



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE QUÍMICA



Izadora de Sá Andrade

Desenvolvimento de método eletroanalítico para identificação e quantificação de Sibutramina utilizando folhas de grafite pirolítico como eletrodo.

Uberlândia, 2023.

Izadora de Sá Andrade

Desenvolvimento de método eletroanalítico para identificação e quantificação de Sibutramina utilizando folhas de grafite pirolítico como eletrodo.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Universidade Federal de Uberlândia – UFU, campus Santa Mônica, como exigência para obtenção do título de bacharel em Química Industrial

Área de Concentração: Química Analítica / Eletroquímica

Orientador: Professor Doutor Rodrigo Alejandro Abarza Muñoz

Uberlândia

2023

Verso da Folha de Rosto

Desenvolvimento de método eletroanalítico para identificação e quantificação de Sibutramina utilizando folhas de grafite pirolítico como eletrodo.

Trabalho de conclusão de curso aprovado para obtenção do título de bacharel em Química Industrial pelo Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia – UFU.

Uberlândia, 01 de Dezembro de 2023

Professor Dr. Rodrigo Alejandro Abarza Muñoz

Professor Doutor Sidnei Gonçalves da Silva

Professora Doutora Mariana Cardoso Marra



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

Coordenação do Curso de Graduação em Química Industrial
Av. João Naves de Ávila, 2121, Bloco 1A, Sala 1A233 - Bairro Santa Mônica, Uberlândia-
MG, CEP 38400-902
Telefone: (34) 3239-4103 - coqin@iqufu.ufu.br



ATA DE DEFESA - GRADUAÇÃO

Curso de Graduação em:	Química Industrial				
Defesa de:	Trabalho de Conclusão de Curso - QQB056				
Data:	01/12/2023	Hora de início:	08:30	Hora de encerramento:	10:30
Matrícula do Discente:	11611QID061				
Nome do Discente:	Izadora de Sá Andrade				
Título do Trabalho:	Desenvolvimento de método eletroanalítico para identificação e quantificação de Sibutramina utilizando folhas de grafite pirolítico como eletrodo				
A carga horária curricular foi cumprida integralmente?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não				

Reuniu-se na sala 206 do bloco 1B no Campus Santa Mônica da Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Coordenador do Curso de Graduação em Química Industrial, assim composta: Prof. Dr. Rodrigo Alejandro Abarza Muñoz - **Orientador**; Prof. Dr. Sidnei Gonçalves da Silva - Titular; Prof.^a Dr.^a Mariana Cardoso Marra - Titular e Prof. Dr. Eduardo Mathias Richter - Suplente.

Iniciando os trabalhos, o(a) presidente da mesa, Dr. Rodrigo Alejandro Abarza Muñoz, apresentou a Comissão Examinadora e o candidato, agradeceu a presença do público, e concedeu ao(a) discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do curso.

A seguir o(a) senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

(X) Aprovado(a) Nota: 93 pontos
() Reprovado(a)

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Rodrigo Alejandro Abarza Munoz, Professor(a) do Magistério Superior**, em 01/12/2023, às 09:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mariana Cardoso Marra**,
Professor(a) Substituto(a) do Magistério Superior, em 01/12/2023, às 10:57,
conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sidnei Gonçalves da Silva**,
Professor(a) do Magistério Superior, em 01/12/2023, às 11:05, conforme
horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site
https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código
verificador **5000535** e o código CRC **7038EBB5**.

Referência: Processo nº 23117.083898/2023-36

SEI nº 5000535

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus, aos Orixás e toda espiritualidade pela vida, família e amigos.

Agradeço aos meus pais, Marcos e Erlaine, que abdicaram de muito para dar as oportunidades a mim e minha irmã. E agradeço a minha irmã, que hoje minha melhor amiga também, que me apoiou e me ajudou a ver os percalços da vida universitária de uma nova forma.

Agradeço ao meu professor e orientador Rodrigo Muñoz, pela orientação acadêmica, empenho dedicado a elaboração deste trabalho, apoio e confiança. E também a todo grupo NuPE (Núcleo de Pesquisa em Eletroanalítica) por todas discussões que ajudaram a enriquecer este trabalho e também a mim pessoalmente. Em especial o doutor Jian Felipe, que durante seu doutorado me acompanhou no estudo das folhas e a mestranda Isabella Oliveira por me acompanhar na reta final deste trabalho.

Agradeço aos meus amigos e namorado, que cada um, de sua forma, do seu jeito, prestou seu apoio nas horas ruins e comemorou a cada vitória neste caminho que trilhamos na universidade e em nossa vida.

Agradeço ao posto de perícia da PCMG – Uberaba, por reascender minha vontade pelo meu curso em um momento que nos vimos tão distante da universidade.

Presto meu agradecimento também a minha casa de axé, que no momento em que as luzes se apagaram, me mostrou a luz que brilhava ainda dentro de mim. À Deus, aos orixás que me regem e àqueles que me acompanham, gratidão é o sentimento que expresso, pois eles foram essenciais nas conquistas e superações

Por fim, mas não menos importante, agradeço a universidade e a seu corpo docente por proporcionar tal oportunidade e a cada um que com discussões, ensino e aprendizado me ajudou a conquistar essa vitória.

Resumo

Neste trabalho, apresentamos a proposta de um método eletroanalítico para identificação e quantificação de sibutramina para fins forenses. A sibutramina é um remédio classificado como anorexígeno emagrecedor que recentemente foi restringido pela ANVISA devido aos seus efeitos colaterais agravarem problemas cardiovasculares. A presença de sibutramina em produtos falsificados ou adulterados representa um alto risco aos seus consumidores, tornando imperativa a necessidade de desenvolver métodos analíticos sensíveis e confiáveis para sua identificação e quantificação. Nesse sentido, métodos eletroanalíticos têm se destacado devido a características como simplicidade, elevada sensibilidade, baixo custo, fácil miniaturização e portabilidade que permite análises em campo. O presente estudo visa contribuir de maneira significativa para análise e controle de qualidade de produtos farmacêuticos e fornecer técnicas de análises rápidas e in situ para os profissionais dos órgãos de segurança pública para a detecção de produtos adulterados ou falsificados, protegendo assim a saúde pública e garantindo a segurança dos consumidores, a partir desenvolvendo um método robusto e confiável para a identificação e quantificação de sibutramina em diversas amostras. Nesse contexto, alguns materiais de carbono são amplamente utilizados na produção de eletrodos descartáveis. A diversidade de materiais de carbono utilizados como eletrodos se dá pela sua capacidade de polimorfismo estrutural, estabilidade química, e fortes ligações carbono-carbono presentes internamente e também pela possibilidades da modificação de sua superfície (por via física ou química) utilizando uma gama de compostos. A folha de grafite pirolisado (PGS, do inglês, Pyrolytic Graphite Sheet) é um material produzido artificialmente, que é composto por camadas orientadas paralelamente empilhadas de grafeno, o qual tem sido apresentado como um bom material no armazenamento de energia em eletroquímica. Com base nos estudos realizados previamente, tendo por alvo métodos eletroanalíticos que envolvem eletrodos a base de carbono e modificações superficiais, um método foi proposto para análise da sibutramina. Normalmente, a deposição química de vapor aprimorada por plasma (PECVD) é usada para produzir materiais ou para tratar superfícies, e nesse caso, foi utilizado para tratamento da superfície de folhas de grafite que serão utilizadas como sensores eletroquímicos. Os resultados apresentados neste trabalho permitem afirmar que a folha de grafite é uma boa alternativa como eletrodo descartável para a análise da sibutramina. O eletrólito de suporte composto por uma solução tampão Britton-Robinson usando uma folha de grafite tratado com plasma de O₂ apresentou melhores resultados em termos de sinal analítico. Em trabalho futuro, avaliaremos outras formas de tratamento de superfície deste eletrodo e prosseguiremos identificando os parâmetros analíticos para obtermos a validação do método realizando testes com amostras comerciais ou obtidas por parcerias com instituições policiais.

Palavras chave: Eletroanalítica; folha de grafite; plasma frio.

Abstract

In this work, we present the proposal of an electroanalytical method for the identification and quantification of sibutramine for forensic purposes based on the previously carried out literature review. Sibutramine is a medicine classified as an anorectic weight loss agent that was recently restricted by ANVISA due to its side effects aggravating cardiovascular problems. The presence of sibutramine in counterfeit or adulterated products represents a high risk to consumers, making it imperative to develop sensitive and reliable analytical methods for its identification and quantification. In this sense, electroanalytical methods have stood out due to characteristics such as simplicity, high sensitivity, low cost, easy miniaturization and portability that allow analysis in the field. The present study aims to contribute significantly to the analysis and quality control of pharmaceutical products and provide rapid and in situ analysis techniques for professionals from public security agencies to detect adulterated or counterfeit products, thus protecting public health and ensuring consumer safety, by developing a robust and reliable method for the identification and quantification of sibutramine in various samples. In context, some carbon materials are widely used in the production of disposable electrodes. The diversity of carbon materials used as electrodes is due to their capacity for structural polymorphism, chemical stability, and strong carbon-carbon bonds present internally and also due to the possibilities of modifying their surface (by physical or chemical means) using a range of compounds. Pyrolytic graphite sheet (PGS) is an artificially produced material, which is composed of parallel-stacked oriented layers of graphene, which has been presented as a good material for energy storage in electrochemistry. Based on previously carried out studies, targeting electroanalytical methods involving carbon-based electrodes and surface modifications, a method was proposed for the analysis of sibutramine. Typically, plasma-enhanced chemical vapor deposition (PECVD) is used to produce materials or to treat surfaces, and in this case, it was used to treat the surface of graphite sheets that will be used as electrochemical sensors. Although the results already obtained are preliminary and due to the complexities of the sibutramine oxidation mechanisms, it is possible to state that the graphite sheet proved to be a good alternative as a disposable electrode for the analysis of sibutramine. It is of interest to continue with the studies, and for further analyzes we will continue with BR10 support electrolyte in PGS / O₂, however, as can be seen from the experiments and studies carried out, the electrochemical behavior of sibutramine can vary depending on the surface, not ruling out yet the other leaves. And finally, we will continue identifying the analytical parameters to obtain validation of the method by carrying out tests with commercial samples or obtained through partnerships with police institutions.

Key-words: Electroanalytics; graphite sheet; cold plasma.

Lista de Figuras

Figura 1. Estrutura molecular do cloridrato de Sibutramina.	13
Figura 2. Imagem de remédios encontrados disponíveis sob apresentação de receita nas redes de farmácia.....	14
Figura 3. Manchete anunciada através do portal G1 local sobre a apreensão realizada na região de Rio Preto, SP.....	15
Figura 4. Imagem de produtos apreendidos pela Polícia Rodoviária Estadual de São Paulo em Rio Preto, SP.....	15
Figura 5. À esquerda manchete de notícia no portal de notícias do Governo do Estado do Paraná, e à direita imagens PC-PR chegando ao local de apreensão.....	16
Figura 6. Imagens dos produtos apreendidos.	17
Figura 7. Imagem de anúncio disponível em sites do produto Sibutramin.	17
Figura 8. Imagens de perguntas frequentes no site de vendas do produto, atestando que o produto não há a presença de cloridrato de sibutramina, apesar de fazer referência a ela.....	18
Figura 9. Esquema das Classificações dos métodos eletroanalíticos.	19
Figura 10. (a) Esquema geral de uma célula eletroquímica de 3 eletrodos, onde, MC: medidor de corrente; VD: voltímetro digital. (b) Sistema ilustrativo do esquema apresentado em (a). Onde, CE: Contra eletrodo; ET: Eletrodo de trabalho; ER: Eletrodo de referência. ...	23
Figura 11. Representação da rede hexagonal que compõe a estrutura da folha de grafite. ...	26
Figura 12. Sistema de plasma reativo utilizado para tratamento das folhas de grafite.....	36
Figura 13. Sistema montado em laboratório para análise.	37
Figura 14. Célula impressa por impressão 3D no laboratório.....	38
Figura 15. Resultados de corrente de pico (i_P) e potencial de pico (E_P) nos meios H_2SO_4 0,1 M (pH = 1), BR2 (pH = 2) e BR8 (pH = 8). (A) PGS/simples; (B) PGS/ O_2 ; (C) PGS/ CO_2	39
Figura 16. Estudo de pH na PGS / O_2 com SIB a $400\mu M$ em tampão BR (2-11). Sendo os picos relevantes: Linha vermelha: BR10; linha ciano: BR11.....	41
Figura 17. Variação da i_P e E_P com o pH na PGS / O_2 . Em (A) pico 1; em (B) pico 2.....	41
Figura 18. Estudo de pH na PGS / CO_2 com SIB a $400\mu M$ em tampão BR (2-11). Sendo os picos relevantes: Linha ciano: BR6; linha vermelha: BR10.....	43
Figura 19 Variação de i_P e E_P com o pH na PGS / CO_2 . Em (A) pico 1; (B) pico 2.....	43

Lista de Tabelas

Tabela 1. Parâmetros obtidos para o estudo realizado por Jenjira Saichanapan, et al., utilizando o eletrodo PGr-ink / GCE .	34
Tabela 2. Parâmetros obtidos para o estudo realizado por Nagappa L. Teradal, et al., utilizando o eletrodo ERGO / GCE .	34
Tabela 3. Parâmetros obtidos no estudo realizado por Jhonnys M. Freitas, et al., utilizando o eletrodo BDDE .	34
Tabela 4. Resultados de corrente de pico ($i_p / \mu A$) e potencial de pico (E_p / V).	39
Tabela 5. Resultados de i_p e E_p para os dois picos de oxidação da PGS / O ₂ , 400 μ M SIB.	41
Tabela 6. Resultados de i_p e E_p para os dois picos de oxidação da PGS / CO ₂ , 400uM SIB.	43

Lista de abreviaturas e siglas

BDD – Eletrodo de Diamante Dopado com Boro, do inglês *Boron Diamond Doped Electrode*

BR – tampão Britton Ronbinson

CE – contra eletrodo, do inglês *Counter Electrode*

CV – voltametria cíclica, do inglês *Cyclic Voltametry*

ddp – diferença de potencial

DPV – Voltametria de pulso diferencial, do inglês *Differential Pulse Voltammograms*

E – potencial

EIS – Espectroscopia de impedância eletroquímica

E_p – corrente de pico

ERGO - Filme de óxido de grafeno eletro-reduzido, do inglês *Electro-Reduced Graphene Oxide film*

GCE – Eletrodo de Carbono Vítreo, do inglês *Glassy Carbon Electrode*

i - corrente

i_p – potencial de pico

MC – Medidor de Corrente

MEV – Microscopia eletrônica de varredura

PECVD – Deposição de vapor químico aprimorado por plasma, do inglês *Plasma Enhanced Chemical Vapour Deposition*

PGr-ink – Tinta de grafeno porosa, do inglês *Porous Graphene ink*

PGS – Folha de grafite pirolisado, do inglês *Pyrolytic Grafite Sheet*

PGS / CO₂ – Folha de grafite tratada com plasma frio de CO₂

PGS / O₂ – Folha de Grafite tratada com plasma frio de O₂

RE / ER – eletrodo de referência, do inglês *Reference Electrode*

SIB - Sibutramina

SPE – eletrodos impressos, do inglês *Screen Printed Electrode*

SWAdSV – Voltametria de remoção adsorptiva de onda quadrada, do inglês *Square Wave Adsorptive Stripping Voltammetry*

SWV – Voltametria de onda quadrada, do inglês *Square Wave Voltametry*

VD – Voltímetro Digital

WE / EP – eletrodo de trabalho, do inglês *Working Electrode*

Sumário

1. Introdução.....	12
1.1. Sibutramina.....	12
1.2. Métodos eletroanalíticos.....	18
1.2.1. Voltametria.....	21
1.3 Eletrodos descartáveis.....	24
1.3.1 Folhas de Grafite.....	25
1.3.2. Tratamento por plasma frio.....	27
2. Revisão bibliográfica.....	28
3. Proposta de metodologia experimental.....	35
3.1 Tratamento por plasma.....	35
3.2 Análise da sibutramina.....	36
4. Resultados preliminares e discussão.....	38
5. Conclusão.....	45
6. Referências.....	46

1. Introdução

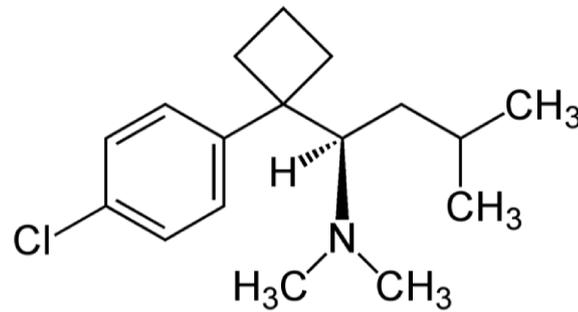
Impulsionada pela necessidade de cuidados com a saúde pública e enrijecimento da vigilância sanitária, nos últimos anos houve uma crescente reavaliação da segurança de vários produtos farmacêuticos, dentre eles, ocupando um amplo espaço em recentes apreensões, temos os fármacos emagrecedores. Nesse contexto, a sibutramina é um dos remédios que foi amplamente utilizada no tratamento da obesidade dos quais tem sido objeto de estudo devido a seus potenciais riscos à saúde quando consumida de forma ou quantidade inadequada. (BRASIL. Ministério da Saúde. Agência de Vigilância Sanitária)

O presente estudo visa contribuir de maneira significativa para análise e controle de qualidade de produtos farmacêuticos e fornecer técnicas de análises rápidas e *in situ* para os profissionais dos órgãos de segurança pública para a detecção de produtos adulterados ou falsificados, protegendo assim a saúde pública e garantindo a segurança dos consumidores, a partir desenvolvendo um método robusto e confiável para a identificação e quantificação de sibutramina em diversas amostras.

1.1 Sibutramina

A sibutramina é um inibidor sintético da recaptção de serotonina (agem impedindo a retirada da serotonina da fenda sináptica) e da noradrenalina estruturalmente relacionado às anfetaminas, a qual inicialmente foi desenvolvida para fins antidepressivos, sendo que ambas monoaminas influenciam diretamente o humor, sono, ansiedade e a fome juntamente com dopamina e a adrenalina. Portando, como fármaco emagrecedor seu mecanismo de ação age no sistema nervoso central funcionando como um supressor de apetite. (JENJIRA SAICHANAPAN; KIATTISAK PROMSUWAN; WARAKORN LIMBUT, 2020)

Figura 1. Estrutura molecular do cloridrato de Sibutramina.



(Fonte: internet)

Porém, foi observado que os efeitos colaterais agravavam problemas cardiovasculares como hipertensão, ataque cardíaco e AVC (acidente vascular cerebral) os quais superam os benefícios da perda de peso. (JENJIRA SAICHANAPAN; KIATTISAK PROMSUWAN; WARAKORN LIMBUT, 2020)

A sibutramina, de acordo com a Anvisa, é o medicamento emagrecedor com o registro válido mais antigo do Brasil, foi registrado em março de 1998 e atualmente há 13 fabricantes com registro e autorização para produzi-lo. Os efeitos colaterais da sibutramina são estudados até hoje e desde a RDC ANVISA 52/2011 a sibutramina é reavaliada devido aos seus efeitos, incluindo problemas cardiovasculares. Em 2010 na RDC ANVISA Nº 13/2010 a Anvisa remaneja a substância sibutramina da Lista C1 para a Lista B2, e após o início da reavaliação do fármaco em 2011, houve uma atualização sobre o caso apresentada na RDC ANVISA 50/2014. Atualmente a sibutramina pode ser vendida apenas com a apresentação da notificação de receita B2, sendo assim apenas médicos com determinado registro obtido através da sua especialização podem realizar a prescrição, sendo classificado o medicamento como psicotrópico anorexígeno. A RDC Nº 133/2016 consolida a determinação da Anvisa em relação à quantidade de sibutramina que poderá constar em cada notificação de receita apresentada pelo paciente, sendo seu máximo de 15 mg/dia. (BRASIL. Ministério da Saúde. Agência de Vigilância Sanitária)

Figura 2. Imagem de remédios encontrados disponíveis sob apresentação de receita nas redes de farmácia.



(Fonte: internet)

Apesar da regulamentação pela Anvisa, alguns fabricantes fazem o uso errôneo deste medicamento seja na forma do medicamento (Cloridrato de Sibutramina) ou em suplementos alimentares vitamínicos e/ou emagrecedores tanto pela adição do composto sem autorização e sem controle de qualidade, quanto por propagandas enganosas que levam o consumidor a crer que está fazendo o uso de um medicamento emagrecedor. Com isso, nos últimos anos houve um crescente número de apreensões pelos órgãos policiais de contrabando e distribuição de sibutramina ilegalmente, levando o problema não só a infrações sanitárias, mas abrangendo também a segurança à saúde e integridade pública.

Citando alguns exemplos temos uma apreensão que ocorreu na região de São José do Rio Preto de 4000 cápsulas de cloridrato de sibutramina.

Uma mulher foi presa na tarde desta quarta-feira (22/01/2014) na Rodovia Washington Luiz, na região de São José do Rio Preto (SP), com cerca de quatro mil comprimidos de sibutramina. [...] A mulher foi flagrada dentro de um ônibus durante uma fiscalização da polícia. Segundo os policiais, o produto foi comprado no Paraguai e seria levado para Uberaba (MG). De acordo com a polícia, a mercadoria foi apreendida porque não tem registro da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (BRASIL. G1 – Rio Preto e Araçatuba)

Figura 3. Manchete anunciada através do portal G1 local sobre a apreensão realizada na região de Rio Preto, SP.



(BRASIL. G1 – Rio Preto e Araçatuba)

Figura 4. Imagem de produtos apreendidos pela Polícia Rodoviária Estadual de São Paulo em Rio Preto, SP.



(BRASIL. G1 – Rio Preto e Araçatuba)

Outra apreensão ocorreu no estado do Paraná, a Polícia Civil do Paraná (PC-PR) prendeu 13 pessoas em flagrante suspeitas de comercializar medicamentos “emagrecedores”, os medicamentos era anunciados nas redes sociais sem qualquer

autorização do órgão responsável e enviados para todo o Estado, sendo apreendido cerca de 15 mil frascos dos remédios (17/12/2019).

Foram cumpridos oito mandados de busca e apreensão nos bairros Cidade Industrial de Curitiba, Boqueirão, Hauer e Bairro Alto. A PCPR também fez buscas em estabelecimentos comerciais que estariam expondo o produto à venda. [...] As páginas na internet com divulgação do produto ilegal chegavam a ter mais de 4 mil seguidores nas redes sociais. [...] Em exame pericial foi constatada a presença das substâncias psicotrópicas sibutramina, fluoxetina, bupropiona e diazepam, – todas sujeitas a controle especial e venda somente com a retenção de receita médica. (BRASIL. Agência Estadual de Notícias – Paraná)

Figura 5. À esquerda manchete de notícia no portal de notícias do Governo do Estado do Paraná, e à direita imagens PC-PR chegando ao local de apreensão.



(BRASIL. Agência Estadual de Notícias – Paraná)

Figura 6. Imagens dos produtos apreendidos.



(BRASIL. Agência Estadual de Notícias – Paraná)

Em contrapartida, há também anúncios enganosos de suplementos vitamínicos, os quais já foram alertados e algumas marcas já foram proibidas pela Anvisa.

Figura 7. Imagem de anúncio disponível em sites do produto Sibutramin.

VERÃO SEM BARRIGA! ELIMINE 2KG DE GORDURA PROFUNDA POR SEMANA SEM EFEITOS COLATERAIS!

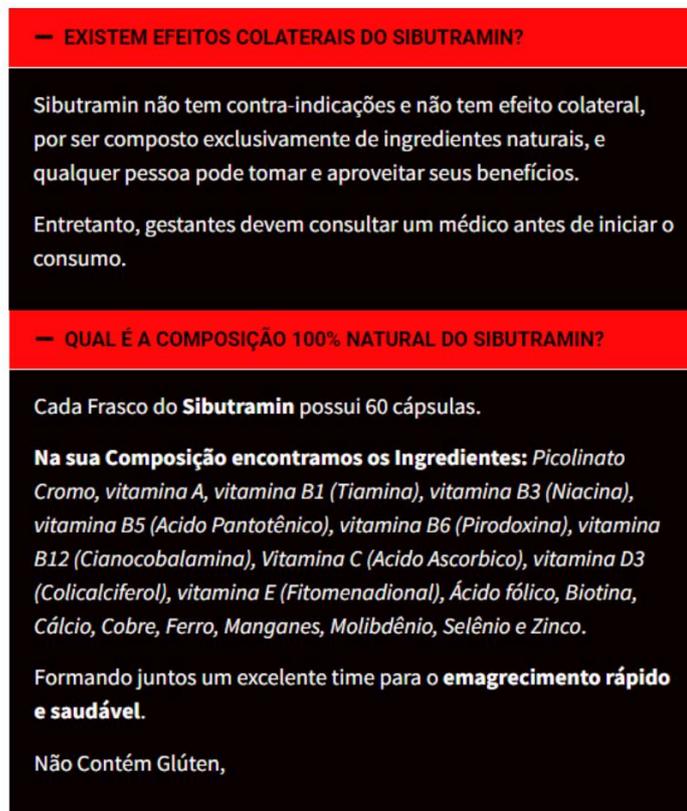
- ✓ Seca 81% de pura gordura profunda do corpo
- ✓ Elimina até 8kg por mês sem efeitos colaterais
- ✓ Reduz medidas da barriga, pernas e braços
- ✓ Fim das roupas apertadas e do inchaço
- ✓ Fórmula 100% natural aprovada pela Anvisa

COMPRAR SIBUTRAMIN
GARANTIA DE 30 DIAS OU SEU DINHEIRO DE VOLTA

Checkout Seguro | Satisfação Garantida | Privacidade Protegida

(Fonte: internet)

Figura 8. Imagens de perguntas frequentes no site de vendas do produto, atestando que o produto não há a presença de cloridrato de sibutramina, apesar de fazer referência a ela.



(Fonte: internet)

Nesse contexto, observamos a necessidade de técnicas de análise rápidas e sensíveis para auxiliar os órgãos de vigilância sanitária e segurança pública afim de contribuir com a análise de produtos adulterados e falsificados, onde podemos destacar os métodos eletroanalíticos.

1.2 Métodos eletroanalíticos

Nos últimos anos, os métodos eletroanalíticos desempenharam um papel importante no avanço da química analítica, proporcionando à ciência uma técnica sensível que possibilita a investigação de uma ampla gama de analitos. Estes métodos baseiam-se na atividade elétrica de compostos eletroativos, ou seja, a eletroanalítica é baseada nas reações de oxidação e redução fazendo o uso de

propriedades elétricas mensuráveis como a diferença de potencial (ddp / E), corrente (i), acúmulo de cargas interfaciais, e afins, a partir da interação redox de um determinado analito com componentes do meio ou com interfaces presentes (eletrodos). (PACHECO et al., 2013) Dentro dos métodos podemos separá-los fundamentalmente entre métodos interfaciais e métodos de solução, gerando o seguinte esquema:

Figura 9. Esquema das Classificações dos métodos eletroanalíticos.



(Fonte: conhecimento adquirido)

Desde os primórdios das ciências experimentais, os pesquisadores como Galvani, Volta e Cavendish perceberam que a eletricidade interage de maneira interessante e importante com os tecidos animais. As cargas elétricas provocam a contração muscular, por exemplo. [...] Mais de 50 bilhões de terminais nervosos localizados nas “asas” achatadas do torpedo em seus lados esquerdo e direito produzem acetilcolina rapidamente na parte inferior das membranas existentes nessas asas. A acetilcolina faz que íons sódio passem pelas membranas, o que produz uma rápida separação de cargas e uma diferença de potencial correspondente, ou voltagem, ao longo da membrana. A diferença de potencial então produz uma corrente elétrica de vários ampères na água marinha ao redor, que pode ser empregada para afastar ou matar predadores, repelir inimigos, ou para navegar. Os dispositivos naturais que separam cargas e criam diferenças de potencial elétrico são relativamente raros, mas os humanos aprenderam a separar cargas mecânica, metalúrgica e quimicamente para criar as células, as baterias e outros dispositivos úteis de armazenamento de cargas. (SKOOG; AL, 2005)

Os estudos sobre eletroquímica começaram em meados dos séculos XVIII e XIX onde cientistas como Luigi Galvani (1737 – 1798) e Alessandro Volta (1745 – 1827) a partir de seus experimentos isolados, observaram atividades de corrente elétrica as quais culminaram o início das pesquisas em eletroquímica e na definição de corrente elétrica. (PACHECO et al., 2013)

Alessandro Volta (1745 – 1827) [...] anunciou em carta enviada à Royal Society, em Londres, que ao unir placas de zinco e prata por uma pasta e mergulhá-las em uma solução salina, era observado um fluxo de energia. Entretanto, Volta considerou que esse fluxo era resultado apenas do contato das diferentes placas de metal, negligenciando a presença da solução salina. (PACHECO et al., 2013)

Pela influência de Volta, a importância do meio não foi considerado até que Michel Faraday (1791 - 1867) em 1834 estabeleceu as leis estequiométricas da eletroquímica demonstrando o papel do eletrólito nos processos relacionados a pilha. Posteriormente, no século XX, Debye (1884 – 1966) e Hückel (1896 – 1980) descreveram a primeira teoria válida para descrever a condutividade de soluções iônicas. (PACHECO et al., 2013)

Nesse contexto, a partir dos princípios observados iniciaram-se os primeiros experimentos com objetivos analíticos nos quais parâmetros eletroquímicos, como potencial (E) e corrente (i), eram relacionados às propriedades e/ou às concentrações dos componentes presentes no meio. (PACHECO et al., 2013)

Sensores eletroquímicos se destacam dentre os sensores químicos por suas características atenderem requisitos para análises in situ e possuírem características como alta sensibilidade e seletividade, possibilidade de análises com mínima quantidade de equipamentos e instrumentação de baixo custo. (HANRAHAN; PATIL; WANG, 2004)

Há três técnicas eletroquímicas principais as quais possuem graus de seletividade diferentes, sendo elas a potenciometria, a condutometria e a voltametria. A potenciometria baseia-se na medida do potencial de células eletroquímicas, sem o consumo apreciável de corrente (SKOOG; AL, 2005). Ou seja,

o potencial de um eletrodo é medido contra um eletrodo de referência, utilizando um voltímetro, enquanto que a passagem de corrente entre os dois eletrodos é mínima. (BRETT; BRETT, 1994) A condutometria se baseia na medida da resistência da solução, que depende da concentração e da condutividade de todas as espécies iônicas em solução. Por este motivo, tal técnica não é seletiva para nenhuma espécie, pois é uma medida que engloba as propriedades de todas as espécies em solução. (BRETT; BRETT, 1994) Por fim, a voltametria depende da medida de corrente em função do potencial aplicado. (BRETT; BRETT, 1994) Neste trabalho, as técnicas voltamétricas serão utilizadas para propor o método de análise utilizando eletrodos descartáveis como eletrodo de trabalho (WE).

Reportadas a Jaroslav Heyrovsky, as bases das técnicas voltamétricas foram inicialmente estudadas por meio de sistemas envolvendo eletrodos de mercúrio, aplicados ao estudo de processos envolvendo íons metálicos em soluções. [...] Tais procedimentos, classificados em conjunto como polarografia, tiveram berço na antiga Tchecoslováquia, em 1922, tendo sua repercussão gerada em 1959, o Prêmio Nobel em Química. (PACHECO et al., 2013)

1.2.1 Voltametria

A voltametria é uma técnica eletroanalítica que se baseia nos fenômenos que ocorrem na interface entre a superfície do eletrodo de trabalho e a camada fina de solução adjacente a essa superfície. (PACHECO et al., 2013) Logo, baseia-se na medida da corrente em uma célula eletroquímica sob condições de completa polarização de concentração, na qual a velocidade de oxidação ou redução do analito é limitada pela velocidade de transferência de massa do analito para a superfície do eletrodo. (SKOOG; AL, 2005)

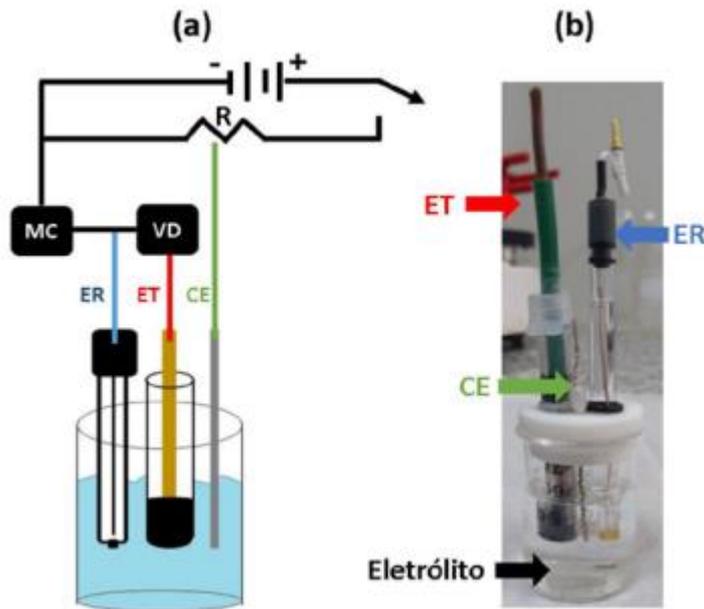
As técnicas voltamétricas geralmente são mais empregadas, devido aos menores limites de detecção e maior seletividade. As células eletroquímicas utilizadas em análises voltamétricas são do tipo eletrolítica, portanto necessitam de uma fonte externa de energia para que as reações de oxidação e redução ocorram, e podem ser constituídas de dois ou três eletrodos. (BRETT; BRETT, 1994)

Para os sistemas com dois eletrodos, são empregados o eletrodo de trabalho e de referência. Nesta configuração há somente a polarização do eletrodo de trabalho, e isto gera alguns problemas, pois a corrente resultante das varreduras passa pelo eletrodo de referência. (BRETT; BRETT, 1994) Portanto a configuração com dois eletrodos apresenta alguns inconvenientes, como a corrente resultante da varredura percorrer o eletrodo de referência. (PACHECO et al., 2013)

Logo, para minimizar esses inconvenientes, utilizamos um sistema constituído de três eletrodos, eletrodo de trabalho (WE), eletrodo de referência (RE) e contra-eletrodo (CE). O contra-eletrodo (sendo um fio de platina, aço inoxidável, etc) foi introduzido para assegurar uma situação potencioestática, nessa configuração, os eletrodos são conectados a um amplificador operacional, que atuará quando for aplicada uma diferença de potencial entre o eletrodo de trabalho e o eletrodo de referência, fazendo com que a resistência do RE aumente e a do CE diminua. Assim, a corrente passará entre o eletrodo de trabalho e o auxiliar, evitando que ocorram distúrbios no eletrodo de referência, ou seja, o eletrodo de referência manterá constante o seu potencial durante as medidas evitando possíveis interferências. (PACHECO et al., 2013)

De modo geral, a célula de três eletrodos apresenta as seguintes vantagens: é mais adequada para soluções diluídas, pode ser usada para soluções de alta resistência e pode ser usada com eletrólitos de suporte mais diluídos. (PACHECO et al., 2013)

Figura 10. (a) Esquema geral de uma célula eletroquímica de 3 eletrodos, onde, MC: medidor de corrente; VD: voltímetro digital. (b) Sistema ilustrativo do esquema apresentado em (a). Onde, CE: Contra eletrodo; ET: Eletrodo de trabalho; ER: Eletrodo de referência.



(Fonte: DOUGLAS S. MONTEIRO; DOS SANTOS JÚNIOR; MIDORI SUSSUCHI, 2020)

A voltametria cíclica (CV, do inglês *cyclic voltametry*) é uma técnica eletroanalítica importante e amplamente empregada. Embora não utilizada frequentemente como análise quantitativa, essa técnica apresenta uma vasta aplicabilidade no estudo de reações redox, na detecção de intermediários de reação e na observação e no acompanhamento de reações envolvendo produtos formados nos eletrodos. Na CV, em primeiro lugar a varredura de potencial é feita em uma direção e, em seguida, na outra, enquanto a corrente é medida. Um experimento envolvendo CV pode empregar um ciclo inteiro, um ciclo parcial ou ainda vários ciclos. (SKOOG; AL, 2005)

Os parâmetros importantes em um voltamograma cíclico são o potencial de pico (E_p), a corrente de pico (i_p). Para uma reação eletródica reversível, os picos de corrente catódico e anódico são aproximadamente iguais em valores absolutos, mas com sinais opostos.

As informações quantitativas são obtidas a partir da equação de Randles-Sevcik, que a 25 °C é: (SKOOG; AL, 2005)

$$i_p = 2,686 \times 10^5 n^{3/2} A c D^{1/2} v^{1/2}$$

Onde i_p é a corrente de pico em A, A corresponde à área do eletrodo em cm^2 , D refere-se ao coeficiente de difusão em cm^2/s , c equivale à concentração em mol/cm^3 e v é a velocidade de varredura em V/s . Portanto a voltametria cíclica proporciona também uma forma de determinação de coeficientes de difusão se a concentração, a área do eletrodo e a velocidade de varredura forem conhecidas. (SKOOG; AL, 2005)

1.3 Eletrodos descartáveis

Os eletrodos de trabalho, inicialmente representados pelo mercúrio na polarografia, evoluíram substancialmente, passando por eletrodos metálicos puros e ligas, materiais compósitos e pastas. Atualmente diferentes materiais nanoestruturados são empregados visando melhorias em sensibilidade, seletividade, estabilidade, entre outros. (PACHECO et al., 2013) Outra crescente tendência vista na literatura para técnicas eletroquímicas é o desenvolvimento e uso de sensores descartáveis, que proporcionam análises baratas, in situ, e com possibilidade de produção em massa de eletrodos, sendo a maioria destes trabalhos baseados em eletrodos impressos (SPEs, do inglês screen printed electrode). (LI, M. et al., 2012; OLIVEIRA, A. G.; MUNOZ; ANGNES, 2010; THIYAGARAJAN et al., 2014)

Alguns materiais de carbono são amplamente utilizados na produção de eletrodos descartáveis. Kuralay e colaboradores apresentaram a modificação de um eletrodo de grafite (lápis de grafite) com óxido de titânio e grafeno, e foi utilizado como biossensor para determinação de DNA (KURALAY et al., 2016). A diversidade de materiais de carbono utilizados como eletrodos se dá pela sua capacidade de polimorfismo estrutural, estabilidade química, e fortes ligações carbono-carbono presentes internamente e também pela possibilidades da modificação de sua superfície (por via física ou química) utilizando uma gama de compostos. Os mais conhecidos alótropos de carbono são grafite, diamante e fulerenos, que podem

existir em várias formas diferentes, e conseqüentemente, possuem propriedades eletroquímicas diferentes. (MCCREERY, 2008)

Dentre os eletrodos mais comuns que vemos serem utilizados podemos citar o eletrodo de diamante dopado com boro (BDD). O eletrodo de BDD possui características atrativas, tais como, ampla janela de potencial e baixa corrente residual, o que faz com que ele seja amplamente usado em técnicas eletroquímicas. (MACPHERSON, 2015) Outro material muito comum é o carbono vítreo que é produzido a partir do tratamento de polímeros, mais comumente a poliácronitrila. A estrutura é geralmente apresentada como fitas aleatoriamente entrelaçadas formando planos gráfiticos, o que resulta numa incerteza sobre a microestrutura deste composto. (MCDERMOTT; MCCREERY; MCDERMOTT, 1993;)

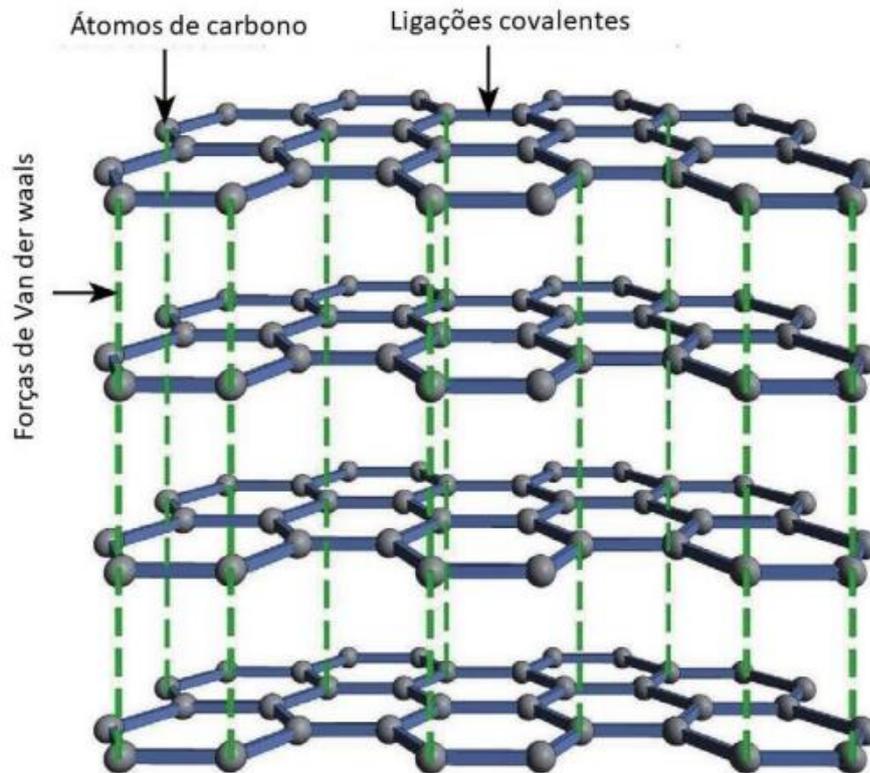
Além desses podemos citar materiais como, fibras de carbono (HEIEN; JOHNSON; WIGHTMAN, 2004; HERMANS et al., 2006; WIGHTMAN, 2006); fulerenos como nanotubos de carbono, grafite e folhas de grafite. (IJIMA, 1991; ZARBIN; OLIVEIRA, 2013)

Assim como os materiais citados anteriormente, as folhas de grafite também têm sido utilizadas como eletrodos e como base para construção de eletrodos, além de também ser utilizada na construção de supercapacitores. (ZHANG, J. et al., 2012). Oliveira e colaboradores apresentou um estudo onde usaram as folhas de grafite para incorporação de filme de mercúrio para detecção de Zn e sem qualquer modificação ara detecção de paracetamol (LIU et al., 2015; OLIVEIRA, A. G.; MUNOZ; ANGNES, 2010).

1.3.1 Folhas de grafite

A folha de grafite pirolisado (PGS, do inglês, Pyrolytic Graphite Sheet) é um material produzido artificialmente, que é composto por camadas orientadas paralelamente empilhadas de grafeno, conforme demonstrado na Figura 11, e tem sido apresentado como um bom material no armazenamento de energia em eletroquímica. (ADETAYO; RUNSEWE, 2019)

Figura 11. Representação da rede hexagonal que compõe a estrutura da folha de grafite.



(ADETAYO; RUNSEWE, 2019)

Grisdale e colaboradores publicaram em 1951 que a produção de filmes de grafite pirolisado se dá a partir da pirólise, ou decomposição térmica de hidrocarbonetos. Este processo deve ser feito sobre superfícies adequadamente inertes, em um forno com a presença do hidrocarboneto em questão. Os autores também reportaram que existem duas formas de realizar a pirólise: manter constante a pressão de vapor do hidrocarboneto em um forno, ou empregando um gás de arraste adequado para diluir e transportar o hidrocarboneto através do forno com pressão constante. (GRISDALE; PFISTER; VAN ROOSBROECK, 1951)

O mecanismo de produção do grafite pirolisado se dá pela desidrogenação dos hidrocarbonetos em fase gasosa. (GRISDALE; PFISTER; VAN ROOSBROECK, 1951) No processo de pirólise ocorre uma desidrogenação dos hidrocarbonetos em fase gasosa, assim, para o metano, radicais livres, como o metileno, recombina-se ou polimerizam resultando em produtos desidrogenados. Estudos mostram etapas

mais específicas para produzir filmes mais finos, em que o metano e o propano são os hidrocarbonetos utilizados devido à maior estabilidade térmica. (GISDALE, et al., 1951)

Como citado anteriormente, a escolha de eletrodos de carbono são baseadas nos seus benefícios, incluindo a possibilidade de modificação de sua superfície. Ao longo deste trabalho, a proposta experimental incluirá o tratamento por meio de plasma frio de gases O₂ e CO₂ para obter melhora na resposta eletroquímica.

1.3.2 Tratamento por plasma frio

Existem quatro estados físicos da matéria: no estado sólido, os átomos e moléculas são restritos quanto ao seu movimento e são retidos em uma forma rígida; no estado líquido, átomos e moléculas podem mover-se, embora a sua liberdade seja limitada; no estado gasoso, átomos e moléculas movem-se livremente, e seus elétrons movem-se harmonicamente dentro de suas órbitas, seguindo as leis da mecânica quântica; no plasma, porém, os elétrons são liberados dos átomos, portanto, íons e elétrons se movem completamente livres (FRANK-KAMENETSKII, 1972).

O plasma pode ser gerado aplicando energia a um gás neutro, gerando um portador de carga. Então, elétrons e íons são produzidos na fase gasosa quando elétrons ou fótons com energia suficiente colidem com os átomos neutros das moléculas de gás alimentadas na câmara. Existem diferentes formas de fornecer a energia necessária para gerar plasma em um gás neutro: energia térmica, a partir de uma fonte de chama; compressão adiabática de um gás com capacidade térmica suficiente para geração de plasma; aplicação de campo elétrico; aplicação em campo eletromagnético. (CONRADS; SCHMIDT, 2000)

Normalmente, a deposição química de vapor aprimorada por plasma (PECVD) é usada para produzir materiais ou para tratar superfícies. Um sistema PECVD típico consiste em um reator, que é um tubo de quartzo e um gerador de micro-ondas (para gerar plasma, com potência de 2,45 GHz e 500 Watts, uma

bomba de vácuo com vazão de $10 \text{ m}^3 \cdot \text{h}^{-1}$ e uma fonte de gás. Um manômetro Pirani acoplado diretamente à câmara de quartzo serve para medir a pressão, e o fluxo de gás é controlado por válvulas tipo agulha. Um plasma frio atinge temperaturas em torno de 110° C que são considerados “plasmas frios”. (HENRIQUE et al., 2015)

2. Revisão bibliográfica

O embasamento teórico de qualquer pesquisa é o alicerce que sustenta o conhecimento existente sobre um determinado tema, proporcionando uma compreensão profunda das teorias, conceitos e pesquisas previamente realizadas na área de estudo. Ele desempenha um papel essencial na formulação de hipóteses, na elaboração de metodologias adequadas e na interpretação dos resultados obtidos. Neste contexto, a presente seção de embasamento teórico visa fornecer uma revisão abrangente e crítica da literatura existente, contextualizando o tema da pesquisa dentro do quadro conceitual e teórico estabelecido.

Nesta seção, trataremos da revisão bibliográfica de artigos correlacionados a análises químicas e eletroquímicas da sibutramina, destacando os principais conceitos, métodos utilizados, resultados obtidos, contribuições significativas e perspectivas futuras.

No estudo realizado por Jenjira Saichanapan, et. al, em 2020, apresenta-se um novo material, uma tinta porosa de grafeno para modificação na superfície do GCE (do inglês *glassy carbon electrode*) para melhorar a sensibilidade aumentando a área superficial do eletrodo para a determinação eletroquímica de sibutramina. (JENJIRA SAICHANAPAN; KIATTISAK PROMSUWAN; WARAKORN LIMBUT, 2020)

A caracterização da superfície do eletrodo (PGr-ink / GCE, do inglês *porous graphene ink / graphene electrode*) e o comportamento de sua resposta eletroquímica em relação a sibutramina foram realizados usando microscopia eletrônica de varredura (MEV), voltametria cíclica (CV), espectroscopia de impedância eletroquímica (EIS), espectroscopia ATR-FTIR e voltametria de remoção adsortiva de onda quadrada (SWAdSV, do inglês *square wave adsorptive stripping*

voltammetry). (JENJIRA SAICHANAPAN; KIATTISAK PROMSUWAN; WARAKORN LIMBUT, 2020)

A morfologia da superfície do GCE não modificado e o modificado com a tinta PGr foi investigada usando MEV. As imagens obtidas apresentadas por Saichanapan mostra uma alteração da superfície do GCE não modificado para o modificado com a tinta PGr, sendo que após a modificação a superfície se apresenta mais áspera, e mostrou uma camada uniformemente dispersa de flocos de grafeno bidimensionais. (JENJIRA SAICHANAPAN; KIATTISAK PROMSUWAN; WARAKORN LIMBUT, 2020)

As propriedades eletroquímicas do GCE simples e da PGr-ink / GCE e o comportamento de adsorção de sibutramina em ambos os eletrodos foi investigado por CV e EIS em uma sonda redox de $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ KCl com $5,0 \text{ mmol L}^{-1}$ $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$. (JENJIRA SAICHANAPAN; KIATTISAK PROMSUWAN; WARAKORN LIMBUT, 2020)

Foram realizados análises para observar se há adsorção de sibutramina na superfície do eletrodo modificado e não modificado. Tais análises foram realizadas através da deposição de $10 \mu\text{g mL}^{-1}$ na superfície do GCE não modificado e PGr / GCE, Foram realizados voltamogramas cíclicos de $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ o qual possui o perfil bem conhecido na literatura e análises de espectroscopia de impedância eletroquímica antes e depois da deposição da sibutramina na superfície de ambos os eletrodos. O estudo mostra que o eletrodo GCE não modificado não apresentou adsorção em sua superfície pois não houve alteração de pico redox de $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ e confirmando o resultado, nenhuma alteração de corrente foi observada com a EIS. Em contrapartida, o PGr / GCE apresentou um mecanismo de adsorção na superfície pois o pico redox de $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ diminuiu e essa adsorção foi confirmada pela análise de EIS em que após a deposição de sibutramina na superfície do eletrodo, houve um aumento da resistência em comparação com os resultados do eletrodo antes da deposição. (JENJIRA SAICHANAPAN; KIATTISAK PROMSUWAN; WARAKORN LIMBUT, 2020)

Estes resultados indicaram que a adsorção da sibutramina na superfície do eletrodo modificado com a tinta PGr ocorreu através de interações $\pi - \pi$ entre os

anéis aromáticos em ambas as substâncias. (JENJIRA SAICHANAPAN; KIATTISAK PROMSUWAN; WARAKORN LIMBUT, 2020)

Para avaliar o comportamento eletroquímico da sibutramina na tinta pura e PGr / GCE, aplicou-se CV utilizando um potencial entre + 0,10 e + 1,00 V a uma taxa de varredura de 100 mV s^{-1} em tampão BR 40 mmol L^{-1} (pH 8,00). Observando os resultados viu-se que a resposta eletroquímica da sibutramina foi melhor no PGr / GCE apresentando uma melhor corrente de oxidação em comparativo com o GCE não modificado ($2,3 \pm 0,2 \text{ } \mu\text{A}$ e $5,3 \pm 0,3 \text{ } \mu\text{A}$, respectivamente). Esta resposta superior da PGr - ink / GCE pode ser atribuída à estrutura porosa da camada de tinta, que proporciona uma área superficial maior do que a GCE não modificado. Tanto o GCE puro quanto o PGr - ink / GCE exibiram uma faixa de resposta linear em relação à sibutramina de 10 a $50 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$. No entanto, a sensibilidade analítica do PGr / GCE ($0,419 \pm 0,006 \text{ } \mu\text{A}/\mu\text{g mL}^{-1}$) foi quatro vezes maior que a da GCE simples ($0,102 \pm 0,002 \text{ } \mu\text{A}/\mu\text{g.mL}^{-1}$). (JENJIRA SAICHANAPAN; KIATTISAK PROMSUWAN; WARAKORN LIMBUT, 2020)

Em resumo, um novo sensor de sibutramina simples e sensível usando um eletrodo de carbono vítreo modificado com tinta de grafeno poroso (tinta PGr/GCE) foi desenvolvido com sucesso. A detecção voltamétrica por voltametria de remoção adsorptiva de onda quadrada foi aplicada na determinação eletroquímica de sibutramina. O sensor desenvolvido revelou excelente adsorção para sibutramina. Exibiu alta sensibilidade, tempo de análise rápido, boa repetibilidade e reprodutibilidade, excelentes propriedades anti-interferência e uma extensa faixa de determinação de sibutramina com baixo limite de detecção. Esses desempenhos foram devidos aos seus muitos locais de poros ativos e à excepcional capacidade de transferência de elétrons. O PGr-ink / GCE detectou eficazmente os níveis de sibutramina em produtos de emagrecimento com boas recuperações. A PGr-ink / GCE apresenta grande potencial na detecção de sibutramina; ele é facilmente colocado em aplicação prática para análise de amostras reais. No futuro, a fundição manual da tinta PGr poderá ser substituída por um sistema de fundição automática para uma fabricação mais precisa e ampliada de sensores para outros analitos de interesse. (JENJIRA SAICHANAPAN; KIATTISAK PROMSUWAN; WARAKORN LIMBUT, 2020)

O estudo realizado por Nagappa L. Teradal et al., em 2013, propõe pela primeira vez o comportamento eletroquímico da sibutramina em um eletrodo de carbono vítreo modificado com filme de óxido de grafeno eletro-reduzido (ERGO-GCE, do inglês electro-reduced graphene oxide film modified glassy carbon electrode). (TERADAL; NARAYAN; JALADAPPAGARI, 2013)

Os métodos de deposição de materiais ativos, como o grafeno, nas superfícies dos eletrodos são importantes para aplicações eletrocatalíticas, e até o momento do estudo publicado por Nagappa, o comportamento eletroquímico da sibutramina em GCE simples e GCE modificado (ERGO-GCE) não havia sido estudado até o momento, nem sua avaliação como um sensor para quantificar sibutramina por voltametria de pulso diferencial foi tentada. (TERADAL; NARAYAN; JALADAPPAGARI, 2013)

O efeito do pH do eletrólito de suporte na resposta eletroquímica da sibutramina foi investigado. Os CVs da sibutramina (1 mmol.L^{-1}) utilizando o ERGO-GCE foram obtidos em soluções tampão Britton Robinson com valores de pH entre 3 e 10. O primeiro e maior pico foi observado em toda a faixa de pH estudada, enquanto o segundo pico foi observado apenas na faixa de pH de 7 a 10. Observou-se que os potenciais de oxidação de ambos os picos foram desviados para valores positivos mais baixos com um aumento na pH, indicando a participação dos prótons no processo de oxidação da sibutramina. (TERADAL; NARAYAN; JALADAPPAGARI, 2013)

O efeito da velocidade de varredura (v) na corrente de pico (i) foi investigado para caracterizar o transporte de massa na camada de difusão do ERGO-GCE. CVs da oxidação em ERGO-GCE em tampão BR de pH 8 em diferentes velocidades de varredura ($10\text{--}260 \text{ mV.s}^{-1}$). (TERADAL; NARAYAN; JALADAPPAGARI, 2013)

Os processos controlados de adsorção e difusão foram ainda mais evidentes a partir da dependência linear das correntes de pico e da taxa de varredura e da raiz quadrada do valor da taxa de varredura observada para os dois sinais obtidos. Além disso, os potenciais de oxidação de ambos os picos foram significativamente deslocados para valores positivos com o aumento da taxa de varredura, e os gráficos E_p vs. $\log n$ foram observados como lineares na faixa de taxa de varredura

estudada para ambos os picos; esses testes diagnósticos confirmaram a irreversibilidade da sibutramina. (TERADAL; NARAYAN; JALADAPPAGARI, 2013)

Os parâmetros da análise pela voltametria de pulso diferencial (DPV, do inglês differential pulse voltammograms) de amplitude, largura de pulso (width pulse) e período de pulso foram otimizados para aplicações analíticas da sibutramina. Os voltamogramas de pulso diferencial correspondentes são mostrados na figura 18. Uma amplitude de 50 mV, uma largura de pulso de 200 ms e um período de pulso de 250s foram consideradas condições ideais para os estudos. Portanto, outras medições analíticas foram realizadas com estes parâmetros definidos. Voltamogramas de pulso diferenciais de SHM em diferentes concentrações são mostrados na Fig. 7. Uma relação linear entre a corrente de pico e a concentração de SHM foi alcançada na faixa de 0,250 – 20,0 mmol L⁻¹ e a equação de regressão linear correspondente é do seguinte modo: (TERADAL; NARAYAN; JALADAPPAGARI, 2013)

$$i (\mu A) = 0,045[SIB] + 3,10; r = 0.996$$

As características da curva analítica estão descritas na Tabela 1. Obtendo-se a validação do procedimento para determinação quantitativa de sibutramina examinada avaliando o limite de detecção (LOD) e o limite de quantificação (LOQ), que foram calculados usando respectivamente os critérios 3sb/m e 10sb/m onde sb é o desvio padrão da corrente de pico (cinco execuções) e m é a inclinação da curva analítica. (TERADAL; NARAYAN; JALADAPPAGARI, 2013)

Portanto, os autores puderam concluir que em condições experimentais otimizadas, observou-se que a corrente do segundo pico de oxidação é proporcional à concentração de SHM até 2,00x10⁻⁵ mol L⁻¹ com limite de detecção de 4,80x10⁻⁸ mol L⁻¹. O sensor proposto foi aplicado com sucesso para o ensaio de sibutramina em amostras de soro e urina humanas fortificadas com analito. Nenhuma interferência foi evidente de substâncias endógenas presentes em fluidos biológicos. (TERADAL; NARAYAN; JALADAPPAGARI, 2013)

Em 2019, Jhonys M. Freitas et al. publicou um estudo utilizando um eletrodo de diamante dopado com boro (BDD, do inglês *boron-doped diamond*) para identificação e quantificação de sibutramina em suplementos multivitamínicos. (JHONYS MACHADO FREITAS et al., 2019)

Diferente de outros estudos publicados, as soluções estoque de sibutramina foram preparadas diretamente no eletrólito suporte H_2SO_4 0,1 M. O estudo de pH realizado explora pHs de 2-7 onde o segundo processo de oxidação só apresenta sinal em $\text{pH} \geq 5$. As condições do comportamento eletroquímico da sibutramina em H_2SO_4 também foram avaliadas onde apresenta-se apenas um sinal bem definido em aproximadamente +1,9 V. E em consideração a estudos realizados previamente pelo autor e os resultados obtidos, optou-se assim continuar com a solução ácida para estudos posteriores. (JHONYS MACHADO FREITAS et al., 2019)

Foi observado a partir dos resultados obtidos que as correntes de pico obtidas para SIB variaram linearmente com a raiz quadrada da taxa de varredura informando que a taxa de reação, conforme sugerido pela equação de Randles-Sevcik para seus sistemas reversíveis são controlados por difusão. Além disso, a inclinação (0,52) resultante de um gráfico $\log i_p$ vs. $\log u$ é semelhante ao valor teoricamente aceito de 0,50 para processos redox controlados por difusão. (JHONYS MACHADO FREITAS et al., 2019)

Os experimentos para triagem e/ou quantificação de SIB em diferentes amostras de fitoterápicos e suplementos alimentares foram realizados empregando célula eletroquímica convencional (≈ 10 mL) e voltametria de onda quadrada (SWV, do inglês *square wave voltammetry*), que tem a vantagem de grande velocidade e melhoria. Os parâmetros experimentais do SWV, como amplitude, passo potencial e frequência, foram otimizados usando uma solução contendo 20 mg L^{-1} de SIB e 0,1 M de H_2SO_4 como eletrólito de suporte. (JHONYS MACHADO FREITAS et al., 2019)

E, portanto, os autores concluíram que o método BIA – SWV permite a detecção e triagem rápida in situ, portando características portáteis, ou ser um recurso em laboratórios com infraestrutura mínima. O método proposto apresentou boa seletividade (amostras adulteradas e inalteradas podem ser perfeitamente discriminadas), boa precisão (recuperações próximas a 100%) e necessita de

preparação mínima da amostra (dissolução e diluição em H₂SO₄ 0,1 M). (JHONYS MACHADO FREITAS et al., 2019)

Por fim, para encerrarmos a revisão bibliográfica sobre o estudo eletroquímico da sibutramina, apresentamos na tabela 2 uma comparação entre os parâmetros encontrados por cada autor.

*Tabela 1. Parâmetros obtidos para o estudo realizado por Jenjira Saichanapan, et al., utilizando o eletrodo **PGr-ink** / **GCE**.*

EIS	
Faixa de linearidade (µg.mL⁻¹)	0,015 – 10,0; 10,0 – 50,0
LOD (ng mL⁻¹)	5
LOQ (ng mL⁻¹)	15
Precisão, RSD (%)	< 3,4
Repetibilidade, RSD (%)	1,8 – 9,8

(JENJIRA SAICHANAPAN; KIATTISAK PROMSUWAN; WARAKORN LIMBUT, 2020)

*Tabela 2. Parâmetros obtidos para o estudo realizado por Nagappa L. Teradal, et al., utilizando o eletrodo **ERGO** / **GCE**.*

DPV	
Faixa de linearidade (µmol.L⁻¹)	0,250 – 20,0
LOD (µmol.L⁻¹)	0,0480
LOQ (µmol.L⁻¹)	0,160
Precisão, RSD (%)**	2,98
Repetibilidade, RSD (%)**	2,87

(TERADAL; NARAYAN; JALADAPPAGARI, 2013)

*Tabela 3. Parâmetros obtidos no estudo realizado por Jhonnys M. Freitas, et al., utilizando o eletrodo **BDDE**.*

BIA - SWV	
Faixa de linearidade (mg L⁻¹)	5 – 50

LOD (mg L⁻¹)	0,08 – 1,94
Precisão, RSD (%)	< 3
Repetibilidade, RSD (%)	0,2 ^{**} ; 3,2

*** Valor obtido para análises com menores e maiores concentrações de sibutramina. (JHONYS MACHADO FREITAS et al., 2019)*

Todos os estudos apresentam bons resultados no sentido de sensibilidade e seletividade do método. Os limites de quantificação não estão claramente descritos no estudo realizado por Freitas, porém, estudos adicionais também foram realizados com amostras enriquecidas com quantidades menores de SIB (0,5 e 0,1%) e foi possível identificar a presença de sibutramina em todas as amostras testadas enriquecidas com 0,5% de sibutramina. Os desvios encontrados em seus resultados são explicados pela composição das amostras. A presença de altas concentrações de outros compostos em amostras complexas pode alterar a taxa de transporte de massa do SIB para a superfície do eletrodo. Além disso, os outros compostos eletroativos em potenciais mais negativos ainda estão sendo oxidados em potenciais mais positivos nos quais o SIB oxida.

3. Proposta de metodologia experimental

A partir da revisão bibliográfica realizada, é possível estabelecer uma proposta metodológica de análise para a sibutramina, utilizando folhas de grafite pirolítico como eletrodos.

3.1 Tratamento de plasma

As folhas de grafite são submetidas a um tratamento por plasma frio. Um sistema de deposição de vapor químico aprimorado por plasma de micro-ondas personalizado como apresentado na figura 12 foi usado para submeter os eletrodos através de tratamentos de plasma de CO₂ (CO₂-T) e O₂ (O₂-T). Argônio foi adicionado à câmara de vácuo para obter a descarga de plasma à temperatura ambiente. A pressão do gás argônio foi de 350 mTorr para ambos os casos e 150 mTorr de CO₂ ou O₂ por 2 min. Estudos preliminares demonstraram que quando

expostos ao plasma de oxigênio por mais de 2 min, os eletrodos foram degradados, sendo este o momento escolhido para novos experimentos. A temperatura alcançada neste processo depende da atmosfera utilizada para a geração do plasma. Neste caso, atinge no máximo 110°C. (REF 11).

Figura 12. Sistema de plasma reativo utilizado para tratamento das folhas de grafite.



(PEREIRA, J.F.S., 2023)

3.2 Análise da sibutramina

O padrão de sibutramina utilizado foi obtido através da parceria com o laboratório de perícia da polícia civil de minas gerais – Belo Horizonte. As soluções estoque de sibutramina são preparadas em H_2SO_4 0,1 M a uma concentração de 1mM. Como eletrólito suporte serão utilizadas inicialmente a solução H_2SO_4 0,1 M e as soluções tampão Britton Robinson (BR) variando de pH de 2-11 a qual é preparada a partir do ácido acético, ácido bórico e ácido fosfórico e para correção de pH é utilizado uma solução concentrada de NaOH, a as soluções serão preparadas com água destilada, obtida no próprio laboratório, por meio de um sistema de purificação Milli-Q (Millipore Direct-Q3, Bedford, MA, Estados Unidos).

Após as análises e estudo de pH, novos eletrólitos de suporte poderão ser propostos de acordo com o pH ótimo.

Para os procedimentos voltamétricos, será utilizado um potenciostato μ AUTOLAB Tipo III (Eco Chemie, Metrohm, Holanda), acoplado a um computador através do software Nova 2.1.2. Para as análises, será utilizada uma célula eletroquímica fabricada por impressão 3D. Com isso, a intenção é aplicar um sistema de 3 eletrodos como sensor eletroquímico, utilizando: um eletrodo de referência (RE) Ag|AgCl|KCl(conc.) produzido no laboratório, um fio de platina como contra eletrodo (CE) e, em conjunto a eles, um eletrodo de trabalho (WE), no qual será utilizado as folhas de grafite, realizando as análises tanto com a folha não tratada e a folha tratada por plasma frio, as folhas são obtidas através da parceria com o laboratório de pesquisa da UFTM.

Figura 13. Sistema montado em laboratório para análise.



(Fonte: Arquivo pessoal)

A célula utilizada foi impressa em laboratório utilizando a impressora 3D GT-Max3D® (Campinas, Brasil).

Figura 14. Célula impressa por impressão 3D no laboratório.



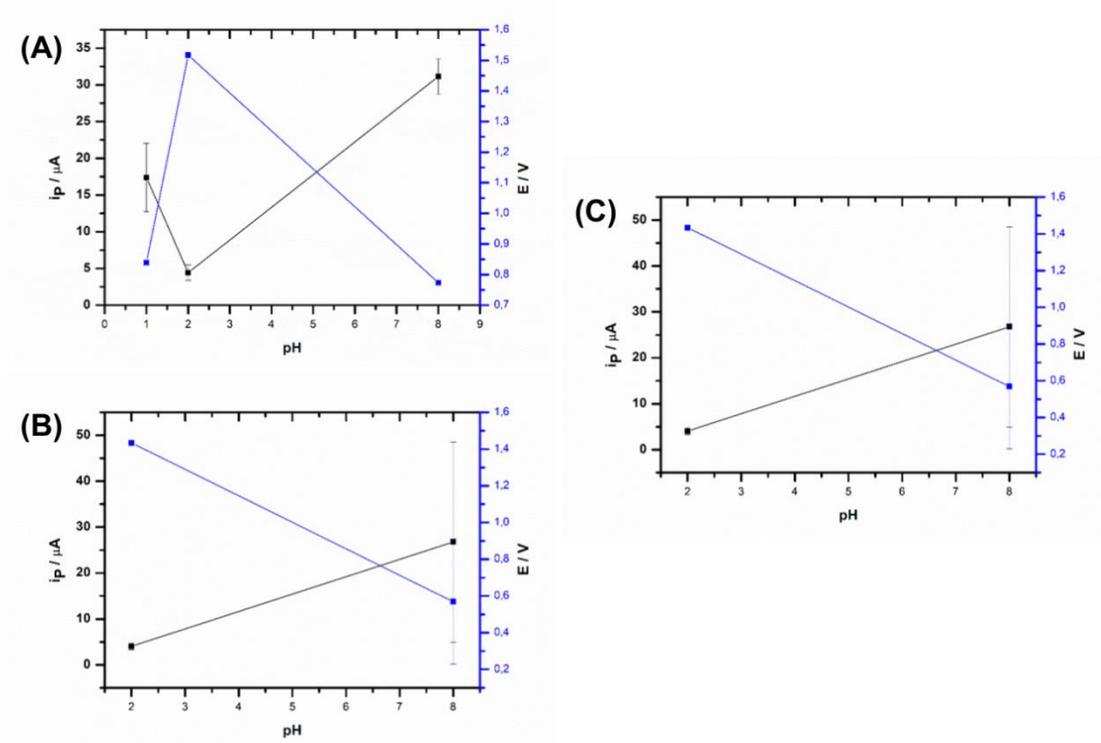
(PEREIRA, J.F.S., 2019)

4. Resultados preliminares e discussão

Os experimentos revelaram a presença de picos de oxidação os quais entram de acordo com os comportamentos eletroquímicos observados na literatura.

Dando início aos experimentos, a fim de observar preliminarmente o comportamento eletroquímico da sibutramina em diferentes eletrólitos de suporte usando as folhas de grafite, realizou-se o estudo nos meios BR2, BR8 e H₂SO₄. Os resultados podem ser observados na figura 15, sendo (A) para a folha sem tratamento, (B) para a folha tratada com plasma frio de O₂ (PGS / O₂) e (C) para a folha tratada com plasma frio de CO₂ (PGS / CO₂).

Figura 15. Resultados de corrente de pico (i_P) e potencial de pico (E_P) nos meios H_2SO_4 0,1 M ($pH = 1$), BR2 ($pH = 2$) e BR8 ($pH = 8$). (A) PGS/simples; (B) PGS/ O_2 ; (C) PGS/ CO_2 .



Devido a molécula de sibutramina não apresentar processos de redução, trataremos os dados por corrente de pico (i_P) e potencial de pico (E_P), sendo não necessário a diferenciação por catódico e anódico. Como é possível observar na imagem acima, a sibutramina não apresenta nenhuma atividade eletroquímica em meio H_2SO_4 0,1 M. A presença de atividade na folha não tratada pode ser explicada pela observação realizada por Pereira, na qual constatou que a realização de varreduras contínuas com ácido na folha não tratada funciona como um tratamento em sua superfície que pode potencialmente resultar em melhora da resposta eletroquímica de vários analitos. Os resultados estão apresentado na Tabela 4.

Tabela 4. Resultados de corrente de pico ($i_P / \mu A$) e potencial de pico (E_P / V).

PGS / simples		
Eletrólito suporte; pH	$i_P / \mu A$	E_P / V
H_2SO_4 0,1 M; 1	17	0,839
BR; 2	4	1,517

BR; 8	31	0,774
PGS – O₂		
Eletrólito suporte; pH	i_P / μA	E_P / V
BR; 2	4	1,43
BR; 8	17	0,6
PGS – CO₂		
Eletrólito suporte; pH	i_P / μA	E_P / V
BR; 2	0,9	1,482
BR; 8	17	0,839

Apesar de em BR8 a sibutramina apresentar um melhor resultado na PGS / simples, devido a maior fragilidade apresentada a exposição à potenciais muito altos e muito baixos, decidiu-se por hora, seguir com o estudo de pH nas folhas tratadas.

Inicialmente apresenta-se na figura 16 e 17 os resultados do estudo de pH (BR 2 – 11) na PGS / O₂ com solução SIB 400μM, em seguida o estudo de E_P e I_P foi realizado para identificarmos o comportamento da resposta eletroquímica com a variação de pH

Figura 16. Estudo de pH na PGS / O₂ com SIB a 400μM em tampão BR (2-11). Sendo os picos relevantes: Linha vermelha: BR10; linha ciano: BR11.

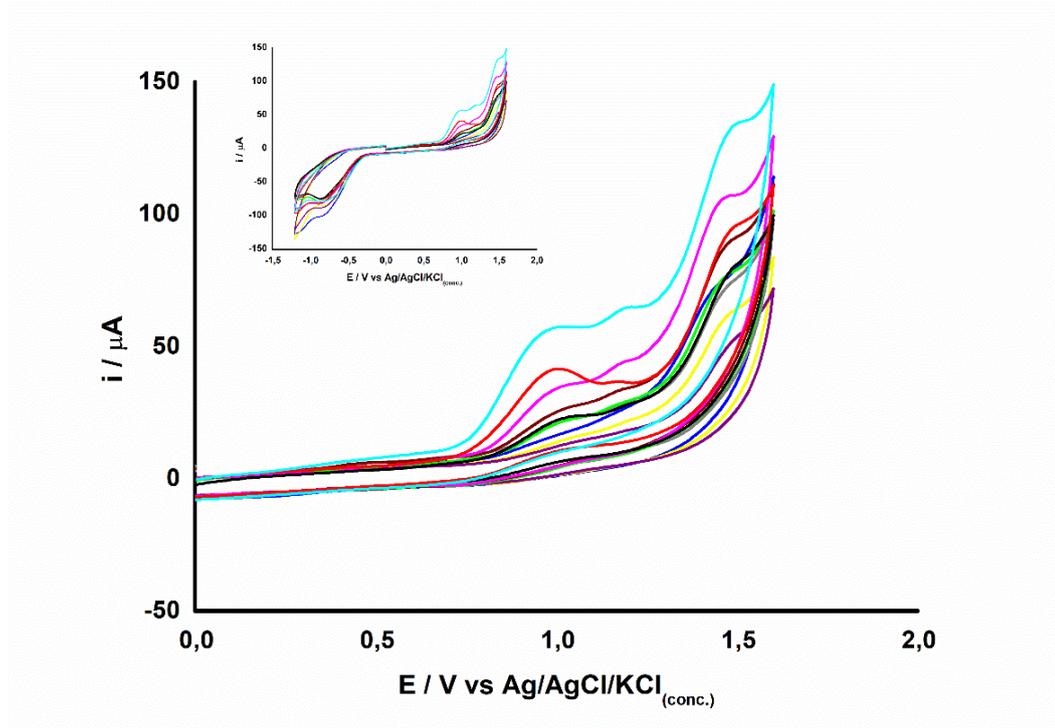


Figura 17. Variação da i_P e E_P com o pH na PGS / O₂. Em (A) pico 1; em (B) pico 2.

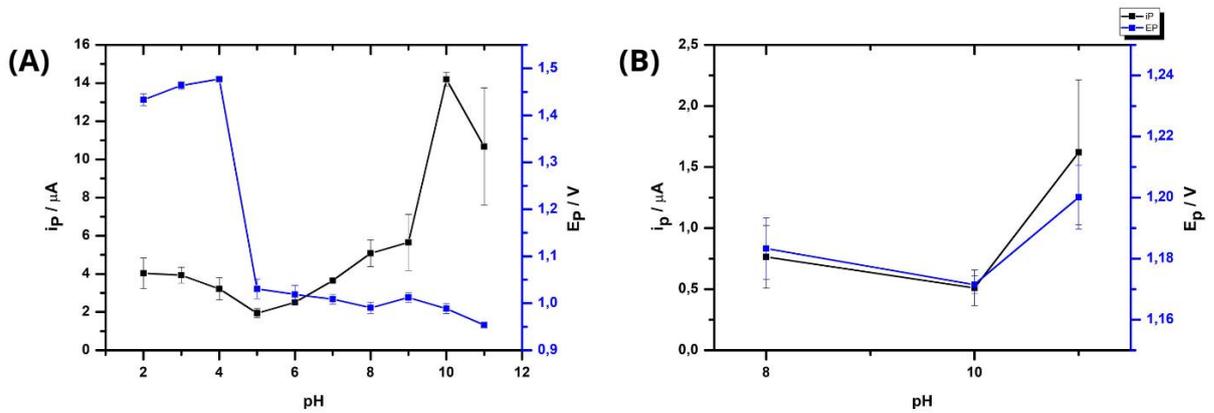


Tabela 5. Resultados de i_P e E_P para os dois picos de oxidação da PGS / O₂, 400μM SIB.

Pico 1		
pH	$i_P / \mu A$	E_P / V
2	$4,0 \pm 0,8$	$1,43 \pm 0,01$
3	$3,9 \pm 0,4$	$1,464 \pm 0,008$

4	$3,2 \pm 0,6$	$1,477 \pm 0,003$
5	$1,9 \pm 0,2$	$1,03 \pm 0,2$
6	$2,51 \pm 0,08$	$1,02 \pm 0,2$
7	$3,65 \pm 0,08$	$1,01 \pm 0,1$
8	$5,1 \pm 0,7$	$0,99 \pm 0,1$
9	6 ± 1	$1,01 \pm 0,1$
10	$14,2 \pm 0,4$	$0,99 \pm 0,1$
11	11 ± 3	$0,953 \pm 0,006$
Pico 2		
pH	$i_p / \mu A$	E_p / V
8	$0,8 \pm 0,3$	$1,18 \pm 0,1$
10	$0,5 \pm 0,1$	$1,172 \pm 0,003$
11	$1,6 \pm 0,6$	$1,20 \pm 0,1$

Dando seguimento aos resultados obtidos, segue na figura 18 e 19 os resultados do estudo de pH (BR 2 – 11) na PGS / CO₂ com solução SIB 400μM, em seguida o estudo de EP e IP.

Figura 18. Estudo de pH na PGS / CO₂ com SIB a 400μM em tampão BR (2-11). Sendo os picos relevantes: Linha ciano: BR6; linha vermelha: BR10.

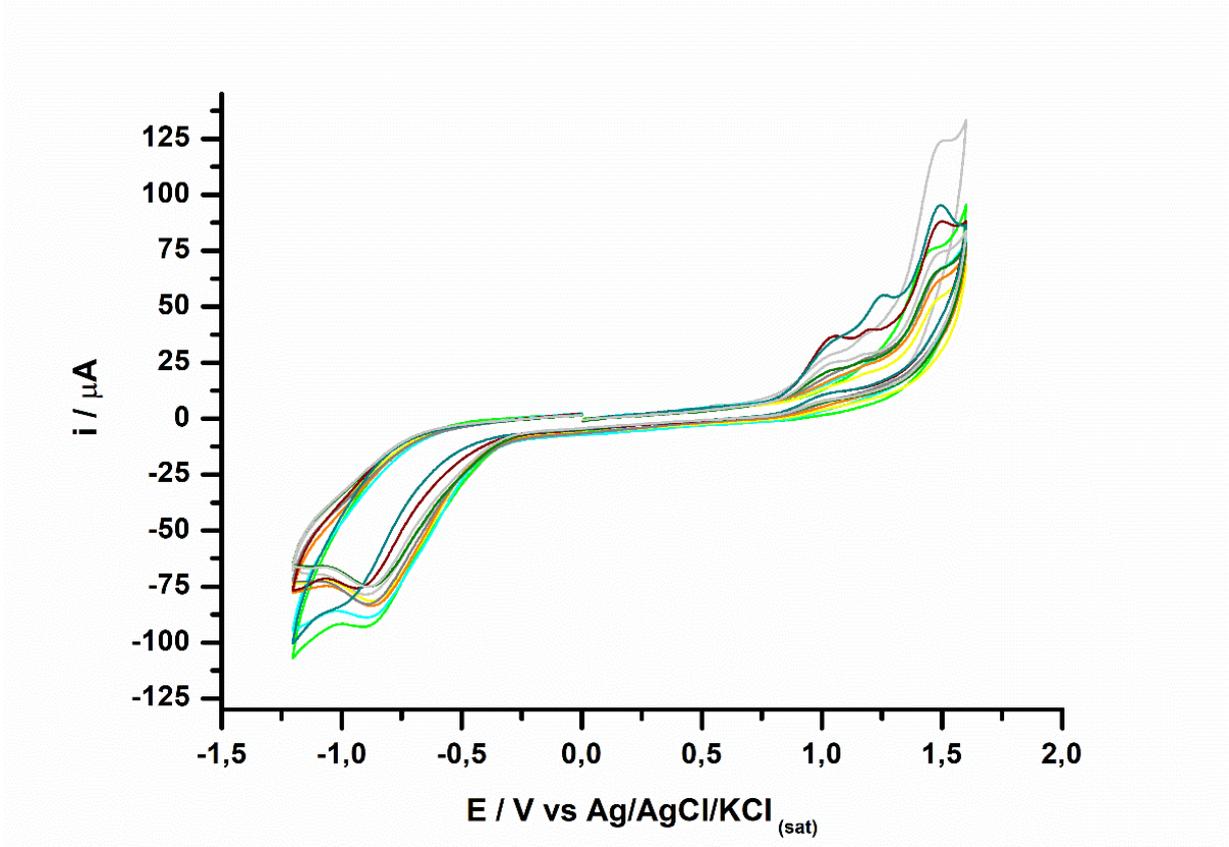


Figura 19 Variação de i_P e E_P com o pH na PGS / CO₂. Em (A) pico 1; (B) pico 2.

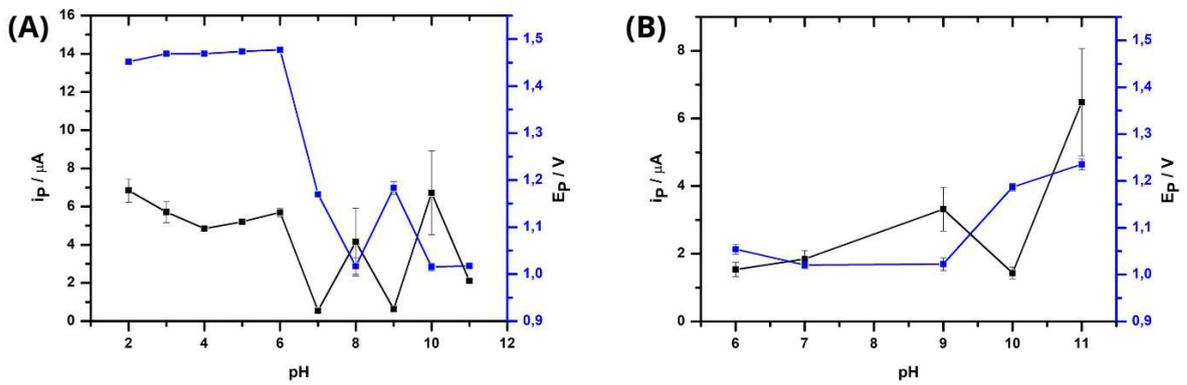


Tabela 6. Resultados de i_P e E_P para os dois picos de oxidação da PGS / CO₂, 400μM SIB.

Pico 1		
pH	$i_P / \mu A$	E_P / V
2	~6.8	~1.45
3	~5.5	~1.45
4	~4.8	~1.45
5	~5.2	~1.45
6	~5.8	~1.45
7	~0.8	~1.15
8	~4.0	~1.05
9	~0.8	~1.15
10	~6.8	~1.05
11	~2.5	~1.05

2	$6,8 \pm 0,5$	$1,452 \pm 0,005$
3	$5,7 \pm 0,5$	$1,469 \pm 0,002$
4	$4,84 \pm 0,06$	$1,469 \pm 0,002$
5	$5,21 \pm 0,05$	$1,474 \pm 0,002$
6	$5,7 \pm 0,2$	$1,477 \pm 0,005$
7	$0,54 \pm 0,06$	$1,170 \pm 0,002$
8	4 ± 1	$1,02 \pm 0,01$
9	$0,6 \pm 0,1$	$1,18 \pm 0,01$
10	7 ± 2	$1,02 \pm 0,01$
11	$2,11 \pm 0,03$	$1,02 \pm 0$
Pico 2		
pH	$i_P / \mu A$	E_P / V
6	$1,5 \pm 0,2$	$1,05 \pm 0,01$
7	$1,8 \pm 0,2$	$1,02 \pm 0,01$
9	$3,3 \pm 0,2$	$1,02 \pm 0,01$
10	$1,4 \pm 0,5$	$1,19 \pm 0,01$
11	$6,0 \pm 0,1$	$1,24 \pm 0,01$

Como podemos observar, há um deslocamento para esquerda, ou seja, diminuição do potencial de oxidação, com o aumento do pH. Os estudos foram realizados em triplicata e podemos ver uma variação maior nos resultados da corrente de pico, para entender mais essa variação é necessário prosseguir com os testes de velocidade de varredura para compreender o mecanismo de reação proveniente da atividade eletroquímica da sibutramina apresentada.

A sibutramina apresenta uma complexidade na compreensão dos processos de oxidação por avaliarmos seu comportamento com relação, principalmente, a corrente de pico quanto a variação do pH. Este tipo de variação não é muito comum de ser visto na literatura, além de seu segundo pico de oxidação não ser evidente em meios ácidos. No segundo caso acredita-se que em meios ácidos o potencial necessário para ocorrer o segundo processo de oxidação é significativamente deslocado para a direita fazendo com que seja necessário atingir potenciais muito

positivos não sendo favorável para a técnica. Em meio alcalino o potencial deslocase para a esquerda fazendo assim ser possível de ser atingido.

Não houve nenhum teste realizado com a solução sendo preparada com água, o uso do ácido como solvente e eletrólito de suporte estudado por Jhonys M. Freitas, et. al, foi utilizado para nos basear na escolha do solvente, sendo que, na pesquisa realizada previamente, não foi visto o uso deste solvente para análises eletroquímicas da sibutramina até então. O cloridrato de sibutramina (ou apenas sibutramina) é um sal de amina terciária, logo possui características básicas. Seu pKa estimado está próximo de 9,7 (CANADA. Drugbank Online). Portanto acredita-se que o uso de ácido pode protonar a amina auxiliando na interação com os grupos funcionais da superfície dos eletrodos tratados por plasma.

5. Conclusão

Apesar de ainda não termos parâmetros analíticos estabelecidos como limites de detecção e quantificação, reprodutibilidade e repetibilidade, podemos observar resultados promissores indicando que seja possível validar um método utilizando eletrodos descartáveis, nesse caso as folhas de grafite, como sensor eletroquímico.

O estudo seguirá utilizando principalmente a PGS / O₂ como eletrodo, uma vez que dentre as folhas tratadas, apresentou um melhor sinal de resposta. Como citado anteriormente, alguns processos ainda serão estudados mais a fundo para entender melhor o comportamento da sibutramina, sendo válido a exploração de outros eletrólitos de suporte, incluindo tampões biológicos (dado que a melhor resposta foi em pH alcalino) e também entender as possíveis interações de ocorrem em deixam de ocorrer na PGS / simples e na PGS / CO₂.

6. Referências

BRASIL. Agência Estadual de Notícias – Paraná. Treze são presos suspeitos de vender emagrecedores proibidos. Disponível em: <<https://www.aen.pr.gov.br/Noticia/Treze-sao-presos-suspeitos-de-vender-emagrecedores-proibidos>> Acesso em: 17 de Outubro de 2023

BRASIL. G1 – Rio Preto e Araçatuba. Polícia apreende 4 mil comprimidos de sibutramina em Rio Preto, SP. Disponível em: <<https://g1.globo.com/sao-paulo/sao-jose-do-rio-preto-aracatuba/noticia/2014/01/policia-apreende-4-mil-comprimidos-de-sibutramina-em-rio-preto-sp.html>> Acesso em: 17 de Outubro de 2023

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Resolução -RDC Nº 13, DE 26 DE MARÇO DE 2010. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/rdc0013_26_03_2010.html> Acesso em: 11 de Setembro de 2023

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Resolução da diretora colegiada – RDC Nº 50, DE 25 DE SETEMBRO DE 2014. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0050_25_09_2014.pdf> Acesso em: 11 de Setembro de 2023

Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Resolução - RDC Nº 52, DE 6 DE OUTUBRO DE 2011. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/res0052_06_10_2011.html> Acesso em: 11 de Setembro de 2023

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. RDC reúne regras para venda dos anorexígenos. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2017/rdc-reune-regras-para-venda-dos-anorexigenos>> Acesso em: 11 de Setembro de 2023

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência de Vigilância Sanitária – ANVISA, Sibutramina e remédios para emagrecer: entenda. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2018/sibutramina-e-remedios-para-emagrecer-entenda>> Acesso em: 11 de Setembro de 2023

CANADA. Drugbank Online, Sibutramine Hydrochloride. Disponível em: <<https://go.drugbank.com/salts/DBSALT001451>> Acesso em: 01 de Novembro de 2023

CONRADS, H.; SCHMIDT, M. Plasma generation and plasma sources. Plasma Sources Science and Technology, v. 9, n. 4, p. 441–454, 31 out. 2000. DOI: 10.1088/0963-0252/9/4/301

DOUGLAS S. MONTEIRO, M.; DOS SANTOS JÚNIOR, J. C.; MIDORI SUSSUCHI, E. Electrochemistry: Modified Electrodes and their Potentialities. Revista Virtual de Química, v. 12, n. 5, p. 1145–1160, 2020. DOI: 10.21577/1984-6835.20200092

FRANK-KAMWNETSKII, D.A., 1972. Plasma: The Fourth State of Matter. Springer US, Boston, MA. DOI: 10.1007/978-1-4684-1896-5. DOI: 10.1007/978-1-4684-1896-5

GRISDALE, R. O.; PFISTER, A.; VAN ROOSBROECK, W. Pyrolytic Film Resistors: Carbon and Borocarbon. *Bell System Technical Journal*, v. 30, n. 2, p. 271–314, 1 abr. 1951. DOI: 10.1002/j.1538-7305.1951.tb03660.x

HANRAHAN, G.; PATIL, D. G.; WANG, J. Electrochemical sensors for environmental monitoring: design, development and applications. *Journal of Environmental Monitoring*, v. 6, n. 8, p. 657, 2004. DOI: 10.1039/B403975K

HEIEN, M. L. A. V.; JOHNSON, M. A.; WIGHTMAN, R. M. Resolving neurotransmitters detected by fast-scan cyclic voltammetry. *Analytical Chemistry*, v. 76, n. 19, p. 5697–5704, 2004. DOI: 10.1021/ac0491509

HENRIQUE, F. et al. Synthesis of Carbon Nanostructures Near Room Temperature Using Microwave PECVD. *Materials Research-iberro-american Journal of Materials*, v. 18, n. 4, p. 860–866, 1 ago. 2015. DOI: 10.1590/1516-1439.005315

HERMANS, A.; SEIPEL, A. T.; MILLER, C. E.; WIGHTMAN, R. M. Carbon-fiber microelectrodes modified with 4-sulfobenzene have increased sensitivity and selectivity for catecholamines. *Langmuir*, v. 22, n. 5, p. 1964–1969, 2006. DOI: 10.1021/la053032e

JENJIRA SAICHANAPAN; KIATTISAK PROMSUWAN; WARAKORN LIMBUT. Adsorption and determination of sibutramine in illegal slimming product using porous graphene ink-modified electrode. *Talanta*, v. 212, p. 120788–120788, 1 maio 2020. DOI: 10.1016/j.talanta.2020.120788

JHONYS MACHADO FREITAS et al. A simple and fast-portable method for the screening of the appetite-suppressant drug sibutramine in natural products and multivitamins supplements. *Sensors and Actuators B-chemical*, v. 282, p. 449–456, 1 mar. 2019. DOI: 10.1016/j.snb.2018.11.094

KURALAY, F.; TUNÇ, S.; BOZDUMAN, F.; OKSUZ, L.; OKSUZ, A. U. Biosensing applications of titanium dioxide coated graphene modified disposable electrodes. *Talanta*, v. 160, p. 325–331, 2016. DOI: 10.1016/j.talanta.2016.07.037

LI, M.; LI, Y.; LI, D.; LONG, Y. Recent developments and applications of screen-printed electrodes in environmental assays-A review. *Analytica Chimica Acta*, v. 734, p. 31–44, 2012. DOI: 10.1016/j.aca.2012.05.018

LIU, W.; ZHANG, H.; YANG, B.; LI, Z.; LEI, L.; ZHANG, X. A non-enzymatic hydrogen peroxide sensor based on vertical NiO nanosheets supported on the graphite sheet. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, v. 749, p. 62–67, 2015. DOI: 10.1016/j.jelechem.2015.04.037

MACPHERSON, J. V. A practical guide to using boron doped diamond in electrochemical research. *Physical Chemistry Chemical Physics*, v. 17, n. 5, p. 2935–2949, 2015. DOI: 10.1039/C4CP04022H

MCCREERY, R. L. Advanced Carbon Electrode Materials for Molecular Electrochemistry. *Chemical Reviews*, v. 108, n. 7, p. 2646–2687, jul. 2008. DOI: 10.1021/cr068076m

MCDERMOTT, M. T.; MCCREERY, C. A.; MCDERMOTT, R. L. Scanning Tunneling Microscopy of Carbon Surfaces: Relationships between Electrode Kinetics, Capacitance, and Morphology for Glassy Carbon Electrodes. *Analytical Chemistry*, v. 65, n. 7, p. 937–944, 1993. DOI: 10.1021/ac00055a017

OLIVEIRA, A. C. Desenvolvimento E Aplicação De Eletrodos Compósitos à Base De Borracha De Silicone E Grafite. p. 100, 2004. Disponível em: <<https://repositorio.ufscar.br/handle/ufscar/6618>>

OLIVEIRA, A. G.; MUNOZ, R. A. A.; ANGNES, L. Disposable graphite foil based electrodes and their application in pharmaceutical analysis. *Electroanalysis*, v. 22, n. 12, p. 1290–1296, 2010. DOI: 10.1002/elan.200900548

PACHECO, W. F. et al. Voltamétrias: Uma Breve Revisão Sobre os Conceitos. *Revista Virtual de Química*, v. 5, n. 4, 2013. DOI: 10.5935/1984-6835.20130040

PEREIRA, J.F.S., Melhora da performance eletroquímica de folhas de grafite pirolisado: ativação eletroquímica versus ativação por plasma. Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Química, Universidade Federal de Uberlândia. Uberlândia – MG, p. 75. 2019. Disponível em: <<https://repositorio.ufu.br>>

PEREIRA, J.F.S., Understanding the influence of cold plasma treatment on the electroanalytical performance of carbono-based electrodes. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química, Universidade Federal de Uberlândia. Uberlândia – MG, p. 181. 2023. Disponível em: <<https://repositorio.ufu.br>>

SKOOG, D. A.; AL, E. Fundamentos de química de analítica. Madrid, Espanha: Thomson, 2005. p 464 a 664

TERADAL, N. L.; NARAYAN, P. S.; JALADAPPAGARI, S. Electro-reduced graphene oxide film modified glassy carbon electrode as an electrochemical sensor for sibutramine. *Analytical Methods*, v. 5, n. 24, p. 7090, 2013. DOI: 10.1039/c3ay41575a

WIGHTMAN, R. M. Probing cellular chemistry in biological systems with microelectrodes. *Science*, v. 311, n. 5767, p. 1570–1574, 2006. DOI: 10.1126/science.1120027

ZARBIN, A. J. G.; OLIVEIRA, M. M. Nanoestruturas de carbono (nanotubos, grafeno): Quo Vadis? *Química Nova*, v. 36, n. 10, p. 1533–1539, 2013. DOI: 10.1590/S0100-40422013001000009.

ZHANG, J.; WANG, Y.; ZANG, J.; XIN, G.; YUAN, Y.; QU, X. Electrophoretic deposition of MnO₂-coated carbon nanotubes on a graphite sheet as a flexible electrode for supercapacitors. *Carbon*, v. 50, n. 14, p. 5196–5202, 2012. DOI: 10.1016/j.carbon.2012.07.002