.

LI-BO, D. et al. Quantitative analysis of trazodone in human plasma by using HPLC-fluorescence detector coupled with strong cation exchange chromatographic column: application to a pharmacokinetic study in Chinese healthy volunteers. **Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences**, v. 944, p. 43–48, 1 jan. 2014.

LIEBERMAN, D. Z.; MASSEY, S. H. **Core Evidence Desvenlafaxine in major depressive disorder: an evidence-based review of its place in therapy** Core Evidence. [s.l: s.n.]. Disponível em: <[www.dovepress.com](http://www.dovepress.com)>.

LIEBOWITZ, M. R.; TOURIAN, K. A. Efficacy, safety, and tolerability of desvenlafaxine 50 mg/d for the treatment of major depressive disorder: A systematic review of clinical trials. **Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry**, v. 12, n. 3, 2010.

LIMA, D. et al. Porphyrin-capped gold nanoparticles modified carbon paste electrode: a simple and efficient electrochemical sensor for the sensitive determination of 5-fluorouracil. **Applied Surface Science**, v. 427, p. 742–753, 1 jan. 2018.

LIN, M. et al. Applications of Gold Nanoparticles in the Detection and Identification of Infectious Diseases and Biothreats. **Advanced Materials (Deerfield Beach, Fla.)**, v. 25, n. 25, p. 3490, 7 jul. 2013.

LIU, S. et al. Development of electrochemical DNA biosensor based on gold nanoparticle modified electrode by electroless deposition. **Bioelectrochemistry**, v. 79, n. 1, p. 37–42, 1 ago. 2010.

LOK, C. N. et al. Silver nanoparticles: partial oxidation and antibacterial activities. **Journal of biological inorganic chemistry : JBIC : a publication of the Society of Biological Inorganic Chemistry**, v. 12, n. 4, p. 527–534, maio 2007.

LOPES, L. C. et al. Gold nanoparticles capped with polysaccharides extracted from pineapple gum: Evaluation of their hemocompatibility and electrochemical sensing properties. **Talanta**, v. 223, p. 121634, 1 fev. 2021.

MADKOUR, M.; BUMAJDAD, A.; AL-SAGHEER, F. **To what extent do polymeric stabilizers affect nanoparticles characteristics?** *Advances in Colloid and Interface Science* Elsevier B.V., , 1 ago. 2019.

MALATESTA, M. **Transmission electron microscopy as a powerful tool to investigate the interaction of nanoparticles with subcellular structures** *International Journal of Molecular Sciences* MDPI, , 1 dez. 2021.

MALEKZAD, H. et al. Noble metal nanoparticles in biosensors: Recent studies and applications. **Nanotechnology Reviews**, v. 6, n. 3, p. 301–329, 27 jun. 2017.

MALHI, G. S.; MANN, J. J. Depression. **The Lancet**, v. 392, n. 10161, p. 2299–2312, 24 nov. 2018.

MANEERUNG, T.; TOKURA, S.; RUJIRAVANIT, R. Impregnation of silver nanoparticles into bacterial cellulose for antimicrobial wound dressing. **Carbohydrate Polymers**, v. 72, n. 1, p. 43–51, 3 abr. 2008.

MANSOOR, A. et al. Medical and Dental Applications of Titania Nanoparticles: An Overview. **Nanomaterials 2022, Vol. 12, Page 3670**, v. 12, n. 20, p. 3670, 19 out. 2022.

MARTINS, G. et al. One-step selective layer assemble: A versatile approach for the development of a SARS-CoV-2 electrochemical immunosensor. **Analytica Chimica Acta**, v. 1278, p. 341726, 16 out. 2023.

MARTINS, M. DE F. et al. Botanical Authentication of “Espinheira-Santa” [*Monteverdia ilicifolia* (Mart. ex Reissek) Biral] Samples by FTIR Spectroscopy Coupled with PCA and Photoacoustic Spectroscopy. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v. 66, n. spe, p. e23230615, 17 nov. 2023.

MAZZA, M. C. M.; SANTOS, J. E. DOS; MAZZA, C. A. DA S. Fenologia reprodutiva de *Maytenus ilicifolia* (Celastraceae) na Floresta Nacional de Irati, Paraná, Brasil. **Brazilian Journal of Botany**, v. 34, n. 4, p. 565–574, dez. 2011.

MERCOLINI, L. et al. HPLC analysis of the antidepressant trazodone and its main metabolite m-CPP in human plasma. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 47, n. 4–5, p. 882–887, 5 ago. 2008.

MESSAOUD, N. BEN et al. Development of electrochemical sensors based on silver nanoparticles electrodeposited on gold screen-printed electrodes: Application to nitrate trace analysis in water. **Journal of Sensors and Sensor Systems**, v. 13, n. 1, p. 135–145, 4 jun. 2024.

MITTAL, A. K.; CHISTI, Y.; BANERJEE, U. C. Synthesis of metallic nanoparticles using plant extracts. **Biotechnology advances**, v. 31, n. 2, p. 346–356, mar. 2013.

MOHAMMED, S. A.; ISMAIL, N. S.; ZAYED, M. A. Development of Carbon Paste Electrodes for the Selective Determination of Venlafaxine and Its Metabolite Desvenlafaxine in their Pure and Pharmaceutical Formulations. **Egyptian Journal of Chemistry**, v. 63, n. 5, p. 1833–1848, 1 maio 2020.

MOLLARASOULI, F. et al. Magnetic nanoparticles in developing electrochemical sensors for pharmaceutical and biomedical applications. **Talanta**, v. 226, p. 122108, 1 maio 2021.

MONDOLO, M. L. et al. Carbon ceramic electrodes obtained by basic catalysis of sol–gel process. **Electrochimica Acta**, v. 112, p. 783–790, 1 dez. 2013.

MONTES, C.; VILLASEÑOR, M. J.; RÍOS, Á. Analytical control of nanodelivery lipid-based systems for encapsulation of nutraceuticals: Achievements and challenges. **Trends in Food Science & Technology**, v. 90, p. 47–62, 1 ago. 2019.

MOOSAVY, M. H. et al. Green synthesis, characterization, and biological evaluation of gold and silver nanoparticles using *Mentha spicata* essential oil. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, 1 dez. 2023.

MORONES, J. R. et al. The bactericidal effect of silver nanoparticles. **Nanotechnology**, v. 16, n. 10, p. 2346–2353, 1 out. 2005.

NEGRI, M. L. S.; POSSAMAI, J. C.; NAKASHIMA, T. Atividade antioxidante das folhas de espinheira-santa - *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss., secas em diferentes temperaturas. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, n. 2 B, p. 553–556, 2009.

NICHOLSON, R. S. Theory and Application of Cyclic Voltammetry for Measurement of Electrode Reaction Kinetics. **Analytical Chemistry**, v. 37, n. 11, p. 1351–1355, 1 out. 1965.

NIKAM, A. V.; PRASAD, B. L. V.; KULKARNI, A. A. Wet chemical synthesis of metal oxide nanoparticles: a review. **CrystEngComm**, v. 20, n. 35, p. 5091–5107, 10 set. 2018.

NUKALY, H. Y.; ANSARI, S. A. An Insight Into the Physicochemical Properties of Gold Nanoparticles in Relation to Their Clinical and Diagnostic Applications. **Cureus**, v. 15, n. 4, 19 abr. 2023.

NUNEZ-VERGARA, L. J. et al. Voltammetric and Chromatographic Assay of Trazodone. **Analytical Letters**, v. 19, n. 23–24, p. 2307–2315, 1986.

OLIVEIRA, L. M. F. et al. Green Synthesis, Characterization and Antibacterial and Leishmanicidal Activities of Silver Nanoparticles Obtained from Aqueous Extract of *Eucalyptus grandis*. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 34, n. 4, p. 527–536, 31 mar. 2023.

OLSON, C.; ADAMS, R. N. Carbon paste electrodes application to anodic voltammetry. **Analytica Chimica Acta**, v. 22, n. C, p. 582–589, 1 jan. 1960.

PALISOC, S. T. et al. Highly Sensitive AgNP/MWCNT/Nafion Modified GCE-Based Sensor for the Determination of Heavy Metals in Organic and Non-organic Vegetables. **Scientific Reports** **2018 8:1**, v. 8, n. 1, p. 1–13, 28 nov. 2018.

PANZELLA, L.; NAPOLITANO, A. **Natural phenol polymers: Recent advances in food and health applications**AntioxidantsMDPI, , 1 jun. 2017.

PATEL, B. N. et al. High throughput and sensitive determination of trazodone and its primary metabolite, m-chlorophenylpiperazine, in human plasma by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography B**, v. 871, n. 1, p. 44–54, 1 ago. 2008.

PAULA, M. N. DE et al. An In Vitro and In Silico Investigation about *Monteverdia ilicifolia* Activity against *Helicobacter pylori*. **Antibiotics**, v. 12, n. 1, p. 46, 1 jan. 2023.

PAVEL, I. E. et al. Estimating the analytical and surface enhancement factors in surface-enhanced raman scattering (SERS): A novel physical chemistry and nanotechnology laboratory experiment. **Journal of Chemical Education**, v. 89, n. 2, p. 286–290, 10 jan. 2012.

PAWAR, M. A.; SHEVALKAR, G. B.; VAVIA, P. R. Design and Development of Gastro-retentive Drug Delivery System for Trazodone Hydrochloride: a Promising Alternative to Innovator's Controlled-Release Tablet. **AAPS PharmSciTech**, v. 23, n. 7, 1 out. 2022.

PAWAR, S. M. et al. LC-UV and LC-MS evaluation of stress degradation behavior of desvenlafaxine. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, v. 2, n. 4, p. 264–271, 2012.

PAWAR, S. M.; DHANESHWAR, S. R. Application of stability indicating high performance thin layer chromatographic method for quantitation of desvenlafaxine in pharmaceutical dosage form. **Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies**, v. 35, n. 4, p. 499–510, 15 fev. 2012.

PERLEBERG, T. D. et al. Ciência e Natura. **Ciência e Natura**, v. 43, p. e52–e52, 4 jan. 2021.  
PETER, J. et al. **Green Synthesis and Characterization of Colloidal Gold Nanoparticles for Optical Properties**Journal of Advanced Chemical Sciences. [s.l: s.n.]. Disponível em: <www.jacsdirectory.com>.

PINGARRON, J.-M. et al. Nanostructured Immunosensors. Application to the detection of Progesterone. 10 ago. 2007.

PLAEYAO, K. et al. Gingerol extract-stabilized silver nanoparticles and their applications: colorimetric and machine learning-based sensing of Hg(ii) and antibacterial properties. **RSC Advances**, v. 13, n. 29, p. 19789, 6 jun. 2023.

PU, F. et al. Nucleotide-Based Assemblies for Green Synthesis of Silver Nanoparticles with Controlled Localized Surface Plasmon Resonances and Their Applications. **ACS Applied Materials and Interfaces**, v. 10, n. 12, p. 9929–9937, 28 mar. 2018.

RADOMSKI, M. I.; BULL, L. T. Caracterização ecológica e fitoquímica de quatro populações naturais de *Maytenus ilicifolia* no Estado do Paraná. **Pesquisa Florestal Brasileira**, v. 30, n. 61, p. 01–16, 30 jun. 2010.

RAHIMI, H. et al. Antifungal effects of indolicidin-conjugated gold nanoparticles against fluconazole-resistant strains of *Candida albicans* isolated from patients with burn infection. **International Journal of Nanomedicine**, v. 14, p. 5323, 2019.

RANDVIIR, E. P. A cross examination of electron transfer rate constants for carbon screen-printed electrodes using Electrochemical Impedance Spectroscopy and cyclic voltammetry. **Electrochimica Acta**, v. 286, p. 179–186, 1 out. 2018.

REN, J. et al. Complexation of Flavonoids with Iron: Structure and Optical Signatures. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 112, n. 6, p. 1845–1850, 14 fev. 2008.

RIZK, M. et al. Highly Sensitive Carbon Based Sensors Using Zinc Oxide Nanoparticles Immobilized Multiwalled Carbon Nanotubes for Simultaneous Determination of Desvenlafaxine Succinate and Clonazepam. **Journal of The Electrochemical Society**, v. 165, n. 7, p. H333–H341, 1 maio 2018a.

RIZK, M. et al. Highly Sensitive Carbon Based Sensors Using Zinc Oxide Nanoparticles Immobilized Multiwalled Carbon Nanotubes for Simultaneous Determination of Desvenlafaxine Succinate and Clonazepam. **Journal of The Electrochemical Society**, v. 165, n. 7, p. H333–H341, 1 maio 2018b.

ROCHA, J. DE C. G. et al. Optimization of ultrasound-assisted extraction of phenolic compounds from jussara (*Euterpe edulis* M.) and blueberry (*vaccinium myrtillus*) fruits. **Food Science and Technology (Brazil)**, v. 38, n. 1, p. 45–53, 1 jan. 2018.

RODRÍGUEZ-LORENZO, L. et al. Plasmonic nanosensors with inverse sensitivity by means of enzyme-guided crystal growth. **Nature materials**, v. 11, n. 7, p. 604–607, 2012.

RUBLE, A. E. et al. Depression knowledge in high school students: effectiveness of the adolescent depression awareness program. **Journal of affective disorders**, v. 150, n. 3, p. 1025–1030, 25 set. 2013.

SAINS, J. K. et al. Bandgap Energy of TiO<sub>2</sub>/M-Chlorophyll Material (M=Cu<sup>2+</sup>, Fe<sup>3+</sup>). **Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi**, v. 24, n. 4, p. 126–135, 30 abr. 2021.

SALAMA, F. M. et al. Disposable gold nanoparticle functionalized and bare screen-printed electrodes for potentiometric determination of trazodone hydrochloride in pure form and pharmaceutical preparations. **RSC Advances**, v. 8, n. 21, p. 11517–11527, 21 mar. 2018.

SANGAONKAR, G. M.; PAWAR, K. D. Garcinia indica mediated biogenic synthesis of silver nanoparticles with antibacterial and antioxidant activities. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 164, p. 210–217, 1 abr. 2018.

SANTOS, A. M.; WONG, A.; FATIBELLO-FILHO, O. Simultaneous determination of salbutamol and propranolol in biological fluid samples using an electrochemical sensor based on functionalized-graphene, ionic liquid and silver nanoparticles. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 824, p. 1–8, 1 set. 2018.

SANTOS, C. M. M. et al. Electrochemical characterization of bioactive hydroxyxanthenes by cyclic voltammetry. **Tetrahedron Letters**, v. 54, n. 1, p. 85–90, 2 jan. 2013.

SCHAICH, K. M.; TIAN, X.; XIE, J. Hurdles and pitfalls in measuring antioxidant efficacy: A critical evaluation of ABTS, DPPH, and ORAC assays. **Journal of Functional Foods**, v. 14, p. 111–125, 1 abr. 2015.

SEGURO, I. et al. Electropolymerized, Molecularly Imprinted Polymer on a Screen-Printed Electrode—A Simple, Fast, and Disposable Voltammetric Sensor for Trazodone. **Sensors** **2022**, Vol. 22, Page 2819, v. 22, n. 7, p. 2819, 6 abr. 2022.

SELIM, A. A. et al. Electrochemical sensor based on amine-and thiol-modified multi-walled carbon nanotubes for sensitive and selective determination of uranyl ions in real water samples. 2023.

SELVARAJ, S. et al. Flavonoid–Metal Ion Complexes: A Novel Class of Therapeutic Agents. **Medicinal Research Reviews**, v. 34, n. 4, p. 677–702, 1 jul. 2014.

SEO, H. J. et al. Desvenlafaxine succinate: A newer antidepressant for the treatment of depression and somatic symptoms. **Postgraduate Medicine**, v. 122, n. 1, p. 125–138, jan. 2010.

SHABESTARIAN, HODA et al. Green Synthesis of Gold Nanoparticles Using Sumac Aqueous Extract and Their Antioxidant Activity. **Materials Research**, v. 20, n. 1, p. 264–270, 22 dez. 2016.

SHAHIDI, F.; ZHONG, Y. Measurement of antioxidant activity. **Journal of Functional Foods**, v. 18, p. 757–781, 1 out. 2015.

SHARIFI-RAD, M. et al. Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases. **Frontiers in Physiology**, v. 11, p. 694, 2 jul. 2020.

SHARMA, A. et al. Electrochemical impedance spectroscopy study of carbohydrate-terminated alkanethiol monolayers on nanoporous gold: Implications for pore wetting. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 782, p. 174–181, 1 dez. 2016.

SHARMA, V. K.; YNGARD, R. A.; LIN, Y. Silver nanoparticles: green synthesis and their antimicrobial activities. **Advances in colloid and interface science**, v. 145, n. 1–2, p. 83–96, 30 jan. 2009.

SHINDE, B. H. et al. Recent trends in biosynthesis of metal nanoparticles for the environmental applications. **Materials Today: Proceedings**, v. 92, p. 1001–1004, 1 jan. 2023.

SILVEIRA, A. P. et al. Physicochemical characteristics and antibacterial effects of silver nanoparticles produced using the aqueous extract of *Ilex paraguariensis*. **Materials Chemistry and Physics**, v. 216, p. 476–484, 1 set. 2018.

SINGLETON, V. L.; ORTHOFER, R.; LAMUELA-RAVENTÓS, R. M. [14] Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of folin-ciocalteu reagent. **Methods in Enzymology**, v. 299, p. 152–178, 1 jan. 1999.

SONI, V. et al. Sustainable and green trends in using plant extracts for the synthesis of biogenic metal nanoparticles toward environmental and pharmaceutical advances: A review. **Environmental Research**, v. 202, p. 111622, 1 nov. 2021.

SOUZA, A. DE et al. NANOPARTÍCULAS DE PRATA: APLICAÇÕES E IMPACTO AMBIENTAL. [s.d.].

STERIN, I. et al. Chemically modifying electrodes—a classical tool box. **Journal of Solid State Electrochemistry** 2024 28:3, v. 28, n. 3, p. 757–827, 16 jan. 2024.

STOZHKO, N. Y. et al. Electrochemical properties of phytosynthesized gold nanoparticles for electrosensing. **Sensors**, v. 22, n. 1, 1 jan. 2022.

ŠVANCARA, I. et al. Carbon Paste Electrodes in Facts, Numbers, and Notes: A Review on the Occasion of the 50-Years Jubilee of Carbon Paste in Electrochemistry and Electroanalysis. **Electroanalysis**, v. 21, n. 1, p. 7–28, 1 jan. 2009.

TSIONSKY, M. et al. Sol-Gel-Derived Ceramic-Carbon Composite Electrodes: Introduction and Scope of Applications. **Analytical Chemistry**, v. 66, n. 10, p. 1747–1753, 1 maio 1994.

TYBURSKI, R. et al. **Proton-Coupled Electron Transfer Guidelines, Fair and Square** *Journal of the American Chemical Society* American Chemical Society, , 20 jan. 2021.

USLU, B.; OZKAN, S. A. Electroanalytical application of carbon based electrodes to the pharmaceuticals. **Analytical Letters**, v. 40, n. 5, p. 817–853, jan. 2007.

VANAJA, M. et al. Kinetic study on green synthesis of silver nanoparticles using *Coleus aromaticus* leaf extract. **Advances in Applied Science Research**, 2013.

VARGHESE ALEX, K. et al. Green Synthesized Ag Nanoparticles for Bio-Sensing and Photocatalytic Applications. **Cite This: ACS Omega**, v. 5, p. 13123–13129, 2020.

VIJAYARAM, S. et al. Inorganic nanoparticles for use in aquaculture. **Reviews in Aquaculture**, v. 15, n. 4, p. 1600–1617, 1 set. 2023.

VYTRÁS, K.; ŠVANCARA, I.; METELKA, R. Carbon paste electrodes in electroanalytical chemistry. **Journal of the Serbian Chemical Society**, v. 74, n. 10, p. 1021–1033, 2009.

WANG, J.; HOU, T.; XU, X. Aqueous solubility prediction based on weighted atom type counts and solvent accessible surface areas. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 49, n. 3, p. 571–581, 23 mar. 2009.

WANG, K. et al. **Review of Electrochemical Biosensors for Food Safety Detection** *BiosensorsMDPI*, 1 nov. 2022.

WU, W. et al. Surface plasmon resonance imaging-based biosensor for multiplex and ultrasensitive detection of NSCLC-associated exosomal miRNAs using DNA programmed heterostructure of Au-on-Ag. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 175, p. 112835, 1 mar. 2021.

XIAO, F. et al. Guidelines for antioxidant assays for food components. **Food Frontiers**, v. 1, n. 1, p. 60–69, 1 mar. 2020.

XIAO, Y. et al. “Plugging into Enzymes”: nanowiring of redox enzymes by a gold nanoparticle. **Science (New York, N.Y.)**, v. 299, n. 5614, p. 1877–1881, 21 mar. 2003.

XIE, J.; SCHAICH, K. M. Re-evaluation of the 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl free radical (DPPH) assay for antioxidant activity. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 62, n. 19, p. 4251–4260, 14 maio 2014.

YÁÑEZ-SEDEÑO, P.; PINGARRÓN, J. M. Gold nanoparticle-based electrochemical biosensors. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 382, n. 4, p. 884–886, 30 jun. 2005.

YI, X. YAN et al. Trazodone for the treatment of insomnia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. **Sleep medicine**, v. 45, p. 25–32, 1 mai. 2018.

YILMAZER KESKIN, S.; AVCI, A.; FAJRIANA FEBDA KURNIA, H. Analyses of phytochemical compounds in the flowers and leaves of *Spiraea japonica* var. *fortunei* using UV-VIS, FTIR, and LC-MS techniques. **Heliyon**, v. 10, n. 3, 15 fev. 2024.

YING, S. et al. **Green synthesis of nanoparticles: Current developments and limitations** *Environmental Technology and Innovation* Elsevier B.V., 1 mai. 2022.

YONAR, D.; SÜNNETÇIOĞLU, M. M. Spectroscopic and calorimetric studies on trazodone hydrochloride-phosphatidylcholine liposome interactions in the presence and absence of cholesterol. **Biochimica et biophysica acta**, v. 1838, n. 10, p. 2369–2379, 2014.

YU, S. J.; YIN, Y. G.; LIU, J. F. Silver nanoparticles in the environment. **Environmental Science: Processes & Impacts**, v. 15, n. 1, p. 78–92, 20 dez. 2012.

ZABIHOLLAHPOOR, A. et al. Gold nanoparticle prepared by electrochemical deposition for electrochemical determination of gabapentin as an antiepileptic drug. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 835, p. 281–286, 15 fev. 2019.

ZAHARA, I. et al. Comprehensive characterization of nano particles derived from soursop leaf extract. **Binawan Student Journal**. [s.l.: s.n.].

ZHAN, X. et al. Antibacterial Properties of Gold Nanoparticles in the Modification of Medical Implants: A Systematic Review. **Pharmaceutics** 2022, Vol. 14, Page 2654, v. 14, n. 12, p. 2654, 30 nov. 2022.

ZHANG, J.; MOU, L.; JIANG, X. Surface chemistry of gold nanoparticles for health-related applications. **Chemical Science**, v. 11, n. 4, p. 923–936, 29 jan. 2020.

ZHANG, K. et al. Synthesis of silver nanoparticles (AgNPs) from leaf extract of *Salvia miltiorrhiza* and its anticancer potential in human prostate cancer LNCaP cell lines. **Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology**, v. 47, n. 1, p. 2846–2854, 4 dez. 2019.

ZHANG, W. et al. Modeling the primary size effects of citrate-coated silver nanoparticles on their ion release kinetics. **Environmental Science and Technology**, v. 45, n. 10, p. 4422–4428, 15 maio 2011.

ZHANG, X. F. et al. Silver Nanoparticles: Synthesis, Characterization, Properties, Applications, and Therapeutic Approaches. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 9, 13 set. 2016.

ZHAO, K. et al. Gold-silver nanoparticles modified electrochemical sensor array for simultaneous determination of chromium(III) and chromium(VI) in wastewater samples. **Chemosphere**, v. 281, p. 130880, 1 out. 2021.

ZHENG, W. et al. A simple electrochemical aptasensor for saxitoxin detection. **RSC Advances**, v. 12, n. 37, p. 23801–23807, 23 ago. 2022.

ZOUBIR, J. et al. Electrochemical Detection of Metronidazole Using Silver Nanoparticle-Modified Carbon Paste Electrode. **Electrocatalysis**, v. 13, n. 4, p. 386–401, 1 jul. 2022.