



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO – UFPE  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FUNDAMENTAL – DQF  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

DIANA MARIA DA SILVA

**DETECÇÃO ELETROQUÍMICA DE CAPTOPRIL UTILIZANDO ELETRODO DE  
PASTA DE CARBONO COM RUTINA EM SOLUÇÃO**

RECIFE

2017

DIANA MARIA DA SILVA

**DETECÇÃO ELETROQUÍMICA DE CAPTOPRIL UTILIZANDO ELETRODO DE  
PASTA DE CARBONO COM RUTINA EM SOLUÇÃO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química da Universidade Federal de Pernambuco como requisito para obtenção do título de Mestra em Química.

Orientadora: Professora Dra. Madalena  
Carneiro da Cunha Areias

RECIFE

2017

Catálogo na fonte  
Bibliotecária Elaine Cristina de Freitas CRB4-1790

S586d Silva, Diana Maria da  
Detecção eletroquímica de captopril utilizando eletrodo de pasta de carbono com rutina em solução / Diana Maria da Silva . – 2017.  
61 f., fig.

Orientadora: Madalena Carneiro da Cunha Areias  
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCEN.  
Química Fundamental. Recife, 2017.  
Inclui referências

1. Química Analítica 2. Voltametria Cíclica 3. Rutina 4. Captopril I.  
Areias, Madalena Carneiro da Cunha (Orientadora) II. Título.

543 CDD (22. ed.) UFPE-FQ 2018-26

DIANA MARIA DA SILVA

**DETECÇÃO ELETROQUÍMICA DE CAPTOPRIL UTILIZANDO ELETRODO DE  
PASTA DE CARBONO COM RUTINA EM SOLUÇÃO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Mestra em Química.

Aprovada em: 19/01/2018

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>a</sup>. Madalena Carneiro da Cunha Areias (Orientadora)  
Departamento de Química Fundamental  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Dr. Rogério Tavares Ribeiro (Examinador interno)  
Departamento de Química Fundamental  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof. Severino Carlos Bezerra de Oliveira (Examinador externo)  
Departamento de Química

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus por tudo que tem realizado em minha vida.

Ao meu pai, Luiz, e minha mãe, Loura, pelo apoio e confiança em minha capacidade, por serem a razão da minha vida e meu motivo para continuar todos os dias.

Aos meus irmãos, Daniele e Dionizio, por existirem em minha vida.

À Profa. Dra. Madalena Areias pela sua orientação, por sua disponibilidade e por compartilhar seu conhecimento durante todo o processo de construção desse trabalho, desde as técnicas iniciais no laboratório até as revisões no desenvolvimento da dissertação.

Aos amigos do DQF, pelas tardes de estudo, pelo companheirismo, pela força e pela confiança que depositaram em mim.

A CNPQ pela bolsa concedida.

## RESUMO

O captopril é um fármaco que tem sido largamente utilizado no tratamento da hipertensão arterial, sendo também indicado em casos de insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e no tratamento de nefropatia diabética. Dentre seus efeitos adversos, pode ocasionar hipotensão, insuficiência hepática e renal. Assim, torna-se necessário e importante um método de detecção simples, rápido e de baixo custo que possa vir a ser utilizado em amostras reais do fármaco. O presente trabalho visa à detecção de captopril utilizando um eletrodo de pasta de carbono com rutina em solução. A rutina apresentou melhor resposta voltamétrica no eletrodo de pasta de carbono e melhor repetibilidade na concentração  $50 \mu\text{mol L}^{-1}$ , em pH 4. O comportamento do captopril em presença de rutina foi investigado por voltametria cíclica. O estudo da velocidade de varredura evidenciou que o transporte de massa da rutina até a superfície do eletrodo ocorre através de um processo controlado por difusão. O mesmo comportamento foi observado para o captopril. A faixa de trabalho com resposta linear para o captopril foi 0,2 a  $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ , com limite de detecção  $0,024 \text{ mmol L}^{-1}$ . A determinação de captopril em uma amostra comercial de 25,0 mg de captopril foi realizada utilizando o método de adição de padrão, sendo encontrado 91,2% de captopril na amostra. Os resultados dos experimentos foram satisfatórios, o que torna o método proposto viável para aplicações em amostras farmacêuticas.

**Palavras-chave:** Captopril. Rutina. Voltametria Cíclica.

## ABSTRACT

Captopril is a drug that has been widely used in the treatment of arterial hypertension and is also indicated in cases of heart failure, myocardial infarction and in the treatment of diabetic nephropathy. Among its adverse effects, it can cause hypotension, hepatic and renal insufficiency. Thus, a rapid and low cost detection method that may be used in actual samples of the drug becomes necessary and important. The present work aims at the detection of captopril, using a carbon paste electrode with rutin in solution. The rutin showed a better voltammetric response in the carbon paste electrode and better repeatability in the  $50 \mu\text{mol L}^{-1}$  concentration at pH 4. The behavior of captopril in the presence of rutin was investigated by cyclic voltammetry. The study of the scan rate showed that the mass transport of the rutin to the surface of the electrode occurs through a process controlled by diffusion. The same behavior was observed for captopril. The linear response range for captopril was 0.2 to  $1.0 \text{ mmol L}^{-1}$ , with a detection limit of  $0.024 \text{ mmol L}^{-1}$ . The determination of captopril in a commercial sample of 25.0 mg of captopril was done using the standard addition method, with 91.2% of captopril being found in the sample. The results of the experiments were satisfactory, which makes the method proposed for applications in pharmaceutical samples.

**Keywords:** Captopril. Rutin. Cyclic Voltammetry.

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1:</b> Estrutura do captopril .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 15 |
| <b>Figura 2:</b> Interação do captopril com o sítio ativo da ACE.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 16 |
| <b>Figura 3:</b> Estrutura da rutina.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 17 |
| <b>Figura 4:</b> Mecanismo de imobilização da rutina no GCE.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 19 |
| <b>Figura 5:</b> (A) Sinal de excitação em voltametria cíclica e (B) Resposta voltamétrica representada no voltamograma cíclico. ....                                                                                                                                                                                                                                                  | 26 |
| <b>Figura 6:</b> (A) Gaiola de Faraday (B) Cella de três eletrodos (1) Eletrodo de referência (SCE), (2) Eletrodo auxiliar de platina (3) Eletrodo de trabalho de pasta de carbono (CPE) (C) Potenciostato/galvanostato Autolab. ....                                                                                                                                                  | 30 |
| <b>Figura 7:</b> Voltamograma cíclico de solução tampão fosfato (pH 4) em presença (vermelho) e ausência (tracejado preto) de rutina $0,5 \text{ mmol L}^{-1}$ em GCE numa velocidade de varredura de $50 \text{ mV s}^{-1}$ . ....                                                                                                                                                    | 34 |
| <b>Figura 8:</b> Voltamograma cíclico de solução tampão fosfato (pH 4) em presença (vermelho) e ausência (tracejado preto) de rutina $0,5 \text{ mmol L}^{-1}$ em CPE numa velocidade de varredura de $50 \text{ mV s}^{-1}$ . ....                                                                                                                                                    | 35 |
| <b>Figura 9:</b> Voltamograma cíclico de solução tampão fosfato (pH 4) contendo $0,5 \text{ mmol L}^{-1}$ de rutina em ausência (verde) e presença de captopril $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ (azul), numa velocidade de varredura de $50 \text{ mV s}^{-1}$ . Linha tracejada preta (ausência de captopril e rutina) e linha vermelha (captopril $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ ) em CPE. .... | 37 |
| <b>Figura 10:</b> Esquema representativo da reação eletrocatalítica entre a rutina e o grupo tiol do captopril.....                                                                                                                                                                                                                                                                    | 38 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 11:</b> Voltamograma cíclico de solução tampão fosfato (pH 4) contendo 0,5 mmol L <sup>-1</sup> de rutina em ausência (vermelha) e presença de captopril 1,0 mmol L <sup>-1</sup> (preta), numa velocidade de varredura de 50 mV s <sup>-1</sup> , em CPE. ....                                                                                                                                                               | 39 |
| <b>Figura 12:</b> Voltamogramas cíclicos de rutina 0,5 mmol L <sup>-1</sup> em solução tampão pH 4 0,1 mol L <sup>-1</sup> , na ausência e presença de captopril 1,0 mmol L <sup>-1</sup> , em pHs diferentes, pH 7 (vermelha), pH 4 (azul), pH 3 (verde) e pH 2 (rosa). ....                                                                                                                                                           | 40 |
| <b>Figura 13:</b> Voltamogramas cíclicos de rutina 0,5 mmol L <sup>-1</sup> , em solução tampão fosfato 0,1 mol L <sup>-1</sup> pH 4, em diferentes velocidades de varredura, 25mV s <sup>-1</sup> (preta) 50mV s <sup>-1</sup> (verde clara), 200mV s <sup>-1</sup> (vermelha), 300mV s <sup>-1</sup> (azul), 400mV s <sup>-1</sup> (verde) e 500mV s <sup>-1</sup> (rosa). ....                                                       | 41 |
| <b>Figura 14:</b> Corrente de pico anódico em função da raiz quadrada da velocidade de varredura (R <sup>2</sup> =0.99745) .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 42 |
| <b>Figura 15:</b> Voltamogramas cíclicos de rutina 0,5 mmol L <sup>-1</sup> em solução tampão fosfato 0,1 mol L <sup>-1</sup> pH 4 em presença de captopril 1,0 mmol L <sup>-1</sup> em diferentes velocidades de varredura, 25 mV s <sup>-1</sup> (preta), 50 mV s <sup>-1</sup> (verde clara), 200 mV s <sup>-1</sup> (vermelha), 300 mV s <sup>-1</sup> (azul), 400 mV s <sup>-1</sup> (verde) e 500 mV s <sup>-1</sup> (rosa). .... | 43 |
| <b>Figura 16:</b> Corrente de pico anódico em função da raiz quadrada da velocidade de varredura (R <sup>2</sup> =0.99646) .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 44 |
| <b>Figura 17:</b> Voltamogramas cíclicos da solução tampão fosfato 0,1 mol L <sup>-1</sup> (pH 4) na presença de rutina em diferentes concentrações: 50 µmol L <sup>-1</sup> (laranja), 80 µmol L <sup>-1</sup> (verde), 100 µmol L <sup>-1</sup> (azul), 0,3 mmol L <sup>-1</sup> (rosa) e 0,5 mmol L <sup>-1</sup> (preto). ....                                                                                                      | 45 |
| <b>Figura 18:</b> Voltamograma cíclico de rutina 50 µmol L <sup>-1</sup> em solução tampão fosfato 0,1 mol L <sup>-1</sup> (pH 4) em ausência (preta) e presença de captopril 1,0 mmol L <sup>-1</sup> , numa velocidade de varredura de 50 mV s <sup>-1</sup> . ....                                                                                                                                                                   | 46 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 19:</b> Voltamogramas cíclicos de rutina $0,5 \text{ mmol L}^{-1}$ em solução tampão fosfato $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ pH 4 numa velocidade de varredura $50 \text{ mV s}^{-1}$ em ausência (verde) e presença de captopril: $0,2 \text{ mmol L}^{-1}$ (vermelha); $0,3 \text{ mmol L}^{-1}$ (azul); $0,5 \text{ mmol L}^{-1}$ (violeta); $0,74 \text{ mmol L}^{-1}$ (rosa) e $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ (preta).....                                                                                           | 47 |
| <b>Figura 20:</b> Relação linear entre a diferença das correntes de pico anódico da rutina (branco) e do captopril. (Experimento realizado em triplicata).....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 48 |
| <b>Figura 21:</b> Voltamogramas cíclicos de rutina $0,5 \text{ mmol L}^{-1}$ (tracejada) em solução tampão fosfato $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ pH 4 numa velocidade de varredura $50 \text{ mV s}^{-1}$ em presença de captopril $0,5 \text{ mmol L}^{-1}$ (vermelha) e interferentes: CAP + GSH, $0,5$ e $0,2 \text{ mmol L}^{-1}$ respectivamente (verde), CAP + CYS, $0,5$ e $0,2 \text{ mmol L}^{-1}$ respectivamente (azul), CAP + GSH + CYS, $0,5$ , $0,2$ e $0,2 \text{ mmol L}^{-1}$ respectivamente (rosa). ..... | 50 |
| <b>Figura 22:</b> Percentual de interferência de outros tióis na corrente de pico do captopril. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 51 |

## LISTA DE ABREVIações

ACE (*angiotensin converting enzyme*) - Enzima conversora de angiotensina

CAP - Captopril

CME (*chemically modified electrode*) - Eletrodo quimicamente modificado

CNT (*carbono nanotubes*) - Nanotubos de carbono

CPE (*carbono paste electrode*) - Eletrodo de pasta de carbono

CV (*cyclic voltammetry*) - Voltametria cíclica

CTC (*cyclotricatechylene*) - Ciclotricatequileno

CTV (*cyclotrивeratrylene*) - Ciclotriveratrilenos

CYS (*cysteine*) - Cisteína

Epa - Potencial de pico anódico

Epc - Potencial de pico anódico

GCE (*glassy carbono electrode*) - Eletrodo de carbono vítreo

GSH - Glutathiona reduzida

Ipa - Corrente de pico anódico

Ipc - Corrente de pico catódico

LAFEPE - Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco

MWCNT (*multi-walled carbon nanotubes*) - Nanotubos de carbono de paredes múltiplas

NADH (*nicotinamide adenine dinucleotide*) - Dinucleótido de nicotinamida e adenina

SCE (*saturated calomel electrode*) - Eletrodo de referência de calomelano saturado

## SUMÁRIO

|              |                                                             |           |
|--------------|-------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b>     | <b>INTRODUÇÃO .....</b>                                     | <b>13</b> |
| <b>2</b>     | <b>REVISÃO DA LITERATURA .....</b>                          | <b>15</b> |
| 2.1          | CAPTOPRIL .....                                             | 15        |
| 2.2          | RUTINA .....                                                | 17        |
| 2.3          | ELETRODOS MODIFICADOS .....                                 | 19        |
| 2.4          | ELETRODOS DE CARBONO E DETECÇÃO DE TIÓIS .....              | 20        |
| 2.5          | VOLTAMETRIA CÍCLICA .....                                   | 25        |
| <b>3</b>     | <b>OBJETIVOS .....</b>                                      | <b>28</b> |
| 3.1          | OBJETIVO GERAL .....                                        | 28        |
| 3.2          | OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....                                 | 28        |
| <b>4</b>     | <b>PARTE EXPERIMENTAL .....</b>                             | <b>29</b> |
| 4.1          | REAGENTES .....                                             | 29        |
| 4.2          | INSTRUMENTAÇÃO .....                                        | 29        |
| 4.3          | PREPARO DAS SOLUÇÕES .....                                  | 31        |
| 4.4          | PREPARO DO ELETRODO DE TRABALHO .....                       | 31        |
| 4.5          | MEDIDAS VOLTAMÉTRICAS .....                                 | 32        |
| <b>5</b>     | <b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>                         | <b>33</b> |
| 5.1          | COMPORTAMENTO DA RUTINA EM DIFERENTES ELETRODOS .....       | 33        |
| 5.2          | COMPORTAMENTO DA RUTINA EM PRESENÇA DO CAPTOPRIL .....      | 36        |
| 5.3          | INFLUÊNCIA DO PH NA INTENSIDADE DAS CORRENTES DE PICO ..... | 39        |
| 5.4          | INFLUÊNCIA DA VELOCIDADE DE VARREDURA .....                 | 41        |
| <b>5.4.1</b> | <b>Rutina .....</b>                                         | <b>41</b> |
| <b>5.4.2</b> | <b>Captopril .....</b>                                      | <b>43</b> |

|          |                                       |           |
|----------|---------------------------------------|-----------|
| 5.5      | ESTUDO DA CONCENTRAÇÃO DE RUTINA..... | 44        |
| 5.6      | PARÂMETROS ANALÍTICOS .....           | 46        |
| 5.7      | APLICAÇÃO ANALÍTICA .....             | 49        |
| 5.8      | INTERFERENTES .....                   | 49        |
| <b>6</b> | <b>CONCLUSÃO .....</b>                | <b>52</b> |
| <b>7</b> | <b>PERSPECTIVAS.....</b>              | <b>53</b> |
|          | <b>REFERÊNCIAS.....</b>               | <b>54</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

A hipertensão, pressão alta, é uma doença ocasionada, principalmente, pela contração dos vasos sanguíneos. De acordo com a Sociedade Brasileira de Hipertensão, cerca de 25% da população adulta brasileira é acometida por essa doença. Ela atinge mais de 50% das pessoas acima de 60 anos e, se não tratada, pode trazer consequências graves, como acidente vascular cerebral (AVC), infarto e entupimento dos vasos (GUEDES *et al.* 2011).

Um estudo histórico sobre a hipertensão no Brasil foi realizado por Rafael Leite Luna, ex-presidente da Sociedade Brasileira de Cardiologia (1997-1999). De acordo com Luna, em 1950 o único tratamento eficaz para a hipertensão era a simpatectomia bilateral ampla, uma cirurgia indicada nos casos mais graves da doença, que retornava poucos anos após a operação. Existiam também os compostos salinos sem sódio (sais de potássio, amônio, magnésio e cálcio) para se acrescentar às refeições e melhorar o sabor dos alimentos, já que a dieta era um dos poucos tratamentos adequados (LUNA, 1999).

Em 1954 apareceram os produtos à base dos alcaloides da *Rauwolfia Serpentina* e, logo depois, a hidrazina, que tinha muitos efeitos colaterais. Nas décadas posteriores surgiram a guanetidina, a alfametildopa, os diuréticos, os betabloqueadores, a clonidina, o captopril e o minoxidil, indicado nos casos hipertensivos mais graves (LUNA, 1999).

Hoje, existe uma série de medicamentos que controlam o aumento da pressão arterial e variam de acordo com a sua função no organismo. Os diuréticos atuam nos

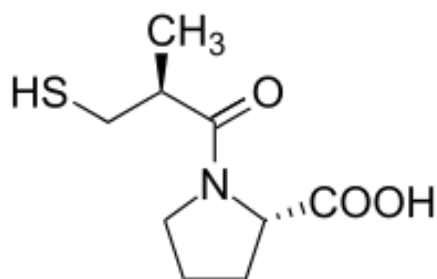
rins aumentando a eliminação de água e sal pela urina, como exemplo tem-se a hidroclorotiazida, que pertence à classe das substâncias tiazídas (HYDROCHLOROTHIAZIDE, 2017). Os vasodilatadores possuem ação relaxante nas artérias e veias do organismo, como a hidralazina (HYDRALAZINE HYDROCHLORIDE, 2017). Os beta bloqueadores inibem o estímulo dos receptores beta-adrenérgicos (beta1 e beta2) presentes no organismo (como no coração e nos vasos sanguíneos), atuando no controle da hipertensão e arritmias cardíacas, como o propranolol (CLORIDRATO DE PROPANOLOL, 2014). Os bloqueadores dos canais de cálcio dilatam os vasos sanguíneos, como exemplo tem-se a nifedipina (NIFEDIPINE, 2017). Por fim, há os inibidores da enzima conversora da angiotensina, que impedem a produção do hormônio angiotensina, responsável pelo aumento da pressão arterial. O captopril pertence a essa última classe e tem sido utilizado, também, para o tratamento de insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e no tratamento de nefropatia diabética (CAPTOPRIL, 2017). Por ser um medicamento amplamente utilizado pela população hipertensa, fazem-se necessários métodos de detecção e controle dos fármacos que contém o captopril como princípio ativo.

Cromatografia (El-GINDY *et al.* 2014), Espectroscopia de Raman (LONG *et al.* 2015) e Fluorescência (WANG *et al.* 2009) são alguns dos métodos utilizados para detecção do captopril em amostras farmacêuticas. Há ainda os métodos eletroquímicos (AREIAS *et al.* 2016; WONG *et al.* 2010; SHAHROKHIAN *et al.* 2005), que se destacam pelo baixo consumo de reagentes, equipamentos portáteis, simplicidade e velocidade. Assim, o objetivo desse trabalho foi desenvolver um método eletroquímico para detecção de captopril baseado em sua interação com a rutina.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

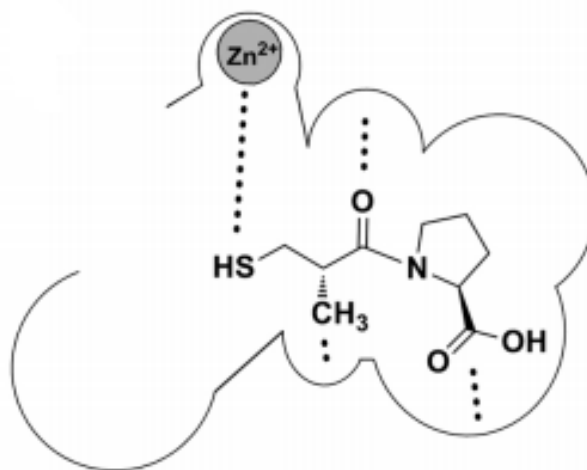
### 2.1 CAPTOPRIL

Captopril, 1-[(2S)-3-mercaptopropanil]-L-prolina, (Figura 1) é um fármaco indicado para o tratamento de hipertensão, insuficiência cardíaca, nefropatia diabética, e como terapia pós-infarto do miocárdio (CAPOTRINEO, 2016). No Brasil, é comercializado sob os nomes Capoten, Aorten, Captotec, Catoprol, Normapril, Hipoten, Venopril, Capotril, entre outros. É administrado por via oral com biodisponibilidade de cerca de 75%, sua superdose provoca a hipotensão (CAPOTRINEO, 2016). Esse medicamento foi descoberto através de um princípio ativo encontrado no veneno da *Bothrops jararaca*, que foi isolado pelo brasileiro Sergio Henrique Ferreira e colaboradores (SMITH; VANE, 2003).



**Figura 1:** Estrutura do captopril

Em sua estrutura química (Figura 1) o captopril possui um grupo tiol (-SH), que interage com o sítio ativo da enzima conversora de angiotensina (ACE do inglês: *angiotensin converting enzyme*), Figura 2, atuando como agente inibidor da ACE. Seu efeito na hipertensão está relacionado, possivelmente, com a supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona (CAPOTEN, 2015).



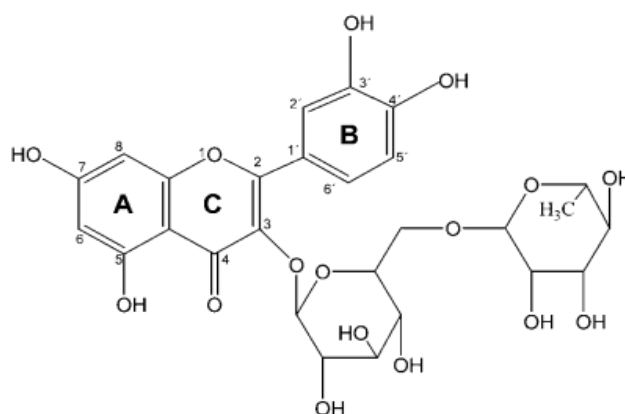
**Figura 2:** Interação do captopril com o sítio ativo da ACE. (TAVARES *et al.* 2015)

Alguns métodos para detecção de captopril, em amostras farmacêuticas, descritos na literatura incluem quimioluminescência (CHEN *et al.* 2012), cromatografia líquida de alta eficiência, HPLC, (EI-GINDY *et al.* 2014), espectroscopia de Raman melhorada na superfície, SERS, (LONG *et al.* 2015), ressonância plasmática de superfície, SPR, (RASTEGARZADEH; HASHEMI, 2014) e fluorescência (WANG *et al.* 2009). Contudo, muitos desses métodos exigem técnicas de treinamento, manipulação ou tratamento extensivo de amostras, enquanto que os eletroquímicos (AREIAS *et al.* 2016; WONG *et al.* 2010; SHAHROKHIAN *et al.* 2005) apresentam vantagens em relação aos anteriores por sua simplicidade, sensibilidade, velocidade, baixo consumo de reagentes e portabilidade. Destaca-se o fato de que os aparelhos eletroquímicos evoluíram e hoje podem ser utilizados fora dos laboratórios, como é o caso dos potenciostatos pequenos e portáteis que funcionam com baterias, utilizam eletrodos impressos e são controlados através de um software por meio de um computador de mão. Esse avanço na tecnologia possibilitou o uso desse aparelho em diversas áreas

da ciência, desde aplicações em análises ambientais (KRYSTOFOVA *et al.* 2010) até investigação criminal (VUKI *et al.* 2012).

## 2.2 RUTINA

Rutina (3', 4', 5, 7-tetraidroxiflavona-3 $\beta$ -D-rutinósido) representada na Figura 3, é um pó cristalino amarelo esverdeado, solúvel em metanol e etanol, pertencente ao grupo das flavonas, geralmente descritas como bioflavonoides, sendo também conhecida como vitamina P (RUTINA, 2017).



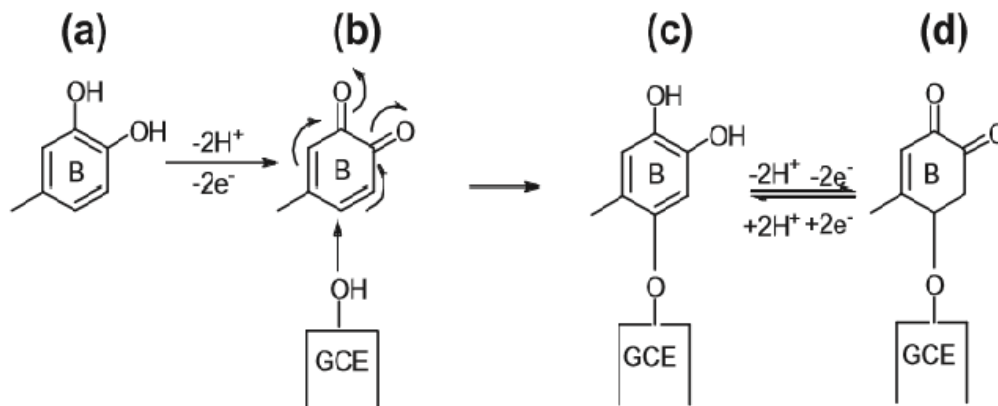
**Figura 3:** Estrutura da rutina

As principais fontes alimentares que contêm essa substância são o trigo, frutas e suas cascas, principalmente os citrinos (laranja, limão, lima), uva e cebolas. As fontes para extração em escala industrial são os botões e flores da planta *Sophara japonica*, encontrada na China, as folhas do trigo sarraceno, *Fagopyrum esculentum*, um pseudocereal de origem chinesa cultivado na Europa e os frutos do faveiro da espécie *Dimophandra mollis*, uma árvore nativa brasileira distribuída em regiões de cerrado nos

estados do Pará, Goiás, Mato Grosso, Minas Gerais, São Paulo, Mato Grosso do Sul e na Caatinga nordestina (PEDRIALI, 2005). A rutina tem sido bastante empregada na clínica devido seus efeitos biológicos comprovados, tais como anti-inflamatório, antitumoral, antibacteriano, vasodilatador (SONG, 2010) e por sua capacidade ativadora da vitamina C no organismo (ZOULIS; EFSTATHIOU, 1995). Em sua estrutura química (Figura 3), a rutina possui quatro grupos hidroxilas livres, pertencentes aos dois anéis fenólicos, A e B, (GHICA, BRETT, 2004).

Devido sua característica estrutural, a rutina tem sido retratada na literatura como modificador de eletrodos ou mediador na detecção de algumas substâncias incluindo sertralina (CHENG *et al.* 2012), adrenalina, serotonina, ácido ascórbico (JIN *et al.* 2006) e glutathiona (HUANG, 2015).

Estudos anteriores revelaram que ocorre um ataque nucleofílico entre os grupos hidroxilas, presentes na superfície de eletrodos de carbono ativados, e os compostos contendo quinonas, os quais atuam como receptores de Michael (ZARE, GOLABI, 1999; PARIENTE *et al.* 1996). De acordo com Cheng *et al.* (2012), Figura 4, a imobilização da rutina num eletrodo de carbono vítreo (GCE, do inglês: *glassy carbono electrode*) ocorre pela oxidação eletroquímica do anel catecol (a) da rutina para produzir o anel orto-quinona (b) durante um processo eletroquímico, que por sua vez reage com o grupo hidroxila, presente no eletrodo, através de um processo químico, para ligar-se a superfície do GCE (c). O anel catecol de ligação da rutina mantém uma atividade redox reversível de  $2e^-/2H^+$  ( $c \rightleftharpoons d$ ), sendo um bom candidato a catalisador tanto através dos dois elétrons envolvidos durante o processo redox, quanto pela liberação de prótons (SILVA, 2017).



**Figura 4:** Mecanismo de imobilização da rutina no GCE. (CHENG *et al.* 2012).

### 2.3 ELETRODOS MODIFICADOS

O termo eletrodo quimicamente modificado (CME, do inglês: *chemically modified electrode*) foi inicialmente utilizado na eletroquímica por Moses e colaboradores (1975), como eletrodos que contêm espécies quimicamente ativas, imobilizadas em suas superfícies. O principal objetivo do método é promover ou melhorar a sensibilidade, seletividade, estabilidade química ou eletroquímica e facilitar a transferência de carga das espécies eletroativas durante as reações redox (SILVA, 2014).

Estes eletrodos atuam como sensores e tem aplicação em análises de amostras ambientais, clínicas (ATANASOV, 1996) e industriais (UDOMSOPAGIT, 1998). Para tanto, é necessário levar em consideração o material do eletrodo a ser modificado (carbono vítreo, pasta de carbono, ouro, platina), de acordo com as características eletroquímicas apropriadas e método de modificação (CARVALHO, 2011).

Os métodos mais utilizados para modificação da superfície de eletrodos base, segundo Kubota *et al.* (2002) incluem adsorção, ligação covalente, filmes poliméricos e materiais compósitos.

Na adsorção ou quimissorção, um agente modificador é dissolvido no solvente e o eletrodo é imerso na solução. Já o método em que o modificador liga-se de forma covalente ao eletrodo, alterando os grupos funcionais de sua superfície é designado de ligação covalente. Existe também o recobrimento da superfície de eletrodos por filmes poliméricos (condutores ou permeáveis) ao eletrólito de suporte e à espécie de interesse. Há ainda o método de modificação por materiais compósitos, que consiste na mistura do agente modificador diretamente com o substrato (SILVA, 2014).

Dentre os métodos citados acima, a técnica por adsorção tem sido bastante empregada até os dias atuais devido a sua simplicidade e eficiência. Esse processo pode ser favorecido pela temperatura, pH, força iônica, área de superfície do material sólido, chamado adsorvente e pela sua porosidade. Um dos benefícios desse fenômeno refere-se a sua capacidade seletiva, onde um soluto pode ser adsorvido seletivamente de uma mistura. Essa característica torna a adsorção importante em processos de purificação de gases e soluções. Um exemplo de aplicação industrial inclui o uso de carvão ativado na remoção de contaminantes orgânicos e inorgânicos da água, além de estar capacitado para a adsorção de gases (CARPINÉ, 2011).

## 2.4 ELETRODOS DE CARBONO E DETECÇÃO DE TIÓIS

Eletrodos inertes são comumente utilizados em processos de eletrólise por não interferirem em reações químicas e conduzem eletricidade pela transferência de

elétrons com a solução. Os materiais mais facilmente encontrados que compõem esses eletrodos são a platina e o grafite (um dos alótropos do carbono que apresenta boa condutividade elétrica). Contudo, devido ao seu baixo custo e larga faixa de potencial de trabalho, o eletrodo de grafite é mais amplamente utilizado. Além disso, os materiais de carbono podem apresentar ligações de hidrogênio e grupos funcionais (carboxila, hidroxila, carbonilas, quinonas, entre outros) em sua superfície (CAVALHEIRO; BAIO; RAMOS, 2014). Essa característica facilita a modificação de eletrodos de carbono com o propósito de melhorar a sensibilidade e seletividade na detecção das substâncias estudadas.

Existe uma variedade de materiais de carbono que são utilizados nos eletrodos, dentre eles pode-se citar carbono vítreo, grafeno, nanotubos de carbono e outras formas de grafite em pó. Os nanotubos de carbono (CNT, do inglês: *carbono nanotubes*) são alótropos do carbono, com hibridização  $sp^2$  e nanoestrutura cilíndrica, que apresentam alta condutividade elétrica, baixa densidade e elevada área superficial (SAITO, 2014). Essas características conferem aos CNTs várias possibilidades de aplicação na eletroquímica. A adição dos nanotubos de carbono aos eletrodos pode ocorrer de algumas maneiras como *drop casting* (LUO, 2008), dispersão por spray (KIM, 2013), deposição por eletroforese (CHARTARRAYAWADEE, 2013) e outras, a fim de obter melhores respostas analíticas do sistema.

Grafeno, material bidimensional formado por carbono  $sp^2$ , com estrutura cristalina hexagonal e compactada, apresenta propriedades como elevada condutividade elétrica, alta flexibilidade e elevada área superficial (GOMES; SENNA; CESAR, 2015), sendo, portanto, bastante vantajoso em aplicações eletroquímicas,

principalmente no que se refere a suas propriedades condutoras, característica atóxica e por ser ambientalmente benéfico (VIEIRA SEGUNDO; VILAR, 2016). O grafeno e óxido de grafeno são utilizados em eletrodos na detecção de substâncias como ácido ascórbico, ácido úrico e dopamina (PING; WANG; YING, 2012; CHAO; LI, 2012).

O eletrodo de carbono vítreo é, provavelmente, o mais utilizado e apresenta boa condutividade elétrica, estabilidade térmica e robustez (CARVALHO, 2011), contudo após polimento a velocidade de transferência de elétrons é reduzida. Em contrapartida, o eletrodo de pasta de carbono (CPE, do inglês: *carbono paste electrode*) apresenta vantagens em relação ao anterior pela possibilidade de modificação interna do material, baixa corrente de fundo, superfície facilmente renovada, ampla faixa de potencial de trabalho e baixo custo (KUBOTA, SANTOS, PEREIRA, 2002). CPE é preparado pela mistura de grafite em pó e um líquido orgânico, como a parafina, cuja função é fixar a pasta ao eletrodo e preencher as cavidades entre as partículas de grafite (CECCATO, 2011).

Alguns trabalhos publicados na literatura reportam o uso de eletrodos de carbono modificados com compostos que introduzem grupos quinonas na superfície do eletrodo e facilitam a detecção das substâncias desejadas.

Silva et al. (2016) desenvolveram uma plataforma nanoestruturada eficiente, baseada em nanotubos de carbono de paredes múltiplas (MWCNT, do inglês: *Multi-Walled Carbon Nanotubes*), funcionalizadas com um polímero de ácido vanílico gerado *in situ*. A eletropolimerização do ácido vanílico realizada no eletrodo de carbono vítreo modificado com MWCNT produziu três sistemas redox baseados em

quinonas/hidroquinonas. O sensor analítico foi utilizado na detecção simultânea de ácido ascórbico, dopamina e ácido úrico com limites de detecção 3,5; 4,5 e 1,5  $\mu\text{mol L}^{-1}$ , respectivamente.

Para determinação de dinucleótido de nicotinamida e adenina (NADH, do inglês: *nicotinamide adenine dinucleotide*), epinefrina e dopamina, Silva e colaboradores (2017) modificaram um eletrodo de carbono vítreo com MWCNT, seguida da polimerização do ácido ferúlico no mesmo. Isso levou a formação de um sistema quase reversível, sugerindo então a formação de um sistema quinônico. Os limites de detecção foram 17,7; 22,2 e 2,2  $\mu\text{mol L}^{-1}$  para NADH, epinefrina e dopamina respectivamente.

Outros trabalhos relatam o uso de compostos contendo quinonas para modificar eletrodos de carbono e detectar tióis, como glutatona, cisteína, e captopril. Lee e colaboradores (2014a) utilizaram o ácido policaféico para modificar um eletrodo de carbono vítreo contendo nanotubos de carbono em sua superfície com o objetivo de detectar a glutatona. A autora ainda mencionou os dois possíveis mecanismos que podem ocorrer entre a orto-quinona, presente na superfície do eletrodo, e o grupo tiol, presente na estrutura da glutatona: adição 1,4-Michael ou reação eletrocatalítica, ressaltando que se pode obter diferentes respostas voltamétricas dependendo do mecanismo prevalecente. Como resultado, a autora ressaltou que o nano-compósito produzido na superfície do eletrodo elevou a concentração de grupos quinonas em sua superfície, e, em consequência, obteve-se maior sensibilidade na detecção de glutatona no processo eletrocatalítico, chegando a detectar concentrações tão baixas quanto 500  $\text{nmol L}^{-1}$ .

Em outro trabalho da mesma autora (LEE; COMPTON, 2013) foi utilizado o ácido policaféico para modificar um eletrodo de carbono vítreo e detectar NADH, cisteína e glutathione, baseando-se na reação de oxidação eletrocatalítica entre o grupo catecol do ácido policaféico e o grupo tiol das substâncias estudadas, chegando a detectar concentrações entre  $300 \text{ nmol L}^{-1}$  e  $10 \text{ mmol L}^{-1}$ . Isso sugere que o método desenvolvido pode ser utilizado em biosensores, principalmente com baixas concentrações.

A detecção eletroquímica de cisteína na presença de outros tióis, homocisteína e glutathione, foi realizada utilizando um eletrodo de carbono vítreo modificado com ciclotriveratrileno (CTV, do inglês: *cyclotrivenatrylene*), convertido eletroquimicamente para a forma ciclotricatequileno (CTC, do inglês: *cyclotricatechylene*) (LEE *et al.* 2014b). A interação entre os grupos quinonas, presentes na superfície do eletrodo após a modificação com CTC, e o grupo tiol é a base para a detecção seletiva da cisteína no trabalho reportado.

Um eletrodo de pasta de carbono simples foi inicialmente modificado com CTV seguido da ativação eletroquímica do precursor para a forma CTC, que contém orto-quinona e foi utilizado na detecção de captopril, substância que possui grupo tiol em sua estrutura (LEE; COMPTON, 2015). O limite de detecção do método proposto foi  $1,0 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ , sendo indicado para produtos farmacêuticos e ensaios biológicos.

Já no trabalho de Huang e colaboradores (2015) foi utilizado um eletrodo de pasta de carbono com negro de acetileno e a rutina como mediador para detectar

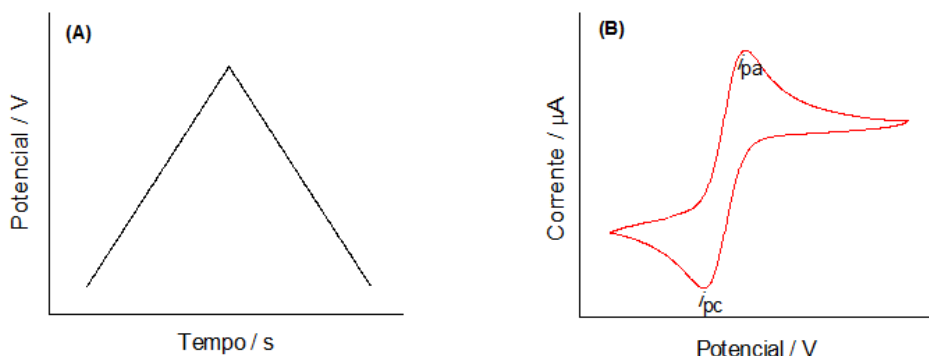
glutathiona reduzida, obtendo resultados satisfatórios, como boa sensibilidade, estabilidade e repetibilidade.

A utilização de compostos contendo quinonas nos sistemas eletroquímicos para detecção de tióis melhora a resposta dos analitos, conforme foi verificado nos artigos citados acima. Dessa forma, o presente trabalho propõe investigar o comportamento eletroquímico do captopril em presença de rutina usando voltametria cíclica, visando sua detecção em fármacos.

## 2.5 VOLTAMETRIA CÍCLICA

A técnica voltamétrica configura-se pela medição e interpretação da relação corrente e potencial durante a eletrólise de uma solução num sistema eletroquímico. A polarografia clássica foi o primeiro método voltamétrico utilizado, proposta em 1922 pelo Professor Heyrovsky na Universidade de Praga na Checoslováquia. Nesta técnica foi utilizado um microeletrodo gotejante de mercúrio, como eletrodo de trabalho, de forma a não modificar significativamente a composição da solução. Seu funcionamento foi baseado na aplicação de uma rampa de potencial, que variava linearmente com o tempo, entre este eletrodo e o de referência. Dessa forma, Heyrovsky mediu a intensidade de corrente, que representou em função dos valores de potencial e obteve um polarograma que serviu para determinações analíticas e interpretação dos mecanismos em solução e na interface (GONÇALVES, 2001). O conhecimento teórico sobre esta técnica serviu de base para os métodos voltamétricos que surgiram posteriormente.

A voltametria cíclica (CV, do inglês: *cyclic voltammetry*) consiste em variar o potencial do eletrodo, com velocidade de varredura constante, a partir de um potencial inicial até um potencial final e depois retornar ao valor inicial (Figura 5a), medindo-se a corrente resultante em função do tempo (Figura 5b).



**Figura 5:** (A) Sinal de excitação em voltametria cíclica e (B) Resposta voltamétrica representada no voltamograma cíclico.

Geralmente, o sistema eletroquímico é composto por três eletrodos: eletrodo de trabalho, onde ocorre a reação de interesse, eletrodo de referência, cuja função é monitorar o potencial do eletrodo de trabalho, e eletrodo auxiliar, que atua no controle da corrente necessária para sustentar a eletrólise que ocorre no eletrodo de trabalho (HUANG *et al.* 2012).

Por meio da CV é possível identificar processos de oxidação, redução, adsorção ou dessorção, bem como determinar a reversibilidade do processo. Algumas informações obtidas através de voltamograma que caracterizam um processo reversível são: razão entre a corrente de pico anódica ( $i_{pa}$ ) e catódica ( $i_{pc}$ ) deve ser igual a 1; diferença entre o potencial de pico anódico ( $E_{pa}$ ) e catódico ( $E_{pc}$ ) dever ser 0,059 V e

$E_{pa}$  e  $E_{pc}$  devem ser independentes da velocidade de varredura (TICIANELLI; GONZALEZ, 2013). Numa reação reversível, a concentração do analito relaciona-se com a corrente de pico por meio da equação de Randles-Sevcik (a 25°C):

$$I_p = k n^{\frac{3}{2}} A D_o^{\frac{1}{2}} C_o v^{1/2} \quad (1)$$

Na qual  $i_p$  é a corrente de pico em amperes;  $A$  é a área de eletrodo (em  $\text{cm}^2$ );  $D$  é o coeficiente de difusão (em  $\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$ );  $c_o$  é a concentração (em  $\text{mol cm}^{-3}$ ) e  $v$  é a velocidade de varredura (em  $\text{V s}^{-1}$ ).

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

- Propor uma metodologia eletroquímica para detectar captopril na presença de rutina.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Investigar o comportamento eletroquímico da rutina utilizando CV na presença e ausência de captopril;
- Verificar a influência do pH no comportamento da rutina na presença e ausência de captopril;
- Realizar um estudo da influência da velocidade de varredura para a rutina na presença e ausência de captopril;
- Desenvolver um método para quantificar captopril e aplicar em amostras farmacêuticas;
- Verificar a interferência de outros tióis na detecção do captopril.

## 4 PARTE EXPERIMENTAL

### 4.1 REAGENTES

Todos os reagentes utilizados foram de grau analítico, isto é, apresentavam controle de qualidade e pureza. Rutina ( $C_{27}H_{30}O_{16}.xH_2O$ ), cisteína ( $C_3H_7NO_2S$ ) e glutathiona reduzida (GSH) ( $C_{10}H_{17}N_3O_6S$ ) foram adquiridos da Sigma-Aldrich (Millwaukee, USA). Ácido fosfórico ( $H_3PO_4$ ) foi obtido de Fmaia (Belo Horizonte, BR). Fosfato de potássio monobásico ( $KH_2PO_4$ ) foi comprado da Dinâmica (São Paulo, BR). Metanol ( $CH_3OH$ ) foi adquirido através da Química Especializada Erich LTDA (São Paulo, BR). O captopril ( $C_9H_{15}NO_3S$ ) foi adquirido do Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco - LAFEPE (Recife, BR). Grafite em pó (Timrex KS44 9 m<sup>2</sup> g<sup>-2</sup>) foi comprado de Timcal Group (Paris, FR). O óleo mineral foi adquirido da Sigma-Adrich (Millwaukee, USA). O nitrogênio ultra puro grau 5.0 foi adquirido da White Martins Gases Industriais NE, LTDA.

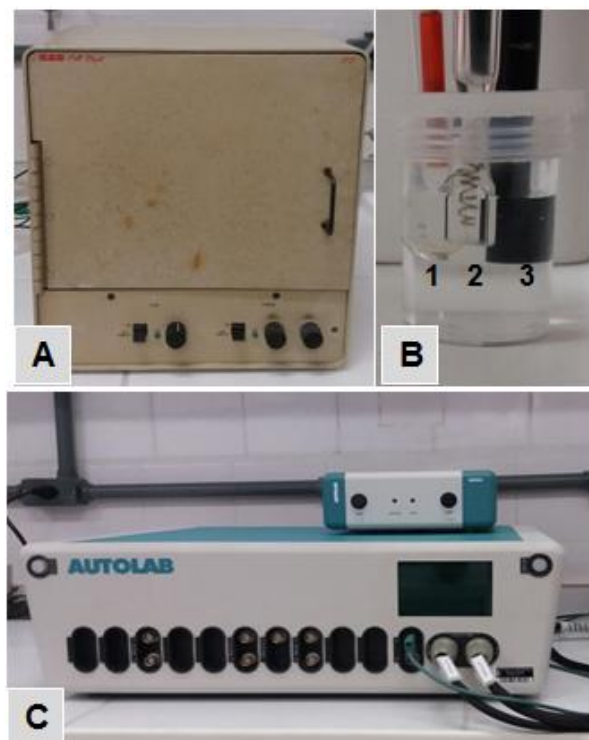
### 4.2 INSTRUMENTAÇÃO

As massas das amostras foram pesadas em balança analítica marca SHIMADZU, modelo AUY220.

As medidas de pH das soluções-tampão foram realizadas com um pHmetro digital Hanna Instruments, modelo HI 2221, acoplado com eletrodo de vidro combinado Hanna Instruments Brasil, modelo HI 1131.

As medidas eletroquímicas foram realizadas em temperatura ambiente (25 °C), numa gaiola de Faraday (Figura 6 A), com uma cela confeccionada com polietileno

descartável, cujo volume aproximado é 8,0 mL, contendo 5,0 mL de solução-tampão, num arranjo de três eletrodos (Figura 6 B), utilizando-se um potenciostato/galvanostato AUTOLAB modelo PGSTAT 128N, marca Eco Chemie (Figura 6 C). O aparelho foi controlado por um computador através da Interface *Universal Serial Bus* (USB) e o programa NOVA versão 1.11.



**Figura 6:** (A) Gaiola de Faraday (B) Cella de três eletrodos (1) Eletrodo de referência (SCE), (2) Eletrodo auxiliar de platina (3) Eletrodo de trabalho de pasta de carbono (CPE) (C) Potenciostato/galvanostato Autolab.

Todos os potenciais foram medidos em relação a um eletrodo de referência de calomelano saturado (SCE, do inglês: *saturated calomel electrode*) adquirido de Radiometer Analytical Ref.201, tendo como eletrodo auxiliar um fio de platina e eletrodos de trabalho de carbono vítreo (CV), diâmetro 3 mm e de pasta de carbono (CPE) com diâmetro de 2 mm, obtidos de CH Instruments, Austin, USA.

#### 4.3 PREPARO DAS SOLUÇÕES

As soluções-tampão com pH 2, 3, 4 e 7, foram preparadas a partir de fosfato de potássio monobásico ( $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ ), ajustando-se o pH com solução diluída de ácido fosfórico. A água utilizada no preparo das soluções foi destilada, deionizada e purificada pelo sistema Direct-Q<sup>®</sup> Milli-Q (Type 1) (resistividade  $18,2 \text{ M}\Omega$ ). Antes de cada medida experimental foi realizada a desoxigenação da solução, por três minutos, com gás nitrogênio, visando à eliminação da possível interferência do gás oxigênio nos resultados.

A solução de rutina foi preparada, imediatamente ao seu uso, pela sua dissolução completa em metanol. As soluções de captopril, glutatona e cisteína foram preparadas pela dissolução das massas correspondentes em água.

#### 4.4 PREPARO DO ELETRODO DE TRABALHO

A pasta de carbono foi preparada pela mistura de 30% de óleo de mineral e 70% de pó de grafite (HUANG *et al.* 2012) até formar uma massa uniforme, que foi devidamente armazenada num depósito de polietileno descartável.

A superfície do eletrodo foi preparada por três compactações consecutivas do eletrodo na pasta de carbono, que estava sobre uma placa de cerâmica lisa, seguida de, aproximadamente, dez alisamentos no papel de pesagem e, por fim, foi colocado no refrigerador por quatro minutos antes do uso. Após cada medida voltamétrica a superfície do eletrodo era renovada. Para isso retirava-se a pasta de carbono da

cavidade do eletrodo, lavava-se com acetona e repetia-se o procedimento descrito acima.

#### 4.5 MEDIDAS VOLTAMÉTRICAS

A resposta analítica do captopril em presença de rutina foi observada por voltametria cíclica, através do aumento da corrente de pico anódico e diminuição da corrente de pico catódico. As medidas foram realizadas em 5,0 mL de tampão fosfato ( $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ ). A velocidade de varredura foi constante e igual a  $50 \text{ mV s}^{-1}$  e a faixa de potencial variou entre 0,1 a 0,5 e 0,2 a 0,7 V vs. SCE de acordo com o pH.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

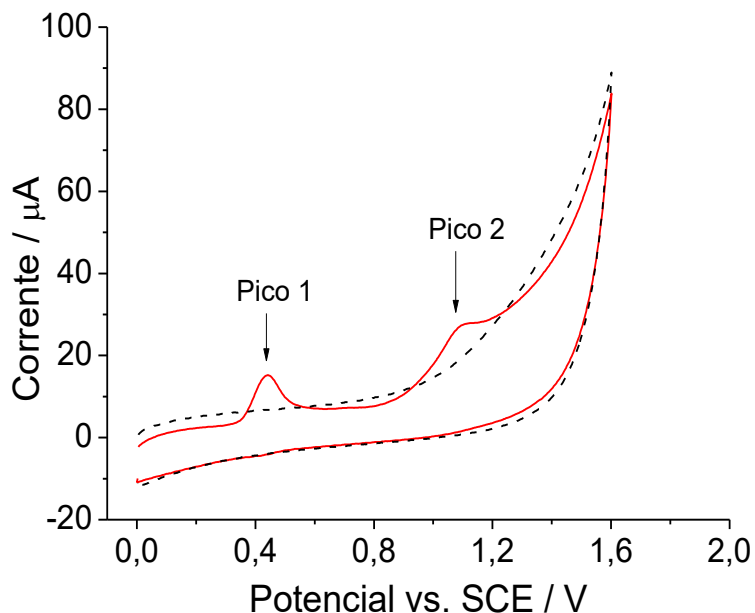
A determinação de captopril foi primeiramente conduzida em presença de rutina em eletrodo de carbono vítreo e em eletrodo de pasta de carbono. Em seguida, foi realizado um estudo do pH ideal para favorecer a oxidação do captopril pela rutina. Então, foram realizados estudos variando a velocidade de varredura para inferir se a oxidação do captopril é controlada por difusão ou por adsorção à superfície do eletrodo. Também foi avaliada a concentração de rutina que conduz uma melhor repetibilidade das medidas voltamétricas. Posteriormente, foi obtida a curva analítica para o captopril via o presente método e determinados os parâmetros analíticos do mesmo. Finalmente, o método proposto foi aplicado em amostra de comprimidos de captopril.

### 5.1 COMPORTAMENTO DA RUTINA EM DIFERENTES ELETRODOS

Estudos preliminares foram realizados modificando o eletrodo de carbono vítreo e o eletrodo de pasta de carbono com rutina, através da ciclagem por voltametria cíclica e também pela técnica de cronoamperometria. Contudo, os eletrodos modificados não apresentaram repetibilidade nas respostas voltamétricas. Dessa forma a metodologia do presente trabalho foi desenvolvida com rutina em solução.

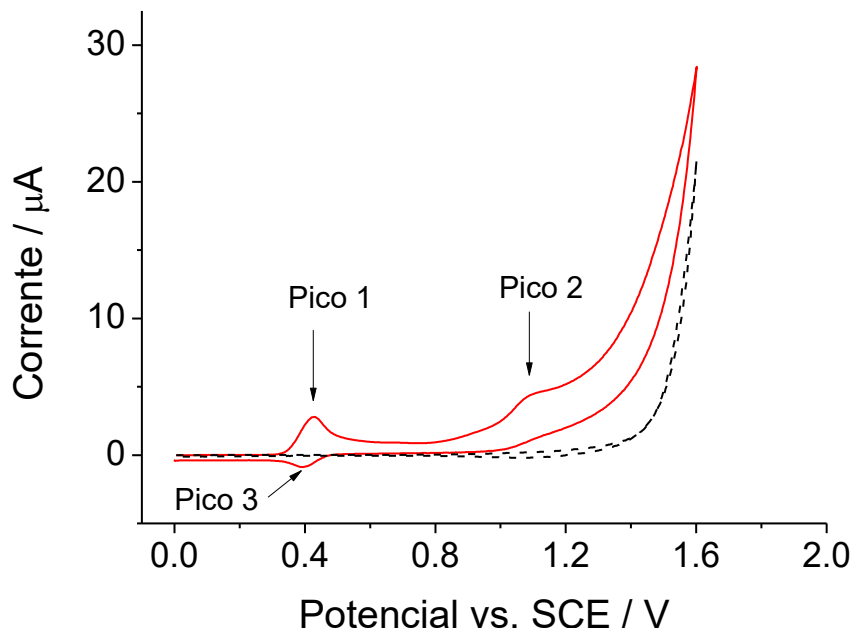
Visando verificar qual superfície eletródica apresentava melhor resposta voltamétrica de rutina, foram realizados voltamogramas cíclicos de rutina  $0,5 \text{ mmol L}^{-1}$  em solução tampão fosfato  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  (pH 4), em diferentes eletrodos e numa velocidade de varredura de  $50 \text{ mV s}^{-1}$ . Com o eletrodo de carbono vítreo foram observados dois picos anódicos irreversíveis. O primeiro (pico 1) com potencial de pico em torno de  $+0,44 \text{ V}$  referente à oxidação do substituinte 3',4'-dihidroxi do anel B da

rutina e o segundo (pico 2) com potencial de pico em torno de +1,10 V vs. SCE correspondente a reação de oxidação do grupo 5,7 dihidroxi do anel A da rutina (Figura 7), (BRETT; GUICA, 2004).



**Figura 7:** Voltamograma cíclico de solução tampão fosfato (pH 4) em presença (vermelho) e ausência (tracejado preto) de rutina 0,5 mmol L<sup>-1</sup> em GCE numa velocidade de varredura de 50 mV s<sup>-1</sup>.

Com o eletrodo de pasta de carbono, foi observado um pico de oxidação com potencial em torno de +0,43 V vs. SCE relativo à oxidação 3',4'-dihidroxi (pico 1) e seu pico de redução correspondente (pico 3) em potencial aproximado de +0,40 V vs. SCE, referente a formação da 3',4'-diquinona do anel B da rutina (Figura 8), característica de um sistema reversível.



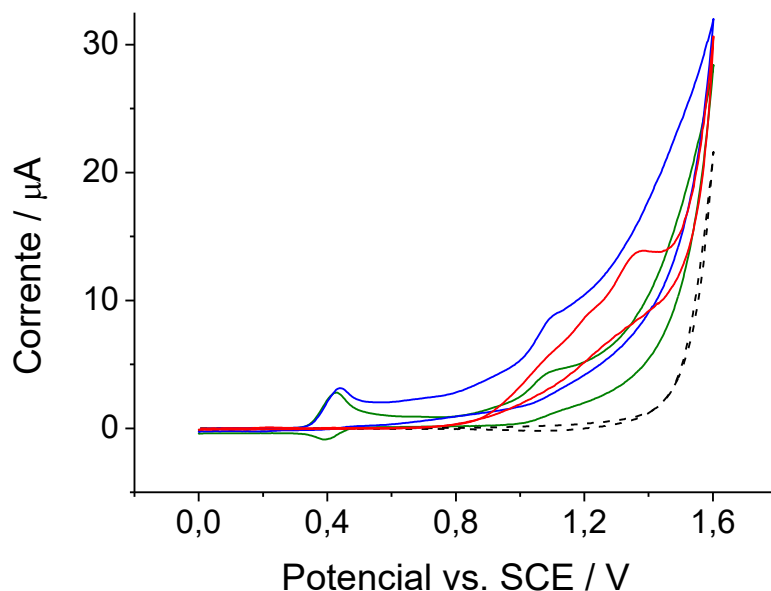
**Figura 8:** Voltamograma cíclico de solução tampão fosfato (pH 4) em presença (vermelho) e ausência (tracejado preto) de rutina  $0,5 \text{ mmol L}^{-1}$  em CPE numa velocidade de varredura de  $50 \text{ mV s}^{-1}$ .

Este par de picos pode ser observado devido, provavelmente, a retenção da rutina oxidada nos poros do eletrodo, diferentemente do observado com o eletrodo de carbono vítreo. Os estudos realizados por Brett e colaboradores (2004) mostraram que é possível observar o par de picos redox da rutina em GCE quando se realiza a voltametria em uma velocidade de varredura maior. Além disso, foi também observado um segundo pico irreversível em potencial em torno de  $+1,10 \text{ V vs. SCE}$  relativo à reação de oxidação do grupo 5,7 dihidroxi (pico 2), também obtido com o GCE. Considerando a melhor resposta voltamétrica observada com o eletrodo de pasta de carbono, ficou estabelecido utilizá-lo nos experimentos subsequentes dessa pesquisa.

## 5.2 COMPORTAMENTO DA RUTINA EM PRESENÇA DO CAPTOPRIL

Com o intuito de verificar o comportamento da rutina em presença de captopril, os voltamogramas cíclicos da rutina  $0,5 \text{ mmol L}^{-1}$  na ausência e presença de captopril  $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ , em solução tampão fosfato  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  (pH 4), realizados com o eletrodo de pasta de carbono foram conduzidos numa velocidade de varredura de  $50 \text{ mV s}^{-1}$  (Figura 9).

Em presença de captopril (Figura 9, linha azul) foi observado um aumento da corrente do primeiro pico de oxidação da rutina ( $E=+0,44 \text{ V vs. SCE}$ ) e o desaparecimento do pico de redução correspondente, observado na ausência do tiol, Figura 9 ( $E=+0,40 \text{ V vs. SCE}$ ). Este efeito catalítico é atribuído a interação do grupo tiol com a rutina (HUANG *et al.* 2015). Nesta condição o pico da oxidação direta do captopril não foi observado, uma vez que o seu sinal deveria aparecer em  $+1,37 \text{ V vs. SCE}$  (Figura 9, linha vermelha). Este comportamento demonstra claramente a interação da rutina com o captopril.



**Figura 9:** Voltamograma cíclico de solução tampão fosfato (pH 4) contendo  $0,5 \text{ mmol L}^{-1}$  de rutina em ausência (verde) e presença de captopril  $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$  (azul), numa velocidade de varredura de  $50 \text{ mV s}^{-1}$ . Linha tracejada preta (ausência de captopril e rutina) e linha vermelha (captopril  $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ ) em CPE.

De uma forma geral, o mecanismo catalítico é representado pelas equações (1 e 2) (COMPTON; LABORDA; WARD, 2013):



Onde:

A representa a rutina reduzida;

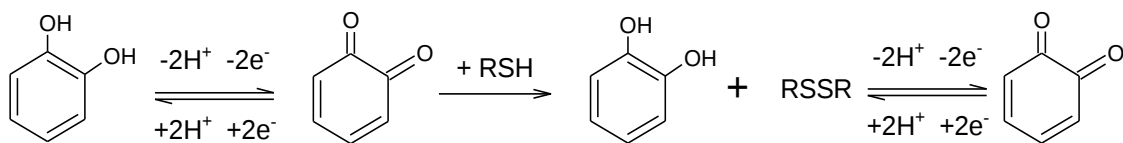
$ne^-$  é o número de elétrons envolvidos no processo catalítico;

B representa a rutina oxidada;

Z representa o captopril;

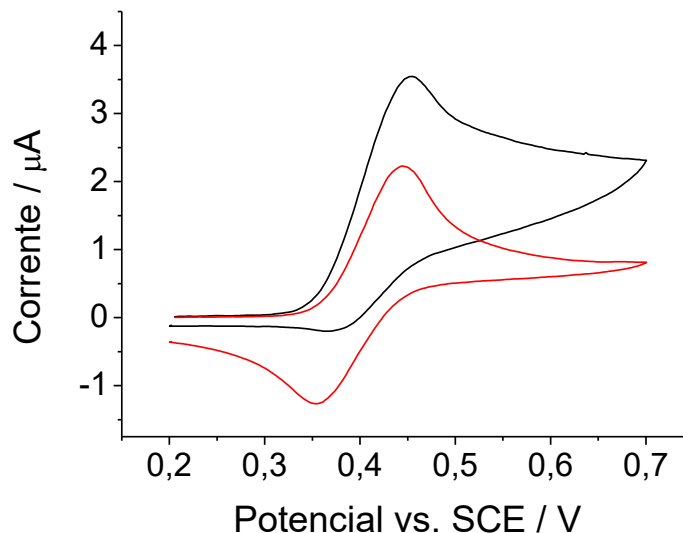
Y representa o dissulfeto do captopril.

A reação eletrocatalítica pode ser observada no esquema mostrado a seguir (Figura 10):



**Figura 10:** Esquema representativo da reação eletrocatalítica entre a rutina e o grupo tiol do captopril. (LEE *et al.* 2014)

Por meio desse mecanismo constata-se que a rutina é catalisadora do captopril nesse processo eletrocatalítico. Considerando que o efeito da presença de captopril no processo redox da rutina foi observado no potencial em torno de +0,44 V vs. SCE, a janela de potencial foi diminuída de 0,2 a 0,7 V vs. SCE, visando observar melhor esse efeito (Figura 11).

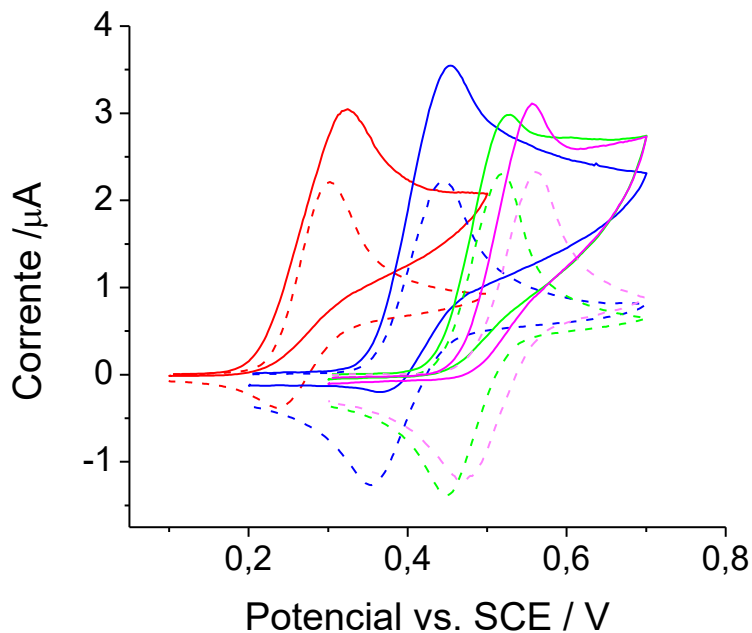


**Figura 11:** Voltamograma cíclico de solução tampão fosfato (pH 4) contendo  $0,5 \text{ mmol L}^{-1}$  de rutina em ausência (vermelha) e presença de captopril  $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$  (preta), numa velocidade de varredura de  $50 \text{ mV s}^{-1}$ , em CPE.

### 5.3 INFLUÊNCIA DO PH NA INTENSIDADE DAS CORRENTES DE PICO

Investigar o efeito do pH nos sistemas eletroquímicos é importante, uma vez que ele influencia tanto na corrente de pico quanto na forma dos voltamogramas (ZARGAR *et al.* 2015). Para observar esse efeito, foram realizados voltamogramas cíclicos da rutina  $0,5 \text{ mmol L}^{-1}$ , na ausência e presença de captopril  $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ , em solução tampão fosfato  $0.1 \text{ mol L}^{-1}$  (pH 4) em diferentes pHs (7, 4, 3 e 2). Foi observado um deslocamento dos potenciais de picos, anódicos e catódicos, no sentido mais positivo, à medida que o pH diminuía. Além disso, verificou-se que as correntes de pico de oxidação e redução da rutina, mantiveram-se entre  $2,20$  e  $-1,30 \text{ µA}$ , respectivamente, em todos os valores pHs estudados (Figura 12). Contudo, no pH 7 (linha vermelha) a

corrente do pico de redução diminuiu consideravelmente (em torno de  $-0,40 \mu\text{A}$ ) em relação aos demais valores.



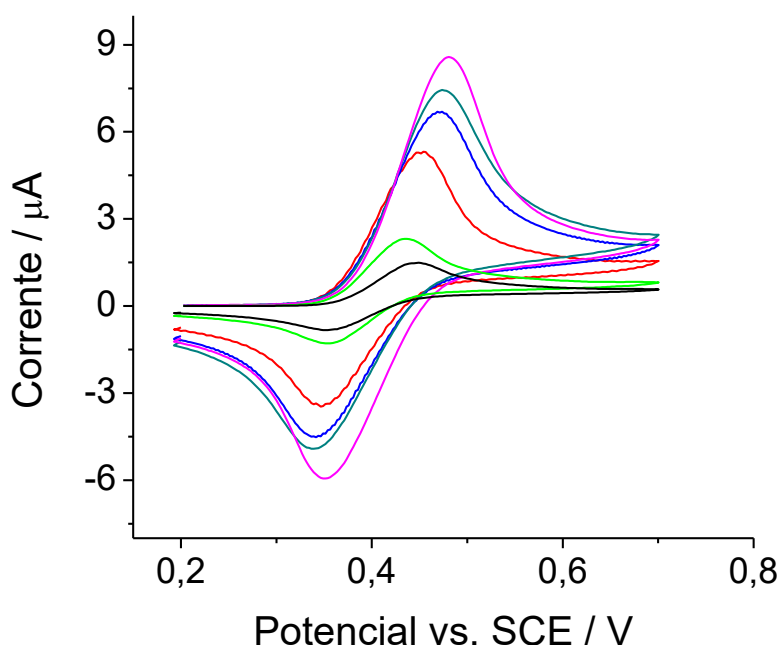
**Figura 12:** Voltamogramas cíclicos de rutina  $0,5 \text{ mmol L}^{-1}$  em solução tampão fosfato pH 4  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ , na ausência e presença de captopril  $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ , em pHs diferentes, pH 7 (vermelha), pH 4 (azul), pH 3 (verde) e pH 2 (rosa).

Ao adicionar captopril foi verificado que a diferença entre a corrente de pico da rutina e do captopril foi maior em pH 4 (linha azul), evidenciando o efeito catalítico da interação do grupo tiol com a rutina, permitindo, portanto, uma exploração deste comportamento frente outras concentrações de captopril nessa região. Assim o pH 4 forneceu melhor resposta voltamétrica nas condições utilizadas.

## 5.4 INFLUÊNCIA DA VELOCIDADE DE VARREDURA

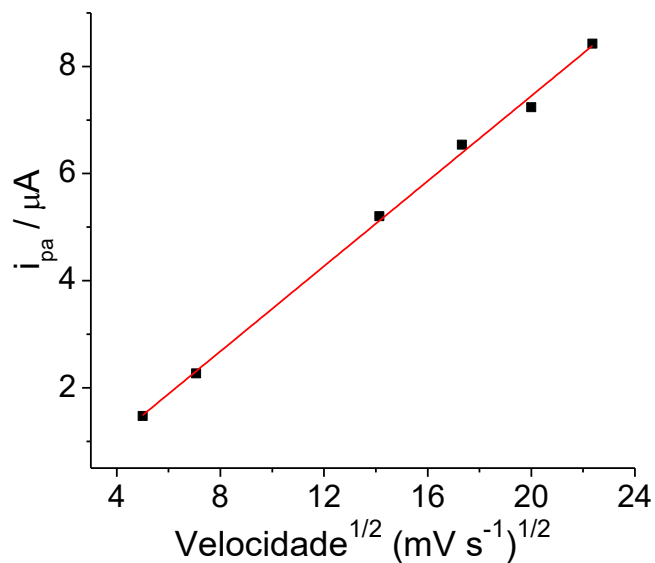
### 5.4.1 Rutina

Para explorar os fatores que controlam a resposta voltamétrica da rutina no CPE foram realizados voltamogramas cíclicos de rutina  $0,5 \text{ mmol L}^{-1}$  em solução tampão  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  pH 4, variando a velocidade de varredura entre  $25$  e  $500 \text{ mV s}^{-1}$  (Figura 13).



**Figura 13:** Voltamogramas cíclicos de rutina  $0,5 \text{ mmol L}^{-1}$ , em solução tampão fosfato  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  pH 4, em diferentes velocidades de varredura,  $25 \text{ mV s}^{-1}$  (preta)  $50 \text{ mV s}^{-1}$  (verde clara),  $200 \text{ mV s}^{-1}$  (vermelha),  $300 \text{ mV s}^{-1}$  (azul),  $400 \text{ mV s}^{-1}$  (verde) e  $500 \text{ mV s}^{-1}$  (rosa).

A corrente de pico anódico variou linearmente com a raiz quadrada da velocidade de varredura, indicando que o transporte de massa de rutina até a superfície do eletrodo é controlado por difusão (Figura 14).



**Figura 14:** Corrente de pico anódico em função da raiz quadrada da velocidade de varredura ( $R^2=0.99745$ )

Esse comportamento condiz com a equação de Randles-Sevcik (GONÇALVES, 2001), que estabelece a dependência linear entre a corrente de pico e a raiz quadrada da velocidade de varredura num sistema difusional:

$$I_p = k n^{\frac{3}{2}} A D_o^{\frac{1}{2}} C_o v^{1/2} \quad (3)$$

Onde:

$I_p$  é a corrente de pico em amperes;

$k$  é uma constante cujo valor é  $2,69 \times 10^5$ ;

$n$  é o número de elétrons transferidos na reação redox;

$A$  é a área do eletrodo em  $\text{cm}^2$ ;

$F$  é a constante de Faraday em  $\text{C mol}^{-1}$ ;

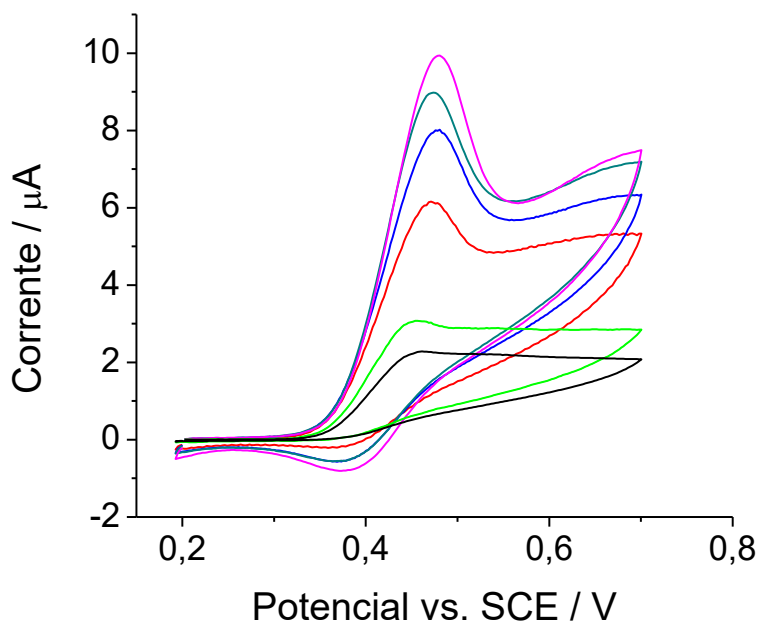
$D$  é o coeficiente de difusão em  $\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$ ;

$C_0$  é a concentração em  $\text{mol cm}^{-3}$ ;

$v$  é a taxa de varredura em  $\text{V s}^{-1}$ .

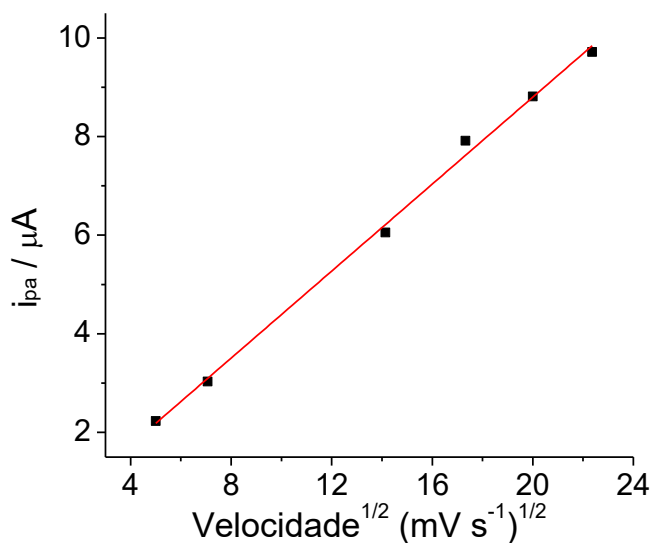
#### 5.4.2 Captopril

Para saber os fatores que controlam a resposta voltamétrica do captopril  $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$  em presença de rutina  $0,5 \text{ mmol L}^{-1}$ , em solução tampão fosfato  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  pH 4, foram realizados voltamogramas cíclicos variando a velocidade de varredura entre  $25 \text{ mV s}^{-1}$  e  $500 \text{ mV s}^{-1}$  (Figura 15).



**Figura 15:** Voltamogramas cíclicos de rutina  $0,5 \text{ mmol L}^{-1}$  em solução tampão fosfato  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  pH 4 em presença de captopril  $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$  em diferentes velocidades de varredura,  $25 \text{ mV s}^{-1}$  (preta),  $50 \text{ mV s}^{-1}$  (verde clara),  $200 \text{ mV s}^{-1}$  (vermelha),  $300 \text{ mV s}^{-1}$  (azul),  $400 \text{ mV s}^{-1}$  (verde) e  $500 \text{ mV s}^{-1}$  (rosa).

Foi encontrado que a corrente de pico anódico varia linearmente com a raiz quadrada da velocidade de varredura (Figura 16). O comportamento eletroquímico do captopril foi semelhante ao obtido pela rutina, característico de um sistema controlado por difusão.

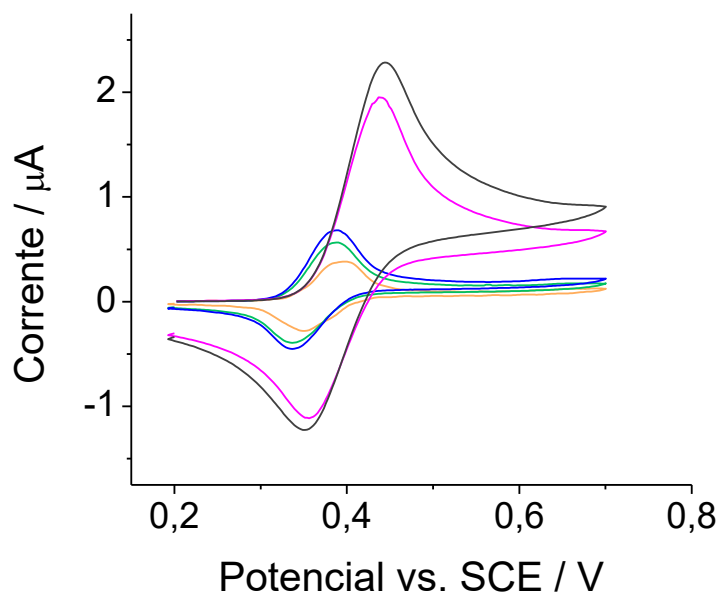


**Figura 16:** Corrente de pico anódico em função da raiz quadrada da velocidade de varredura ( $R^2=0.99646$ )

### 5.5 ESTUDO DA CONCENTRAÇÃO DE RUTINA

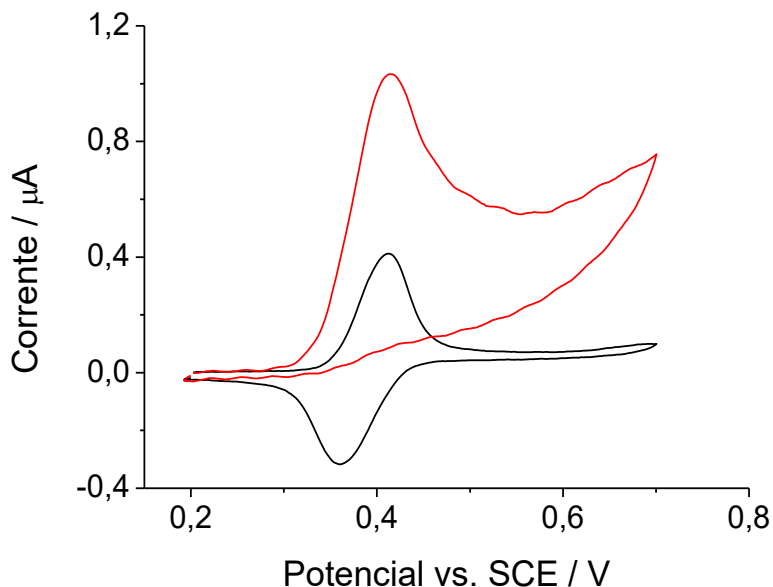
O estudo da concentração de rutina ideal para o desenvolvimento dos experimentos é de suma importância uma vez que, a eletrooxidação de compostos fenólicos e quinonas pode formar um filme polimérico na superfície dos eletrodos, interferindo na transferência de elétrons que existe na interface eletrodo/solução (FERREIRA et al., 2006).

Assim os voltamogramas cíclicos da solução tampão fosfato  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  (pH 4) na presença de rutina foram conduzidos variando a concentração da mesma entre  $50 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$  e  $0,5 \text{ mmol L}^{-1}$ . Os voltamogramas apresentados na Figura 17 mostram que em todas as concentrações estudadas o par redox aparece.



**Figura 17:** Voltamogramas cíclicos da solução tampão fosfato  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  (pH 4) na presença de rutina em diferentes concentrações:  $50 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$  (laranja),  $80 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$  (verde),  $100 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$  (azul),  $0,3 \text{ mmol L}^{-1}$  (rosa) e  $0,5 \text{ mmol L}^{-1}$  (preto).

O estudo do efeito da concentração de rutina na oxidação do captopril foi realizado em presença de  $50$ ,  $80$ ,  $100 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ ,  $0,3$  e  $0,5 \text{ mmol L}^{-1}$  de rutina. A partir dos resultados, foi escolhida a concentração de  $50 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ , pois a mesma favoreceu uma maior diferença entre as correntes de pico de oxidação da rutina e do captopril  $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ , apresentando, portanto, uma maior região de resposta do analito. Este comportamento pode ser observado na Figura 18.



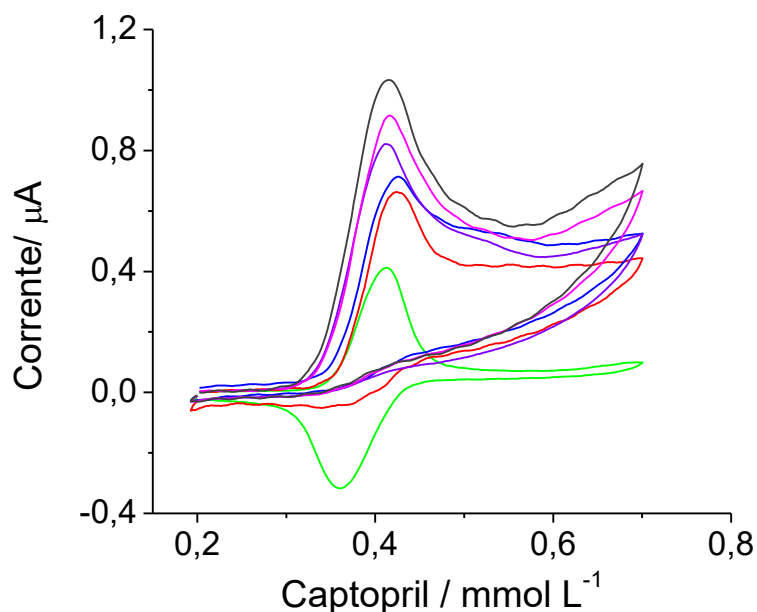
**Figura 18:** Voltamograma cíclico de rutina  $50 \mu\text{mol L}^{-1}$  em solução tampão fosfato  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  (pH 4) em ausência (preta) e presença de captopril  $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ , numa velocidade de varredura de  $50 \text{ mV s}^{-1}$ .

Concentrações mais elevadas de rutina não foram favoráveis na detecção de maiores concentrações de captopril, possivelmente, devido à passivação do eletrodo, que ocorre por adsorção dos produtos ou subprodutos da reação redox que podem vir a se polimerizar e se acumular na superfície do eletrodo (SILVA, 2017; LOWINSOHN; BERTOTTI, 2006). Desta maneira, a concentração de rutina  $50 \mu\text{mol L}^{-1}$  foi usada para os experimentos subsequentes.

## 5.6 PARÂMETROS ANALÍTICOS

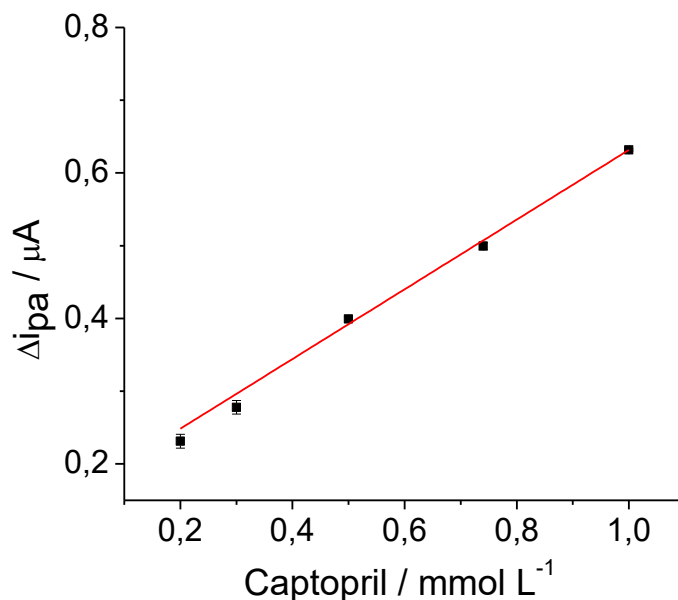
Para validar o método proposto os seguintes parâmetros analíticos foram examinados: faixa linear de calibração, coeficiente de determinação e limite de

detecção. A Figura 19 mostra os voltamogramas cíclicos obtidos para o captopril na faixa de concentração 0,2 a 1,0 mmol L<sup>-1</sup>.



**Figura 19:** Voltamogramas cíclicos de rutina 0,5 mmol L<sup>-1</sup> em solução tampão fosfato 0,1 mol L<sup>-1</sup> pH 4 numa velocidade de varredura 50 mV s<sup>-1</sup> em ausência (verde) e presença de captopril: 0,2 mmol L<sup>-1</sup> (vermelha); 0,3 mmol L<sup>-1</sup> (azul); 0,5 mmol L<sup>-1</sup> (violeta); 0,74 mmol L<sup>-1</sup> (rosa) e 1,0 mmol L<sup>-1</sup> (preta).

Nessas condições, a curva analítica para a determinação de captopril foi obtida com um coeficiente de determinação igual a 0,99724 (Figura 20). A curva foi construída a partir da diferença entre as correntes de pico anódico da rutina na presença e ausência de captopril, visto que a superfície do eletrodo era renovada a cada medida e a corrente de pico da rutina foi considerada o branco das medidas.



**Figura 20:** Relação linear entre a diferença das correntes de pico anódico da rutina (branco) e do captopril. (Experimento realizado em triplicata).

O limite de detecção do método proposto, baseado no desvio padrão do branco foi de 0,014 mmol L<sup>-1</sup> para captopril (n=3). Em um trabalho semelhante a esse (HUANG *et al.* 2015), porém com a finalidade de detectar glutathione, os autores obtiveram um limite de detecção de 0,08 μmol L<sup>-1</sup>. Essa diferença, em escalas micro e milimolar, nos resultados obtidos, deve-se a dificuldade de reprodutibilidade do branco no presente método, principalmente em concentrações de rutina muito baixas. Apesar disso, essa metodologia pode ser utilizada no estudo da oxidação eletroquímica do captopril.

## 5.7 APLICAÇÃO ANALÍTICA

Visando uma possível aplicação prática do método proposto nesse trabalho em amostras farmacêuticas de captopril, foi realizado um estudo com a marca Capotrimeo para verificar a validade do método.

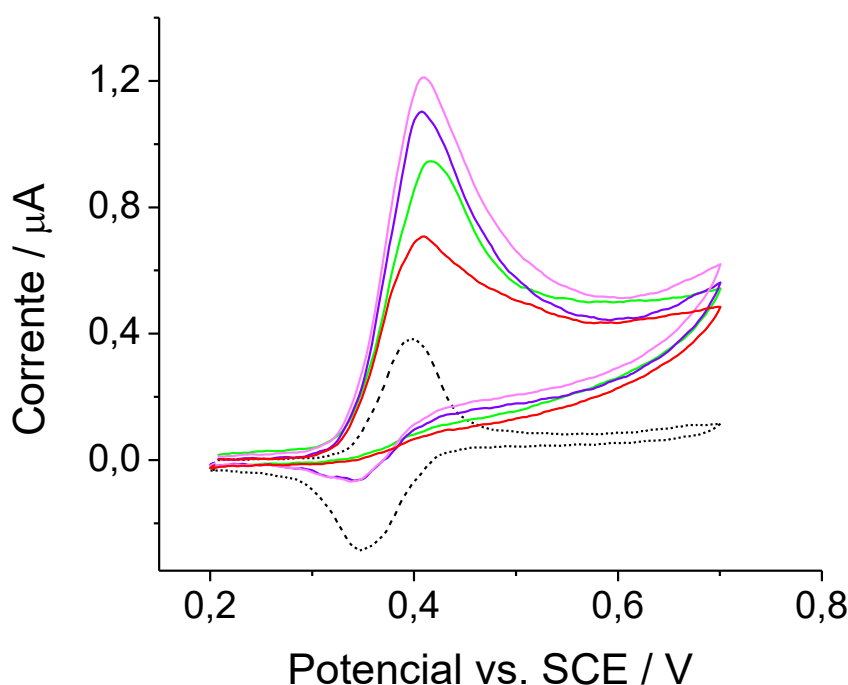
A determinação analítica de captopril em uma amostra comercial de comprimido (25 mg de captopril por comprimido) da marca Capotrimeo foi realizada com o método analítico proposto. A amostra comercial de captopril foi preparada pesando três comprimidos e pulverizando-os posteriormente. Do pó obtido, foi pesada uma massa igual ao peso de um comprimido, seguida de sua dissolução em 50 mL de água Milli-Q. A mistura foi agitada por vinte minutos e, em seguida, filtrada num balão volumétrico de 100 mL. Assim, a amostra de captopril foi analisada utilizando o método de adição de padrão. A massa de captopril encontrada foi 22,804 mg, que representa 91,21% da massa esperada ( $n=3$ ). Os resultados alcançados no estudo foram aceitáveis, portanto, o método proposto pode ser recomendado para determinações de captopril em amostras de comprimidos.

## 5.8 INTERFERENTES

Considerando que o captopril pertence à classe dos tióis ( $-SH$ ), estudou-se a possível interferência de compostos similares na resposta do mesmo, bem como foi investigada a probabilidade de aplicar a metodologia proposta em diferentes matrizes.

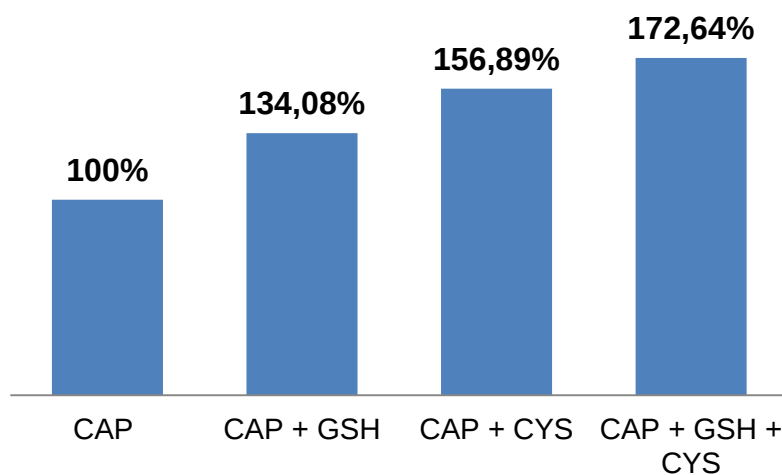
Glutathione e cisteína são compostos que contêm o grupo tiol ( $-SH$ ) em suas estruturas químicas. A glutathione possui função antioxidante no combate aos radicais

livres (HUAN *et al.* 2015), enquanto que a cisteína é o componente chave na síntese da glutathiona (AREIAS *et al.* 2016). A presença de compostos contendo o grupo tiol pode vir a afetar o sinal analítico do captopril. Desse modo, a fim de verificar a possível interferência dessas substâncias no sinal do captopril, foram realizados voltamogramas cíclicos na solução de rutina 50  $\mu\text{mol L}^{-1}$  em solução tampão fosfato 0,1  $\text{mol L}^{-1}$  pH 4 com a adição dos compostos glutathiona reduzida (GSH) e cisteína (CYS), ambas 0,2  $\text{mmol L}^{-1}$ , na cela eletroquímica contendo captopril 0,5  $\text{mmol L}^{-1}$  (Figura 21).



**Figura 21:** Voltamogramas cíclicos de rutina 50  $\mu\text{mol L}^{-1}$  (tracejada) em solução tampão fosfato 0,1  $\text{mol L}^{-1}$  pH 4 numa velocidade de varredura 50  $\text{mV s}^{-1}$  em presença de captopril 0,5  $\text{mmol L}^{-1}$  (vermelha) e interferentes: CAP + GSH, 0,5 e 0,2  $\text{mmol L}^{-1}$  respectivamente (verde), CAP + CYS, 0,5 e 0,2  $\text{mmol L}^{-1}$  respectivamente (azul), CAP + GSH + CYS, 0,5, 0,2 e 0,2  $\text{mmol L}^{-1}$  respectivamente (rosa).

Foi possível verificar que a presença desses compostos aumentou a intensidade da corrente de pico do captopril e, dessa forma, interferiu no sinal analítico do mesmo. Esse comportamento era esperado, pois em estudo realizado por Huang e colaboradores (2015), a glutathione foi determinada em presença de rutina. Assim, compostos contendo o grupo tiol, como glutathione, cisteína e captopril, apresentam repostas em meio à rutina. O aumento da corrente de pico do captopril na presença dos interferentes pode ser mais bem observado na Figura 22:



**Figura 22:** Percentual de interferência de outros tióis na corrente de pico do captopril.

A presente metodologia pode ser utilizada em análises de fluídos biológicos, desde que os analitos sejam separados previamente, bem como pode ser utilizado com êxito em medicamentos.

## 6 CONCLUSÃO

Foi desenvolvida uma metodologia para detecção de captopril num sistema eletroquímico com rutina em solução. Para tanto, foi investigado o comportamento eletroquímico da rutina e do captopril por voltametria cíclica. Os resultados mostraram que ocorre uma interação entre a rutina e o captopril através de um efeito eletrocatalítico, em que a rutina é a catalisadora do captopril. Os estudos da velocidade de varredura comprovaram que o processo de chegar à superfície do eletrodo, tanto para a rutina quanto para o captopril, é controlado por difusão.

Além disso, por meio da metodologia proposta nesse trabalho foi possível detectar captopril numa faixa linear entre 0,2 e 1,0 mmol L<sup>-1</sup>. Na análise em amostra real do fármaco, foram encontrados 91,2% de sua massa. Constatou-se também que a presença de outros tióis, glutathiona e cisteína, interferem no sinal analítico do captopril. Mas, apesar dessa interferência, pode-se concluir que a presente metodologia pode ser usada com êxito em análises de amostras farmacêuticas, as quais contêm apenas o captopril como analito.

## 7 PERSPECTIVAS

Investigar, através de outras técnicas eletroquímicas, cronoamperometria e voltametria de pulso diferencial, a resposta do sistema proposto nesse trabalho.

Verificar a possibilidade de modificação do eletrodo de trabalho com nanotubos de carbono para evitar a passivação do mesmo, seguida da modificação com rutina, afim de conseguir trabalhar com menores concentrações de rutina e captopril.

Aperfeiçoar as condições de trabalho visando uma melhor repetibilidade dos resultados alcançados.

## REFERÊNCIAS

AREIAS, M. C. C., SHIMIZU, K., COMPTON, R. G. Voltammetric detection of captopril using an unmodified glassy carbon electrode. **Electroanalysis**, v. 28, p. 1-7, 2016.

ATANASOV, P., WILKINS, E. Glucose monitoring: state of the art and future possibilities. **Med. Eng. Phys.** v. 18, p. 273-288, 1996.

BRETT, A. M. O., BRETT, C. M. A. **Electroquímica: princípios, métodos e aplicações**. Coimbra: Livraria Almedina, 1996.

CAPOTEN. Product Information: Capoten®, captopril tablets. Par Pharmaceutical Companies, Inc. Spring Valley, NY 10977, 2015.

CAPOTRINEO. Farm. Resp.: Dr. Marco Aurélio Limirio G. Filho - CRF-GO nº 3.524 M.S. nº 1.5584.0493. Anapólis, GO. Brainfarma, [2016]. Bula de medicamento. Disponível em:

<[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=18986502016&pIdAnexo=3583619](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=18986502016&pIdAnexo=3583619)>. Acesso em: 07 de julho 2017.

CAPTOPRIL. Resumo do DrugPoint®. Plataforma Micromedex.

©2017 Truven Health Analytics LLC. Disponível em:

<<http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidenceexpert.DoIntegratedSearch#>>. Acesso em: 01 de agosto de 2017.

CARPINÉ, D. Recuperação do aroma álcool feniletílico por adsorção em batelada e em coluna. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2011.

CARVALHO, S. E. Q. Determinação e aplicação de eletrodos quimicamente modificados com hexacianoferratos dos metais Fe, Ni e Co. Dissertação de Mestrado. Universidade de São Paulo, São Carlos, 2011.

CAVALHEIRO, E. T. G., BAIO, J. A. F. RAMOS, L. A. Construção de eletrodo de grafite retirado de pilha comum: aplicações didáticas. **Química Nova**. v.. 37, No. 6, p. 1078-1084, 2014.

CECCATO, D. A. Sensores Eletroquímicos Baseados em Eletrodos de Pasta de Carbono Modificados pela Adição de Precursores de Silicatos de Bário Dopados com Európio(III). Dissertação de Mestrado. Universidade Estadual Paulista, São José do Rio Preto, 2011.

CHAO, M., LI, X. M. Graphene-Modified Electrode for the Selective Determination of Uric Acid Under Coexistence of Dopamine and Ascorbic Acid. **International Journal of Electrochemical Science**. V. 7, p. 2201 – 2213, 2012.

CHARTARRAYAWADEE, W., MOULTON, S. E., CHEE, O. T., KIM, B. C., YEPURI, R., ROMEO, T., WALLACE, G. G. Facile synthesis of reduced graphene oxide/MWNTs nanocomposite supercapacitor materials tested as electrophoretically deposited films on glassy carbon electrodes. **Journal of Applied Electrochemistry**. V.43, no. 9. 2013.

CHEN, Q., BAI, S., LU, C. The new approach for captopril detection employing triangular gold nanoparticles-catalyzed luminol chemiluminescence. **Talanta**. v. 89, p. 142-148, 2012.

CHENG, H., LIANG, J., ZHANG, Q., TU, Y. The electrochemical behavior and oxidation of sertraline on a rutin modified electrode. **J. Electroanalytical Chemistry**. v. 674, p. 7-11, 2012.

CLORIDRATO DE PROPANOLOL. Farm. Resp.: Dr. Luiz Donaduzzi - CRF-PR 5842 MS - 1.2568.0168. Toledo – PR. PRATI, DONADUZZI & CIA LTDA. [2014]. Bula de medicamento. 2014. Disponível em: <  
[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3036662015&pIdAnexo=2557555](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3036662015&pIdAnexo=2557555)> Acesso em: 18 de novembro de 2017.

EI-GINDY, A., NASSAR, M. W., ATTIA, K. A., ABU-SEADA, H.H., EL-GHANDOUR, M. Stability-indicating hplc method for simultaneous determination of captopril, indapamide,

and their related compounds. **Journal of Liquid Chromatography**. v. 37, p. 696–712, 2014.

GHICA, M-E., BRETT, A. M. O. Electrochemical oxidation of rutin. **Electroanalysis**. V.17, p. 313-318, 2005.

GOMES, O. R. L., SENNA, L. F., CESAR, D. V. Preparação do óxido de grafeno para produção de eletrodos. **I Encontro de Engenharia, Ciência de Materiais e Inovação do Estado do Rio de Janeiro**. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro – RJ, 18 a 21 de agosto de 2015.

GONÇALVES, M. I. S. **Métodos instrumentais para análise de soluções**. -4 Edição. Lisboa: Edição da Fundação Calouste Gulbenkian, 2001.

GUEDES, M. V. C. ARAUJO, T. L., LOPES, M. V. O., SILVA, L. F., FREITAS, M. C. ALMEIDA, P. C. Barreiras ao tratamento da hipertensão arterial. **Rev Bras Enferm**, Brasília 2011 nov-dez; 64(6): 1038-42, 2011.

HIPERTENSÃO. O que é hipertensão? Sociedade Brasileira de Hipertensão. Disponível em: <<<http://www.sbh.org.br/geral/oque-e-hipertensao.asp>> Acesso em: 13 de novembro de 2017.

HIPERTENSÃO. Aspectos históricos sobre a hipertensão no Brasil. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Disponível em: <<http://publicacoes.cardiol.br/caminhos/03/>> Acesso em: 17 de novembro de 2017.

HYDRALAZINE HYDROCHLORIDE. Resumo do DrugPoint®. Plataforma Micromedex. ©2017 Truven Health Analytics LLC. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch>> Acesso em: 17 de novembro de 2017.

HYDROCHLOROTHIAZIDE. Resumo do DrugPoint®. Plataforma Micromedex. ©2017 Truven Health Analytics LLC. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch>> Acesso em: 18 de novembro de 2017.

HUANG, Y., YAN, H., TONG, Y. Electrocatalytic determination of reduced glutathione using rutin as a mediator at acetylene black spiked carbon paste electrode. **Journal of Electroanalytical Chemistry**. v.743, p. 25-30, 2015.

JIN, G-P., CHEN Q-Z., DING, Y-F., HE, J-B. Electrochemistry behavior of adrenalin, serotonin and ascorbic acid at novel poly rutin modified paraffin-impregnated graphite electrode. **Electrochimica Acta**. v. 52, p.2535–2541, 2006.

KIM, S. Y., HON, J., KAVIAN, R., LEE, S. W., HYDER, M. N., SHAO-HORN, Y., HAMMOND, P. T. Rapid fabrication of thick spray-layer-by-layer carbon nanotube electrodes for high power and energy devices. **Energy & Environmental Science**. v. 6, n. 3, p. 888-897, 2013.

KRYSTOFOVA, O., TRNKOVA, L., ADAM, V., ZEHNALÉK, J., HUBALÉK, J., BABULA, P., KIZEK, R. Electrochemical Microsensors for the Detection of Cadmium(II) and Lead(II) Ions in Plants. **Sensors**, v. 10, p. 5308-5328, 2010.

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

LEE, P. T., COMPTON, R. G. Electrochemical detection of NADH, cysteine, or glutathione using a caffeic acid modified glassy carbon electrode. **Electroanalysis**. V.25, p. 1613-1620, 2013.

LEE, P. T., COMPTON, R. G. Precursor modified electrodes: electrochemical detection of captopril. **Electroanalysis**. v. 27, p. 1-10, 2015.

LEE, P. T., THOMSON, J. E., KARINA, A., SALTER, C., JOHNSTON, C., DAVIES, S. G., COMPTON, R. G. Selective electrochemical determination of cysteine with a cyclotricatechylene modified carbon electrode. **Analyst**. 2014b.

LEE, P. T., WARD, K. R., TSCHULIK, K., CHAPMAN, G., COMPTON, R. G. Electrochemical detection of glutathione using a poly(cafeic acid) nanocarbon composite modified electrode. **Electroanalysis**. v.26, p. 366-373, 2014a.

LONG, S., CHEN, Z., CHEN, Y., YU, R. Quantitative detection of captopril in tablet and blood plasma samples by the combination of surface-enhanced raman spectroscopy with multiplicative effects models. **Journal of Raman Spectroscopy**. v. 46, p. 605-609, 2015.

LUNA, R. L. Aspectos históricos da hipertensão no Brasil. **HiperAtivo**, V.6, Nº 1, Janeiro/Março de 1999.

LUO, L., ZOU, X-L., DING, Y. WU, Q. Derivative voltammetric direct simultaneous determination of nitrophenol isomers at a carbon nanotube modified electrode. **Sensors and Actuators B: Chemical**. v. 135, n. 1, p. 61-65, 2008.

MOSES, P. R., WIER, L., MURRAY, R. W. Chemically Modified Tin Oxide Electrode. **Analytical chemistry**. v. 47, n.12, 1975.

NIFEDIPINE. Resumo do DrugPoint®. Plataforma Micromedex. ©2017 Truven Health Analytics LLC. Disponível em:  
<<http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidenceexpert.DoIntegratedSearch>> Acesso em: 17 de novembro de 2017.

PARIENTE, F., TOBALINA, F., DARDER, M., LORENZO, E., ABRUNA, H.D. Electrodeposition of Redox-Active Films of Dihydroxybenzaldehydes and Related Analogs and Their Electrocatalytic Activity toward NADH Oxidation. **Analytical Chemistry**. v.68, No.18, 1996.

PEDRIALI, C. A. Síntese química de derivados hidrossolúveis da rutina: determinação de suas propriedades físico-químicas e avaliação de suas atividades antioxidantes. Dissertação de mestrado. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

PING, J., WANG, J., YING, Y. Simultaneous determination of ascorbic acid, dopamine and uric acid using high-performance screen-printed graphene electrode. **Biosensors and Bioelectronics**. v.34, p. 70-76, 2012.

RASTEGARZADEH, S., HASHEMI, F. A surface plasmon resonance sensing method for determining captopril based on in situ formation of silver nanoparticles using ascorbic acid. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**. v. 122, p. 536-54, 2014.

RUTINA. Informação de produto: rutina. Disponível em:  
<<http://www.sanrisil.com.br/rutina.htm>> Acesso em 05/10/2017.

SAITO, E. Eletrodos de nanotubos de carbono verticalmente alinhados esfoliados por plasma de oxigênio. Tese de doutorado. Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais, São José dos Campos – SP, 2014.

SHAHROKHIAN, S., KARIMI, M., KHAJEHSHARIFI, H. Carbon-paste electrode modified with cobalt-5-nitroisalophen as a sensitive voltammetric sensor for detection of captopril. **Sensor. Actuat. B Chem.**, v. 109, p. 278-284, 2005.

SILVA, P. S. Desenvolvimento de eletrodos quimicamente modificados com silsesquioxano para detecção seletiva de isômeros de compostos fenólicos. Tese de doutorado. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis-SC, 2014.

SILVA, L. V. LOPES, C. B., SILVA, W. C., PAIVA, Y. G., SILVA, F. A. S., PHABYANNO RODRIGUES LIMA, P. R., KUBOTA, L. T., GOULART, M. O. F. Electropolymerization of ferulic acid on multi-walled carbon nanotubes modified glassy carbon electrode as a versatile platform for NADH, dopamine and epinephrine separate detection. **Microchemical Journal**. v. 133, p. 460–467, 2017.

SILVA, L. V., KUBOTA, L. T., LOPES, C. B., LIMA, P. R., COSTA, E. O., PINHO JÚNIOR, W., GOULART, M. O. F. Amperometric sensor based on carbon nanotubes and electropolymerized vanillic acid for simultaneous determination of ascorbic acid, dopamine, and uric acid. **Journal of Solid State Electrochemistry**, p. 1–5, 2016.

SMITH, C. G., VANE, J. R. The Discovery of Captopril. 0892-6638/03/0017-0788 © **FASEB J.** 2003.

SONG, J., YANG, J., ZENG, J., TAN, J. Acetylene black nanoparticle-modified electrode as an electrochemical sensor for rapid determination of rutin. **Microchim Acta.** v. 171, p. 283–287, 2010.

TAVARES, M. T., PRIMI, M. C., POLLI, M. C., FERREIRA, E. I., FILHO, R.P. Interações fármaco-receptor: aplicações de técnicas computacionais em aula prática sobre a evolução dos inibidores da enzima conversora de angiotensina. **Quim. Nova**, Vol. 38, No. 8, p.1117-1124, 2015.

TICIANELLI, E. A., GONZALEZ, E.R. **Eletroquímica: Princípios e aplicações.** – 2. Ed., 2.reimpr. – São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 2013.

UDOMSOPAGIT, S., SUPHANTHARIKA, M., ÈNNECKE, W. K., BILITEWSKI, U., BHUMIRATANA, A. Determination of L L-glutamate in various commercial soy sauce products using  $\mu$ ow injection analysis with a modi®ed electrode. **World Journal of Microbiology & Biotechnology.** v.14, 543-549, 1998.

VIEIRA SEGUNDO, J. E. D., VILAR, E. O. Grafeno: Uma revisão sobre propriedades, mecanismos de produção e potenciais aplicações em sistemas energéticos. **Revista Eletrônica de Materiais e Processos**, v. 11, n. 2, p. 54–57, 2016.

VUKI, M., SHIU, K., GALIC, M., O'MAHONY, A. M., WANG, J. Simultaneous electrochemcial measurement of metal and organic propellant constituents of gunshot residues. **Analyst.** v. 137, p. 3265-3270, 2012.

WANG, L., YANG, X., ZHAO, M. A 4-Methylumbelliferone-based Fluorescent Probe for the Sensitive Detection of Captopril. **Journal of Fluorescence.** v. 19, p. 593–599, 2009.

WONG, A.,LANZA, M. R.V., SOTOMAYOR, M.D.P.T. Development and Application of a Highly Selective Biomimetic Sensor for Detection of Captopril, an Important Ally in Hypertension Control. **Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening.** v. 3, p. 666-674, 2010.

ZARE, H. R., GOLABI, S. M. Electrocatalytic oxidation of reduced nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) at a chlorogenic acid modified glassy carbon electrode. **Journal of Electroanalytical Chemistry**. v. 464, p. 14–23, 1999.

ZOULIS, N. E., EFSTATHIOU, C. E. Preconcentration at a carbon-paste electrode and determination by adsorptive-stripping voltammetry of rutin and other flavonoids. **Analytica Chimica Acta**. v. 320, p. 255-261, 1996.