



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO – UFPE
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA – CCEN
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FUNDAMENTAL – DQF
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

DIANA MARIA DA SILVA

**APLICAÇÃO ANALÍTICA DO SENSOR ELETROQUÍMICO BASEADO NO
NANOCOMPÓSITO DE OURO/REDE METALORGÂNICA DE COBRE-BENZENO-
1,3,5-TRICARBOXILATO NA DETECÇÃO DE CAPTOPRIL**

Recife

2022

DIANA MARIA DA SILVA

**APLICAÇÃO ANALÍTICA DO SENSOR ELETROQUÍMICO BASEADO NO
NANOCOMPÓSITO DE OURO/REDE METALORGÂNICA DE COBRE-BENZENO-
1,3,5-TRICARBOXILATO NA DETECÇÃO DE CAPTOPRIL**

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

Área de concentração: Química Analítica

Orientadora: Profa. Dra. Madalena Carneiro da Cunha Areias

Recife

2022

Catálogo na fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

S586a Silva, Diana Maria da .
Aplicação analítica do sensor eletroquímico baseado no nanocompósito de ouro/rede metalorgânica de cobre-benzeno 1,3,5-tricarboxilato na detecção de captopril / Diana Maria da Silva. – 2022.
109 f.: il., fig., tab.

Orientadora: Madalena Carneiro da Cunha Areias.
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCEN, Programa de Pós-graduação em Química. Recife, 2022.
Inclui referências.

1. MOFs. 2. Eletrodo quimicamente modificado. 3. Voltametria cíclica. I. Areias, Madalena Carneiro da Cunha (Orientadora). II. Título.

547 CDD (23. ed.) UFPE- CCEN 2022 - 074

DIANA MARIA DA SILVA

APLICAÇÃO ANALÍTICA DO SENSOR ELETROQUÍMICO BASEADO NO
NANOCOMPÓSITO DE OURO/REDE METALORGÂNICA DE COBRE-BENZENO-
1,3,5-TRICARBOXILATO NA DETECÇÃO DE CAPTOPRIL

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química no Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Química.

Aprovada em: 24/02/2022

BANCA EXAMINADORA

Profa. Madalena Carneiro da Cunha Areias (Orientadora)

Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Vagner Bezerra dos Santos

Universidade Federal de Pernambuco

Prof. José Licarion Pinto Segundo Neto

Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Prof. Severino Carlos Bezerra de Oliveira

Universidade Federal Rural de Pernambuco

Profa. Rosa Amália Fireman Dutra

Universidade Federal de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

A Deus por tudo o que tem realizado em minha vida, por todas as pessoas que colocou em meu caminho e que ajudaram a me tornar a pessoa que sou hoje.

Aos meus familiares, meu pai, sr. Luiz, minha mãe, dona Loura, minha irmã, Daniele, meu irmão, Dionizio, por serem a minha base.

Ao meu noivo, José Pereira, por todo apoio na concretização dessa etapa de minha vida acadêmica.

À minha orientadora, Prof^a. Dra. Madalena Areias, por ter me acolhido desde 2016, quando iniciei o mestrado, até esse ano de 2022. Obrigada por todos os ensinamentos e por toda sua contribuição na minha vida acadêmica. A senhora terá sempre minha admiração e meu respeito.

A todas as pessoas que conheci no DQF (professores, estudantes, funcionários, pesquisadores) que se fizeram presentes nessa trajetória da minha vida contribuindo com minha formação.

A CNPq pela bolsa concedida.

RESUMO

MOFs (*Metal-organic frameworks*) são polímeros de coordenação que têm atraído à atenção de pesquisadores em diferentes áreas do conhecimento devido suas características únicas como alta porosidade, forte interação entre metal-ligante orgânico, cristalinidade e cavidades com capacidade de inclusão de moléculas. A literatura aponta sua aplicação em adsorção, catálise, separação de gases, *drug delivery*, sensores, entre outras. Considerando as propriedades desse material, o presente trabalho teve por objetivo utilizar a MOF de cobre-benzeno-1,3,5-tricarboxilato dopada com nanopartículas de ouro, a (Au@Cu-BTC), para modificar um eletrodo de carbono vítreo a fim de detectar captopril, cloridrato de hidralazina, peróxido de hidrogênio e nitrito. A modificação do eletrodo foi realizada manualmente com o auxílio de uma micropipeta para depositar 2 μL do material diretamente na superfície do eletrodo. Os resultados para o fármaco captopril foram obtidos pela técnica de voltametria cíclica e o estudo da velocidade de varredura evidenciou que o complexo cobre-captopril é adsorvido na superfície do eletrodo. Duas faixas lineares de concentração foram encontradas que variam de 0,5 a 7,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ e de 10 a 2500 $\mu\text{mol L}^{-1}$. O limite de detecção encontrado foi de 0,047 $\mu\text{mol L}^{-1}$. A determinação de captopril foi realizada em amostra farmacêutica (25 mg) pelo método de adição de padrão com percentual médio de recuperação igual a 100,3 %. Os resultados experimentais foram considerados satisfatórios podendo o método ser aplicado em amostras farmacêuticas contendo esse analito.

Palavras-chave: MOFs; eletrodo quimicamente modificado; voltametria cíclica.

ABSTRACT

MOFs (*Metal-organic frameworks*) are coordination polymers that has attracted attention of researchers in different areas of knowledge because of its unique properties such as high porosity, strong metal-organic ligand interaction, crystallinity and open metal sites. The literature points to its application in adsorption, catalysis, drug delivery, sensors. This work had aimed use the MOF of copper benzene-1,3,5-tricarboxylate doped with gold nanoparticles (Au@CuBTC) to modify a glassy carbon electrode in order to detect captopril, hydralazine hydrochloride, hydrogen peroxide and nitrite. The electrode modification was performed manually with a micropipette to deposit 2 μL of the material on the electrode surface. The results for captopril were obtained using the cyclic voltammetry technique and the scan rate study indicated that the copper-captopril complex is adsorbed on the electrode surface. Two linear ranges of captopril concentration were found: 0.5 and 7.0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ and 1.0 and 2000 $\mu\text{mol L}^{-1}$. The limit of detection was 0.047 $\mu\text{mol L}^{-1}$. The analytical application was performed in the commercial drug by the standard addition method with an average recovery percentagem equal to 100.3%. The results were considered satisfactory.

Keywords: MOFs; chemically modified electrodes; cyclic voltammetry.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Representação estrutural das MOFs a) MOF-5, b) ZIF-4, c) UIO-66, d) HKUST-1 (Cu-BTC).....	25
Figura 2 -	Estrutura da rede metalorgânica HKUST-1 (Cu-BTC). C, cinza; H, cinza claro; O, vermelho; Cu, ciano	28
Figura 3 -	Padrão de difração de Raios-X em pó das amostras Au@Cu-BTC, Cu-BTC (experimental) e Cu-BTC (simulação).....	31
Figura 4 -	Imagens da microscopia eletrônica de varredura de (a) Cu-BTC e (b) Au@Cu-BTC.....	32
Figura 5 -	Imagem da microscopia eletrônica de transmissão das nanopartículas de ouro.....	33
Figura 6 -	Esquerda: Espectros de FTIR de H ₃ BTC, Cu-BTC e Au@Cu-BTC. Direita: Espectros de FTIR das respectivas amostras numa faixa de 1350 a 1750 cm ⁻¹ . A linha tracejada indica a região de (C=O) alongamento de vibração do PVP	34
Figura 7 -	Análise termogravimétrica (TGA) e análise térmica diferencial (DTA) de (a) Cu-BTC e (b) Au@Cu-BTC.....	35
Figura 8 -	Estrutura do captopril	36
Figura 9 -	Interação do captopril com o sítio ativo da ECA	37
Figura 10 -	Etapas da complexação do cobre II com o captopril.....	41
Figura 11 -	Estrutura química do cloridrato de 1-hidrazinilftalazina.....	44
Figura 12 -	Mecanismo de eletro-oxidação de Hy-HCl no eletrodo.....	46
Figura 13 -	(A) Sinal de excitação em voltametria cíclica e (B) Resposta voltamétrica representada no voltamograma cíclico.	52

- Figura 14 - Voltamogramas cíclicos em solução tampão fosfato (pH 3) do eletrodo sem modificação (GCE) em ausência (vermelho) e presença (azul) de 1,0 mmol L⁻¹ de captopril. Velocidade de varredura 0,1 V s⁻¹.....62
- Figura 15 - Voltamogramas cíclicos em solução tampão fosfato (pH 3) do sensor eletroquímico (Au@Cu-BTC/GCE) em ausência (preto) e presença (verde) de 1,0 mmol L⁻¹ de captopril. Concentração de Au@Cu-BTC 0,461 mg mL⁻¹ e velocidade de varredura 0,05 V s⁻¹63
- Figura 16 - Voltamogramas cíclicos de 1,0 mmol L⁻¹ de captopril no sensor (Au@Cu-BTC/GCE) com na solução tampão fosfato (pH 3) sem purgar a solução (preto) e borbulhando N_{2(g)} (vermelho). Concentração de Au@Cu-BTC 0,461 mg mL⁻¹ e velocidade de varredura 0,05 V s⁻¹.....64
- Figura 17 - Voltamogramas cíclicos de Au@Cu-BTC/GCE com 1,0 mmol L⁻¹ de captopril na solução tampão fosfato em diferentes pHs: pH 2 (vermelho), pH 3 (violeta), pH 4 (azul), pH 5 (verde), pH 6 (amarelo) e pH 7 (rosa). Concentração de Au@Cu-BTC 0,461 mg mL⁻¹ e velocidade de varredura 0,05 V s⁻¹.....65
- Figura 18 - (A) Voltamogramas cíclicos 1,0 mmol L⁻¹ de captopril em solução tampão fosfato (pH 3) usando Au@Cu-BTC/GCE em diferentes concentrações de Au@Cu-BTC: 0,03075 mg/mL (azul), 0,2 mg/mL (marrom), 0,246 mg/mL (verde), 0,308 mg/mL (amarelo), 0,461 mg/mL (rosa) e 0,615 mg/mL (laranja). (B) Corrente anódica do complexo Cu^(II)-CAP em função das concentrações de Au@Cu-BTC/GCE. Velocidade de varredura 0,05 V s⁻¹.....67

Figura 19 - (A) Voltamogramas cíclicos de 1,0 mmol L⁻¹ de captopril em solução tampão fosfato (pH 3) usando Au@Cu-BTC/GCE variando o tempo de pré-concentração do analito: 30 segundos (marrom), 60 segundos (vermelho), 120 segundos (azul), 180 segundos (verde), 240 segundos (rosa), 300 segundos (laranja) e 360 segundos (cinza). Velocidade de varredura 0,05 Vs⁻¹. Concentração de Au@Cu-BTC 0,246 mg mL⁻¹ e velocidade de varredura 0,05 V s⁻¹. (B) Corrente de pico anódica do complexo Cu^(II)-CAP em função do tempo de deposição68

Figura 20 - Voltamogramas cíclicos de 1,0 mmol L⁻¹ de captopril em solução tampão fosfato (pH 3) com Au@Cu-BTC/GCE em diferentes velocidades de varredura: 0,025 Vs⁻¹ (preto), 0,05 Vs⁻¹ (vermelho), 0,1 Vs⁻¹ (azul), 0,15 Vs⁻¹ (verde), 0,2 Vs⁻¹ (rosa). Tempo de deposição 240 segundos e concentração de Au@Cu-BTC 0,246 mg mL⁻¹.....69

Figura 21 - Voltamogramas cíclicos do captopril em diferentes concentrações no sensor Au@Cu-BTC/GCE e solução tampão fosfato (pH 3): (A) 0,5 μmol L⁻¹ (preto), 1,0 μmol L⁻¹ (vermelho), 2,0 μmol L⁻¹ (azul), 4,0 μmol L⁻¹ (verde), 6,0 μmol L⁻¹ (rosa), 7,0 μmol L⁻¹ (marrom). (C) 10 μmol L⁻¹ (preto), 500 μmol L⁻¹ (vermelho), 1000 μmol L⁻¹ (azul), 1500 μmol L⁻¹ (verde), 2000 μmol L⁻¹ (rosa), 2500 μmol L⁻¹ (marrom). Tempo de deposição 240 segundos, concentração de Au@Cu-BTC 0,246 mg mL⁻¹, velocidade de varredura 0,05 V s⁻¹. (B) Faixa linear: 0,5 a 7,0 μmolL⁻¹, sensibilidade: 0,41773 μA/μmolL⁻¹ (R²= 0,99616). (D) Faixa linear:

10 a 2500 $\mu\text{mol L}^{-1}$, sensibilidade: 0,00731 $\mu\text{A} / \mu\text{mol L}^{-1}$ ($R^2=0,99192$)

..... 72

Figura 22 - Voltamogramas cíclicos de 2,6 μL da amostra de captopril real (CAPOTRINEO) com concentrações crescentes da solução de captopril padrão no sensor Au@Cu-BTC/GCE em solução tampão fosfato (pH 3): 0,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (marrom), 1,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (rosa), 2,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (verde), 3,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (azul), 4,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (vermelho), 5,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (preto). ($R^2= 0,99675$). Tempo de deposição 240 segundos, concentração de Au@Cu-BTC 0,246 mg mL^{-1} , velocidade de varredura 0,05 V s^{-1} . Na figura inserida, a corrente de pico anódico em função da adição padrão de captopril mostra, na extrapolação da reta, a concentração total do tiol (1,04 $\mu\text{mol L}^{-1}$)77

Figura 23 - Voltamograma cíclico de GCE em solução tampão fosfato 0,1 mol L^{-1} (pH 7,0) na presença de 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de Hy-HCl. Tempo de deposição 30 segundos e velocidade de varredura 0,01 V s^{-1} 80

Figura 24 - Voltamogramas cíclicos de Au@Cu-BTC/GCE em solução tampão fosfato 0,1 mol L^{-1} (pH 7,0) em ausência (linha rosa) e presença de Hy-HCl: 50 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (linha azul), 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (linha verde), 150 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (linha vermelha). Tempo de deposição 30 segundos, concentração de Au@Cu-BTC 0,246 mg mL^{-1} , velocidade de varredura 0,01 V s^{-1} 81

Figura 25 - Correntes de pico (A) catódica (- 0,08 V): $R^2=0,9756$ e (B) anódica (+ 0,06 V): $R^2=0,9708$ em função da concentração de Hy-HCl (0 – 150 $\mu\text{mol L}^{-1}$) em solução tampão fosfato 0,1 mol L^{-1} (pH 7,0)82

Figura 26 - Voltamogramas cíclicos de 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de Hy-HCl em GCE com solução tampão fosfato 0,1 mol L^{-1} com diferentes pHs: 2 (preto), 3

	(vermelho), 4 (azul), 6 (rosa) e 7 (verde). Velocidade de varredura 0,01 Vs ⁻¹	83
Figura 27 -	Voltamogramas cíclicos de 100 μmolL ⁻¹ de Hy-HCl em Au@CuBTC/GCE com solução tampão fosfato 0,1 molL ⁻¹ em diferentes pHs: 2 (preto), 3 (vermelho), 4 (azul), 6 (rosa) e 7 (verde). Velocidade de varredura 0,01 Vs ⁻¹	84
Figura 28 -	Voltamogramas cíclicos de Au@CuBTC/GCE em ausência (azul) e presença de 100 μmol L ⁻¹ de Hy-HCl (vermelho) em diferentes pHs: 2 (A), 3 (B), 4 (C), 6 (D) e 7 (E). Velocidade de varredura 0,01 Vs ⁻¹	85
Figura 29 -	Voltamogramas de onda quadrada de 100 μmol L ⁻¹ de Hy-HCl na solução tampão fosfato pH 7 em GCE (vermelho) e em Au@Cu-BTC/GCE (azul). Condições experimentais: tempo de deposição 30 segundos, concentração Au@Cu-BTC 0,246 mg mL ⁻¹ , frequência 5 Hz.	87
Figura 30 -	Voltamogramas cíclicos de Au@Cu-BTC/GCE em solução tampão fosfato 0,1 mmol L ⁻¹ (pH 7) em ausência (linha vermelha) e presença de H ₂ O ₂ em concentrações crescentes: 1,0 mmol L ⁻¹ (verde), 1,5 mmol L ⁻¹ (marrom), 3,0 mmol L ⁻¹ (azul) e 5,0 mmol L ⁻¹ (rosa). Tempo de deposição 5 segundos, concentração de Au@Cu-BTC 0,246 mg mL ⁻¹ , velocidade de varredura 0,05 V s ⁻¹ . A solução tampão foi desoxigenada com gás nitrogênio por 3 minutos antes das medidas voltamétricas	89
Figura 31 -	Correntes de pico catódica (A) – 0,20 V (R ² =0,9592) e (B) – 0,15 V (R ² =0,9532) em função da concentração de H ₂ O ₂ (0 a 5,0 mmol L ⁻¹) em solução tampão fosfato 0,1 molL ⁻¹ (pH 7,0)	90

- Figura 32 - Voltamogramas cíclicos de solução tampão fosfato (pH 7) no GCE em ausência (azul) e presença de $1,5 \text{ mmol L}^{-1}$ de H_2O_2 (vermelho). Antes da medida voltamétrica a solução foi purgada por 4 minutos com gás nitrogênio. Velocidade de varredura $0,1 \text{ V/s}$ 91
- Figura 33 - Voltamogramas cíclicos de solução tampão fosfato (pH 7) no sensor eletroquímico Au@Cu-BTC/GCE em ausência (vermelho) e presença de $1,5 \text{ mmol L}^{-1}$ de H_2O_2 (azul). Antes da medida voltamétrica a solução foi purgada por 4 minutos com gás nitrogênio. Velocidade de varredura $0,1 \text{ V/s}$. Concentração de Au@Cu-BTC $0,246 \text{ mg mL}^{-1}$ 92
- Figura 34 - Voltamogramas cíclicos de solução tampão fosfato (pH 7) no sensor eletroquímico Au@Cu-BTC/GCE em ausência (azul) e presença de H_2O_2 em diferentes concentrações: $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ (vermelho), $2,0 \text{ mmol L}^{-1}$ (amarelo), $8,0 \text{ mmol L}^{-1}$ (verde). Antes da medida voltamétrica a solução foi purgada por 4 minutos com gás nitrogênio. Velocidade de varredura $0,05 \text{ V/s}$. Concentração de Au@Cu-BTC $0,246 \text{ mg mL}^{-1}$...93
- Figura 35 - Voltamogramas cíclicos de Au@Cu-BTC/GCE em solução tampão $\text{NH}_4\text{Cl-HCl}$ (pH 1,55) na presença (vermelha) e ausência de NaNO_2 ($1,0 \text{ mmol L}^{-1}$) (linha preta). Linha azul: NaNO_2 $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ em GCE. Tempo de deposição 5 segundos, concentração de Au@Cu-BTC $0,246 \text{ mg mL}^{-1}$, velocidade de varredura $0,05 \text{ V s}^{-1}$. A solução tampão foi desoxigenada com gás nitrogênio por 3 minutos antes das medidas voltamétricas94
- Figura 36 - Voltamogramas cíclicos de Au@Cu-BTC/GCE em solução tampão $\text{NH}_4\text{Cl-HCl}$ (pH 1,55) na presença de concentrações crescentes de NaNO_2 : $0,5 \text{ mmol L}^{-1}$ (azul), $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ (vermelha), $1,5 \text{ mmol L}^{-1}$

(preta) e $2,0 \text{ mmol L}^{-1}$ (verde). Tempo de deposição 5 segundos, concentração de Au@Cu-BTC $0,246 \text{ mg mL}^{-1}$, velocidade de varredura $0,05 \text{ V s}^{-1}$. A solução tampão foi desoxigenada com gás nitrogênio por 3 minutos antes das medidas voltamétricas95

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Comparação do desempenho de diferentes eletrodos, com e sem modificação, na detecção de captopril	73
Tabela 2 -	Determinação de captopril em amostra farmacêutica (25 mg) pelo método de adição de padrão	76

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Au@Cu-BTC	REDE METALORGÂNICA DE COBRE (COBRE-BENZENO 1,3,5-TRICARBOXILATO) DOPADA COM NANOPARTÍCULAS DE OURO
AUNPS	NANOPARTÍCULAS DE OURO
BF	BENZOILFERROCENO
BFCNPE	ELETRODO DE PASTA DE CARBONO MODIFICADO COM NANOTUBOS DE CARBONO E BENZOILFERROCENO
CA	CRONOAMPEROMETRIA
CNT	NANOTUBO DE CARBONO
CPE	ELETRODO DE PASTA DE CARBONO
CTC	CICLOTRICATECILENO
CTV	CICLOTRIVERATRILENO
CU-BTC	REDE METALORGÂNICA COBRE-BENZENO-1,3,5 TRICARBOXILATO
CU ₃ (BTC) ₂	REDE METALORGÂNICA COBRE-BENZENO-1,3,5 TRICARBOXILATO
CUHCF	HEXACIANO FERRATO DE COBRE
CUO	ÓXIDO DE COBRE
CUONPS	NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDO DE COBRE
CV	VOLTAMETRIA CÍCLICA
DMF	DIMETILFORMAMIDA
DPV	VOLTAMETRIA DE PULSO DIFERENCIAL
ECA	ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA
ECL	QUIMIOLUMINESCÊNCIA ELETROGERADA
EQM	ELETRODO QUIMICAMENTE MODIFICADO
FDADO-IPC	POLIAMIDA À BASE DE FERROCENO
GC-MS	CROMATOGRAFIA GASOSA ACOPLADA À ESPECTROMETRIA DE MASSA
GCE	ELETRODO DE CARBONO VÍTREO
GPE	ELETRODO DE PASTA DE GRAFITE
GR	MULTICAMADA DE GRAFENO

GSPE	ELETRODO IMPRESSO DE GRAFITE
HKUST-1	REDE METALORGÂNICA COBRE-BENZENO-1,3,5-TRICARBOXILATO
HPLC	CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA
HY-HCL	CLORIDRATO DE HIDRALAZINA
IRMOF-1	$[Zn_4O(BDC)_3] \cdot (DMF)_8(C_6H_5Cl)$
IUPAC	UNIÃO INTERNACIONAL DE QUÍMICA PURA E APLICADA
ITO	ELETRODO DE ÓXIDO DE ÍNDIO E ESTANHO
LD	LIMITE DE DETECÇÃO
MEV	MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA
MOFS	REDES METALORGÂNICAS
MOF-5	$[Zn_4O(BDC)_3] \cdot (DMF)_8(C_6H_5Cl)$
MOF199	REDE METALORGÂNICA COBRE-BENZENO-1,3,5-TRICARBOXILATO
MWCNTS	NANOTUBOS DE CARBONO COM PAREDES MÚLTIPLAS
PBS	TAMPÃO FOSFATO SALINO
PVP	POLIVINILPIRROLIDINA
SBU	UNIDADES SECUNDÁRIAS DE CONSTRUÇÃO
SCE	ELETRODO DE CALOMELANO SATURADO
SWV	VOLTAMETRIA DE ONDA QUADRADA
UIO-66	$[Zr_6O_4(OH)_4]$ COM ÁCIDO 1,4-BENZODICARBOXÍLICO
ZIF-4	$Zn(IM)_2$, EM QUE IM É IMIDAZOLATO

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
2	REVISÃO DA LITERATURA	21
2.1	ELETRODOS QUIMICAMENTE MODIFICADOS	21
2.2	REDES METALORGÂNICAS (MOFs)	23
2.3	SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE Au@CuBTC	30
2.4	ANALITO PRINCIPAL	35
2.4.1	Captopril	35
2.5	OUTROS ANALITOS EXPLORADOS	43
2.5.1	Cloridrato de hidralazina	43
2.5.2	Peróxido de hidrogênio	47
2.5.3	Nitrito	49
2.6	MÉTODO ELETROANALÍTICO PARA DETECÇÃO	51
2.6.1	Voltametria Cíclica	51
3	OBJETIVOS	56
3.1	OBJETIVOS GERAIS	56
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	56
4	PARTE EXPERIMENTAL	57
4.1	REAGENTES	57
4.2	INSTRUMENTAÇÃO	57

4.3	PREPARO DAS SOLUÇÕES	58
4.4	PREPARO DO SENSOR ELETROQUÍMICO Au@CuBTC/GCE	59
4.5	MEDIDAS VOLTAMÉTRICAS	59
4.6	APLICAÇÃO ANALÍTICA	60
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	61
5.1	CAPTOPRIL	61
5.1.1	Oxidação eletroquímica do captopril em Au@Cu-BTC/GCE	61
5.1.2	Estudo do pH	64
5.1.3	Estudo da concentração da MOF	66
5.1.4	Mecanismo de oxidação do captopril no Au@Cu-BTC/GCE	69
5.1.5	Determinação de captopril em Au@Cu-BTC/GCE	71
5.1.6	Aplicação analítica	76
5.2	ESTUDOS COM OS DEMAIS ANALITOS DESSA PESQUISA	77
5.2.1	Teste de Au@Cu-BTC/GCE para detectar o fármaco cloridrato de hidralazina	79
5.2.2	Teste do eletrodo modificado com Au@Cu-BTC para detectar peróxido de hidrogênio	88
5.2.3	Teste do eletrodo modificado com Au@Cu-BTC para detectar nitrito.....	94
6	CONCLUSÃO	97
	REFERÊNCIAS	98

1 INTRODUÇÃO

Em consonância com as recomendações da União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC), Flor (2017, p.22) define redes metalorgânicas, MOFs, (do inglês *metal-organic frameworks*) como “compostos cristalinos construídos a partir de íons metálicos ou clusters (grupamento de átomos metálicos) interconectados por espaçadores orgânicos contendo espaços vazios (poros)”. Desde os anos 2000, essa classe de materiais tem sido utilizada em diversos campos de pesquisa como: catálise, *drug delivery*, armazenamento e/ou separação de gases, magnetismo, sensores, entre outras. A possibilidade de uso das MOFs em diferentes áreas do conhecimento é atribuída as suas características e propriedades únicas, incluindo alta porosidade, cristalinidade (RAMOS; TANASE; ROTHENBERG, 2014) e cavidades com capacidade de inclusão de moléculas hóspedes (NASCIMENTO, 2017).

Em se tratando da aplicação das MOFs no desenvolvimento de sensores, ainda se encontra uma limitação referente à baixa condutividade elétrica e baixa estabilidade desse material em soluções aquosas (FANG; ZONG; MAO, 2018). Uma alternativa para aplicação das redes metalorgânicas como sensores é combiná-las com outros materiais que apresentam alta condutividade elétrica (WANG *et. al* 2014).

Pesquisas mostraram a combinação de MOFs com diferentes materiais para modificações de eletrodos com fins analíticos com obtenção de bons resultados: cobre-benzeno-1,3,5-tricarboxilato (Cu-BTC) e nanotubos de carbono de parede única (SWCNTs) (ZHOU *et al.* 2015), Cu-BTC e copolímero de acrilamida e acrilato de sódio (VASCONCELOS *et al.* 2017), Cu-BTC e grafeno (YANG; ZHAO; ZENG, 2015), (u-BTC e nanopartículas de Au-SH-SiO₂ (HOSSEINI *et al.* 2013).

Partindo desse pressuposto, o nosso grupo de pesquisa utilizou com sucesso a rede metalorgânica de cobre dopada com nanopartículas de ouro (Au@Cu-BTC) para modificação de eletrodo de carbono vítreo (GCE, do inglês “*glassy carbono electrode*”) e detecção eletroquímica de glutatona (FERRAZ *et al.* 2020). Visando expandir o emprego desse novo eletrodo modificado (Au@Cu-BTC/GCE), o presente trabalho investigou a sua aplicação na detecção de captopril e realizou estudos preliminares para a detecção de cloridrato de hidralazina, peróxido de hidrogênio e nitrito.

A seguir é apresentada uma revisão de literatura que serviu como aporte teórico para a discussão dos resultados obtidos neste trabalho. Na parte experimental, descrevem-se detalhadamente os procedimentos experimentais utilizados no desenvolvimento da pesquisa. Seguindo para os resultados, tem-se o estudo completo da aplicação do eletrodo modificado, Au@Cu-BTC/GCE, na detecção de captopril e, têm-se, os resultados que demonstraram a possibilidade de se ampliar a investigação do eletrodo na detecção dos analitos cloridrato de hidralazina, peróxido de hidrogênio e nitrito. Por fim, nas considerações finais apresentam-se de forma sucinta os principais resultados e possíveis aplicações práticas do método desenvolvido neste trabalho.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ELETRODOS QUIMICAMENTE MODIFICADOS

O termo eletrodo quimicamente modificado (EQM) surgiu em 1975 por Murray e colaboradores (1995) ao descrever a modificação química de eletrodos de óxido de estanho via organosilanos. EQMs são eletrodos com espécies quimicamente ativas imobilizadas em sua superfície. O objetivo da modificação é melhorar a seletividade e sensibilidade na detecção de substâncias, além de minimizar o consumo de reagentes (SOUZA, 1997).

A escolha do modificador deve ser baseada no tipo de eletrodo (carbono vítreo, ouro, platina, entre outros) e no método de imobilização que será utilizado. Segundo Kubota e colaboradores (2002) há quatro tipos de métodos para modificação de eletrodos, são eles: adsorção, ligação covalente, filmes poliméricos e materiais compósitos.

Adsorção: consiste na imersão do eletrodo a uma solução contendo o modificador (KUBOTA et al. 2002) ou na disposição dessa solução diretamente na superfície do eletrodo, com o auxílio de uma micropipeta, seguida da evaporação do solvente (SOUZA, 1997).

Uma aplicação desse método foi realizada por Yang e colaboradores (2015). Os autores modificaram um eletrodo de carbono vítreo com nanocompósitos de grafeno e rede metalorgânica de cobre, em diferentes proporções, para detectar peróxido de hidrogênio e ácido ascórbico. Os nanocompósitos foram diluídos em dimetilformamida (DMF) e a modificação do eletrodo foi realizada pela imersão do eletrodo nessa solução, seguido da secagem em temperatura ambiente.

Ligação covalente: nesse método o agente modificador “é ligado covalentemente ao substrato do eletrodo” (KUBOTA et al. 2002, p.1013). Eletrodos de carbono são amplamente utilizados para essa finalidade devido à presença de grupos funcionais oxigenados (ácidos carboxílicos, quinonas, álcoois, etc) em sua superfície que reagem com aminas, organosilanos e outros.

Murray e colaboradores (1975) reportaram a modificação de eletrodos de óxido de estanho via ligação covalente. A reação ocorreu entre os grupos hidroxila (presentes na superfície do eletrodo) e reagentes organosilanos.

Filmes poliméricos: refere-se ao recobrimento da superfície do eletrodo com filmes poliméricos, que podem ser condutores, de troca-iônica, não condutores e de membranas compostas (KUBOTA et al. 2002).

Uma aplicação desse método é reportada por Martin e colaboradores (2012), que desenvolveram um sensor eletroquímico para determinação de oxigênio dissolvido através de um eletrodo modificado com filme polimérico de níquel-saleno, sendo saleno: N,N-etileno-bis(salicilidenoiminato). A modificação ocorreu via eletropolimerização do complexo níquel-saleno num eletrodo de platina em perclorato de acetonitrila / tetrabutilamônio por voltametria cíclica. O comportamento voltamétrico do eletrodo foi investigado em solução de KCl ($0,5 \text{ mol L}^{-1}$) em ausência e presença de oxigênio molecular, em que se observou o aumento da corrente de pico catódica na presença de oxigênio. Esse resultado mostrou que o filme de níquel-saleno na superfície do eletrodo promove a redução de oxigênio.

Materiais compósitos: nesse método o agente modificador é misturado ao substrato do eletrodo (SOUZA, 1997). Eletrodos de pasta de carbono são muito utilizados nessa técnica, pois consiste em misturar carbono em pó, aglutinante e o agente modificador, resultando na modificação interna do material eletródico. Lee &

Compton (2015) modificaram um eletrodo de pasta de carbono para detectar captopril. O agente modificador, ciclotriveratrileno (CTV), foi primeiramente dissolvido em clorofórmio. Em seguida, uma quantidade apropriada da solução contendo o agente modificador foi misturada manualmente com grafite em pó. Após evaporação do solvente, uma quantidade do pó contendo CTV foi misturada com óleo mineral resultando, assim, na pasta de carbono que foi empacotada na cavidade do eletrodo de trabalho.

A literatura aponta o uso de diversas substâncias utilizadas como modificadores de eletrodos, entre elas têm-se óxido de cobre (ZARGAR *et al.* 2015; SOOMRO *et al.* 2017), grafeno (GHOLIVAND *et al.* 2013), nanotubos de carbono (KARIMI-MALEH *et al.* 2014; BEITOLLAHI *et al.* 2014), redes metalorgânicas de cobre dopadas com outros materiais; Au@Cu-BTC (VASCONCELOS *et al.* 2017); Au-SH-SiO₂@Cu-MOF (YANG *et al.* 2015); Au@Cu-BTC (FERRAZ *et al.* 2020), entre outras.

Tendo em vista o desenvolvimento de um método sensível, rápido e simples, o presente trabalho se propôs a modificar um eletrodo de carbono vítreo, via método de adsorção, com a rede metalorgânica de cobre dopada com nanopartículas de ouro (Au@Cu-BTC), visando alcançar resultados satisfatórios na detecção de captopril e explorar a possibilidade de detectar outros analitos como; cloridrato de hidralazina, peróxido de hidrogênio e nitrito.

2.2 REDES METALORGÂNICAS (MOFs)

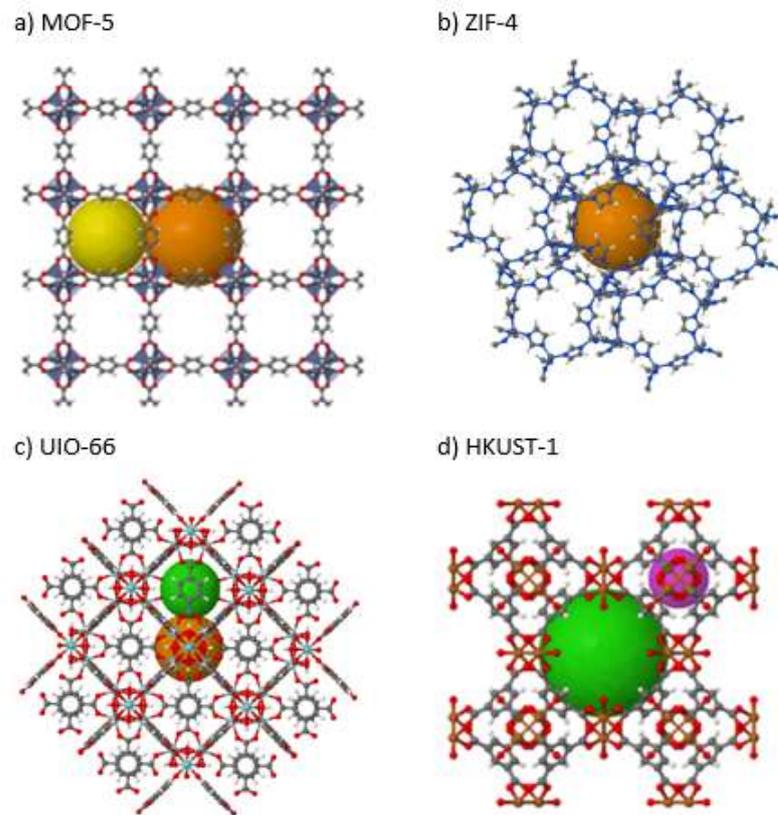
As redes metalorgânicas (MOFs), são polímeros de coordenação que possuem alta porosidade, forte interação entre metal-ligante orgânico, cristalinidade (RAMOS; TANASE; ROTHENBERG, 2014) e cavidades com capacidade de inclusão de

moléculas hóspedes (NASCIMENTO, 2017). O termo MOF surgiu pela primeira vez em 1995, através de uma síntese realizada pelo grupo de pesquisa do Omar Yaghi, da Universidade do Estado do Arizona, EUA (YAGHI, 1995). Em 1999, o mesmo grupo de pesquisa conseguiu sintetizar uma MOF denominada de MOF-5 ou IRMOF-1 [$\text{Zn}_4\text{O}(\text{BDC})_3$], que foi a base de muitas outras MOFs, e passou a ser produzida comercialmente em larga escala (STEED; ATWOOD, 2009).

O processo de síntese das MOFs envolve a adição de uma solução contendo o ligante orgânico a uma solução contendo o metal ou *cluster* que resulta em um processo de auto arranjo (*self-assembly*) entre o átomo metálico e o componente orgânico (RAMOS; TANASE; ROTHEMBERG, 2014). A estrutura final da MOF está relacionada com a posição dos grupos de coordenação do ligante orgânico, pois define onde o metal irá se coordenar e como a rede irá crescer (RAMOS; TANASE; ROTHEMBERG, 2014). A rede tridimensional será definida pelas celas unitárias que se repetem, através da união entre as unidades secundárias de construção (*secondary building units*, SBUs), resultando nas características de cristalinidade e porosidade da MOF (RAMOS; TANASE; ROTHEMBERG, 2014). A estabilidade das MOFs está relacionada com vários fatores: ligantes orgânicos, íons metálicos, geometria de coordenação metal-ligante, hidrofobicidade da superfície porosa, ambientes externos (soluções aquosas, ácidas, básicas) entre outros (ZHOU et al. 2018).

A Figura 1 apresenta a estrutura de alguns tipos de MOFs; a) MOF-5 [$\text{Zn}_4\text{O}(\text{BDC})_3$], b) ZIF-4 [$\text{Zn}(\text{Im})_2$], c) UIO-66 [$\text{Zr}_6\text{O}_4(\text{OH})_4$] e d) HKUST-1 (Cu-BTC).

Figura 1- Representação estrutural das MOFs a) MOF-5, b) ZIF-4, c) UIO-66, d) HKUST-1 (Cu-BTC).



Fonte: <https://www.chemtube3d.com/> (2021).

A MOF-5 ($Zn_4O(BDC)_3$) é uma rede metalorgânica, formada por clusters de Zn_4O com o ácido 1,4-benzenodicarboxílico (BDC) numa estrutura cúbica tridimensional, que tem sido utilizada para armazenamento de hidrogênio (YAGHI, 2003). A ZIF-4 [$Zn(Im)_2$], é uma rede metalorgânica constituída de íons zinco II conectados por ligantes de imidazolatos ($Im, C_3H_3N_2^-$) (ZHOU, 2018). A UIO-66 é uma rede metalorgânica feita por clusters de $[Zr_6O_4(OH)_4]$ com BDC (WINARTA, 2020) e a HKUST-1 (Cu-BTC) é uma rede metalorgânica de íons cobre coordenados a quatro oxigênios do ácido trimésico (benzeno- 1,3, 5-tricarboxilato, H_3BTC).

As MOFs possuem aplicações promissoras em diversas áreas do conhecimento, dentre elas: adsorção (ROSI et al. 2003), catálise (HUANG et al. 2016), separação de gases (LI et al. 2009), *drug delivery* (WU; YANG, 2017), sensores (CHIDAMBARAM; STYLIANOU, 2018), entre outras.

Essa classe de materiais tem sido estudada para atuar como sensores de diversas substâncias. Contudo, há uma limitação do uso de MOFs como sensores eletroquímicos, pois de acordo com Fang *et al.* (2018), alguns desses materiais ainda apresentam baixa condutividade elétrica e possuem baixa afinidade com a superfície do eletrodo.

Uma alternativa para aplicação desses materiais como sensores é combiná-los com outros materiais que apresentam alta condutividade elétrica (WANG *et al.* 2014). Um exemplo é o estudo realizado por Hosseini e colaboradores (2013), em que foi possível detectar L-cisteína em uma faixa de concentração de 0,02 a 300 μmolL^{-1} utilizando um eletrodo modificado com Au-SH-SiO₂@Cu-MOF (onde, Cu-MOF é a Cu-BTC), em que o uso das nanopartículas incorporadas a MOF facilitou a detecção eletroquímica do analito. Outro estudo realizado por Zhang e colaboradores (2013) comunica a eficiência de um compósito de MOF de cobre incorporada com carbono macroporoso (MPC, *do inglês microporous carbon*), Cu-MOF-MPC (onde Cu-MOF é Cu-BTC) na oxidação de NADH e redução de H₂O₂ em solução neutra. Já Wang e colaboradores (2013) conseguiram detectar chumbo através de um eletrodo de pasta de carbono modificado com a MOF-5. Kumar e seu grupo de pesquisa (2012) reduziram dióxido de carbono usando rede metalorgânica de cobre, Cu-BTC, como eletrocatalisador.

Num estudo realizado por Vasconcelos *et al.* (2017) foi possível detectar captopril utilizando um eletrodo de carbono vítreo modificado com rede metalorgânica

de cobre, Cu-BTC. A MOF foi imobilizada na superfície do eletrodo através de um copolímero de acrilamida e acrilato de sódio, e, esse composto foi responsável por melhorar as propriedades eletrônicas da MOF. A faixa linear de detecção foi obtida para concentrações muito baixas de captopril ($0,5 \mu\text{molL}^{-1}$ a $7,0 \mu\text{molL}^{-1}$) indicando o potencial do método para aplicações práticas.

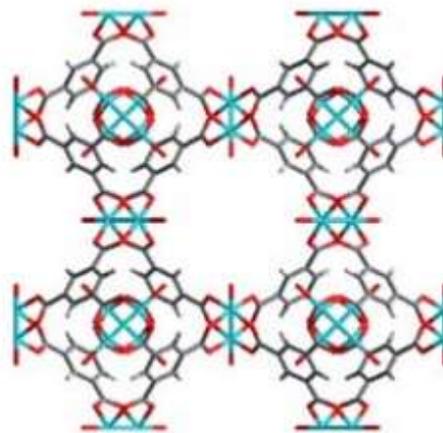
No estudo realizado por Ferraz e colaboradores (2020) foi possível detectar glutathiona em amostras de suplemento alimentar utilizando um sensor baseado na imobilização de um nanocompósito de ouro rede metalorgânica de cobre (Au@Cu-BTC) num eletrodo de carbono vítreo. Para melhorar a atividade eletrocatalítica e condutividade do sensor, os autores realizaram a síntese de Cu-BTC em presença de nanopartículas de ouro, que foram incorporadas nos poros da MOF (Cu-BTC). Estudos de caracterização do material foram realizados pelas técnicas de Espectroscopia de Raio x, Microscopia Eletrônica de Varredura, Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier e análises Termogravimétrica e Térmica Diferencial. O comportamento da glutathiona no sensor proposto foi realizada por Voltametria de Onda Quadrada. Os autores conseguiram detectar o sinal analítico da glutathiona através da formação do complexo da glutathiona com Cobre (II) e obtiveram limite de detecção de $0,30 \mu\text{molL}^{-1}$, numa faixa de $1,0-10 \mu\text{molL}^{-1}$, com boa sensibilidade ($0,89 \pm 0,02 \mu\text{molL}^{-1}$), repetibilidade (2,14%) e taxa de recuperação de 98,2% que foram considerados ótimos.

Tendo em vista as características das redes metalorgânicas já descritas acima, a motivação do presente trabalho constituiu-se em detectar captopril e demais analitos propostos no item 2.5 (cloridrato de hidralazina, nitrito e peróxido de hidrogênio), utilizando um eletrodo de carbono vítreo modificado com a MOF, Cu-BTC sintetizada em presença de nanopartículas de ouro (Au@Cu-BTC/GCE), cuja excelente

propriedade condutora foi demonstrada anteriormente pelo nosso grupo na análise do teor de glutatona em suplemento alimentar com resultado satisfatório, conforme mostrado no parágrafo anterior (FERRAZ *et al.* 2020).

Além disso, a escolha desse material deve-se, também, ao fato de que a rede metalorgânica de cobre (Figura 2), Cobre-benzeno-1,3,5-tricarboxilato [$\text{Cu}_3(\text{BTC})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$], também conhecida como MOF-199 ou HKUST-1, e nesta tese denominada Cu-BTC, possui íons metálicos cobre (II) em sua estrutura química, que formam estruturas cúbicas (*paddle-wheel*), em que cada íon metálico é coordenado a quatro oxigênios (BORDIGA *et al.*, 2007; FLOR, 2017). Cu-BTC possui poros com tamanhos e formas diferentes (poros quadrados com 9,0 Å de diâmetro e poros tetraédricos com 5,0 Å de diâmetro, que são conectados por janelas triangulares de 3,5 Å), além disso Cu-BTC tem sítios metálicos de cobre insaturados que podem ser ocupados por água ou outras moléculas polares (DAVYDOVSKAY *et al.*, 2014).

Figura 2 - Estrutura da rede metalorgânica HKUST-1 (Cu-BTC). C, cinza; H, cinza claro; O, vermelho; Cu, ciano.



Fonte: O'Neil, Zhang e Bradshaw (2010).

A interação Cu-BTC/captopril pode ser explicada de acordo com a teoria de Pearson, em que alguns ligantes têm tendência em reagir com alguns metais específicos (SHIRVER, 2008). Ácidos moles tendem a ligar-se a bases moles, enquanto que ácidos duros tendem a reagir com bases duras. Em se tratando de ácidos e bases intermediários, ambos podem ligar-se a seus opostos duros ou moles (SHIRVER, 2008).

O captopril que possui o grupo (-SH) em sua estrutura química é considerado uma base mole e, portanto, pode ligar-se ao Cu^+ que é um ácido mole, mas também tem tendência a reagir com o Cu^{2+} que é um ácido intermediário.

Para os outros analitos explorados (cloridrato de hidralazina, peróxido de hidrogênio e nitrito), outras justificativas podem ser consideradas.

O cloridrato de hidralazina possui nitrogênios em sua estrutura química que podem vir a interagir com o ácido intermediário Cu^{2+} . Em se tratando do peróxido de hidrogênio, há um trabalho na literatura que mostra a resposta desse analito em um eletrodo de carbono vítreo modificado com Cu-BTC e grafeno (YANG; ZHAO; ZENG, 2015). O nitrito está incluído na tabela como base intermediária. Dessa forma, ele pode interagir com as duas formas do cobre, Cu^{2+} (ácido intermediário) e Cu^+ (ácido mole).

O material utilizado no presente trabalho foi sintetizado e caracterizado pelo grupo de pesquisa de Eletroanalítica do Laboratório de Eletroanalítica do Departamento de Química Fundamental da UFPE em parceria com o Laboratório de Terras Raras do mesmo departamento, cujos resultados foram publicados por Ferraz e colaboradores (2020). O processo de síntese e caracterização de Au@Cu-BTC, que será apresentado abaixo, foram retirados do *paper* “*Gold-cooper metal-organic framework nanocomposite as a glassy carbono electrode modifier for the voltammetric*

detection of glutathione in commercial dietary supplements” com permissão dos autores.

2.3 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE Au@CuBTC

A síntese do nanocompósito, descrita a seguir, foi realizada no Laboratório de Terras Raras da UFPE.

As nanopartículas de ouro foram sintetizadas de acordo com o protocolo descrito por TURKEVICH *et al.* (1953). Um volume de 150 mL de uma solução de HAuCl₄ 0,01% foi aquecido sob agitação e, após atingir a ebulição foram adicionados 5,0 mL de uma solução de citrato de sódio 0,5%, mantendo a agitação por 10 minutos, resultando numa suspensão de nanopartículas de ouro de coloração vermelha. Em seguida o aquecimento foi interrompido e a suspensão foi deixada em repouso até atingir a temperatura ambiente. Após essa etapa, foram adicionados, gota a gota e sob agitação, 13 mL de uma solução de PVP, polivinilpirrolidina 0,45 mmol L⁻¹. A mistura foi mantida à temperatura ambiente por 24h e posteriormente lavada com água destilada e deionizada (três ciclos). Após cada ciclo de lavagem, as nanopartículas de ouro (AuNPs) foram separadas da solução de lavagem com auxílio de uma centrífuga (14 rpm por 30 minutos). Por fim, as nanopartículas puras foram dispersas em DMF.

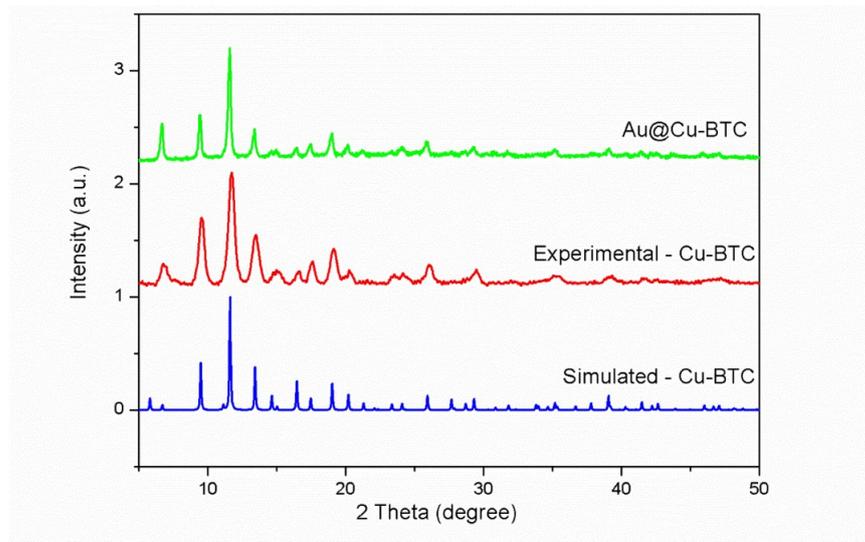
A síntese do nanocompósito Au@Cu-BTC (procedimento detalhado a seguir) foi realizada baseando-se no protocolo descrito por Li *et al.* (2017) para a obtenção da Cu-BTC, adicionando-se durante o processo as AuNPs.

Uma massa de 0,8 g de ácido trimérico, H₃BTC, foi dissolvida em 30 mL das AuNPs dispersas em DMF. Então, diluiu-se 0,3 g de acetato de cobre II, Cu(OAc)₂ e 4,0 g de ácido benzoico C₆H₅COOH em 30 mL de álcool butílico normal. A solução do

sal metálico permaneceu em agitação e em temperatura ambiente enquanto foi adicionado lentamente, e gota a gota, os 30 mL da solução de H₃BTC. Após a completa adição do ácido trimérico foi observada uma suspensão azul e a solução permaneceu em agitação por 30 minutos. Após isso, a MOF foi recuperada por centrifugação (6000 rpm por 10 minutos), o solvente foi removido e o material foi lavado três vezes com etanol.

Os resultados da caracterização do nanocompósito Au@Cu-BTC aqui apresentados foram extraídos do artigo publicado recentemente pelo nosso grupo de pesquisa (FERRAZ et al. 2020). Apesar desses resultados terem sido publicados em artigo científico, é de suma importância que sejam aqui comentados para uma melhor compreensão do papel das nanopartículas de ouro no aumento da condutividade elétrica da MOF Cu-BTC e o seu consequente uso no desenvolvimento do sensor aqui apresentado. Na Figura 3 são apresentados os difratogramas de Raios-X de pó das amostras obtidas.

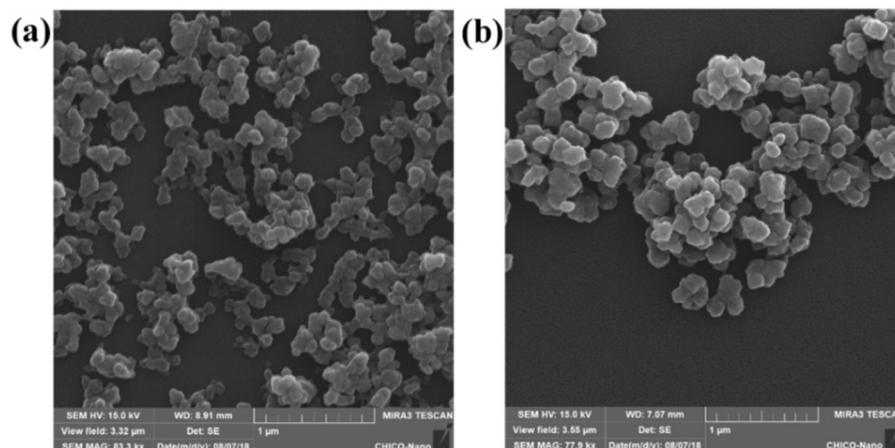
Figura 3 - Padrão de difração de Raios-X em pó das amostras Au@Cu-BTC, Cu-BTC (experimental) e Cu-BTC (simulação).



Fonte: FERRAZ *et al.* (2020) (Com permissão).

Observa-se que a presença das AuNPs na MOF não interferiu no padrão de Raio-X da mesma. Isso indica a preservação da estrutura da MOF mesmo após o encapsulamento das AuNPs. O pico correspondente ao ouro não foi observado no difratograma, provavelmente, devido à baixa concentração ou ao tamanho reduzido das mesmas. A Microscopia eletrônica de varredura (MEV) foi realizada com as amostras de Cu-BTC e Au@Cu-BTC. As imagens do MEV (Figura 4) mostram pequenas partículas com diâmetro médio de 118 ± 23 nm e 154 ± 21 nm, respectivamente. Observa-se na imagem correspondente a MEV da Au@Cu-BTC a superfície lisa dos cristais que indicam o encapsulamento das AuNPs, favorecendo a combinação estável dos dois componentes.

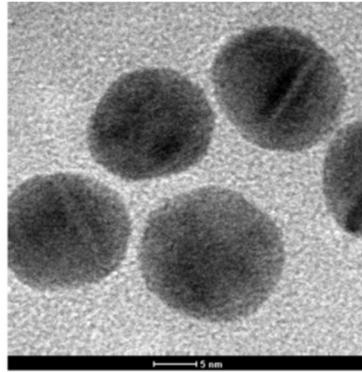
Figura 4 - Imagens da microscopia eletrônica de varredura de (a) Cu-BTC e (b) Au@Cu-BTC.



Fonte: FERRAZ *et al.* (2020) (Com permissão).

Através da imagem da microscopia eletrônica de transmissão para as AuNPs (Figura 5), estabilizadas com PVP, é possível observar a formação de nanopartículas esféricas com diâmetro de aproximadamente 20 nm.

Figura 5 - Imagem da microscopia eletrônica de transmissão das nanopartículas de ouro.

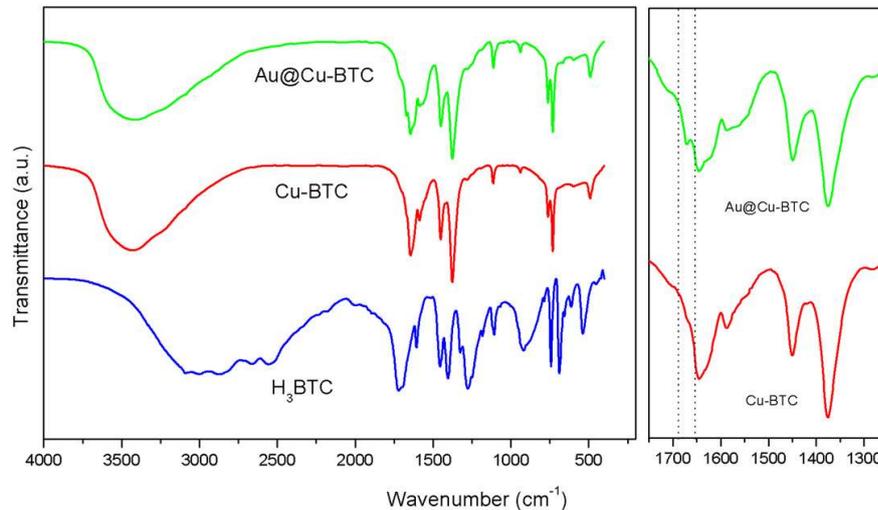


Fonte: FERRAZ *et al.* (2020) (Com permissão).

Análises de espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) foram realizadas para as amostras Cu-BTC e Au@Cu-BTC (Figura 6). As bandas em aproximadamente 1648 e 1380 cm^{-1} são atribuídas aos estiramentos assimétricos e simétricos, respectivamente, relacionadas aos grupos carboxilatos (COO^-). Os estiramentos em torno de 763 cm^{-1} correspondem à ligação Cu-O. Já a banda larga em torno de 3440 cm^{-1} , é característico de ligações O-H de moléculas de água. A não observação de estiramento com energias tipicamente na região de absorção do ligante livre reforça a hipótese de pureza levantada através da análise de difração de Raios-X, para os materiais obtidos.

O espectro de FTIR do nanocompósito comprova a integridade da sua estrutura. No entanto, ele exibe uma pequena banda a aproximadamente 1673 cm^{-1} , que pode ser atribuído ao estiramento $\nu(\text{C}=\text{O})$ relacionado ao PVP incorporado. Isso mostra que o polímero protege as AuNPs da aglomeração, mas também exibe afinidade pelos íons Cu^{2+} e direciona a formação de cristais Cu-BTC nas soluções de síntese devido à fracas interações com os grupos $\text{C}=\text{O}$, bem como com os átomos de N dos anéis pirrolidona do PVP (LU *et al.* 2012).

Figura 6 - Esquerda: Espectros de FTIR de H₃BTC, Cu-BTC e Au@Cu-BTC. Direita: Espectros de FTIR das respectivas amostras numa faixa de 1350 a 1750 cm⁻¹. A linha tracejada indica a região de (C=O) alongamento de vibração do PVP.



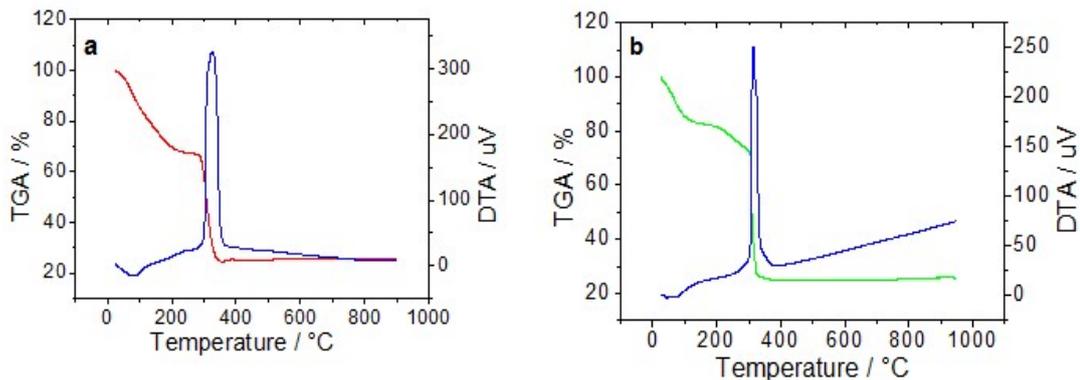
Fonte: FERRAZ *et al.* (2020) (Com permissão).

Por fim, foram realizadas análises termogravimétricas das amostras Cu-BTC e Au@Cu-BTC. São mostrados na Figura 7, os perfis de perda de massa dos materiais Cu-BTC e Au@Cu-BTC em função da temperatura. Os termogramas destes materiais apresentaram eventos distintos de perdas de massa. Em ambas amostras, o primeiro evento entre 25 e 100°C, corresponde a perdas de moléculas de água da superfície e poros da MOF. O segundo evento ocorre entre 100 e 300°C, e corresponde a perdas de moléculas de água dos poros da MOF e coordenadas aos íons Cu²⁺. Os demais eventos, observados entre 300 e 900°C, são atribuídos ao colapso das MOFs e decomposição do ligante orgânico, com posterior formação de material carbonáceo.

A medida de TGA do nanocompósito Au@Cu-BTC exibe um perfil de perda de massa diferente ao da MOF pura. Notou-se que na faixa de 220° a 300° C, a perda de massa pode ser também devido ao PVP incorporado. O perfil de análise térmica diferencial (DTA) da amostra de Au@Cu-BTC mostra que nessa faixa de temperatura,

há um sutil efeito exotérmico, comprovando que pode ser correspondente à termooxidação do polímero estabilizante das AuNPs.

Figura 7 - Análise termogravimétrica (TGA) e análise térmica diferencial (DTA) de (a) Cu-BTC e (b) Au@Cu-BTC.



Fonte: FERRAZ *et al.* (2020) (Com permissão).

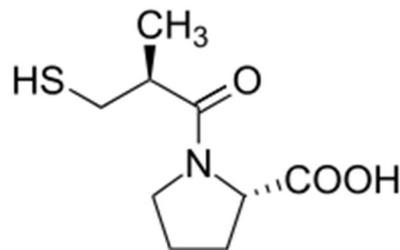
2.4 ANALITO PRINCIPAL

2.4.1 Captopril

Captopril, 1-[(2S)-3-mercapto-2-metilpropionil]-L-prolina, com fórmula molecular $C_9H_{15}NO_3S$ e massa molar $217,29 \text{ g mol}^{-1}$, apresenta-se como pó cristalino branco com ponto de fusão $105 - 108 \text{ }^\circ\text{C}$, sendo solúvel em água, metanol e cloreto de metileno (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). No Brasil, é encontrado comercialmente com os nomes: Aorten, Capoten, Capril, Captomed, Capton, Captolab, entre outros. Mundialmente conhecido, o fármaco é indicado no controle da hipertensão arterial, tratamento de insuficiência cardíaca, nefropatia diabética e infarto do miocárdio (CAPOTEN, 2015). Sua origem ocorreu na década de 1960 quando o brasileiro Sérgio Henrique Ferreira e seus colaboradores isolaram um princípio ativo

(fator potenciador da bradicinina) do veneno da serpente *Bothrops jararaca* capaz de manter a pressão baixa, porém foi o laboratório Bristol-Myers Squibb quem patenteou o uso da substância no medicamento captopril (SMITH; VANE, 2003), gerando grandes lucros à indústria farmacêutica.

Figura 8 - Estrutura do captopril

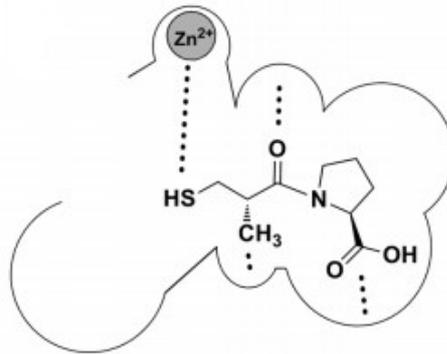


Fonte: A autora (2022).

Captopril com biodisponibilidade de cerca de 75%, é administrado por via oral no tratamento da hipertensão arterial, com dose inicial recomendada de um comprimido de 50 mg uma vez ao dia ou dois de 25 mg duas vezes ao dia (CAPOTRINEO, 2016).

Esse medicamento pertence à classe dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) e foi o primeiro dessa classe a ser comercialmente industrializado (RANG et al. 2003). O grupo tiol (-SH) do captopril (Figura 8) interage com o sítio ativo da ECA (Figura 9) atuando como agente inibidor dessa enzima (TAVARES *et al.* 2015). Seu efeito na hipertensão está relacionado, possivelmente, com a supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona (CAPOTEN, 2015).

Figura 9 - Interação do captopril com o sítio ativo da ECA.



Fonte: Tavares *et al.* (2015).

Entre as técnicas citadas na literatura para detectar captopril tem-se quimioluminescência (CHEN *et al.* 2012), fluorescência (SHI *et al.* 2018; HORMOZINEZHAD *et al.* 2013), eletroquímica (SILVA; AREIAS, 2019; AREIAS *et al.* 2016, LEE; COMPTON, 2015), espectroscopia (LONG *et al.* 2015), cromatografia (SHIMADA *et al.* 1982) entre outras. Um dos primeiros métodos citados na literatura para detecção de captopril refere-se à cromatografia. Entre os trabalhos mais antigos, encontra-se um artigo publicado em 1982 onde os autores conseguiram detectar captopril em amostras de sangue humano utilizando cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) com um detector eletroquímico numa coluna de fase reversa obtendo limite de detecção igual a 10 ng mL^{-1} (SHIMADA *et al.* 1982). Um trabalho publicado em 1987 utilizou cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa (GC-MS) para detecção de captopril em fluídos biológicos obtendo limite de detecção igual a 100 pg mL^{-1} (ITO *et al.* 1987). Sun e colaboradores (2013) utilizaram quimioluminescência eletrogerada (ECL) associada à separação por HPLC para determinar captopril em soro humano obtendo limite de detecção igual a $2,0 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$.

Através de quimioluminescência, Chen e colaboradores (2012) utilizaram nanopartículas de ouro, sintetizadas na presença de fluorosurfactante não iônico, para determinar captopril obtendo uma faixa linear em escala nanomolar (23 a 920 nmol L⁻¹) e limite de detecção igual a 4,6 nmol L⁻¹. Os resultados obtidos foram satisfatórios indicando aplicabilidade em preparação farmacêutica e amostras de urina humana.

Shi e colaboradores (2018) prepararam um tipo de polímero reticulado hidrofílico de hidroxipropil β-ciclodextrina (HP-CDP) que foi utilizado como sonda fluorescente de retorno para determinação seletiva de captopril. O limite de detecção encontrado foi de 1,8 x 10⁻⁷ mol L⁻¹. Segundo os autores, o método pode ser aplicado com sucesso em amostras de urina humana e tem potencial para aplicação no desenvolvimento de sensores. Já Hormozi-Nezhad *et al.* (2013) desenvolveram um método de detecção de captopril através de transferência de energia de ressonância por fluorescência entre nanopartículas de ouro (AuNPs) e isotiocianato de fluoresceína (FITC), em que FITC atua como doador e AuNPs atua como receptor. O baixo limite de detecção (2,6 μg L⁻¹) obtido através do método proposto indica sua possível aplicação em plasma humana.

Os trabalhos publicados com ênfase em técnicas eletroquímicas utilizam vários tipos de eletrodo, com e sem modificação, para detectar o captopril. Recentemente, um trabalho publicado por Silva e Areias (2019) mostra a detecção de captopril, por voltametria cíclica, utilizando um eletrodo de pasta de carbono com rutina em solução. A rutina, um bioflavonoide encontrado abundantemente na flora do Brasil, principalmente na espécie *Dimorphandra mollis*, possui o grupo o-quinona em sua estrutura química. Através do efeito catalítico promovido pela interação do captopril com a rutina, os autores conseguiram obter limite de detecção de 89,4 μmol L⁻¹ numa

faixa de concentração que variou entre 0,2 e 1,0 mmol L⁻¹. Os resultados obtidos foram satisfatórios para controle industrial do fármaco.

Em um trabalho publicado por Areias e colaboradores (2016) foi possível detectar captopril utilizando eletrodo impresso de grafite (oriundos de várias amostras comerciais). A detecção foi baseada em resíduos de prata presente nos eletrodos impressos, que são resultado do processo de fabricação desses eletrodos. A formação de um complexo, entre a prata e o grupo tiol do captopril, foi observada no potencial de oxidação da prata (+ 0,4 V vs. MSE). Os estudos foram realizados com voltametria cíclica na faixa linear 0,031 - 1,0 mmol L⁻¹, obtendo limite de detecção igual a 4,27 µmol L⁻¹.

Mais um trabalho reportado para detecção de captopril usando eletrodo de carbono vítreo sem modificação foi realizado por Areias *et al.* (2016). No estudo, os autores conseguiram detectar captopril utilizando uma solução de cobre (II) que interage com o captopril formando um complexo observado no potencial de oxidação + 0,24 V vs. Ag/AgCl. A faixa linear de trabalho foi de 1,0 a 10 µmol L⁻¹ e o limite de detecção obtido foi 0,1 µmol L⁻¹, indicando aplicabilidade industrial do método desenvolvido nesse trabalho.

Ensafi e Arabzadeh (2012) inovaram ao utilizar clorpromazina como mediador em eletrodo de carbono vítreo para detecção de captopril. Clorpromazina, 3-(2-cloro-10H-fenotiazin-10-il) -N, N-dimetil-propan-1-amina, apresenta um par de pico redox em potencial + 0,60 V (pico anódico) e + 0,50 V (pico catódico) vs. SCE. Na presença de captopril, foi observado que o pico anódico da clormoprazina aumenta, enquanto que o pico catódico desaparece, indicando um efeito catalítico. A região linear estudada foi de 8,0 a 1000 µmol L⁻¹ e o limite de detecção obtido foi 4,8 µmol L⁻¹. Os autores destacam o potencial do método proposto para aplicações sensoriais.

Armijo et al. (2010) explorou o uso de eletrodo de óxido de estanho dopado com flúor para detecção de captopril. Destaca-se o fato de que o sinal do captopril apareceu em potencial menos positivo (0,375 V vs. Ag/AgCl) em comparação com outros trabalhos citados pelos autores. O estudo foi realizado com voltametria cíclica numa faixa linear que variou entre 0,2 e 1,1 mmol L⁻¹ e o limite de detecção encontrado foi de 0,084 mmol L⁻¹.

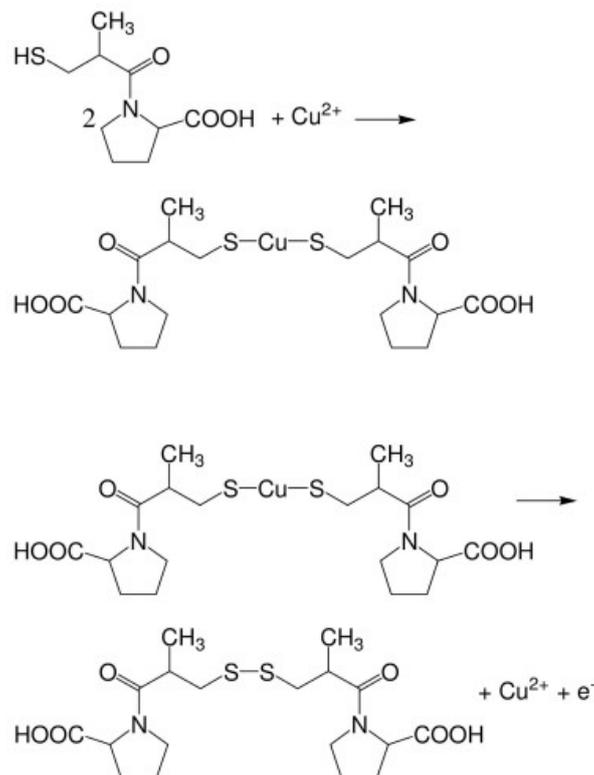
Em se tratando de eletrodos modificados para detecção de captopril, a literatura apresenta uma grande variedade de substâncias com essa finalidade, entre elas: óxido de cobre (SOOMRO *et al.* 2017), nanotubos de carbono (CHERMINI *et al.* 2016), redes metalorgânicas (VASCONCELOS et al. 2017), nanopartículas de óxido de ferro (REZAEI; DAMIRI, 2008), nanopartículas de óxido de zinco (SEIFIE-MAKRAN et al. 2014), entre vários outros.

Em um estudo realizado por Lee & Compton (2015), um eletrodo de pasta de carbono foi, inicialmente, modificado com ciclotriveratrileno (CTV) seguido da conversão eletroquímica para a forma ciclotricatequileno (CTC). O eletrodo foi preparado pela mistura de 2,0 gramas de pó de grafite com 3,0 mL de uma solução 1,0 mmol L⁻¹ de CTV em clorofórmio. Após evaporação do solvente, a pasta de CTV-grafite foi preparada pela mistura manual de 70 µL de óleo mineral com 200 mg do pó CTV-grafite. A pasta obtida foi empacotada dentro da cavidade de um eletrodo de trabalho com diâmetro 4 mm e profundidade 1mm. O eletrodo consistia em um tubo de Teflon com fio de cobre para contato elétrico. Um novo eletrodo era preparado para cada experimento. A modificação eletroquímica do precursor CTV para a forma CTC foi realizada por voltametria cíclica (2 ciclos) numa janela de potencial + 0,05 V a + 1,20 V (vs. SCE) com velocidade de varredura 0,1 V s⁻¹ em solução tampão Britton-Robinson (pH 1,0). A detecção eletroquímica do captopril ocorreu via oxidação

eletrocatalítica em diferentes pHs (1,0; 4,0 e 7,0) e o limite de detecção obtido foi 1,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ para os pHs 1,0 e 4,0 e 3,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ para o pH 7. Os autores sugerem a aplicação do método para indústria farmacêutica e ensaios biológicos.

Um método para detecção de captopril foi proposto por Vasconcelos *et al.* (2017) usando um eletrodo de carbono vítreo modificado com rede metalorgânica de cobre (Cu-BTC). Para melhorar a condutividade da MOF os autores prepararam uma suspensão de 0,5 mg mL^{-1} de MOF em 5,0 mg mL^{-1} de um copolímero de acrilato acrilamida de sódio. A suspensão foi sonicada por 20 minutos. Em seguida, 6,0 μL dessa suspensão foram gotejadas, cuidadosamente, na superfície do eletrodo. A secagem ocorreu a 100 °C por 3 minutos, para formar uma cobertura de um filme fino na superfície do eletrodo. As medidas eletroquímicas foram realizadas por voltametria de pulso diferencial. O sinal eletroquímico obtido é resultado da formação de um complexo do captopril com cobre (II) esquematizado abaixo na Figura 10:

Figura 10 - Etapas da complexação do cobre II com o captopril.



Fonte: Vasconcelos *et al.* (2017).

O limite de detecção obtido foi $0,2 \mu\text{mol L}^{-1}$ numa faixa de concentração entre $0,5$ e $7,0 \mu\text{mol L}^{-1}$. Os autores destacaram que a metodologia pode ser aplicada para controle industrial do fármaco.

Soomro e colaboradores (2017) utilizaram um eletrodo de óxido de índio e estanho (ITO) modificado com óxido de cobre para detecção de captopril. O crescimento das nanoestruturas de CuO ocorreu *in situ* via método hidrotermal. Quantidades apropriadas de $\text{CuCl}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ e ácido malônico foram diluídas em 100 mL de água deionizada. Os filmes de ITO foram imersos no recipiente anterior e adicionou-se solução de amônia (35%) para iniciar o processo de nucleação. Uma pequena parte dos filmes de ITO foi coberta com fita para proteger o contato elétrico do eletrodo. Então o container foi selado com folha de alumínio e colocado em um forno elétrico pré-aquecido a 80°C por 9h para tratamento hidrotermal. Após isso, os filmes foram separados da mistura e lavados com água deionizada e etanol para remoção de impurezas. A curva de calibração foi feita pelo método de voltametria de pulso diferencial numa faixa de concentração $0,01$ a $3,43 \mu\text{mol L}^{-1}$ e o limite de detecção encontrado foi de $0,002 \mu\text{mol L}^{-1}$. O método foi aplicado em amostra comercial de captopril e urina humana com bons resultados.

Beitollahi *et al.* (2014) fabricaram um eletrodo de pasta de carbono modificado com nanotubos de carbono e benzoilferroceno para detectar captopril. O eletrodo foi preparado da seguinte forma: quantidades apropriadas de pó de grafite, nanotubos de carbono e benzoilferroceno foram misturadas. Em seguida, adicionou-se óleo mineral até formar uma pasta homogênea que foi empacotada dentro de um tubo de vidro, onde foi inserido um fio de cobre para fornecer o contato elétrico. A superfície do eletrodo era facilmente renovada empurrando-se excesso de pasta para fora do tubo seguido do polimento em papel de pesagem. A curva analítica foi construída por

voltametria de onda quadrada na faixa de concentração 0,1 – 350 $\mu\text{mol L}^{-1}$. O limite de detecção calculado foi de 0,03 $\mu\text{mol L}^{-1}$. A metodologia foi aplicada em amostra comercial e urina humana com boa taxa de recuperação.

Foram vistos uma série de métodos eletroquímicos para detecção de captopril que apresentaram excelentes resultados como baixo limite de detecção, boa sensibilidade e aplicação em amostras reais. Todo o aporte teórico citado nesse capítulo servirá como material de discussão e comparação com os resultados obtidos na presente pesquisa.

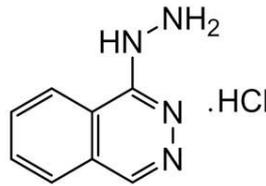
2.5 OUTROS ANALITOS EXPLORADOS

2.5.1 Cloridrato de hidralazina

Cloridrato de hidralazina é um fármaco, que combate a hipertensão, pertencente à classe dos vasodilatadores, que possui ação relaxante direta sobre a musculatura lisa dos vasos de resistência, principalmente as arteríolas, resultando na diminuição da pressão arterial e no aumento da frequência cardíaca, do volume de ejeção e do débito cardíaco (APRESOLINA, 2015).

Cloridrato de 1-hidrazinilftalazina (Figura 11), $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4\cdot\text{HCl}$, 196,64 g mol^{-1} , apresenta-se na forma de um pó cristalino, branco, inodoro, solúvel em água, possui ponto de fusão igual a 275 °C, com decomposição (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Figura 11 - Estrutura química do cloridrato de 1-hidrazinilftalazina.



Fonte: A autora (2022).

O fármaco é indicado para tratamento de hipertensão arterial e pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva e, durante a gravidez, em casos de tratamento da hipertensão intraparto grave associada à pré-eclâmpsia ou eclâmpsia. A dosagem diária varia de acordo com a indicação médica, sendo a ingestão máxima de 200 mg. Possui rápida absorção no organismo, atingindo o máximo com cerca de 1 a 2 h após sua ingestão, liga-se a proteínas plasmáticas (87%), é metabolizado no fígado e excretado pelos rins. Entre os efeitos colaterais, essa droga pode causar diarreia, náusea, dor de cabeça, dor no peito, palpitações, hipotensão, hepatotoxicidade, entre outros (HYDRALAZINE HYDROCHLORIDE, 2017).

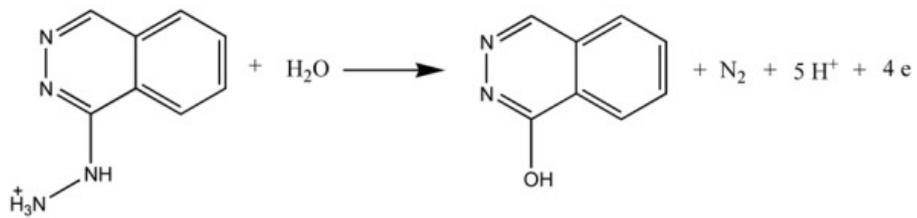
Sabe-se que a utilização de medicamentos durante a gravidez é amplamente restrita, pois muitos dos princípios ativos que constituem os fármacos (principalmente das categorias de risco D e X) podem provocar má formação fetal ou aborto, reduzir o suprimento de nutrientes e oxigênio ao feto e até mesmo induzir ao parto prematuro (GUNATILAKE, 2018). A pré-eclâmpsia é uma doença específica da gravidez que está associada à elevada pressão arterial, podendo evoluir para eclâmpsia e, assim, pôr em risco a vida da mãe e do feto. Um dos medicamentos indicados no tratamento dessa doença em gestantes é o cloridrato de hidralazina (SIQUEIRA *et al.* 2011), que de acordo com a Classificação de Risco dos Medicamentos para Uso na Gravidez

pela FDA (*Food and Drug Administration*) pertence à categoria de risco C, ou seja, não há estudos controlados em mulheres, sendo indicado somente se o benefício justificar o potencial teratogênico (RIBEIRO *et al.* 2013).

Diante do que foi exposto, nota-se a necessidade de se desenvolver métodos de detecção do cloridrato de hidralazina que possam vir a atuar como sensores, controlando o nível dessa substância em pacientes, bem como se percebe a importância do controle de qualidade desse medicamento em indústrias farmacêuticas. Algumas técnicas encontradas na literatura para detecção do cloridrato de hidralazina incluem espectrofotometria (ADEGOKE; NWOKE, 2008), fluorimetria (NAIK *et al.* 1976), quimioluminescência (XIONG *et al.* 2006), cromatografia (DEGEN, 1979; MAÑES *et al.* 1990) e eletroquímica (CHEEMALAPATI; PALANISAMY; CHEN, 2012). Uma abordagem mais detalhada sobre trabalhos com ênfase em técnicas eletroquímicas para detecção de cloridrato de hidralazina (Hy-HCl) será descrita nos próximos parágrafos, tendo em vista que a presente pesquisa foi desenvolvida nesse âmbito.

Khodadadian e colaboradores (2017) utilizaram um eletrodo de carbono vítreo modificado com nanotubos de carbono com paredes múltiplas (MWCNTs do inglês *multiwalled carbon nanotubes*) para detecção de Hy-HCl. O eletrodo modificado foi preparado pelo método *drop casting* utilizando 10 μL de uma dispersão de MWCNT/etanol diretamente na superfície do eletrodo seguido da secagem em forno a 50 °C. Após a formação do filme, o eletrodo foi lavado duas vezes antes de iniciar as medidas eletroquímicas. A curva analítica foi obtida por voltametria de pulso diferencial com limite de detecção de 2,7 nmolL^{-1} numa faixa linear de concentração que variou entre 10 e 220 nmolL^{-1} . Os autores propuseram o seguinte mecanismo de eletro-oxidação para Hy-HCl:

Figura 12 - Mecanismo de eletro-oxidação de Hy-HCl no eletrodo.



Fonte: Khodadadian *et al.* (2017).

O método foi aplicado em amostra farmacêutica com percentual de recuperação na faixa de 98,5 a 102,0% demonstrando bom desempenho do eletrodo na detecção da referida substância em formulações farmacêuticas.

Cheemalapati e colaboradores (2012) reportaram a determinação eletroquímica de Hy-HCl em um eletrodo impresso de carbono pré-anodizado. A pré-anodização foi realizada eletroquimicamente por voltametria cíclica, mantendo-se o potencial fixo de 2,0 V por 120 segundos, em solução tampão fosfato (0,05 mol L⁻¹) pH 7 contendo cloreto de potássio, KCl. A determinação de Hy-HCl foi feita por voltametria de varredura linear numa faixa de concentração de 0,1 a 29,57 μmolL⁻¹ e com limite de detecção 0,02 μmolL⁻¹. O eletrodo forneceu boa resposta em amostra farmacêutica do analito e apresentou boa reprodutibilidade, repetibilidade, sensibilidade e estabilidade.

Um eletrodo de carbono vítreo modificado com tirosina foi usado para determinar cloridrato de hidralazina, isoniazida, cloridrato de etambutol e pirazinamida pela técnica de voltametria de pulso diferencial (CHEEMALAPATI *et al.* 2014). O eletrodo foi modificado por polimerização eletroquímica da tirosina na superfície do eletrodo nas seguintes condições experimentais: foi realizada voltametria cíclica em

solução tampão PBS pH 7 contendo 1 mmol L⁻¹ de DL-tirosina, janela de potencial de - 0,8 a + 1,8 V em velocidade de varredura 100 mVs⁻¹ por 16 ciclos. Após isso, o eletrodo foi removido da solução e deixado secar a temperatura ambiente por alguns minutos. Foi possível detectar os quatro analitos simultaneamente e seletivamente no eletrodo modificado com tirosina. Os limites de detecção para cloridrato de hidralazina, isoniazida, cloridrato de etambutol e pirazinamida foram 5,66, 6,93, 9,61 e 5,13 µmolL⁻¹ respectivamente. O eletrodo foi aplicado em amostras farmacêuticas e biológicas (sangue e urina) com bons percentuais de recuperação. Além disso, o eletrodo modificado exibiu boa sensibilidade, estabilidade, reprodutibilidade e repetibilidade, sendo considerado, portanto, um método promissor para análises de rotina clínica e em amostras farmacêuticas.

Os trabalhos acima expostos mostraram a excelente resposta dos eletrodos modificados para a detecção do fármaco cloridrato de hidralazina e serão úteis para uma abordagem comparativa com os resultados da presente pesquisa.

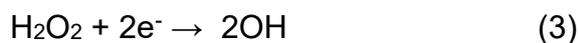
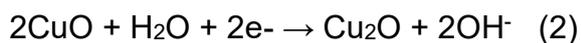
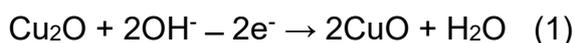
2.5.2 Peróxido de hidrogênio

Peróxido de hidrogênio (H₂O₂) é um líquido incolor e poderoso oxidante utilizado como antisséptico no clareamento dental, fungicida e bactericida de sementes na agricultura, branqueamento de materiais orgânicos, tratamento de efluentes, clareamento de cabelos, entre várias outras aplicações (PERÓXIDO DE HIDROGÊNIO, 2020). Em solução aquosa, o peróxido de hidrogênio é conhecido como água oxigenada, sendo encontrado nas farmácias com indicação de uso para assepsia de ferimentos, pois acaba matando 60% das bactérias que poderiam ocasionar uma inflamação local. No organismo, o peróxido de hidrogênio é o produto

final de algumas reações enzimáticas biológicas (KUMAR *et al.* 2018), sendo que a produção desbalanceada pode levar ao estresse oxidativo, causando dano ao DNA e problemas a saúde (ZHANG *et al.* 2018).

Métodos de determinação do peróxido de hidrogênio são importantes tanto na área ambiental, quanto em sua utilização industrial para ter um monitoramento de sua concentração durante um processo de oxidação em linha (MATTOS *et al.* 2003). Na literatura encontram-se algumas técnicas utilizadas para detecção de peróxido de hidrogênio, são elas: fluorescência (XU *et al.* 2013; ZHANG *et al.* 2015), luminescência (VAN DE BITTNER; BERTOZZI; CHANG, 2013), espectroscópica (KHORAMI *et al.* 2014) e eletroquímica (ZHANG; WANG, 2013; WANG *et al.* 2013, MATHEW; SANDHYARANI, 2011; YANG; ZHAO; ZENG, 2015; LIANG *et al.* 2019). A maioria dos estudos encontrados usam técnicas eletroquímicas para detecção do peróxido de hidrogênio, porém esses métodos apresentam limites de detecção da ordem de 0,1 a 1 μmolL^{-1} (MATTOS *et al.* 2003).

Dentre os trabalhos que empregam técnicas eletroquímicas, cita-se a pesquisa desenvolvida por Liang e colaboradores (2019), que utilizaram um eletrodo de carbono vítreo modificado com um compósito contendo ouro e cobre, $\text{Cu}_2\text{O}/\text{AuCu}/\text{Cu}$, para detectar peróxido de hidrogênio. O mecanismo de reações catalíticas envolvidas no processo de detecção é apresentado, em etapas, abaixo:



Fonte: Liang e colaboradores (2019).

Os resultados indicaram um limite de detecção de $0,14 \mu\text{molL}^{-1}$ numa faixa de concentração que variou de $0,3$ a $9000 \mu\text{molL}^{-1}$. Os autores concluíram que o sensor proposto exibiu bom desempenho na detecção do analito, sendo promissor para futuras aplicações práticas.

Outro grupo de pesquisa utilizou um eletrodo de carbono vítreo modificado com um nanocomposito, constituído de grafeno e rede metalorgânica de cobre (Cu-MOF-GN), para detecção de peróxido de hidrogênio e ácido ascórbico (YANG; ZHAO; ZENG, 2015). Através da técnica amperométrica o sensor mostrou uma excelente atividade catalítica, com limite de detecção igual a $2,0 \mu\text{molL}^{-1}$ para detecção de H_2O_2 .

Partindo dessas observações, o presente trabalho propõe a utilização de um eletrodo de carbono vítreo modificado com Au@Cu-BTC para detecção eletroquímica de peróxido de hidrogênio.

2.5.3 Nitrito

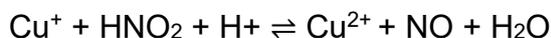
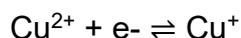
O íon nitrito é um composto químico que contém um nitrogênio ligado a dois átomos de oxigênio, NO_2^- . Sua forma neutra é um sal, a exemplo do nitrito de sódio (NaNO_2) que apresenta-se como pó cristalino branco a levemente amarelado, solúvel em água, higroscópico, lentamente oxidado pelo oxigênio do ar a nitrato de sódio (NaNO_3), forte agente redutor, sendo amplamente utilizado como corante (na indústria têxtil), branqueador (na indústria de papel) (NITRITO DE SÓDIO, 2017), e como conservante alimentar, principalmente em carnes processadas, pois prolonga a vida útil desses alimentos e inibe o crescimento de micro-organismos que são prejudiciais a saúde (SCHULZE, 2014). Porém, em condições ácidas, como o interior do estômago, o nitrito pode formar nitrosaminas, que podem estar associadas a efeito

cancerígeno (BBC NEWS, 2019). O valor máximo de nitrito estabelecido pela ANVISA (2019) para produtos cárneos é 0,015g/100g.

O nitrito é considerado um poluente devido sua toxicidade. De acordo com a Portaria Nº 2.914 (2011) do Ministério da Saúde, o valor máximo de nitrito permitido em água com fins de potabilidade é 1 mgL^{-1} , a ingestão superior a essa quantidade representa risco à saúde. Contudo, no interior do estado de Pernambuco ainda existem muitas famílias que dependem da água de poços cartesianos ou cisternas para consumo humano. O abastecimento desses reservatórios se dá pelo acúmulo da água captada pelas chuvas ou através de caminhões pipa fornecida, geralmente, por programas governamentais. O fator de risco associado às águas desses reservatórios está relacionado à contaminação pela falta de higiene e limpeza, tanto dos carros de abastecimentos, quanto do sistema de captação de água de chuvas. Além disso, na maioria dos casos as cisternas foram construídas sem respeitar a distância mínima (15 metros, de acordo com o Instituto Agrônomo de Pernambuco, IPA) das fossas, e, portanto, estão sujeitas a contaminação por micro-organismo e bactérias, além da presença de íons nitrito e nitrato acima dos valores permitidos para os padrões de potabilidade.

Vários métodos para detecção de nitrito são encontrados na literatura: luminescente (ZHOU; WANG, 2012), espectrofotométrico (LO *et al.* 2017), fluorescente (REN *et al.* 2018), sendo o método eletroquímico mais facilmente encontrado nas pesquisas (SUDARVIZHI *et al.* 2018; DENG *et al.* 2012; ZHANG *et al.* 2012; ZHANG *et al.* 2013; YANG *et al.* 2015). Segundo Zhao e colaboradores (2004), a técnica voltamétrica é a mais comumente utilizada na determinação desse analito. Partindo desse pressuposto, esses autores propuseram um método eletroquímico para detecção de nitrito baseado em um eletrodo de carbono vítreo

modificado com nanotubos de carbono na presença de íons cobre (Cu^{2+}), de acordo com o esquema reacional abaixo:



Fonte: Zhao *et al.* (2004)

Usando a técnica voltametria de pulso diferencial, os autores obtiveram limite de detecção igual a $0,5 \mu\text{molL}^{-1}$ e encontraram duas faixas lineares de trabalho 2,0 a $10 \mu\text{molL}^{-1}$ e de 20 a $1000 \mu\text{molL}^{-1}$. Os resultados obtidos foram considerados satisfatórios e promissores.

Nessa perspectiva, a presente pesquisa busca utilizar um eletrodo de carbono vítreo modificado com Au@Cu-BTC para detectar nitrito através de técnicas voltamétricas.

2.6 MÉTODO ELETROANALÍTICO PARA DETECÇÃO

2.6.1 Voltametria Cíclica

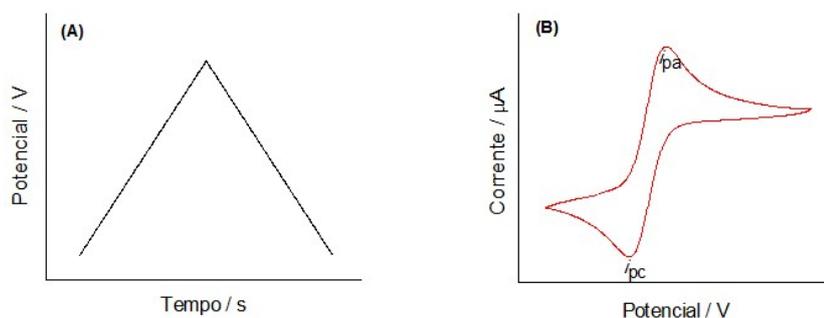
Voltametria consiste em um grupo de métodos eletroanalíticos que fornecem informações do analito através da medida de corrente em função de um potencial aplicado, sendo amplamente utilizada em estudos de “processos de oxidação e redução, de adsorção sobre superfícies e mecanismos de transferência de elétrons em superfícies de eletrodos modificados” (HOLLER; SKOOG; CROUCH, 2009, p. 730).

A espécie eletroativa (analito) sofre eletrólise em uma cela eletroquímica constituída por pelo menos dois eletrodos, sendo um o eletrodo de trabalho e outro um eletrodo de referência (ALEIXO, 2003).

O primeiro método voltamétrico utilizado foi a polarografia clássica, proposta em 1922 pelo professor Heyrovsky na Universidade de Praga na Checoslováquia, em que foi utilizado um microeletrodo gotejante de mercúrio, como eletrodo de trabalho, com a vantagem de ter sua superfície facilmente renovada a cada gota e estar isento de contaminação por materiais adsorvidos ou depositados, e um eletrodo de referência de calomelano saturado (SCE). 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).

A voltametria cíclica é uma técnica eletroquímica que mede a corrente enquanto uma varredura de potencial é aplicada, com velocidade constante, na direção anódica e catódica (Figura 13A), podendo ser realizados um ou mais ciclos sendo a curva obtida, corrente vs. potencial, denominada voltamograma (Figura 13B).

Figura 13 - (A) Sinal de excitação em voltametria cíclica e (B) Resposta voltamétrica representada no voltamograma cíclico.

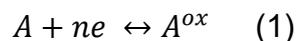


Fonte: Vasconcelos et al. (2017)

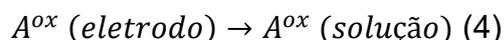
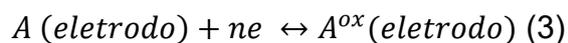
O sinal de excitação consiste no varrimento linear de potencial no sentido positivo desde um valor inicial até um potencial de retorno, onde a direção de varrimento é invertida até um valor final, podendo ser realizado mais de um ciclo (SILVA, 1998).

Em geral, o sistema eletroquímico é constituído por três eletrodos: eletrodo de trabalho, onde acontece à 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).

Na voltametria cíclica, a reação que ocorre no eletrodo é a transferência de carga heterogênea de uma espécie eletroativa A para o eletrodo (ou o inverso) sendo A oxidado (ou reduzido) conforme se observa na equação geral abaixo (SILVA, 1998):



Que engloba três processos individuais:



Esses processos ocorrem com velocidades finitas e as reações ocorrem em série. O fluxo global de elétrons que dá lugar a corrente voltamétrica pode ser limitado pela reação de transferência de carga heterogênea (equação 3) ou pelas reações de transferência de massa (equações 2 e/ou 4) (SILVA, 1998).

A equação de Butler-Volmer (6) descreve a reação de transferência heterogênea:

$$i = nFA C_A(0, t)k^0 \exp[-\alpha nF(E - E^0)/RT] - nFA C_{A^{ox}}(0, t)k^0 \exp[(1 - \alpha)nF(E - E^0)/RT] \quad (6)$$

Em que k^0 é a constante de velocidade heterogênea, α é o coeficiente de transferência, E^0 é o potencial padrão, A é a área do eletrodo, C é a concentração da espécie **A** ou da espécie **A^{ox}** à superfície do eletrodo ou ao longo do tempo, F é a constante de Faraday e n é o número de elétrons permutados. A diferença na concentração das espécies **A** e **A^{ox}** na superfície do eletrodo e na solução resultam num gradiente de concentração que dá lugar a difusão das espécies. A distribuição de concentração ao longo do tempo na camada de difusão em expansão pode ser dada pelas leis de Fick (SILVA, 1998):

$$i = nFAD \left(\frac{\delta C}{\delta x}\right) \quad (7)$$

$$\frac{\delta C}{\delta t} = D(\delta^2/\delta t^2) \quad (8)$$

Em que D é o coeficiente de difusão da espécie e x é a distância ao eletrodo. A primeira Lei de Fick (equação 7) indica que a corrente é proporcional ao gradiente de concentração em qualquer instante. Já a segunda Lei de Fick (equação 8) indica a distribuição da concentração ao longo do tempo. Assim, a corrente medida na superfície do eletrodo de trabalho tem as contribuições da transferência de carga heterogênea (equação 6) e do transporte de massa (equação 7) (SILVA, 1998). A velocidade de transferência de carga heterogênea definirá se um processo é reversível ou irreversível.

Um processo reversível acontece quando a velocidade de transferência de carga heterogênea é tão elevada que se estabelece um equilíbrio dinâmico na

superfície do eletrodo. Assim, a equação de Butler-Volmer reduz-se a equação de Nernst (9), pois as concentrações de superfície dependem apenas do potencial do eletrodo e não dos efeitos cinéticos heterogêneos (SILVA, 1998).

$$E = E^0 - (RT/nF)\ln (C_{Aox}/C_A) \quad (9)$$

Os sistemas eletroquímicos reversíveis controlados por difusão apresentam as seguintes características que podem ser obtidas através do voltamograma (TICIANELLI; GONZALEZ, 2013):

- A razão entre a corrente de pico anódica (i_{pa}) e catódica (i_{pc}) deve ser igual a 1.
- A diferença entre o potencial de pico anódico (E_{pa}) e catódico (E_{pc}) deve ser 0,059 V.
- Os potenciais E_{pa} e E_{pc} devem ser independentes da velocidade de varredura.
- A corrente de pico é descrita pela equação de Randles-Sevcik

(QUEIROZ *et al.* 2016) (10):

$$I_p = 2,99 \times 10^5 n(\alpha_c + n')^{1/2} A [C]_{\infty} D_0^{1/2} \nu^{1/2} \quad (10)$$

Em que: n é o número de elétrons, A é a área do eletrodo em cm^2 , D_0 é o coeficiente de difusão em $\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$, $[C]_{\infty}$ é a concentração em mol cm^{-3} , e ν é a velocidade de varredura em V s^{-1} .

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GERAIS

- Desenvolver um sensor eletroquímico utilizando Au@Cu-BTC/GCE para detecção e quantificação de captopril.
- Realizar um estudo exploratório da utilização do sensor eletroquímico, proposto nessa tese, frente outros analitos: cloridrato de hidralazina, peróxido de hidrogênio e nitrito.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Investigar o comportamento do analito por voltametria cíclica no sensor eletroquímico.
- Realizar um estudo da influência da velocidade de varredura do analito investigado.
- Verificar a influência do pH no comportamento do analito no sensor Au@Cu-BTC/GCE.
- Desenvolver um método eletroquímico para detecção e quantificação de captopril em amostra farmacêutica.

4 PARTE EXPERIMENTAL

4.1 REAGENTES

Todos os reagentes utilizados foram de grau analítico. Ácido fosfórico (H_3PO_4) foi obtido de Fmaia (Belo Horizonte, BR). Fosfato de potássio monobásico (KH_2PO_4) e dimetilformamida, $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}$, foram comprados da Dinâmica (São Paulo, BR). O captopril ($\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$) foi adquirido do Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco - LAFEPE (Recife, BR). Bicarbonato de sódio (NaHCO_3) foi obtido de Anidrol (São Paulo, BR). Hidróxido de sódio (NaOH) e peróxido de hidrogênio (H_2O_2) foram comprados a Nuclear (São Paulo, BR). Nitrito de sódio foi comprado de Quimesp Química (Guarulhos, BR). Ácido benzeno -1,3,5-tricarboxílico ($\text{C}_6\text{H}_3(\text{COOH})_3$; H_3BTC), polivinilpirrolidona [$(\text{C}_6\text{H}_9\text{NO})_n$; PVP] e citrato trissódico ($\text{C}_6\text{H}_9\text{Na}_3\text{O}_9$) foram adquiridos da Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, EUA). 1-butanol ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{OH}$) e acetato de cobre (II) ($\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$) foram obtidos da Vetec Química Fina (Duque de Caxias, RJ, Brasil), o ácido benzoico ($\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_2$) foi obtido da Dinâmica Química Contemporânea (Indaiatuba, SP, Brasil) e cloreto de ouro (III) trihidratado ($\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) foi obtido da Alfa Aesar (Thermo Fisher Scientific, Heysham, Reino Unido).

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 em um recipiente de polietileno descartável, cujo volume aproximado é 8,0 mL, contendo 3,0 mL de solução tampão, num arranjo de três eletrodos, utilizando-se um potenciostato/galvanostato AUTOLAB modelo PGSTAT 128N, marca Eco Chemie. O aparelho foi controlado por um computador através da Interface *Universal Serial Bus* (USB) e o programa NOVA versão 1.11.

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 ou eletrodo de referência de Ag/AgCl em KCl saturado adquirido da Ionode, Tennyson, Australia, tendo como eletrodo auxiliar um fio de platina e eletrodos de trabalho de carbono vítreo (GCE), diâmetro 3 mm, adquiridos da Ionode, Tennyson, Australia.

4.3 PREPARO DAS SOLUÇÕES

As soluções tampão fosfato com pH 2, 3, 4, 5, 6 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 ou hidróxido de sódio ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$). A solução tampão cloreto de amônio (pH 1,55) foi preparada a partir de cloreto de amônio ($0,05 \text{ mol L}^{-1}$), ajustando o pH com solução diluída de ácido clorídrico ($0,01 \text{ mol L}^{-1}$). A água utilizada no preparo das soluções foi destilada, deionizada e purificada pelo sistema Direct-Q® Milli-Q (Type 1) (resistividade $18,2 \text{ M}\Omega$).

As soluções de captopril, cloridrato de hidralazina e nitrito de sódio foram preparadas pela dissolução das massas correspondentes em água ultrapura. A

solução de peróxido de hidrogênio foi preparada pela diluição de H₂O₂ concentrado em um volume adequado de água ultrapura MilliQ.

4.4 PREPARO DO SENSOR ELETROQUÍMICO Au@CuBTC/GCE

A confecção do sensor eletroquímico foi realizada de acordo com o protocolo utilizado por Ferraz e Colaboradores (2020).

De início o eletrodo GCE foi mergulhado numa solução de limpeza NaOH (2,0 mol L⁻¹)/H₂O₂ na proporção 3:1 durante quatro minutos. Após isso o eletrodo foi polido em suspensão de alumina de 1,0 0,3 e 0,05 µm seguido do polimento num pano metalográfico adquiridos da Teclago, Vargem Grande Paulista, SP, Brazil, sem a presença de alumina e posteriormente lavado com água ultrapura. Em seguida foi realizada a ativação da superfície do eletrodo numa solução de NaHCO₃ 0,1 mol L⁻¹ por voltametria cíclica até obter voltamogramas estáveis (cerca de 8 ciclos). Uma suspensão estável de MOF (0,246 mg mL⁻¹) em 7,5% de etanol e 92,5 % de DMF foi obtida através de sonicação por 30 minutos. A modificação da superfície do eletrodo foi feita através do gotejamento de 2 µL da suspensão de Au@Cu-BTC, realizado em quatro frações, seguida da secagem na estufa (70 °C) após cada gota adicionada em sua superfície. Após essas etapas e ao atingir a temperatura ambiente o eletrodo estava pronto para realizar as medidas voltamétricas. Um novo eletrodo foi preparado para cada experimento.

4.5 MEDIDAS VOLTAMÉTRICAS

O sinal dos analitos em relação ao sensor eletroquímico foram observados por

voltametria cíclica. As medidas foram realizadas em 3,0 mL de tampão fosfato (0,1 mol L⁻¹) no sentido anódico.

4.6 APLICAÇÃO ANALÍTICA

A amostra comercial de captopril (CAPOTRINEO) foi preparada da seguinte maneira: três comprimidos foram pesados e posteriormente pulverizados. Pesou-se, a partir da massa pulverizada, o equivalente a massa de um comprimido (25 mg) e dissolveu-se em 25 mL de água ultrapura. Essa solução foi agitada por 20 minutos, seguida da filtração e diluição até completar o volume final 50 mL. Então, a amostra comercial foi analisada usando o método de adição de padrão.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

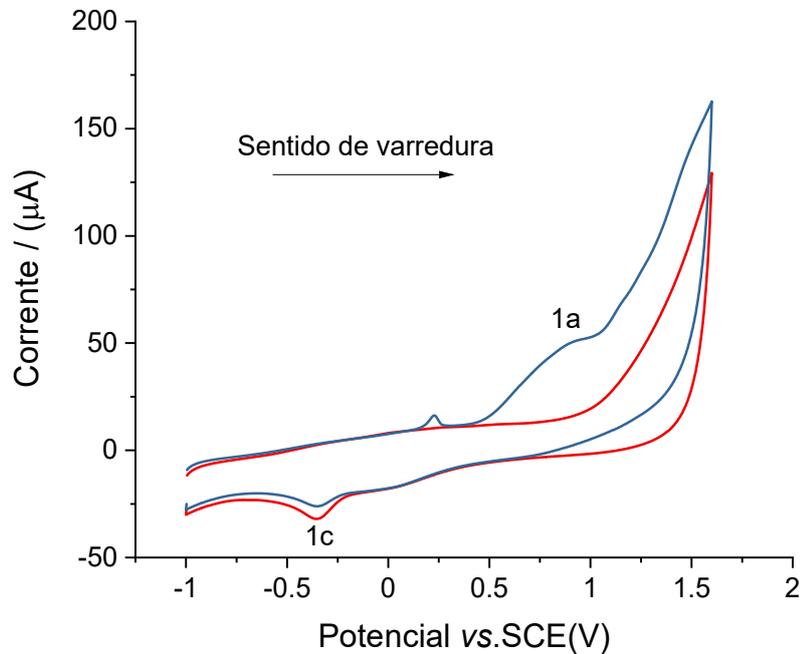
5.1 CAPTOPRIL

5.1.1 Oxidação eletroquímica do captopril em Au@Cu-BTC/GCE

Visando verificar a resposta eletroquímica do sensor Au@Cu-BTC/GCE em presença de captopril, foram realizados voltamogramas cíclicos em condições diversas.

Dessa maneira, voltamogramas cíclicos de $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ de captopril em $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ de tampão fosfato (pH 3) foram realizados numa velocidade de varredura de $0,1 \text{ V s}^{-1}$ na presença e ausência de captopril (Figura 14). Os voltamogramas realizados no eletrodo de carbono vítreo sem modificação e em presença de captopril (Fig.14, linha azul) mostram o pico de oxidação direta do captopril (1a) no potencial $+0,94 \text{ V vs. SCE}$ e o pico de redução do oxigênio dissolvido (1c) no potencial $-0,35 \text{ V vs. SCE}$.

Figura 14 - Voltamogramas cíclicos em solução tampão fosfato (pH 3) do eletrodo sem modificação (GCE) em ausência (vermelho) e presença (azul) de 1,0 mmol L⁻¹ de captopril. Velocidade de varredura 0,1 V s⁻¹.

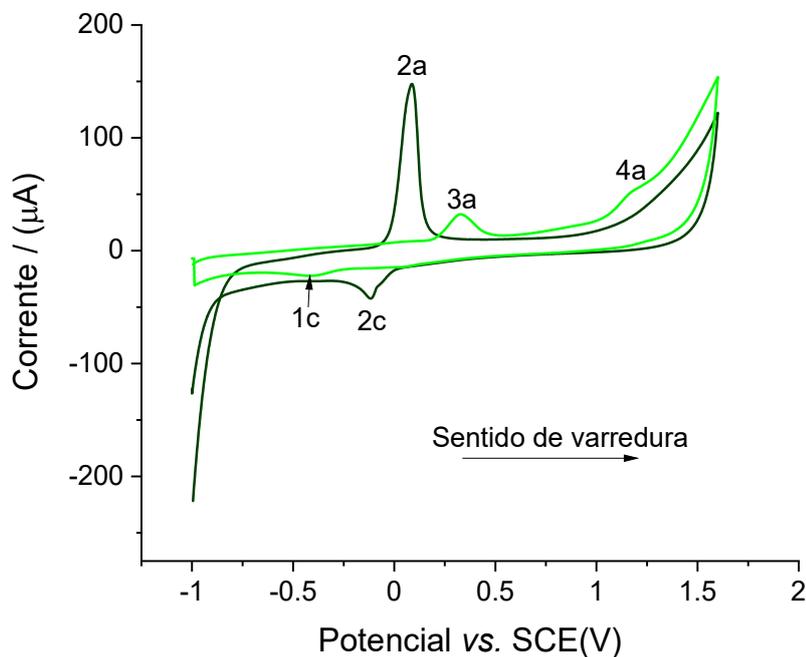


Fonte: A autora (2022).

Os estudos iniciais do sensor eletroquímico foram realizados com a suspensão de Au@Cu-BTC 0,461 mg mL⁻¹ (Figura 15), numa velocidade de varredura de 0,05 V s⁻¹. O voltamograma na ausência de captopril (linha preta) revela um par de picos anódico (2a) e catódico (2c) em + 0,091 V vs. SCE e - 0,11 V vs. SCE, respectivamente, atribuídos à reação redox do cobre (Cu²⁺) liberado de Au@Cu-BTC. Ao adicionar 1,0 mmol L⁻¹ de captopril observa-se dois picos anódicos (3a e 4a), um em potencial + 0,32 V vs. SCE (Fig.15, linha verde) referente ao consumo do cobre da MOF e conseqüente oxidação do complexo de cobre com o captopril. O outro pico de oxidação em potencial + 1,19 V vs. SCE refere-se à oxidação direta do captopril. O deslocamento para potencial mais positivo pode ser explicado como efeito de

superfície devido à presença de Au@Cu-BTC. Observa-se ainda que o pico de redução do cobre (2c) desapareceu e o pico de redução do oxigênio (1c) permaneceu.

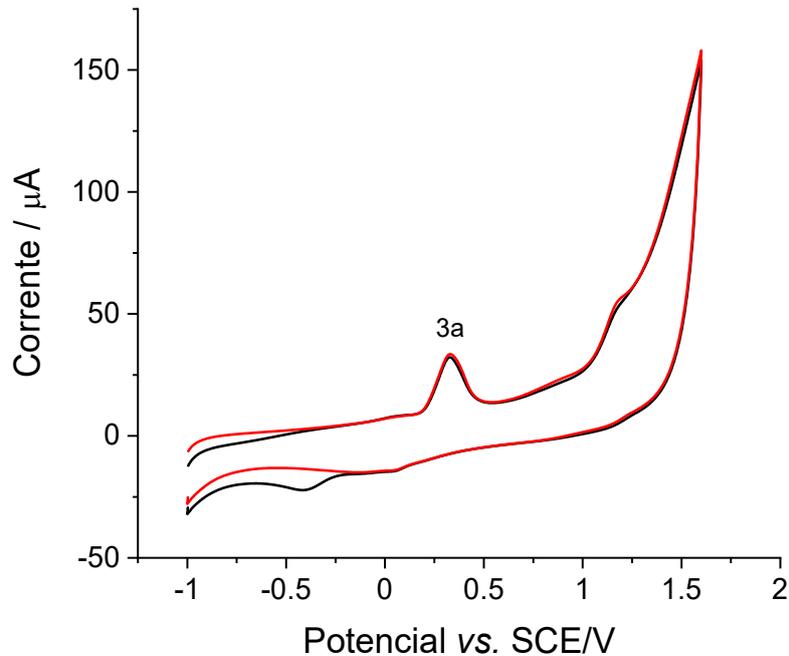
Figura 15 - Voltamogramas cíclicos em solução tampão fosfato (pH 3) do sensor eletroquímico (Au@Cu-BTC/GCE) em ausência (preto) e presença (verde) de 1,0 mmol L⁻¹ de captopril. Concentração de Au@Cu-BTC 0,461 mg mL⁻¹ e velocidade de varredura 0,05 V s⁻¹.



Fonte: A autora (2022).

Ao realizar a voltametria cíclica com o eletrodo modificado em presença de 1,0 mmol L⁻¹ de captopril e borbulhando gás nitrogênio por três minutos foi observado que o oxigênio dissolvido não interfere na resposta analítica do captopril, pois a corrente de pico permaneceu inalterada conforme se observa na Figura 16.

Figura 16 - Voltamogramas cíclicos de 1,0 mmol L⁻¹ de captopril no sensor (Au@Cu-BTC/GCE) com na solução tampão fosfato (pH 3) sem purgar a solução (preto) e borbulhando N_{2(g)} (vermelho). Concentração de Au@Cu-BTC 0,461 mg mL⁻¹ e velocidade de varredura 0,05 V s⁻¹.



Fonte: A autora (2022).

5.1.2 Estudo do pH

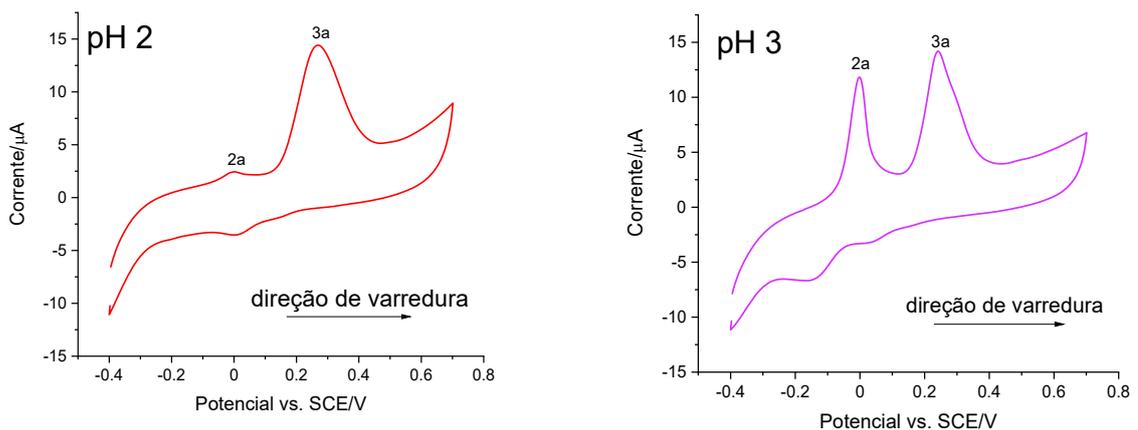
O efeito do pH na oxidação de 1,0 mmol L⁻¹ de captopril no sensor eletroquímico Au@Cu-BTC (0,461 mg mL⁻¹) foi realizado em 0,1 mol L⁻¹ de solução tampão fosfato variando o pH entre 2,0 e 7,0 (Figura 17).

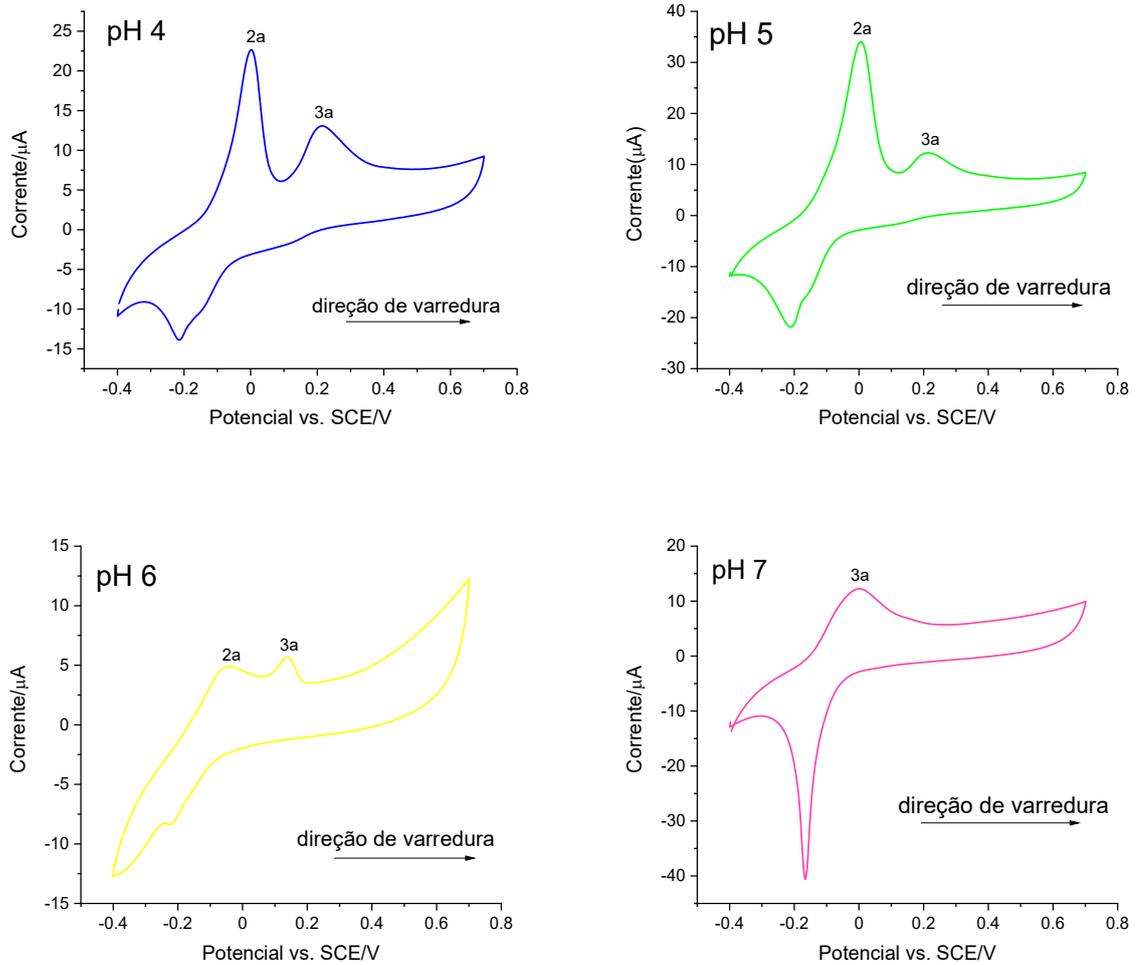
Observam-se dois picos anódicos quando o pH do tampão fosfato é mantido numa faixa de 2,0 a 6,0, exceto no pH 7,0 (Fig.17 linha rosa) em que aparece um largo pico anódico resultante da oxidação do cobre e do complexo formado com o captopril. Nos demais valores de pH, encontram-se dois picos de oxidação. O primeiro pico (2a)

varia entre -0,001V e -0,004V (vs. SCE) e refere-se à oxidação do cobre liberado da MOF. Já o segundo pico (3a) varia entre valores de potencial + 0,20 V a + 0,27 V (vs. SCE) e é atribuído a interação do captopril com o cobre da MOF.

Em valores de pH acima de 5 o íon Cu^{2+} é hidrolizado dificultando o processo redox e sua complexação com o captopril (SILVA, AREIAS, 2021), como é observado no voltamograma correspondente ao pH 7, da Figura 17, em que o par de picos (0,0 V e -0,17V) refere-se ao processo redox do Cu^{2+} . Sabe-se que em pH 3,7 o captopril perde um íon H^+ do grupo tiol formando o complexo com o cobre (II) (ZARGAR, 2015), assim o pH 3 foi considerado ideal para o desenvolvimento deste trabalho em detrimento do pH 2, no qual os experimentos (apesar de apresentarem corrente de pico análoga ao pH 3) não foram reprodutíveis.

Figura 17 - Voltamogramas cíclicos de Au@Cu-BTC/GCE com $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ de captopril na solução tampão fosfato em diferentes pHs: pH 2 (vermelho), pH 3 (violeta), pH 4 (azul), pH 5 (verde), pH 6 (amarelo) e pH 7 (rosa). Concentração de Au@Cu-BTC $0,461 \text{ mg mL}^{-1}$ e velocidade de varredura $0,05 \text{ V s}^{-1}$.





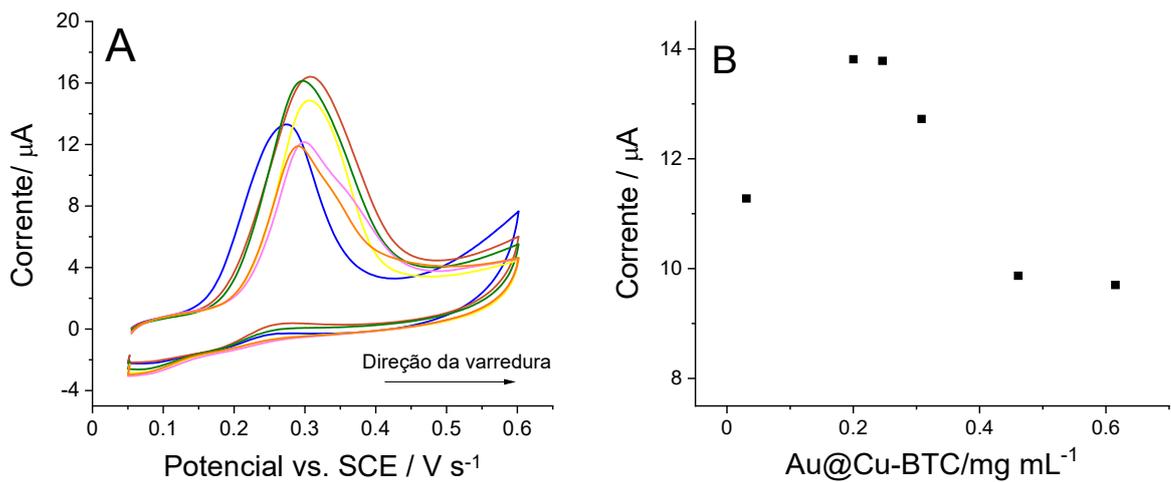
Fonte: A autora (2022).

5.1.3 Estudo da concentração da MOF

Para encontrar a concentração de Au@Cu-BTC que fornece melhor resposta analítica de captopril $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$, foram realizados voltamogramas cíclicos em solução tampão fosfato $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ e pH 3 em diferentes soluções de MOF ($0,03075$ a $0,615 \text{ mg mL}^{-1}$). A Figura 18 (A) mostra que na concentração $0,246 \text{ mg mL}^{-1}$ de Au@Cu-BTC a corrente de pico de captopril atingiu o máximo, enquanto que a partir da concentração $0,461 \text{ mg mL}^{-1}$ a corrente de captopril diminuiu, indicando que a superfície do eletrodo estava saturada. O comportamento do captopril frente às

diferentes concentrações de Au@Cu-BTC estudadas pode ser melhor visualizado na Figura 18 (B). A concentração 0,246 mg mL⁻¹ de Au@Cu-BTC foi escolhida com base no desvio padrão (0,6508 para n=8, 4,82%) das correntes de pico, pois constatou-se que em concentrações muito baixas (< 0,246 mg mL⁻¹) a reprodutibilidade do sistema diminui.

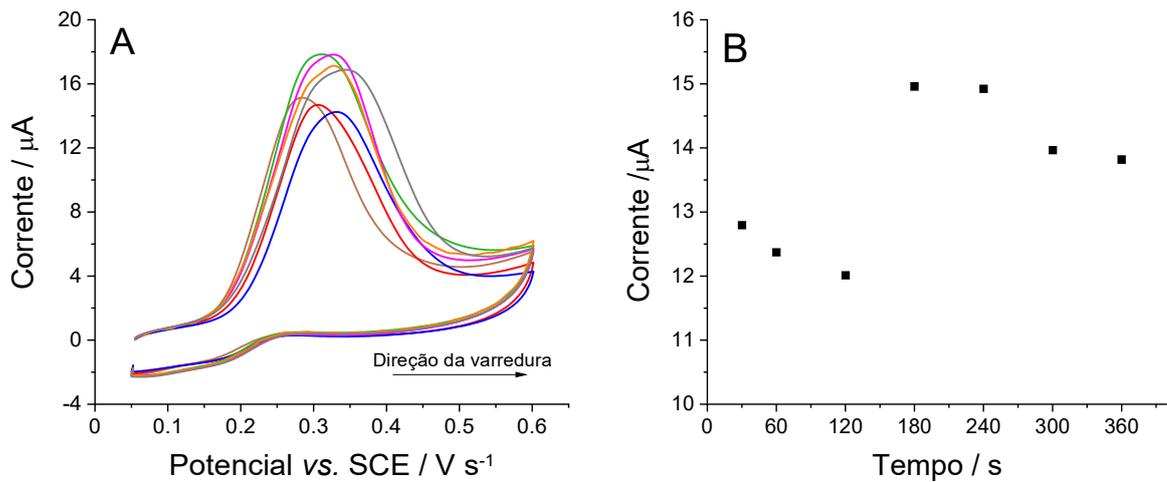
Figura 18 - (A) Voltamogramas cíclicos 1,0 mmol L⁻¹ de captopril em solução tampão fosfato (pH 3) usando Au@Cu-BTC/GCE em diferentes concentrações de Au@Cu-BTC: 0,03075 mg/mL (azul), 0,2 mg/mL (marrom), 0,246 mg/mL (verde), 0,308 mg/mL (amarelo), 0,461 mg/mL (rosa) e 0,615 mg/mL (laranja). (B) Corrente anódica do complexo Cu^(II)-CAP em função das concentrações de Au@Cu-BTC/GCE. Velocidade de varredura 0,05 V s⁻¹.



Fonte: A autora (2022).

O tempo de pré-concentração do analito foi estudado numa faixa de 30 a 360 segundos no eletrodo modificado com 0,246 mg mL⁻¹ de Au@Cu-BTC (Figura 19 A).

Figura 19 - (A) Voltamogramas cíclicos de $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ de captopril em solução tampão fosfato (pH 3) usando Au@Cu-BTC/GCE variando o tempo de pré-concentração do analito: 30 segundos (marrom), 60 segundos (vermelho), 120 segundos (azul), 180 segundos (verde), 240 segundos (rosa), 300 segundos (laranja) e 360 segundos (cinza). Velocidade de varredura $0,05 \text{ Vs}^{-1}$. Concentração de Au@Cu-BTC $0,246 \text{ mg mL}^{-1}$ e velocidade de varredura $0,05 \text{ V s}^{-1}$. (B) Corrente de pico anódica do complexo $\text{Cu}^{(II)}$ -CAP em função do tempo de deposição.



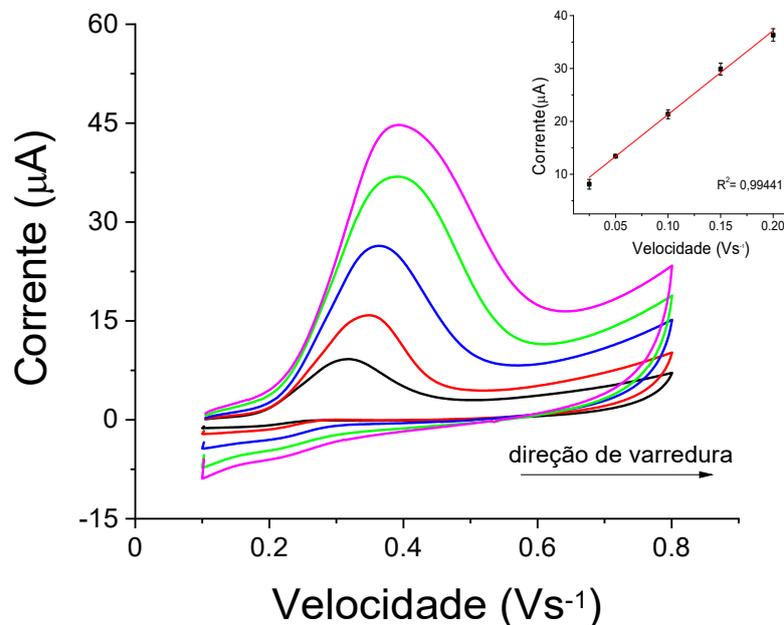
Fonte: A autora (2022).

Nas deposições realizadas no período de 30 a 120 segundos a corrente de pico anódica ($+0,3 \text{ V}$) varia aleatoriamente, pois mais tempo é necessário para as nanopartículas de ouro serem liberadas para melhorar a condutividade do eletrodo e iniciar o processo catalítico. A estabilidade do eletrodo foi alcançada no tempo de deposição 180 s com a corrente de pico constante até 240 s seguida do decréscimo da corrente devido a saturação do eletrodo (Figura 19 B). Com base nesses resultados os próximos experimentos foram realizados com $0,1 \text{ molL}^{-1}$ de tampão fosfato em pH 3 usando o eletrodo de carbono vítreo modificado com $0,246 \text{ mgmL}^{-1}$ de Au@Cu-BTC e tempo de deposição 240 s.

5.1.4 Mecanismo de oxidação do captopril no Au@Cu-BTC/GCE

Para entender o mecanismo de oxidação do captopril em Au@Cu-BTC/GCE, voltamogramas cíclicos em $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ tampão fosfato pH 3 foram obtidos em diferentes velocidades de varredura (25 a 200 mVs^{-1}). Na presença de $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ de captopril (Figura 20) foi encontrado que a corrente de pico anódico ($+0,3 \text{ V}$) aumenta proporcionalmente com a velocidade de varredura (figura inserida), caracterizando um comportamento de adsorção na superfície do sensor eletroquímico proposto.

Figura 20 - Voltamogramas cíclicos de $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ de captopril em solução tampão fosfato (pH 3) com Au@Cu-BTC/GCE em diferentes velocidades de varredura: $0,025 \text{ Vs}^{-1}$ (preto), $0,05 \text{ Vs}^{-1}$ (vermelho), $0,1 \text{ Vs}^{-1}$ (azul), $0,15 \text{ Vs}^{-1}$ (verde), $0,2 \text{ Vs}^{-1}$ (rosa). Tempo de deposição 240 segundos e concentração de Au@Cu-BTC $0,246 \text{ mg mL}^{-1}$.

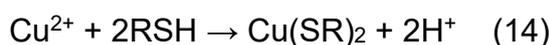
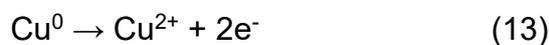


Fonte: A autora (2022).

Em condições ácidas, a Au@Cu-BTC adsorvida na superfície do eletrodo sofre a quebra da ligação metal (Cu^{2+}) ligante (BTC) (Equação 11) (VASCONCELOS et al. 2017) e as nanopartículas de ouro (Au^0) que estavam incorporadas na estrutura da MOF são liberadas e tendem a se depositar na superfície do GCE. Quando o potencial de +0,1 V é aplicado, os íons Cu^{2+} são reduzidos a Cu^0 (Equação 12) e depositados no Au^0 (SILVA; AREIAS, 2021):



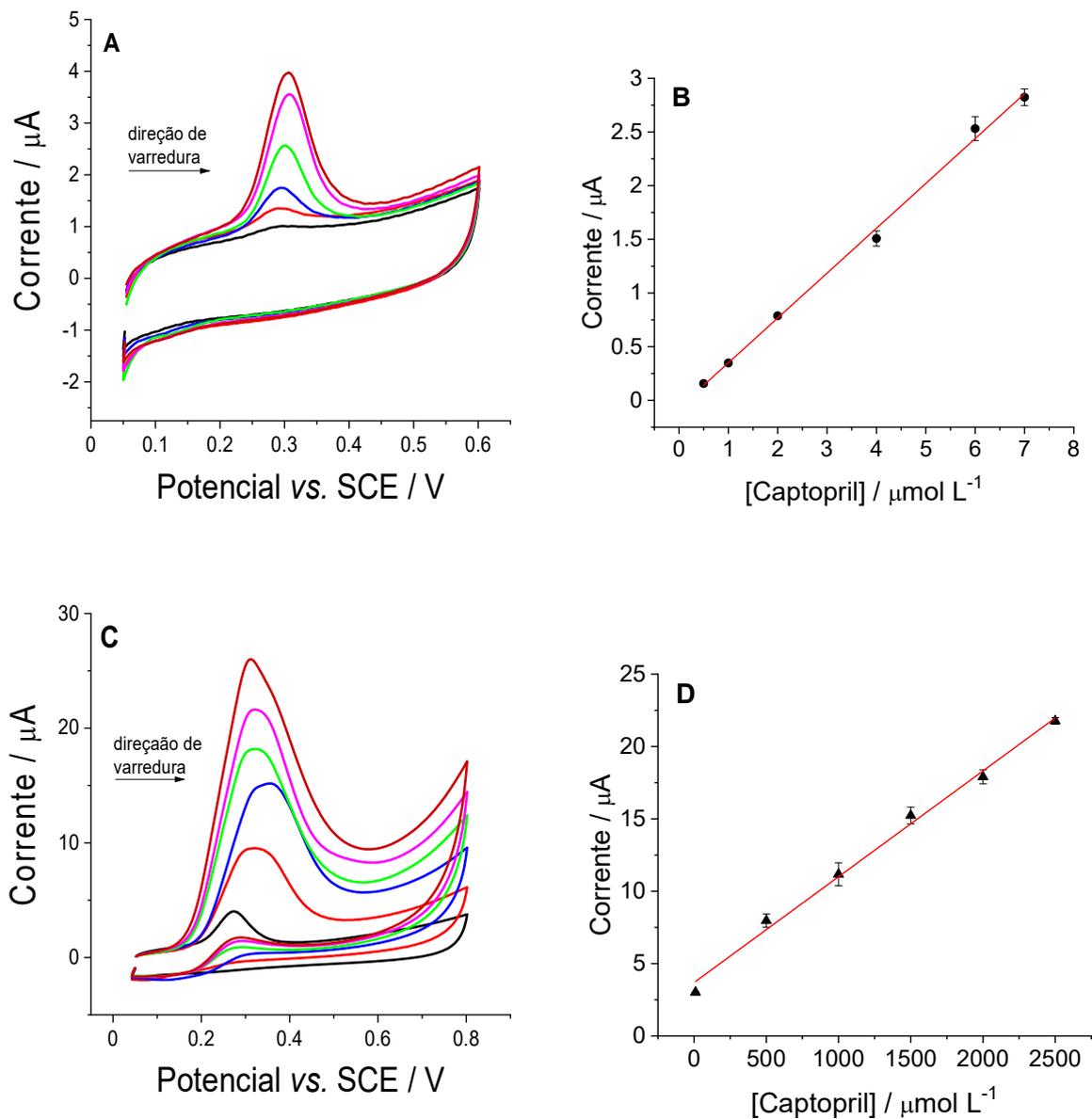
Durante a varredura anódica de +0,1 a +0,8 V (vs. SCE) o Cu^0 é oxidado a íons Cu^{2+} (Equação 13) que reagem com o captopril (RSH) para formar o complexo $\text{Cu}(\text{SR})_2$ (Equação 14). A adsorção do complexo na superfície do eletrodo facilita a transferência de elétrons (Equação 15) resultando num sinal intenso observado na Voltametria Cíclica. Durante o processo, Cu^0 é regenerado cataliticamente com a formação do dímero RSSR, isso explica porque o eletrodo modificado que contém apenas $0,08 \mu\text{molL}^{-1}$ de íons Cu^{2+} (em $0,246 \text{ mg mL}^{-1}$ de MOF) é capaz de detectar uma concentração 3125 vezes maior de captopril ($2500 \mu\text{molL}^{-1}$) (SILVA; AREIAS, 2021).



5.1.5 Determinação de captopril em Au@Cu-BTC/GCE

Para a quantificação de captopril, a voltametria cíclica foi conduzida em 0,1 mol L⁻¹ de tampão fosfato (pH 3,0) com o tempo de pré-concentração do analito de 240 segundos em Au@Cu-BTC/GCE (0,246 mg/mL de Au@Cu-BTC), na presença de diferentes concentrações do analito. A corrente de pico anódica de oxidação de Cu^(II)-CAP apresentou duas faixas lineares de concentração de captopril que variaram entre 0,5 e 7,0 μmol L⁻¹ e 10 e 2500 μmolL⁻¹, conforme se observa na Figura 21.

Figura 21 - Voltamogramas cíclicos do captopril em diferentes concentrações no sensor Au@Cu-BTC/GCE e solução tampão fosfato (pH 3): (A) 0,5 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (preto), 1,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (vermelho), 2,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (azul), 4,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (verde), 6,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (rosa), 7,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (marrom). (C) 10 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (preto), 500 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (vermelho), 1000 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (azul), 1500 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (verde), 2000 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (rosa), 2500 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (marrom). Tempo de deposição 240 segundos, concentração de Au@Cu-BTC 0,246 mg mL^{-1} , velocidade de varredura 0,05 V s^{-1} . (B) Faixa linear: 0,5 a 7,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$, sensibilidade: 0,41773 $\mu\text{A}/\mu\text{mol L}^{-1}$ ($R^2=0,99616$). (D) Faixa linear: 10 a 2500 $\mu\text{mol L}^{-1}$, sensibilidade: 0,00731 $\mu\text{A}/\mu\text{mol L}^{-1}$ ($R^2=0,99192$).



Fonte: A autora (2022).

Quando a corrente de pico é plotada contra a concentração de captopril encontra-se uma relação linear na faixa que varia de 0,5 $\mu\text{mol L}^{-1}$ e 7,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (Figura 21 B) com desvio padrão relativo igual a 3,16% (n=3). A melhor relação linear ($R^2=0,996$) para a faixa de concentração estudada obedece a seguinte equação:

$$I_p/\mu\text{A} = (-0,06811 \pm 0,04877) + (0,41773 \pm 0,01159) [\text{captopril}] / \mu\text{mol L}^{-1}$$

O limite de detecção (LD) encontrado, 0,047 $\mu\text{mol L}^{-1}$, (n=10) foi calculado usando a fórmula, $LD = 3\sigma/S$, em que σ é o desvio padrão e S é a sensibilidade, enquanto que o limite de quantificação ($LQ=10\sigma/S$) foi 0,156 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (n=10). A taxa de repetibilidade 2,46% sobre as duas faixas foi estabelecida pelos ensaios de soluções contendo 1,0 e 2000 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de captopril em dias diferentes.

Na faixa de concentração entre 10-2500 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (Figura 21 C e D) foi encontrado um valor de R^2 de 0,991 com $I_p/\mu\text{A} = (3,6901 \pm 0,44627) + (0,00731 \pm 0,00029) [\text{CAP}] / \mu\text{mol L}^{-1}$ (n=3 e desvio padrão 3,57%).

A seguir, encontra-se uma tabela comparativa, entre o presente método e outros propostos na literatura, que mostra alguns parâmetros e resultados para detecção eletroquímica de captopril.

Tabela 1 - Comparação do desempenho de diferentes eletrodos, com e sem modificação, na detecção de captopril.

Eletrodo	Modificador	Técnica	pH	Faixa linear ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	Limite de detecção ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	Referência
GCE	Cu-BTC	DPV	3	0,5 a 7,0	0,20	(1) Vasconcelos <i>et al.</i> (2017)
GCE	Não	CV	-	1,0 a 10	0,10	(2) Areias <i>et al.</i> (2016)
CPE	CuONPs e MWCNTs	DPV	2,3	0,46 a 10	0,29	(3) Zargar <i>et al.</i> (2015)

CPE	CTC	CV	1 4 7	0,5 a 7,0 0,5 a 10 3,0 a 7,0	1,0 1,0 3,0	(4) Lee; Compton (2015)
ITO	CuO	DPV	4,5	0,01 a 3,43	0,002	(5) Soomro <i>et al.</i> (2017)
GCE	CuHCF/GR	CA	7	0,2 a 5,8 5,8 a 480	0,09	(6) Gholivand <i>et al.</i> (2013)
BFCNPE	BF e CNTs	SWV	7	0,1 a 350	0,03	(7) Beitollahi <i>et al.</i> (2014)
CPE	MWCNTs e FDADO-IPC	DPV	7	0,2 a 200	0,08	(8) Karimi- Maleh <i>et al.</i> (2014)
CPE	MWCNT	SWV	4	0,3 a 90	0,1	(9) Chermini <i>et al.</i> (2016)
GPE	Não	CV	4	200 a 1000	89,4	(10) Silva; Areias (2019)
GSPE	Não	CV	-	31 a 1000	4,27	(11) Areias <i>et al.</i> (2016)
GCE	Au@Cu-BTC	CV	3	0,5 a 7,0 10 a 2500	0,047	(12) Esse trabalho

GCE: eletrodo de carbono vítreo; CPE: eletrodo de pasta de carbono; BFCNPE: eletrodo de pasta de carbono modificado com nanotubos de carbono e benzoilferroceno; ITO: eletrodo de óxido de índio e estanho; GSPE: eletrodo impresso de grafite; GPE: eletrodo de pasta de grafite; BF: benzoilferroceno; CNT: nanotubo de carbono; CTC: ciclotricatecilenos; CuONPs: nanopartículas de óxido de cobre; MWCNTs: nanotubos de carbono com paredes múltiplas; CuHCF: hexacianoferrato de cobre; GR: multicamada de Grafeno; FDADO-IPC: poliamida à base de ferroceno; DPV: voltametria de pulso diferencial; CV: voltametria cíclica; CA: cronoamperometria; SWV: voltametria de onda quadrada.

Fonte: A autora (2022).

Todos os trabalhos citados na tabela acima apresentaram excelentes resultados, em que se destacam os baixos limites de detecção (LD) dos métodos propostos, com e sem modificação dos eletrodos. Usando o eletrodo de óxido de índio e estanho (ITO) e a técnica voltamétrica de pulso diferencial, a referência (5) apresenta LD igual a $0,002 \mu\text{molL}^{-1}$. A modificação do eletrodo foi realizada durante a síntese das nanoestruturas de CuO (método hidrotermal) com a imersão das

lâminas de ITO no recipiente onde o processo de nucleação ocorreu. O tratamento hidrotérmico durou 9h. Embora o eletrodo tenha apresentado excelente sensibilidade, estabilidade e reprodutibilidade para a quantificação de captopril, o método utiliza material de alto custo (ITO) e de difícil manipulação que pode vir a comprometer o processo de produção em larga escala para estudos clínicos e ambientais.

O trabalho desenvolvido pelo grupo de pesquisa da referência (7) também obteve ótimo LD ($0,03 \mu\text{mol L}^{-1}$) através da técnica de voltametria de onda quadrada. Foi fabricado um eletrodo de pasta de carbono modificado com nanotubos de carbono (CNTs) e benzoilferroceno (BF), identificado pela sigla BFCNPE. O eletrodo foi preparado pela mistura manual de grafite em pó, CNT, BF e óleo de parafina, em proporções definidas. A pasta obtida foi colocada dentro de um tubo de vidro e um fio de cobre foi inserido nessa pasta para fornecer o contato elétrico. Os autores destacam que obtiveram uma boa reprodutibilidade e estabilidade em solução neutra numa ampla faixa linear ($0,1$ a $350 \mu\text{mol L}^{-1}$). Comparando os limites de detecção do sensor desenvolvido por Beitollahi *et al.* (2014) com o proposto nesta tese, podemos dizer que são semelhantes, $0,03$ e $0,047 \mu\text{mol L}^{-1}$, respectivamente, porém, o que torna o nosso sensor mais competitivo é a simplicidade de preparação o que permite a fabricação de eletrodos impressos conhecidamente eficientes em análises de rotina.

As referências 1, 2 e 6 utilizaram, assim como o presente estudo, eletrodo de carbono vítreo para detecção do analito. Os autores obtiveram excelentes resultados, com limite de detecção igual a $0,2$, $0,1$ e $0,09 \mu\text{mol L}^{-1}$ respectivamente. Ressalta-se que a referência (1) utilizou Cu-BTC para modificar o GCE. A imobilização da MOF na superfície do eletrodo foi realizada através de um copolímero de acrilamida e acrilato de sódio. Obteve-se uma faixa linear entre $0,5$ e $7,0 \mu\text{mol L}^{-1}$ e LD igual a $0,2 \mu\text{mol L}^{-1}$ utilizando voltametria de pulso diferencial. Fazendo uma comparação com o presente

trabalho, que utiliza Au@Cu-BTC para modificar o eletrodo, percebe-se que nosso estudo se destaca por obter um limite de detecção mais baixo ($0,047 \mu\text{mol L}^{-1}$) utilizando voltametria cíclica e por conseguir encontrar duas faixas lineares de concentração do captopril que variam de $0,5$ a $7,0 \mu\text{mol L}^{-1}$ e de 10 a $2500 \mu\text{mol L}^{-1}$.

5.1.6 Aplicação analítica

A análise em amostra real foi realizada numa amostra farmacêutica contendo 25 mg de captopril. Para isso foi adicionada uma alíquota contendo $2,6 \mu\text{L}$ da solução de concentração desconhecida do fármaco, a solução tampão $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ na cela eletroquímica com volume final igual a $3,0 \text{ mL}$. Seguiu-se com o método de adição de padrão. A tabela abaixo apresenta o percentual de recuperação obtido. A massa obtida através do método foi de $26,05 \text{ mg}$.

Tabela 2 - Determinação de captopril em amostra farmacêutica (25 mg) pelo método de adição de padrão.

Amostra Capotríneo	Adicionado ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	Encontrado ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	Recuperação (%)	Erro relativo (%)
1	0	1,04	---	---
2	1	1,06	106,0	6,0
3	2	1,84	92,0	8,0
4	3	3,06	102,0	2,0
5	4	4,10	102,6	2,5
6	5	4,93	98,7	1,4
Média			100,3	4,0

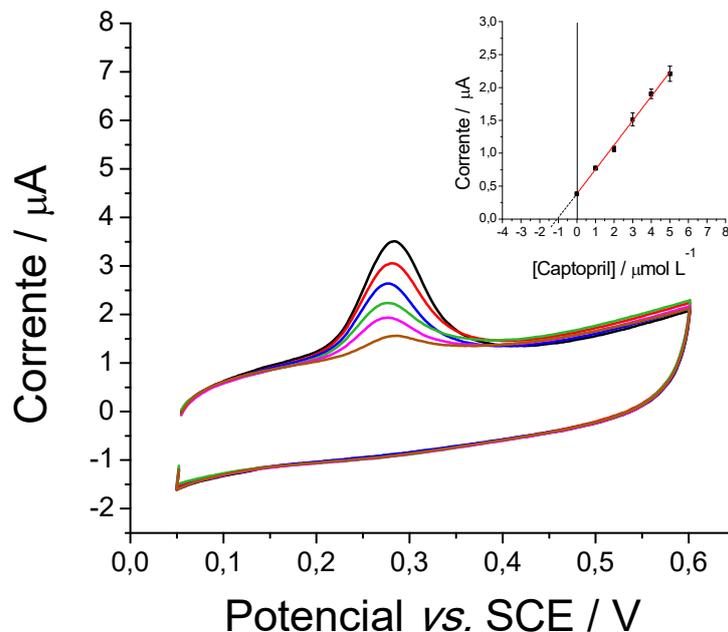
Fonte: A autora (2022).

Observa-se que o percentual médio encontrado para a amostra analisada foi igual a $100,3$ indicando um bom resultado. Assim o método proposto demonstra

capacidade para aplicação no controle industrial do fármaco. Segue a curva de adição de padrão (Figura 22) para a amostra farmacêutica Capotríneo:

Figura 22 - Voltamogramas cíclicos de 2,6 μL da amostra de captopril real (CAPOTRINEO) com concentrações crescentes da solução de captopril padrão no sensor Au@Cu-BTC/GCE em solução tampão fosfato (pH 3): 0,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (marrom), 1,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (rosa), 2,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (verde), 3,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (azul), 4,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (vermelho), 5,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (preto). ($R^2= 0,99675$).

Tempo de deposição 240 segundos, concentração de Au@Cu-BTC 0,246 mg mL^{-1} , velocidade de varredura 0,05 V s^{-1} . Na figura inserida, a corrente de pico anódico em função da adição padrão de captopril mostra, na extrapolação da reta, a concentração total do tiol (1,04 $\mu\text{mol L}^{-1}$).



Fonte: A autora (2022).

5.2 ESTUDOS COM OS DEMAIS ANALITOS DESSA PESQUISA

Logo após os resultados iniciais (apresentados na Qualificação em março de 2020, com a conclusão da pesquisa com o captopril), o mundo passou por uma

pandemia que obrigou toda a população ao isolamento social para evitar a propagação do COVID-19. Por um período mais longo do que o esperado, o coronavírus permaneceu e continua presente no mundo e o ensino acadêmico precisou ser readaptado para aulas on-line. As atividades experimentais foram encerradas de forma abrupta (ainda no início da pandemia) e seu retorno se deu aos poucos, obedecendo critérios rigorosos do Ministério da Saúde. Para evitar aglomeração, deu-se prioridade aos pesquisadores acadêmicos que estavam com o tempo esgotado para desenvolver seu trabalho, além disso, cada estudante decidiria, de acordo com sua individualidade, se a volta à pesquisa acadêmica seria conveniente para si. Vale ressaltar que durante o período de isolamento, acadêmico e social, foi possível trabalhar na escrita do artigo científico com os resultados já concluídos do captopril. O *paper* (já citado nessa tese) foi aceito para publicação pelo *Jornal Científico Electroanalysis* (V.33) em janeiro de 2021, com o título: *Voltammetric Detection of Captopril in a Commercial Drug Using a Gold-Copper Metal-organic Framework Nanocomposite Modified Electrode* (DOI: 10.1002/elan.202060271).

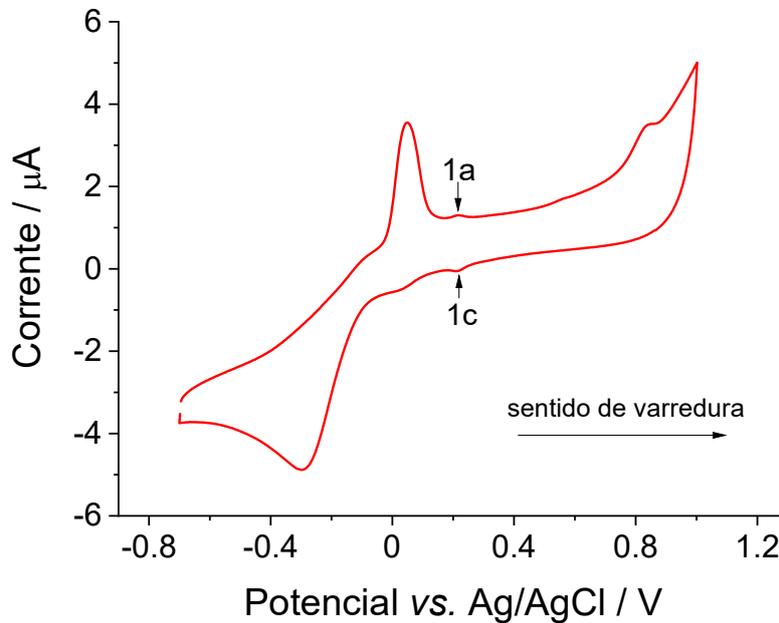
Por motivos de localização e de convivência com pessoas de alto risco, minha volta ao laboratório para continuação das atividades experimentais aconteceu apenas em junho de 2021 (1 ano e 4 meses após a parada obrigatória). Desse modo, os materiais e reagentes utilizados nessa pesquisa científica ficaram guardados todo esse período no laboratório. Com o retorno das atividades experimentais foi possível perceber que o principal material utilizado no sensor eletroquímico proposto nessa pesquisa, Au@Cu-BTC, apresentava características diferentes, tanto visualmente quanto experimentalmente, das iniciais. Os resultados obtidos com esse material (acondicionado por um longo período) foram diferentes dos resultados já obtidos anteriormente. Não foi possível reproduzir os experimentos e a síntese e a

caracterização de um novo material dependeria exclusivamente de outro grupo de pesquisa (que forneceu Au@Cu-BTC para o Laboratório de Eletroanalítica anos antes). Assim, serão apresentados os experimentos desenvolvidos com o retorno das atividades laboratoriais, sabendo que ficou impossibilitada a conclusão da pesquisa para os analitos: cloridrato de hidralazina, peróxido de hidrogênio e nitrito. Mesmo assim, concordamos que é de suma importância incluir esses resultados na presente tese de doutorado.

5.2.1 Teste de Au@Cu-BTC/GCE para detectar o fármaco cloridrato de hidralazina

A fim de observar o comportamento eletroquímico do cloridrato de hidralazina (Hy-HCl) no eletrodo de carbono vítreo, sem modificação, foi realizado um voltamograma cíclico de 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de cloridrato de hidralazina em tampão fosfato pH 7, conforme se observa na Figura 23.

Figura 23 - Voltamograma cíclico de GCE em solução tampão fosfato 0,1 mol L⁻¹ (pH 7,0) na presença de 100 μmol L⁻¹ de Hy-HCl. Tempo de deposição 30 segundos e velocidade de varredura 0,01 V s⁻¹.

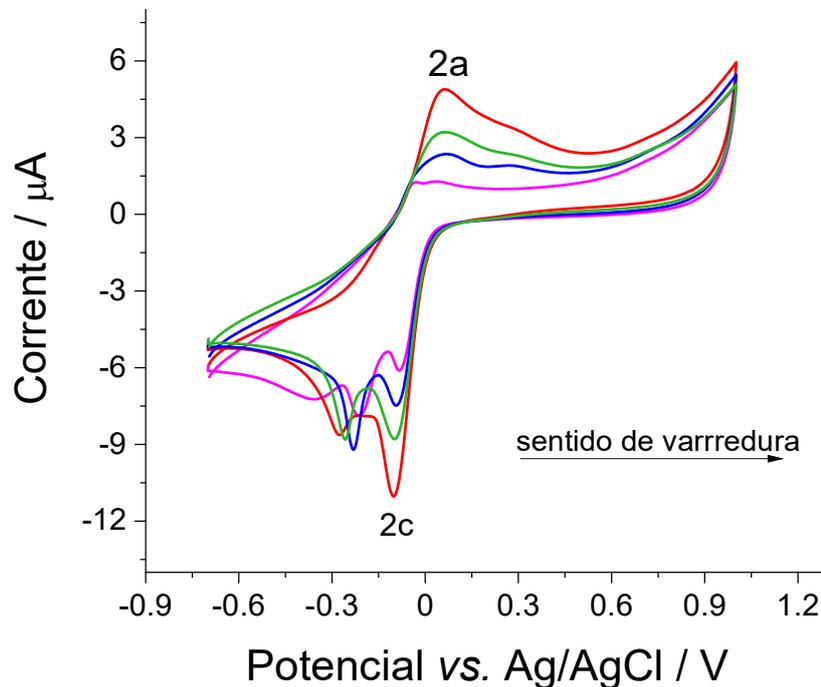


Fonte: A autora (2022).

É possível observar um pequeno par de picos redox (1a e 1c) em torno dos potenciais + 0,22 V (anódico) e + 0,21 V (catódico) que é característico de Hy-HCl (KHODADADIAN et al. 2017). Ao realizar a voltametria cíclica no sensor Au@Cu-BTC/GCE na presença de cloridrato de hidralazina observa-se um novo comportamento que pode ser visualizado na Figura 24. Observa-se nitidamente que os picos de oxidação, 2a, (+ 0,06 V) e de redução, 2c, (- 0,08V) do cobre aumentam à medida que se adiciona concentrações maiores de Hy-HCl na cela eletroquímica. Isso sugere que ocorre uma interação entre o cobre, presente no modificador do eletrodo, e o cloridrato de hidralazina que é evidenciada através do sinal analítico do cobre (nos seus respectivos potenciais de oxidação e redução). Nota-se que a resposta analítica de Hy-HCl no eletrodo Au@Cu-BTC/GCE desloca-se para

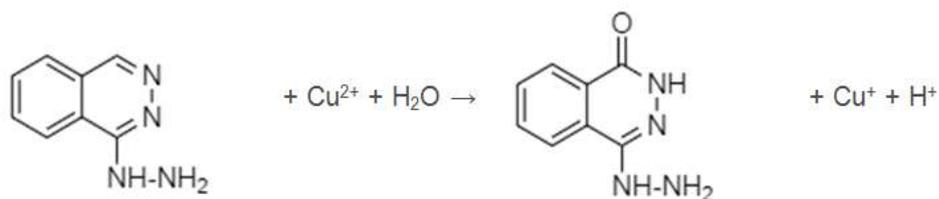
potenciais menos positivos tornando o método proposto vantajoso para detecção desse analito.

Figura 24 - Voltamogramas cíclicos de Au@Cu-BTC/GCE em solução tampão fosfato 0,1 molL⁻¹ (pH 7,0) em ausência (linha rosa) e presença de Hy-HCl: 50 μmol L⁻¹ (linha azul), 100 μmol L⁻¹ (linha verde), 150 μmol L⁻¹ (linha vermelha). Tempo de deposição 30 segundos, concentração de Au@Cu-BTC 0,246 mg mL⁻¹, velocidade de varredura 0,01 V s⁻¹.



Fonte: A autora (2022).

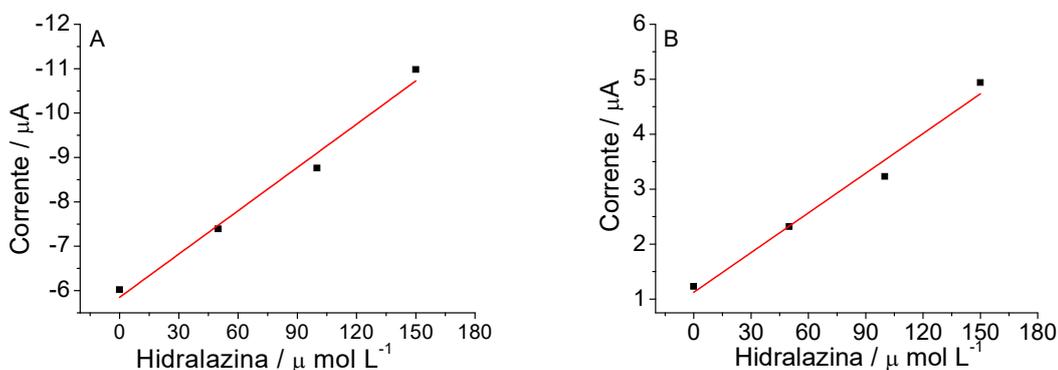
Com base em Khodadadian e colaboradores (2017), segue uma proposta da reação global que envolve os processos de oxidação e de redução entre o cobre liberado de Au@Cu-BTC e a hidralazina:



Fonte: Khodadadian *et al.* (2017).

Um comportamento preliminar das correntes de pico em potenciais em torno de - 0,08 V (catódica, pico 2c) e + 0,06 V (anódica, pico 2a) em função da concentração de Hy-HCl é mostrado abaixo (Figura 25). A relação linear das correntes de pico catódica e anódica apresentam R^2 igual a 0,9756 e 0,9708, respectivamente, indicando que o método em desenvolvimento possui resultados promissores.

Figura 25 - Correntes de pico (A) catódica (- 0,08 V): $R^2=0,9756$ e (B) anódica (+ 0,06 V): $R^2=0,9708$ em função da concentração de Hy-HCl (0 – 150 $\mu\text{mol L}^{-1}$) em solução tampão fosfato 0,1 molL^{-1} (pH 7,0).

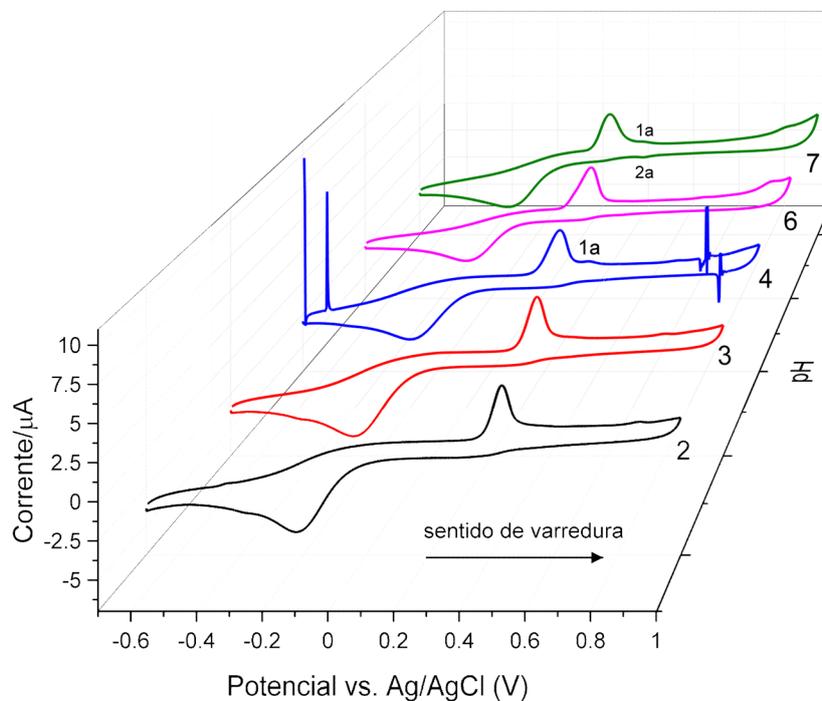


Fonte: A autora (2022).

Os resultados apresentados a seguir foram obtidos após o retorno das atividades experimentais (em junho de 2021).

De início foi realizado um estudo do pH para averiguar qual o melhor meio de trabalho com o cloridrato de hidralazina, pois até agora os testes haviam sido feitos com o pH 7 de acordo com os resultados observados por Khodadadian e colaboradores (2017). Foram realizados voltamogramas cíclicos de $100 \mu\text{mol L}^{-1}$ de Hy-HCl em tampões com pHs 2, 3, 4, 6 e 7 no eletrodo de carbono vítreo conforme é observado na Figura 26 abaixo:

Figura 26 - Voltamogramas cíclicos de $100 \mu\text{mol L}^{-1}$ de Hy-HCl em GCE com solução tampão fosfato $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ com diferentes pHs: 2 (preto), 3 (vermelho), 4 (azul), 6 (rosa) e 7 (verde). Velocidade de varredura $0,01 \text{ Vs}^{-1}$.

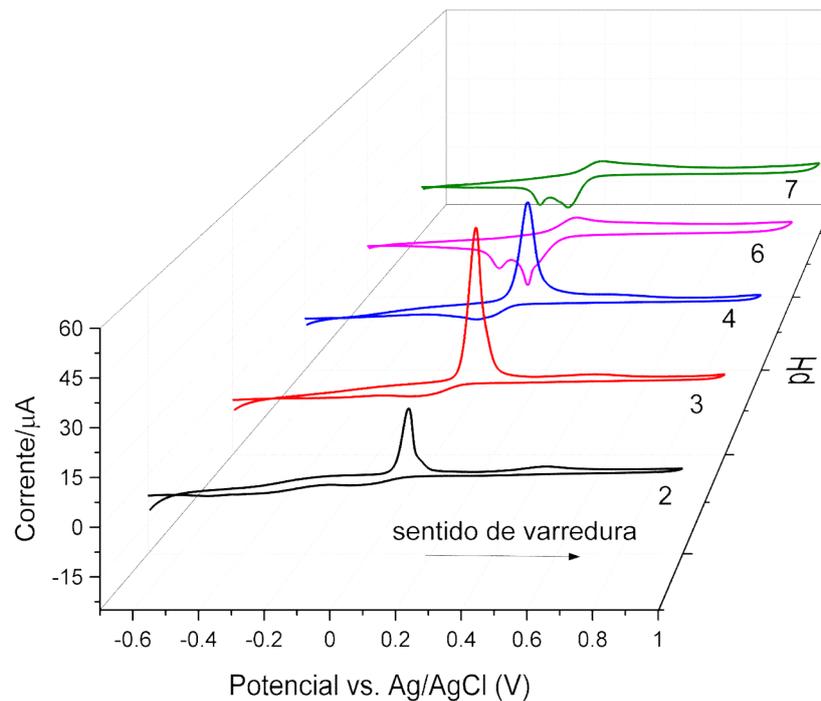


Fonte: A autora (2022).

Percebe-se que existe um deslocamento de pico para potencial menos positivo à medida que o pH aumenta. No pH 4 observa-se um sutil pico anódico (1a) e em pH 7 observa-se o pequeno par de picos (1a e 2a) característico da hidralazina. Foram realizadas também as medidas voltamétricas de $100 \mu\text{mol L}^{-1}$ de Hy-HCl no sensor

eletroquímico (Au@CuBTC/GCE) variando-se o pH da solução tampão como se pode observa na Figura 27:

Figura 27 - Voltamogramas cíclicos de 100 μmolL^{-1} de Hy-HCl em Au@CuBTC/GCE com solução tampão fosfato 0,1 molL^{-1} em diferentes pHs: 2 (preto), 3 (vermelho), 4 (azul), 6 (rosa) e 7 (verde). Velocidade de varredura 0,01 Vs^{-1} .

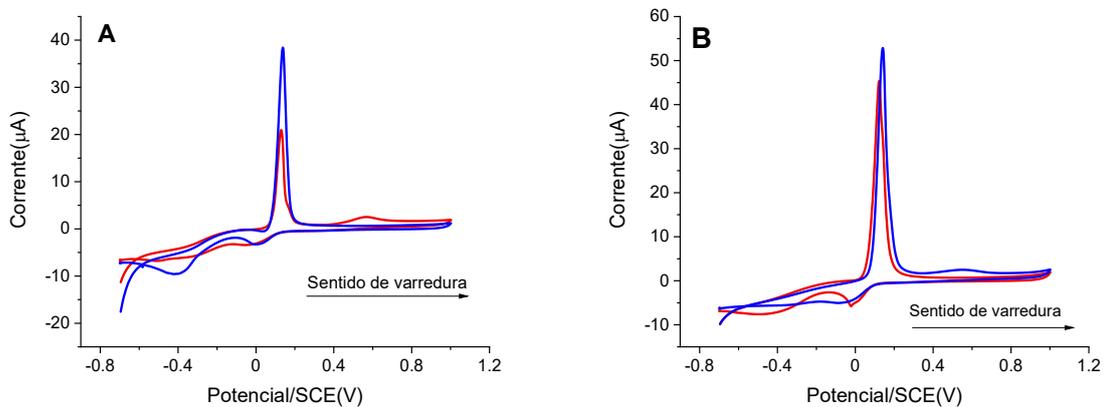


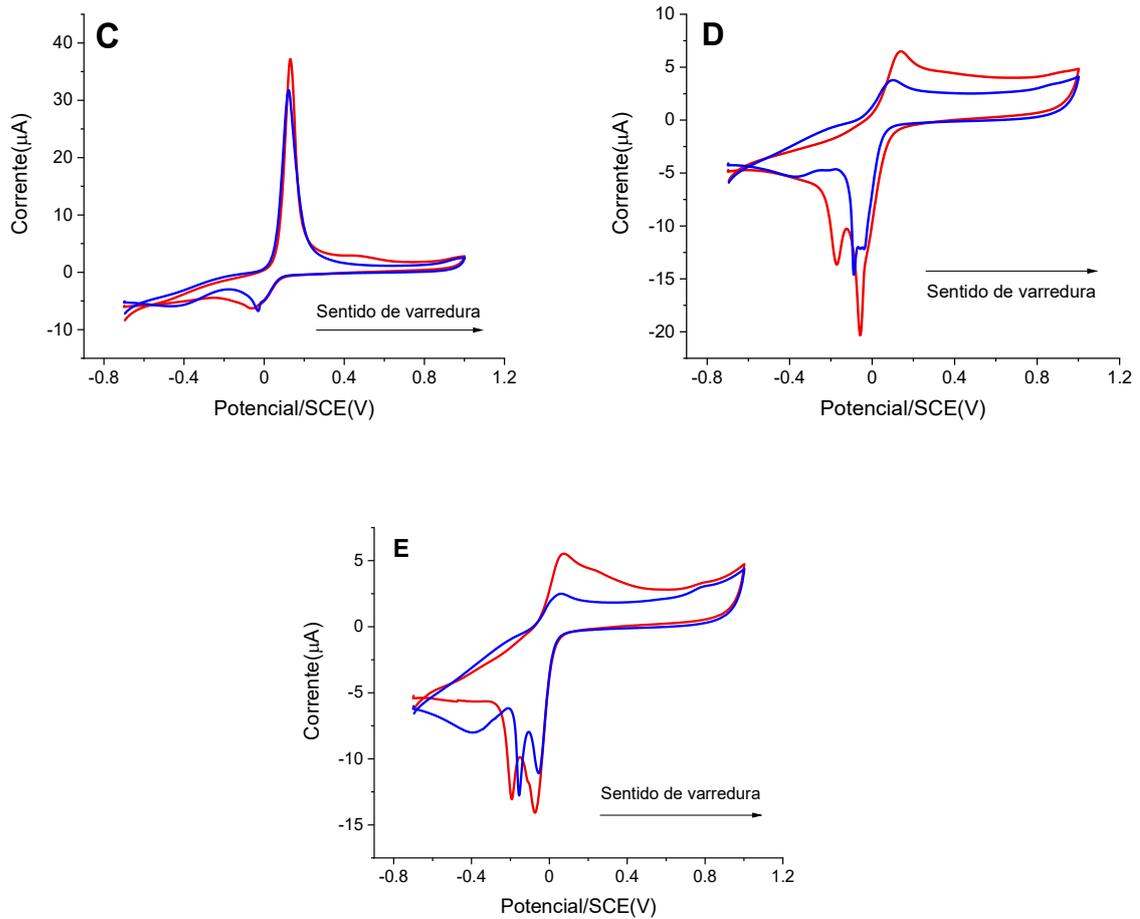
Fonte: A autora (2022).

Percebe-se claramente uma diferença nos voltamogramas realizados em pHs mais baixos (2,3 e 4) em que se tem a presença de um pico anódico pronunciado que está relacionado com o cobre liberado da MOF e sua interação com o cloridrato de hidralazina. Em pH 6 e 7 esse comportamento muda drasticamente, observa-se a presença de um pico anódico largo e de dois picos catódicos perceptíveis. A Figura 28 abaixo apresenta em cada pH estudado (2, 3, 4, 6 e 7) os voltamogramas do sensor eletroquímico no tampão (Azul) e o voltamograma correspondente de 100 μmolL^{-1} de hidralazina nesse sensor.

Observa-se que nos pHs 6 (D) e 7 (E) o sensor eletroquímico proposto nessa tese conseguiu resultado mais perceptível da diferença entre as correntes de pico anódicas do branco (apenas o sensor no tampão e seu respectivo pH) e da presença de Hy-HCl no sensor (no tampão com seu respectivo pH). Essa diferença entre os picos foi maior em pH 7 (E), pois há uma interação mais forte observada devido ao aumento das correntes de pico anódica e catódica. Assim foi comprovado que o pH 7 é o mais ideal para o trabalho com o cloridrato de hidralazina conforme sugerido pela literatura já mencionada anteriormente.

Figura 28 - Voltamogramas cíclicos de Au@CuBTC/GCE em ausência (azul) e presença de $100 \mu\text{mol L}^{-1}$ de Hy-HCl (vermelho) em diferentes pHs: 2 (A), 3 (B), 4 (C), 6 (D) e 7 (E). Velocidade de varredura $0,01 \text{ Vs}^{-1}$.



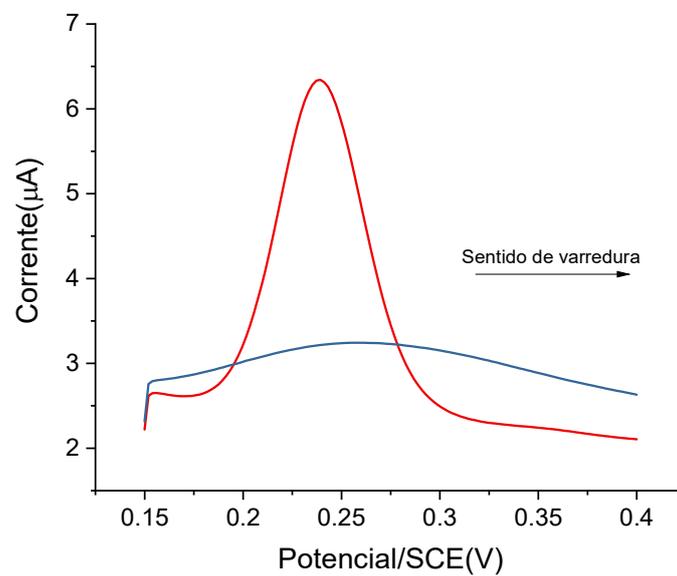


Fonte: A autora (2022).

Pela técnica de voltametria cíclica foi observado que o sensor eletroquímico saturava com adição máxima de $200 \mu\text{mol L}^{-1}$ de Hy-HCl e a menor concentração observada utilizando esta técnica era de $50 \mu\text{mol L}^{-1}$ de Hy-HCl. Portanto, as próximas medidas foram realizadas utilizando a técnica Voltametria de onda quadrada (SWV) de modo a detectar concentrações menores do analito. O teste inicial foi feito com $100 \mu\text{mol L}^{-1}$ de Hy-HCl na solução tampão pH 7 em GCE e no sensor eletroquímico (Au@Cu-BTC/GCE). Como é visto na Figura 29, o cloridrato de hidralazina apresenta uma resposta melhor, com pico bem definido, no eletrodo de carbono vítreo sem

modificação (linha vermelha). Já em Au@Cu-BTC/GCE (linha azul), observa-se que o pico fica mais largo e com corrente muito mais baixa do que em GCE.

Figura 29 - Voltamogramas de onda quadrada de 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de Hy-HCl na solução tampão fosfato pH 7 em GCE (vermelho) e em Au@Cu-BTC/GCE (azul). Condições experimentais: tempo de deposição 30 segundos, concentração Au@Cu-BTC 0,246 mg mL^{-1} , frequência 5 Hz.



Fonte: A autora (2022).

5.2.2 Teste do eletrodo modificado com Au@Cu-BTC para detectar peróxido de hidrogênio

Para investigar o comportamento eletroquímico do peróxido de hidrogênio no eletrodo de carbono vítreo modificado com Au@Cu-BTC, foram realizados voltamogramas cíclicos em solução tampão fosfato ($0,1 \text{ mmolL}^{-1}$) (pH 7) com concentrações crescentes de H_2O_2 (0; 1,0; 1,5; 3,0 e $5,0 \text{ mmol L}^{-1}$) (Figura 30). Observa-se que a corrente de pico catódica que aparece nos potenciais $-0,2 \text{ V}$ e $-0,15 \text{ V}$ (pico já observado em Au@Cu-BTC/GCE na ausência de peróxido de hidrogênio, linha vermelha da Fig.30) apresenta um aumento progressivo à medida que são adicionadas concentrações crescentes de H_2O_2 .

Nas condições de análise, o provável mecanismo entre o cobre liberado pela MOF e o peróxido de hidrogênio é descrito a seguir com base em Liang e colaboradores (2019):

(1) Cu^{2+} liberado da MOF é reduzido a Cu^+ .

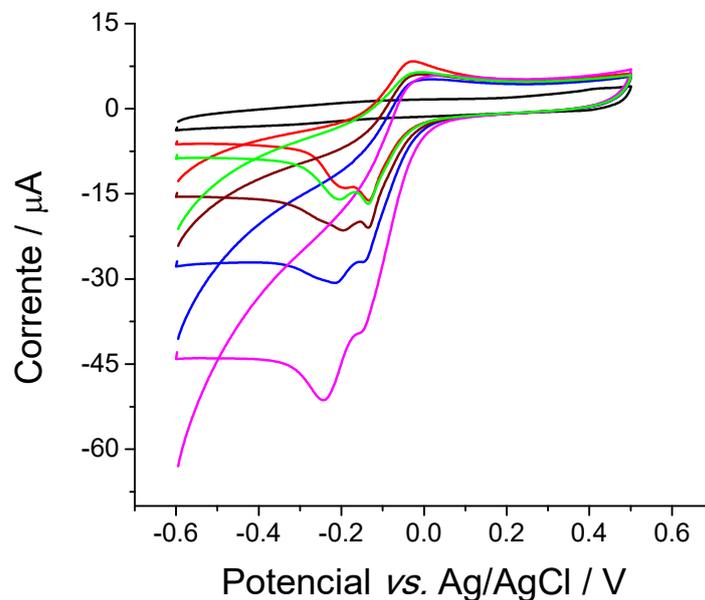
(2) Posteriormente, o Cu^+ é oxidado a Cu^{2+} enquanto o peróxido é reduzido a OH^- . O Cu^{2+} é regenerado garantindo Cu^+ suficiente para reduzir mais peróxido.

(3) É provável que a primeira onda em torno de $-0,20 \text{ V}$ seja do processo de redução de Cu^{2+} a Cu^+ e a segunda onda em $-0,15 \text{ V}$ seja a redução do Cu^+ a Cu^0 .

As prováveis reações para o mecanismo proposto são apresentadas:



Figura 30 - Voltamogramas cíclicos de Au@Cu-BTC/GCE em solução tampão fosfato 0,1 mmol L⁻¹ (pH 7) em ausência (linha vermelha) e presença de H₂O₂ em concentrações crescentes: 1,0 mmol L⁻¹ (verde), 1,5 mmol L⁻¹ (marrom), 3,0 mmol L⁻¹ (azul) e 5,0 mmol L⁻¹ (rosa). Tempo de deposição 5 segundos, concentração de Au@Cu-BTC 0,246 mg mL⁻¹, velocidade de varredura 0,05 V s⁻¹. A solução tampão foi desoxigenada com gás nitrogênio por 3 minutos antes das medidas voltamétricas.

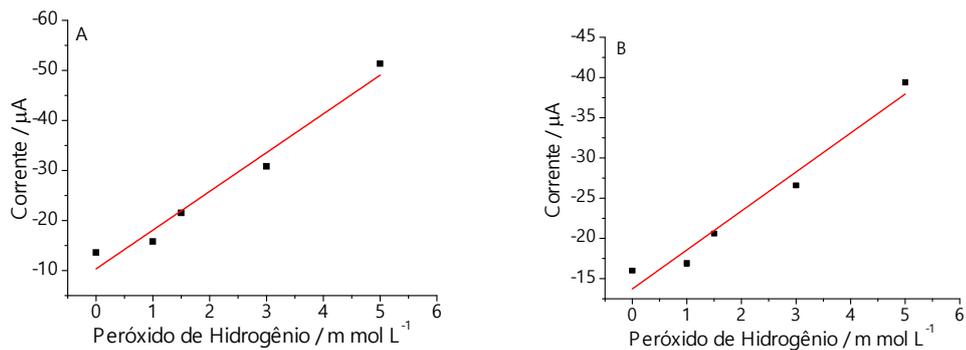


Fonte: a autora (2022).

Ao plotar um gráfico da corrente vs. concentração de H₂O₂, observa-se um comportamento linear das correntes de pico catódicas em potenciais em torno de –

0,20 V com $R^2=0,9592$, e em $-0,15$ V com $R^2=0,9532$, conforme se verifica na Figura 31. Esse comportamento preliminar é um indicativo que o método esse sensor tem potencial para atuar na detecção de peróxido de hidrogênio.

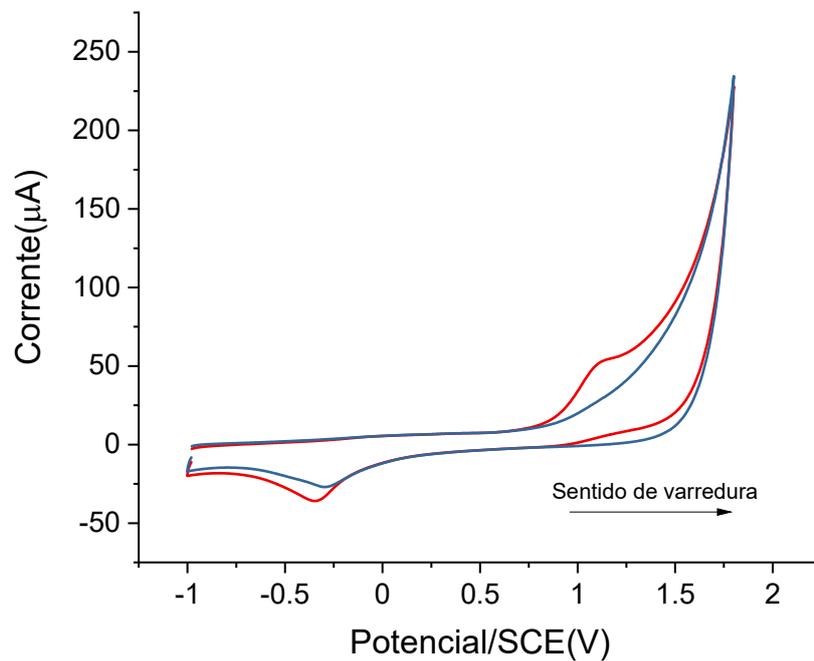
Figura 31 - Correntes de pico catódica (A) $-0,20$ V ($R^2=0,9592$) e (B) $-0,15$ V ($R^2=0,9532$) em função da concentração de H_2O_2 (0 a $5,0$ $mmol\ L^{-1}$) em solução tampão fosfato $0,1\ mol\ L^{-1}$ (pH 7,0).



Fonte: A autora (2022).

Voltamogramas cíclicos de H_2O_2 em solução tampão fosfato (pH 7) foram realizados no eletrodo de carbono vítreo (Figura 32) numa ampla janela de potencial ($-1,0$ a $+1,8$ V). Ao comparar as voltametrias em ausência e presença de H_2O_2 , observa-se que com a presença de peróxido de hidrogênio aparece um pico de oxidação em potencial em torno de $+1,2$ V (vermelho) no voltamograma cíclico. Já o pico de redução do oxigênio aparece em ambos os voltamogramas mesmo com a solução tendo sido desoxigenada antes da medida voltamétrica.

Figura 32 - Voltamogramas cíclicos de solução tampão fosfato (pH 7) no GCE em ausência (azul) e presença de $1,5 \text{ mmol L}^{-1}$ de H_2O_2 (vermelho). Antes da medida voltamétrica a solução foi purgada por 4 minutos com gás nitrogênio. Velocidade de varredura $0,1 \text{ V/s}$.

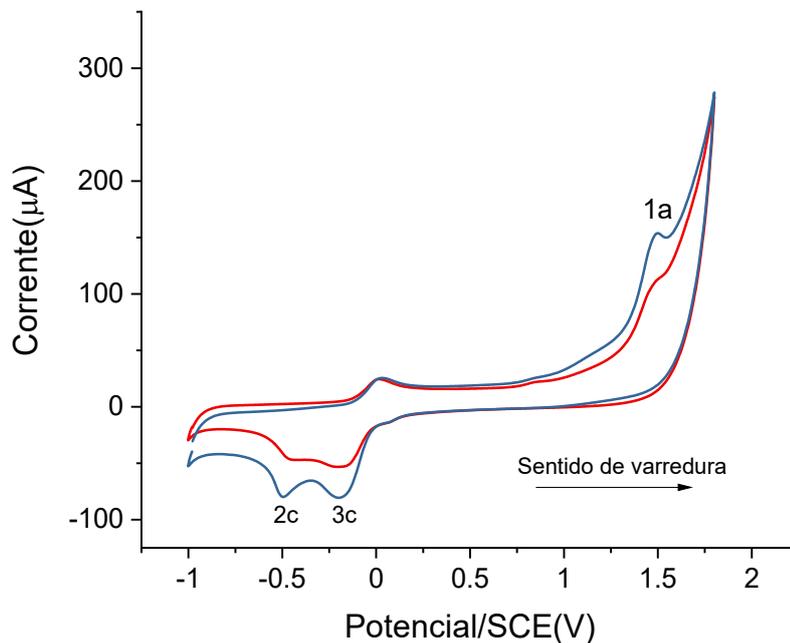


Fonte: A autora (2022).

Os mesmos experimentos foram realizados no eletrodo modificado (Au@Cu-BTC/GCE) conforme Figura 33. Em presença de $1,5 \text{ mmol L}^{-1}$ de peróxido de

hidrogênio observou um aumento na corrente de pico anódica (1a) em torno de +1,4V e um aumento das correntes de pico catódicas (2b e 2c) em torno de -0,2 e -0,4V sinalizando que o sensor apresenta resposta na presença desse analito.

Figura 33 - Voltamogramas cíclicos de solução tampão fosfato (pH 7) no sensor eletroquímico Au@Cu-BTC/GCE em ausência (vermelho) e presença de 1,5 mmol L⁻¹ de H₂O₂ (azul). Antes da medida voltamétrica a solução foi purgada por 4 minutos com gás nitrogênio. Velocidade de varredura 0,1 V/s. Concentração de Au@Cu-BTC 0,246 mg mL⁻¹.

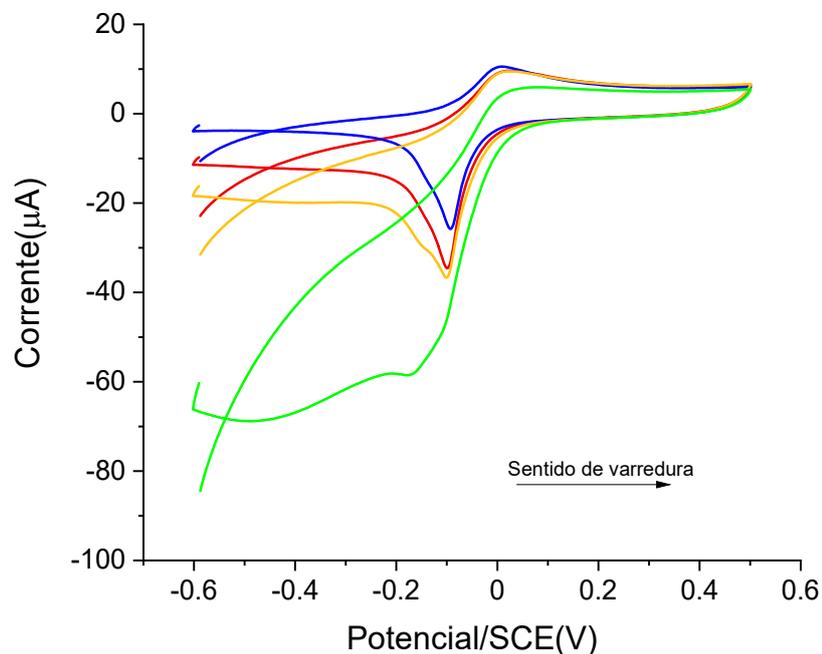


Fonte: A autora (2022).

O estudo dos picos de redução foi realizado com voltametria cíclica e com concentrações crescentes de peróxido de hidrogênio de acordo com os resultados

apresentados na Figura 34 a seguir. Observa-se que as correntes de pico de redução não apresentaram um aumento regular com as adições crescentes de $[H_2O_2]$. Outra observação refere-se a diferença vista nos voltamogramas quando comparados com os experimentos realizados antes da pandemia (Figura 30) em que apareciam dois picos catódicos com um aumento crescente e comportamento linear o que não aconteceu nos voltamogramas da Figura 34 (realizados em julho de 2021).

Figura 34 - Voltamogramas cíclicos de solução tampão fosfato (pH 7) no sensor eletroquímico Au@Cu-BTC/GCE em ausência (azul) e presença de H_2O_2 em diferentes concentrações: $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ (vermelho), $2,0 \text{ mmol L}^{-1}$ (amarelo), $8,0 \text{ mmol L}^{-1}$ (verde). Antes da medida voltamétrica a solução foi purgada por 4 minutos com gás nitrogênio. Velocidade de varredura $0,05 \text{ V/s}$. Concentração de Au@Cu-BTC $0,246 \text{ mg mL}^{-1}$.

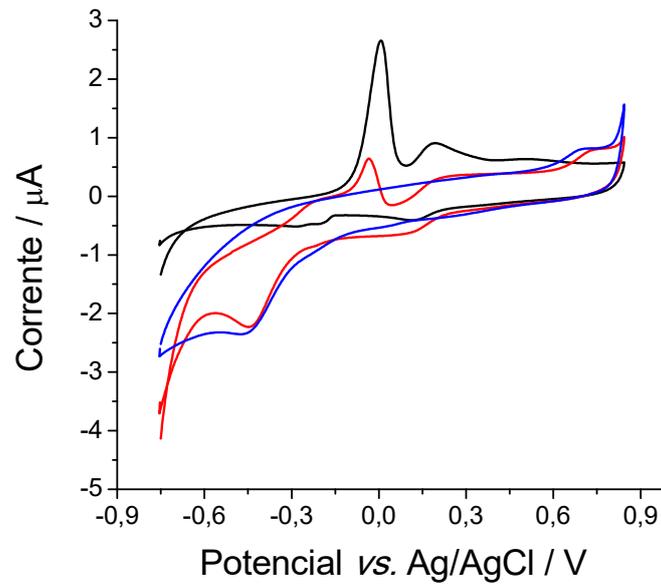


Fonte: A autora (2022).

5.2.3 Teste do eletrodo modificado com Au@Cu-BTC para detectar nitrito

Inicialmente, foram realizados voltamogramas cíclicos de NaNO_2 $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ em solução tampão $\text{NH}_4\text{Cl-HCl}$ (pH 1,55) no eletrodo de carbono vítreo modificado com Au@CuBTC a fim de observar o comportamento eletroquímico do nitrito nesse eletrodo (Figura 35). Nota-se que o pico do cobre (em potencial 0,0 V) apresenta uma diminuição significativa na presença de íons nitrito e observa-se o aparecimento do pico de redução de NO_2^- no potencial - 0,44 V (Fig.35, linha vermelha). Esse comportamento coincide com o descrito por Zhao e colaboradores (2004) que utilizaram um eletrodo de nanotubos de carbono na presença de íons Cu^{2+} para detectar NO_2^- .

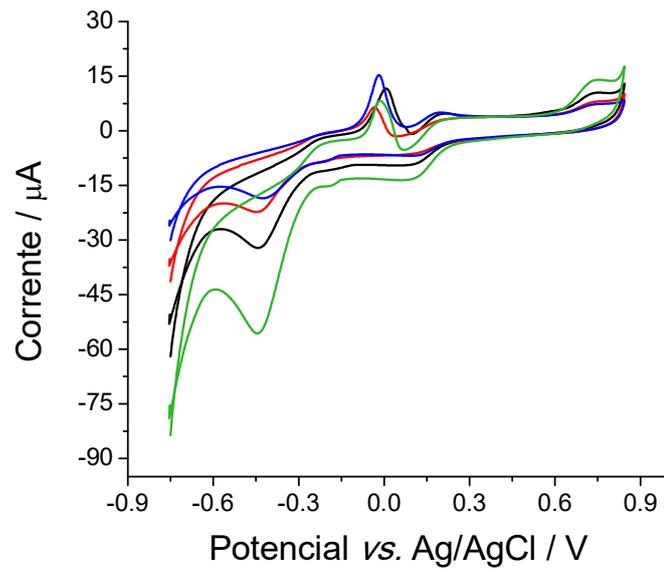
Figura 35 - Voltamogramas cíclicos de Au@Cu-BTC/GCE em solução tampão $\text{NH}_4\text{Cl-HCl}$ (pH 1,55) na presença (vermelha) e ausência de NaNO_2 ($1,0 \text{ m molL}^{-1}$) (linha preta). Linha azul: NaNO_2 $1,0 \text{ m molL}^{-1}$ em GCE. Tempo de deposição 5 segundos, concentração de Au@Cu-BTC $0,246 \text{ mg mL}^{-1}$, velocidade de varredura $0,05 \text{ V s}^{-1}$. A solução tampão foi desoxigenada com gás nitrogênio por 3 minutos antes das medidas voltamétricas.



Fonte: A autora (2022).

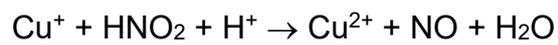
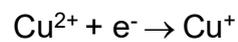
Foram realizadas voltametrias cíclicas com concentrações crescentes (0,5, 1,0, 1,5 e 2,0 mmol L⁻¹) do íon NO₂⁻ na solução tampão NH₄Cl-HCl (pH 1,55) e em Au@Cu-BTC/GCE (Figura 36). À medida que concentrações maiores do íon NO₂⁻ são acrescentadas, nota-se um aumento sucessivo da corrente catódica do íon nitrito conforme também foi observado por Zhao *et al.* (2004).

Figura 36 - Voltamogramas cíclicos de Au@Cu-BTC/GCE em solução tampão NH₄Cl-HCl (pH 1,55) na presença de concentrações crescentes de NaNO₂: 0,5 mmol L⁻¹ (azul), 1,0 mmol L⁻¹ (vermelha), 1,5 mmol L⁻¹ (preta) e 2,0 mmol L⁻¹ (verde). Tempo de deposição 5 segundos, concentração de Au@Cu-BTC 0,246 mg mL⁻¹, velocidade de varredura 0,05 V s⁻¹. A solução tampão foi desoxigenada com gás nitrogênio por 3 minutos antes das medidas voltamétricas.



Fonte: A autora (2022).

Segue o provável mecanismo reacional para a interação do cobre liberado da MOF com o nitrito baseado na referência Zhao et al. (2004):



6 CONCLUSÃO

Um estudo sobre o sensor eletroquímico Au@CuBTC/GCE para detecção e quantificação de captopril foi realizado com sucesso. Os resultados evidenciaram a formação do complexo cobre-captopril pela interação do grupo tiol, do captopril, com íons de cobre liberados pela rede metalorgânica de cobre (Cu-BTC). O método mostrou resposta numa faixa linear que variou de $0,5 \mu\text{molL}^{-1}$ a $7 \mu\text{molL}^{-1}$ e de $10 \mu\text{molL}^{-1}$ a $2500 \mu\text{molL}^{-1}$ com limite de detecção igual a $0,047 \mu\text{molL}^{-1}$. Uma boa taxa de recuperação (100,3%) foi obtida pela aplicação desse método em amostra farmacêutica, cuja marca analisada foi Capotrino.

O sensor demonstrou capacidade para detecção dos analitos cloridrato de hidralazina, peróxido de hidrogênio e nitrito, porém sem reprodução dos experimentos.

Pode-se concluir que o sensor eletroquímico foi eficiente para a detecção do captopril.

REFERÊNCIAS

ADEGOKE, O.A., NWOKE, C.E. **Spectrophotometric Determination of Hydralazine Using p-Dimethylaminobenzaldehyde**. Journal of the Iranian Chemical Society. v.5, P.316-323, 2008.

ALEIXO, L.M. **Voltametria: Conceitos e Técnicas**. Chemkeys. p. 1-20, 2003.

ANVISA. **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 272, DE 14 DE MARÇO DE 2019**. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3437262/RDC_272_2019_.pdf/b39e2979-4b68-4f9c-adbd-d8be6c0be543. Acesso em 28 de janeiro de 2020 às 18:36h.

APRESOLINA. Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer CRF-SP 18.150. Taboão da Serra, SP. Novartis [2015]. Disponível em: <https://portal.novartis.com.br/UPLOAD/ImgConteudos/2191.pdf>. Acesso em: 12 de dezembro de 2019 às 15h.

AREIAS, M. C. C., SHIMIZU, K., COMPTON, R. G. **Voltammetric Detection of Captopril Using Copper(II) and an Unmodified Glassy Carbon Electrode**. Electroanalysis. v. 28, p. 1-7, 2016.

AREIAS, M. C. C., TOH, H. S., LEE, P. T., COMPTON, R. G. **Voltammetric Detection of Captopril on Graphite Screen Printed Electrodes**. Electroanalysis. v. 27, p. 1-8, 2016.

ARMIJO, F., TORRES, I., TAPIA, R., MOLERO, L., ANTILÉN, M., RIO, R., VALLE, M. A., RAMÍREZ, G. **Captopril electrochemical oxidation on fluorine-doped SnO₂ electrodes and their determination in pharmaceutical preparations**. Electroanalysis. v.22, p. 2269-2276, 2010.

BBC NEWS. **Consumir carne processada e outros alimentos ricos em nitrito ou nitrato faz mal à saúde?** Disponível em: <https://g1.globo.com/bemestar/noticia/2019/05/19/consumir-carne-processada-e-outros-alimentos-ricos-em-nitrito-ou-nitrato-faz-mal-a-saude.ghtml> Acesso em: 14 de janeiro de 2020 às 15:18h. 2019.

BEITOLLAHI, H., TAHER, M. A., AHMADIPOUR, M., HOSSEINZADEH, R. **Electrocatalytic determination of captopril using a modified carbon nano tube paste electrode: Application to determination of captopril in pharmaceutical and biological samples.** Measurement. V. 47, p. 770-776, 2014.

BORDIGA, S. et al. **Adsorption properties of HKUST-1 toward hydrogen and other small molecules monitored by IR.** Physical Chemistry Chemical Physics, v. 9, n. 21, p. 2676-2685, 2007.

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>. Acesso em: 07 de julho 2019.

CAPTOPRIL. Resumo do DrugPoint®. Plataforma Micromedex. ©2017 Truven Health Analytics LLC. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DolntegratedSearch#>>. Acesso em: 01 de agosto de 2019.

CHEEMALAPATI, S., PALANISAMY, S., CHEN, S. **Electrochemical Determination of Hydralazine Hydrochloride by Preanodised Screen Printed Carbon Electrode.** International Journal of Electrochemical Science. v. 7, p. 11488-11496, 2012.

CHEEMALAPATI, S., DEVADAS, B., CHEN, S., ALIB, M.A., AL-HEMAID, F.M.A. **Electrochemical determination of selected antihypertensive and antituberculosis drugs at a tyrosine-modified electrode.** Analytical Methods. v.6, p. 6774-6782, 2014.

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.

CHERMINI, S. A., KRIMI, H., KEYVANFARD, M., ALIZAD, K. **Voltammetric determination of captopril in the presence of isoproterenol as a mediator.** *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. v. 15 (1), p. 107-117, 2016.

CHIDAMBARAM, A., STYLIANOU, K. **Electronic metal-organic framework sensors.** *Inorganic Chemistry Frontiers*. v. 5, p. 979-998, 2018.

DEGEN, P.H. **Determination of unchanged hydralazine in plasma by gas-liquid chromatography using nitrogen-specific detection.** *Journal of Chromatography*. v. 176, p. 375 -380, 1979.

DENG, C., CHEN, J., NIE, Z., YANG, M., SI, S. **Electrochemical detection of nitrite based on the polythionine/carbon nanotube modified electrode.** *Thin Solid Films*. v. 520. p. 7026-7029, 2012.

ENSAFI, A. A., ARABZADEH, A. **A new sensor for electrochemical determination of captopril using chlorpromazine as a mediator at a glassy carbon electrode.** *Journal of Analytical Chemistry*. V. 67, p.486-496, 2012.

FANG, X., ZONG, B., MAO, S. **Metal-Organic Framework -Based Sensors for Environmental Contaminant Sensing.** *Nano-Micro Lett.* p.1-19, 2018.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. 5ª edição, volume 2 / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010. 904p., 2v/il.

FERRAZ, N.V.A., VASCONCELOS, W.S., SILVA, C.S., JUNIOR, S.A., AMORIM, C.G., MONTENEGRO, M.C.B.S.M., AREIAS, M.C.C. **Gold-copper metal-organic framework nanocomposite as a glassy carbon electrode modifier for the voltammetric detection of glutathione in commercial dietary supplements.** *Sensors and Actuators B: Chemical*. v.307, 2020.

FLOR, J.B.S. **Síntese e funcionalização de *Metal-Organic Frameworks* (MOFs) visando aplicação como catalisadores heterogêneos em reações de conversão de CO₂.** Tese de doutorado. Universidade Estadual Paulista, Instituto de Química. Araraquara, SP, 2017.

GHOVILAND, M. B., KHODADADIAN, M., OMIDI, M. **Amperometric sensor based on a graphene/copper hexacyanoferrate nabo-composite for highly sensitive electrocatalytic determination of captopril.** *Materials Science na Engineering C*. v. 33, p. 774-781, 2013.

GUNATILAKE, R. Uso de medicamentos durante a gravidez. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/casa/problemas-de-sa%C3%BAde-feminina/uso-de-medicamentos-durante-a-gravidez/uso-de-medicamentos-durante-a-gravidez>. Acesso em: 29 de janeiro de 2020 às 20:59h. 2018.

HOLLER, D.A., SKOOG, S.R., CROUCH, R. **Princípios de Análise Instrumental.** Tradução: Celio Pasquini. 6ª edição, Porto Alegre: Bookman, 2009.

HORMOZI-NEZHAD, M. R., BAGHERI, H., BOHLOUL, A., TAHERI, N., ROBATIAZI, H. **Highly sensitive turn-on fluorescent detection of captopril based on energy transfer between fluorescein isothiocyanate and gold nanoparticles.** *Journal of Luminescence*. V. 134, p. 874-879, 2013.

HOSSEINI, H., AHMAR, H., DEGHANI, A., BAGHERI, A., TADJARODI, A., FAKHARI, A. R. **A novel electrochemical sensor based on metal-organic framework for electrocatalytic oxidation of L-cysteine.** *Biosensors and Bioelectronics*. v.42, p. 426-429, 2013.

HUANG, Y., QIN, X., LI, Z., FU, Y., QIN, C., WU, F., SU, Z., MA, M., XIE, Q., YAO, S., HU, J. **Fabrication of a chitosan/glucose oxidase-poly(anilineboronic acid)-Aunano/Au-plated Au electrode for biosensor and biofuel cell.** *Biosensors and Bioelectronics*. v.31, p.357-362, 2012.

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

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

HUANG, Y., LIANG, J., WANG, X., CAO, R. **Multifunctional metal-organic framework catalysts: synergistic catalysis and tandem reactions**. Chem. Soc, Rev. 2016.

HYDRALAZINE HYDROCHORIDE. Resumo do DrugPoint®. Plataforma Micromedex. ©2017 Truven Health Analytics LLC. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DolntegratedSearch#>>. Acesso em: 03 de dezembro de 2019.

IPA. Cisterna de placas. Disponível em: <http://www.ipa.br/resp62.php>. Acesso em: 28 de janeiro de 2020 às 20:29h.

ITO, T., MATSUKI, Y., KURIHARA, H., NAMBARA, T. **Sensitive method for determination of captopril in biological fluids by gas chromatography-mass spectrometry**. Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications. v.417, p. 79-87, 1987.

KARIMI-MALEH, H., MEHDIPOUR-ATAEIB, S., HATAMIC, M., KHALILZADEHC, M.A. **Voltammetric Determination of Captopril Using a Novel Ferrocene-based Polyamide as a Mediator and Multi-Wall Carbon Nanotubes as a Sensor**. Journal of Analytical Chemistry. v. 69, p. 162–168, 2014.

KHODADADIAN, M., JALILIA, R., BAHRAMIA, M.T., BAHRAMIA, G. **Adsorptive Behavior and Voltammetric Determination of Hydralazine Hydrochloride at a Glassy Carbon Electrode Modified with Multiwalled Carbon Nanotubes**. Iranian Journal of Pharmaceutical Research. v.16, p. 1312-1319, 2017.

KHORAMI, H.A., BOTERO-CADAVID, J.F., WILD, P., DJILALI, N. **Spectroscopic detection of Hydrogen peroxide with an optical fiber probe using chemically deposited Prussian blue**. Electrochimica Acta. v. 115, p. 416-424, 2014.

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

KUMAR, D.R., KESAVAN, S., BAYNOSA, M.L., NGUYEN, V.Q., SHIM, J. **Flower-like Bi₂S₃ nanostructures grown on nitrogen-doped reduced graphene oxide for electrochemical determination of hydrogen peroxide.** Journal of Colloid and Interface Science. v.530, p. 361-371, 2018.

KUMAR, R.S., KUMAR, S.S., ANBU KULANDAINATHAN, M. **Highly selective electrochemical reduction of carbon dioxide using Cu based metal organic framework as a electrocatalyst.** Electrochemistry Communications, v.25, p.70-73, 2012.

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

LI, J., KUPPLER, R. J., ZHOU, H. **Selective gas adsorption and separation in metal-organic frameworks.** Chem. Soc. Rev. v. 38, p. 1477–1504, 2009.

LI, Y., LI, X., GUAN, Q., ZHANG, C., XU, T., DONG, Y., BAI, X., ZHANG, W. **Strategy for chemotherapeutic delivery using a nanosized porous metal-organic framework with a central composite design.** International Journal of Nanomedicine. v. 12, p. 1465–1474, 2017.

LIANG, X., LI, W., HAN, H., MA, Z. **Non-enzimatic electrochemical sensor based on Cu₂O/AuCu/Cu composite for hydrogen peroxide detection.** Journal of electrochemical Chemistry. v.834, p. 43-48, 2019.

LO, H., LO, K., YEUNG, C., WONG, C. **Rapid Visual and Spectrophotometric Nitrite Detection by Cyclometalated Ruthenium Complex.** Analytica Chimica Acta. v. 990 p.135-140, 2017.

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.

LU, G., LI, S., GUO, Z., FARHA, O.K., HAUSER, B.G., QI, X., WANG, Y., WANG, X., HAN, S., LIU, X., DUCHENE, J.S., ZHANG, H., ZHANG, Q., CHEN, X., MA, J., LOO, S.C.J., WEI, W.D., YANG, Y., HUPP, J.T., HUO, F. **Imparting functionality to a metal-organic framework material by controlled nanoparticle encapsulation.** Nature Chemistry. v.4, p. 310-316, 2012.

MAÑES, J., MARI, J., GARCIA, R., FONT, G. **Liquid chromatographic determination of hydralazine in human plasma with 2-hydroxy-1-naphthaldehyde pre-column derivatization.** Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis. v. 8, p. 795-798, 1990.

MARTIN, C. S., DADAMOS, T. R. L., TEIXEIRA, M. F. S. **Development of an electrochemical sensor for determination of dissolved oxygen by nickel-salen polymeric film modified electrode.** Sensors and Actuators B: Chemical. v.175, p. 111-117, 2012.

MATHEW, M., SANDHYARANI, N. **A novel electrochemical sensor surface for the detection of hydrogen peroxide using cyclic bisureas/gold nanoparticle composite.** Biosensors and Bioelectronics. v. 28, p. 210-215, 2011.

MURRAY, R. W., MOSES, P. R. **Chemically Modified Tin Oxide Electrode.** Analytical Chemistry. v. 47, p.1882-1886, 1975.

NAIK, D.V., DAVIS, B.R., MINNET, K.M., SCHULMAN, S.G. **Fluorescence of Hydralazine in Concentrated Sulfuric Acid.** Journal of Pharmaceutical Sciences. v.65, p. 274-276, 1976.

NASCIMENTO, R. F. F. **Síntese e caracterização de redes metalorgânicas (MOF) e do composto MOF-óxido de ferro utilizando a técnica de ultrassom.** Dissertação de mestrado. Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2017.

NITRITO DE SÓDIO. Disponível em: <https://www.quimesp.com.br/nitrito-de-sodio.php>. Acesso em: 14 de janeiro de 2020 às 15:13h.

PERÓXIDO DE HIDROGÊNIO. QUIMESP QUÍMICA. Disponível em: <https://www.quimesp.com.br/peroxido-de-hidrogenio-200-vol.php>. Acesso em 15 de janeiro de 2020 às 15:15h. 2020.

PORTARIA Nº 2914, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2011. Disponível em: http://site.sabesp.com.br/uploads/file/asabesp_doctos/kit_arsesp_portaria2914.pdf. Acesso em: 15 de janeiro de 2020 às 10:51h.

QUEIROZ, N.L., NASCIMENTO, J.A.M., NASCIMENTO, M.L., NACIMENTO, V.B., OLIVEIRA, S.C.B. **Oxidation Mechanism of Fluorescein at Glassy Carbon Electrode**. *Electroanalysis*. v.29, p.489-496, 2016.

RAMOS, A.L.D., TANASE, S., ROTHENBERG, R. **Redes Metalorgânicas e suas aplicações em catálise**. *Química Nova*, v.37, p. 123-133, 2014.

REN, H., FAN, Y., WANG, B., YU, L. **Polyethyleneimine-capped CdS Quantum Dots for Sensitive and Selective Detection of Nitrite in Vegetables and Water**. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. V. 66 p. 8851-8858, 2018.

REZAEI, B., DAMIRI, S. **Voltammetric Behavior of Multi-walled carbono nanotubes modified electrode-hexacyanoferrate(II) electrocatalyst system as a sensor for determination of Captopril**. *Sensors and Actuators B: Chemical*, v. 134, p.324-331, 2008.

RIBEIRO, A.S., SILVA, M.V., GUERRA, P.G., SAICK, K.W., ULIANA, M.P., LOSS, R. **Risco potencial de uso de medicamentos durante a gravidez e a lactação**. *Infarma – Ciências Farmacêuticas*. v. 25, p. 62-67, 2013.

ROSI, N.L., ECKERT, J., EDDAOUDI, M., VODAK, D.T., KIM, J., O'KEEFFE, M., YAGHI, O.M. **Hydrogen Storage in Microporous Metal-Organic Frameworks**. *Science*. v.300, p.1127-1129, 2003.

SCHULZE, E. Sais de Cura nitrito e nitrato de sódio. Disponível em: <https://charcutaria.org/aditivos-alimentares/nitrito-e-nitrato-de-sodio/>. Acesso em: 14 de janeiro de 2020 às 14:50h. Publicado em 2014.

SILVA, D. M., AREIAS, M. C. C. **Rutin as an Electrochemical Mediator in the Determination of Captopril using a Graphite Paste Electrode**. *Electroanalysis*. v. 31, p. 1-8, 2019.

SILVA, D. M., AREIAS, M. C. C. **Voltammetric of Captopril in a Commercial Drug using a Gold Metal-organic framework Nanocomposite Modified Electrode**. *Electroanalysis*. V.33, p. 1255-1263, 2021.

SILVA, M.F.G. Voltametria Cíclica – **Aplicações o Estudo de Mecanismos de Reações induzidas por transferência eletrônica**. Sociedade Portuguesa de Química. Nº 70, p. 20-26, 1998.

SIQUEIRA, F., MOURA, T.R., SILVA, S.S., PERAÇOLI, J.C. **Medicamentos anti-hipertensivos na gestação e puerpério**. Com. Ciências Saúde. v.22, p 55-67, 2011.

SHI, Y., PENG, J., MENG, X., HUANG, T., ZHANG, J. HE, H. **Turn-on fluorescent detection of captopril in urine samples based on hydrophilic β -cyclodextrin polymer**. Analytical and Bioanalytical Chemistry. V. 410, p. 7373-7384, 2018.

SHIMADA, K., TANAKA, M., NAMBARA, T., IMAI, Y., ABE, K., YOSHINAGA, K. **Determination of captopril in human blood by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection**. Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications. V. 227, p. 445-451, 1982.

SHRIVER & ATKINS. **Química Inorgânica**. 4 ed. Guanabara Koogan, 2008.

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

SOOMRO, R. A., TUNESI, M. M., KARAKUS, S., KALWAR, N. **Highly electrochemical determination of captopril using CuO modified ITO electrode: the effect of *in situ* grown nanostructures over signal sensitivity**. The Royal Society of Chemistry. v.7, p. 19353-19362, 2017.

SOUZA, M. F. B. **Eletrodos quimicamente modificados aplicados à eletroanálise: uma breve abordagem**. Química Nova. V. 20(2), p.191-195, 1997.

STEED, J. W., ATWOOD, J.L. **Supramolecular Chemistry**. Second edition. John Wiley & Sons, 2009.

SUDARVIZHI, A., PANDIAN, K., OLUWAFEMI, O. S., GOPINATH, S. C. B. **Amperometry detection of nitrite in food samples using tetrasulfonated copper**

phthalocyanine modified glassy carbon electrode. Sensors and Actuators B: Chemical. v. 272, p. 151-159, 2018.

SUN, Y., ZHANG, Z., ZHANG, X. **Determination of captopril by high-performance liquid chromatography with direct electrogenerated chemiluminescence.** Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. v. 105, p. 171-175, 2013.

SUPER INTERESSANTE. O que é água oxigenada? Por que ela borbulha quando entra em contato com um fermento? Disponível em: <https://super.abril.com.br/mundo-estranho/o-que-e-agua-oxigenada-por-que-ela-borbulha-em-contato-com-um-fermento/>. Acesso em: 15 de janeiro de 2020 às 15:27h. 2011.

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, v. 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.

Turkevich, J., Stevenson, P.C., Hillier, J. **The formation of colloidal gold.** J. Phys. Chem. V. 57, p. 670–673, 1953.

VAN DE BITTNER, G.C.V., BERTOZZI, C.R., CHANG, C.J. **Strategy for Dual-Analyte Luciferin Imaging: In Vivo Bioluminescence Detection of Hydrogen Peroxide and Caspase Activity in a Murine Model of Acute Inflammation.** Journal of the American Chemical Society. V. 135, p. 1183-1195, 2013.

VASCONCELOS, W. S., SILVA, G. G., JUNIOR, S. A., ANJOS, J. V., AREIAS, M. C. C. **Voltammetric Determination of Captopril on a Glassy Carbon Electrode Modified with Copper Metal-organic Framework.** Electroanalysis. v. 29, p. 1-8, 2017.

WANG, J., GAO, H., SUN, F., HAO, Q., XU, C. **Highly sensitive detection of hydrogen peroxide based on nanoporous Fe₂O₃/CoO composites.** Biosensors and Bioelectronics. V.42, p. 550-555, 2013.

WANG, X., WANG, Q., WANG, Q., GAO, F., GAO, F., YANG, Y., GU, H. **Highly dispersible and stable copper terephthalate MOF-graphene oxide Nanocomposite for electrochemical sensing application.** ACS Applied Materials & Interfaces. 2014.

WANG, Y. WUA, Y., XIE, J. HU, X. **Metal-organic framework modified carbon paste electrode for lead sensor.** Sensors and Actuators B: Chemical. V.177, p. 1161-1166, 2013.

WINARTA, J., SHAN, B., et al. **A Decade of UiO-66 Research: A Historic Review of Dynamic Structure, Synthesis Mechanisms, and Characterization Techniques of an Archetypal Metal-Organic Framework.** Crystal Growth & Design. V.20, p. 1347-1362, 2020.

WU, M., YANG, Y. **Metal-Organic Framework (MOF)-Based Drug/Cargo Delivery and Cancer Therapy.** Advanced Science News. p. 1-20, 2017.

XIONG, Y., ZHOU, H., ZHANG, Z., HE, D., HE, C. **Determination of hydralazine with flow injection chemiluminescence sensor using molecularly imprinted polymer as recognition element.** Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. v. 41, p. 694-700, 2006.

XU, M.; HAN, J.; ZHANG, Y.; YANG, X., ZANG, L. **A selective fluorescence turn-on sensor for trace vapor detection of hydrogen peroxide.** Chem. Commum. V.49, p. 11779-11781, 2013.

YAGHI, O.M., LI,G., LI, H. **Selective binding and removal of guest in a microporous meta-organic framework.** Nature. v.378, p.703-706 , 1995.

YAGHI, O.M., et al. **Hydrogen storage in microporous metal-organic frameworks.** Science. v. 300 (5622), p. 1127–1129, 2003.

YANG, J., YANG, H., LIU, S., MAO, L. **Microwave-assisted synthesis graphite-supported Pd nanoparticles for detection of nitrite.** Sensors and Actuators B: Chemical. v. 220, p. 652-658, 2015.

YANG, J., ZHAO, F., ZENG, B. **One-step synthesis of a copper-based metal-organic framework-graphene nanocomposite with enhanced electrocatalytic activity**. Royal Society of Chemistry. v.5, p. 22060-22065, 2015.

ZARGAR, B., PARHAM, H., HATAMIE, A. **Electrochemical investigation and stripping voltammetric determination of captopril at CuO nanoparticles/multi-wall carbon nanotube nanocomposite in table and urine samples**. Analytical Methods. v.3, 2015.

ZHANG, D., MA, H., CHEN, Y., PANG, H., YU, Y. **Amperometric detection of nitrite based on Dawson-type vanadotungstophosphate and carbon nanotubes**. Analytica Chimica Acta. V.792. p.35-44, 2013.

ZHANG, H., RUAN, J., LIU, W., JIANG, X., DU, T., JIANG, H., ALBERTO, P., GOTTSCHALK, K., WANG, X. **Monitoring dynamic release of intracellular hydrogen peroxide through a microelectrode based enzymatic biosensor**. Analytical and Bioanalytical Chemistry. v. 18, p. 4509-4517, 2018.

ZHANG, M., WANG, Z. **Nanostructured silver nanowires-graphene hybrids for enhanced electrochemical detection of hydrogen peroxide**. Applied Physics Letters. v.102, p.213104-1 a 213104-5, 2013.

ZHANG, X.; ZHANG, L.; LIU, Y.; BAO, B.; ZANG, Y.; LI, J.; LU, W. **A near-infrared fluorescent probe for rapid detection of hydrogen peroxide in living cells**. Tetrahedron. v. 71, p. 4842-4845, 2015.

ZHANG, Y., BO, X., LUHANA, C., WANG, H. LI, M., GUO, L. **Facile synthesis of a Cu-based MOF confined in macroporous carbon hybrid material with Enhanced electrocatalytic ability**. Chem. commun. v. 49, p. 6885-6887, 2013.

ZHANG, Y., YIN, J., WANG, K., CHEN, P., JI, L. **Electrocatalysis and Detection of Nitrite on a Polyaniline-Cu Nanocomposite-Modified Glassy Carbon Electrode**. Journal of Applied Polymer Science. p.1-6, 2012.

ZHAO, G., LIU, K., LIN, S., LIANG, J., GUO, X., ZHANG, Z. **Electrocatalytic reduction of nitrite using a carbon nanotube electrode in the presence of cupric ions**. Microchimica Acta. v. 144, p. 75-80, 2004.

ZHOU, J., LI, X., YANG, L., YAN, S., WANG, M., CHENG, D., CHEN, Q., DONG, Y., LIU, P., CAI, W., ZHANG, C. **The Cu-MOF-199/single-walled carbon nanotubes modified electrode for simultaneous determination of hydroquinone and catechol with extended linear ranges and lower detection limit.** *Analytica Chimica Acta.* v.899, p. 57-65, 2015.

ZHOU, Z., WANG, Q. **Two emissive cellulose hydrogels for detection of nitrite using terbium luminescence.** *Sensors and Actuators B: Chemical.* v.173, p. 833-838, 2012.

ZHOU, C., STEPNIEWSKAA, M., et al. **Polymorph formation for a zeolitic imidazolate framework composition - Zn (Im)₂.** *Microporous and Mesoporous Materials.* v. 265, p. 57–62, 2018.