



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

INSTITUTO DE QUÍMICA

Programa de Pós-Graduação em Química

ANASTÁCIO ARMANDO BOANE

**Plataformas eletroquímicas de baixo custo produzidas em laboratório para a
determinação de antibióticos em matrizes farmacêuticas, alimentares e ambientais**

Uberlândia – MG

Dezembro de 2025

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

INSTITUTO DE QUÍMICA

Programa de Pós-Graduação em Química

Plataformas eletroquímicas de baixo custo produzidas em laboratório para a determinação de antibióticos em matrizes farmacêuticas, alimentares e ambientais

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito para obtenção do título de Doutor em Química.

Aluno: Anastácio Armando Boane

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9111-709X>

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Mathias Richter

Área de concentração: Química Analítica

Dezembro de 2025

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

B662
2025

Boane, Anastácio Armando, 1985-
Plataformas eletroquímicas de baixo custo produzidas em
laboratório para a determinação de antibióticos em matrizes
farmacêuticas, alimentares e ambientais [recurso eletrônico] /
Anastácio Armando Boane. - 2025.

Orientador: Eduardo Mathias Richter.
Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Pós-
graduação em Química.
Modo de acesso: Internet.
DOI <http://doi.org/10.14393/ufu.te.2025.718>
Inclui bibliografia.
Inclui ilustrações.

1. Química. I. Richter, Eduardo Mathias ,1965-, (Orient.). II.
Universidade Federal de Uberlândia. Pós-graduação em Química.
III. Título.

CDU: 54

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:
Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091
Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074



ATA

Programa de Pós-Graduação em:	Química				
Defesa de:	Tese de Doutorado Acadêmico, 179, PPGQUI				
Data:	09/12/2025 (Nove de dezembro de dois mil e vinte e cinco)	Hora de início:	8:05	Hora de encerramento:	12:43
Matrícula do Discente:	12213QMI010				
Nome do Discente:	Anastácio Armando Boane				
Título do Trabalho:	"Plataformas eletroquímicas de baixo custo produzidas em laboratório para a determinação de antibióticos em matrizes farmacêuticas, alimentares e ambientais"				
Área de concentração:	Química				
Linha de pesquisa:	Eletroquímica Aplicada				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Desenvolvimento de métodos eletroanalíticos para compostos de interesse ambiental, alimentício e farmacêutico				
ODS	ODS 3 - Saúde e bem-estar: assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todos, em todas as idades e ODS 6 - Água potável e saneamento: garantir disponibilidade e manejo sustentável da água e saneamento para todos				

Reuniu-se, por webconferência, no link: <https://meet.google.com/aro-qriv-uhq>, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Química, assim composta: Professores Doutores: **Rodrigo Amorim Bezerra da Silva** e **Edson Nossol** da Universidade Federal de Uberlândia; **Tiago Almeida Silva**, da Universidade Federal de Viçosa; **Jéssica Santos Stefano**, da Universidade Federal do Maranhão e **Eduardo Mathias Richter**, orientador do candidato.

Iniciando os trabalhos o presidente da mesa, **Dr. Eduardo Mathias Richter**, apresentou a Comissão Examinadora e o candidato, agradeceu a presença do público, e concedeu ao 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 Programa.

A seguir o 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):

Aprovado.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.



Documento assinado eletronicamente por **Edson Nossol, Professor(a) do Magistério Superior**, em 09/12/2025, às 12:43, 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 **Rodrigo Amorim Bezerra da Silva, Professor(a) do Magistério Superior**, em 09/12/2025, às 12:44, 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 **Eduardo Mathias Richter, Professor(a) do Magistério Superior**, em 09/12/2025, às 12:50, 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 **Jéssica Santos Stefano, Usuário Externo**, em 09/12/2025, às 13:47, 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 **Tiago Almeida Silva, Usuário Externo**, em 09/12/2025, às 16:35, 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 **6774465** e o código CRC **B97BD586**.

Dedicatória

Este trabalho é dedicado à minha amada esposa, Neuza Alice Fernando Mabjaia Boane, e aos meus filhos Emanuel Neustácio Boane, Alisha Nelice Boane e Adson Anastácio Boane, fontes constantes de luz, ternura e inspiração. O carinho e o apoio incondicional que me concedem a cada novo dia traduzem um amor inestimável, que sustenta e dá sentido a todas as etapas da minha jornada.

Estendo também esta dedicatória à minha querida mãe Adélia Macuácua, à minha saudosa sogra Alzira Alfredo Mafambana (in memoriam) e ao meu estimado padrasto Luís Paulino Dias (in memoriam), cujos gestos de cuidado e afeto permanecerão eternamente gravados em minha memória e em meu coração.

Agradecimentos

A Deus Todo-Poderoso, Criador dos Céus e da Terra, rendo minha mais profunda gratidão pelo dom da vida, pela força que sustenta cada passo e pela presença constante em todos os momentos desta caminhada.

Ao meu estimado orientador, Professor Doutor Eduardo Mathias Richter, expresso minha sincera admiração e eterna gratidão. Nosso primeiro contato, mediado pelo amigo e irmão Dr. Sarmento Júnior Mazivila, marcou o início de uma jornada de aprendizado e inspiração. Desde o primeiro instante, o professor me acolheu com sabedoria, paciência e generosidade, guiando-me com dedicação exemplar pelos caminhos da eletroanalítica. Agradeço não apenas pela orientação científica, mas também pela sensibilidade com que conduziu situações pessoais e acadêmicas, oferecendo apoio e equilíbrio quando mais precisei. Que Deus o abençoe sempre, assim como à sua família, com saúde, luz e realizações.

Ao Professor Doutor Rodrigo Alejandro Abarza Muñoz, minha gratidão sincera. Mais que um professor, foi um amigo. Seu apoio começou ainda no processo seletivo, quando, com atenção e empatia, criou condições para que eu pudesse participar da prova mesmo diante das limitações da internet em Moçambique. Sua generosidade ultrapassa os limites da academia — é uma presença humana e acolhedora, que inspira pelo exemplo.

Ao meu irmão de alma, Dr. Sarmento Júnior Mazivila, companheiro desde 2006, nas terras de Chiveve (Beira, Sofala – Moçambique). A tua amizade é uma dádiva divina e um alicerce constante em minha vida. Que o tempo e a distância nunca apaguem a força dessa irmandade que a ciência uniu e Deus eternizou.

Aos meus colegas de jornada científica, que me ensinaram os primeiros passos no laboratório, compartilharam experiências e dividiram saberes sobre a eletroanalítica — Prof. Dr. Lucas Vinícius de Faria, Dra. Raquel Gomes Rocha, Dra. Diele Aparecida Gouveia Araújo, Dr. David Luiz Oliveira Ramos, Me. Nélio Inácio Gravata Inoque e Dra. Mariana Cardoso Marra — deixo o meu reconhecimento e amizade.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Química, cuja sabedoria moldou meu percurso: Profa. Dra. Sheila Cristina Canobre, Prof. Dr. André Luiz Santos, Prof. Dr. Rodrigo Amorim, Profa. Dra. Regina M. Takeuchi, Prof. Dr. Flávio Silveira Petrucy, Prof. Dr. Sidnei Gonçalves da Silva, Prof. Dr. Anízio Faria, Prof. Dr. Gustavo Von Poelhsitz, Profa. Dra. Renata Cristina de Lima, Prof. Dr. Fábio Augusto do Amaral, Prof. Dra Elaine Kikute, e aos demais docentes com quem tive a honra de conviver — Prof. Dr. Edson Nossol, Profa. Dra. Raquel Maria Ferreira de Sousa, Prof. Dr. Osmando Ferreira Lopes, Prof. Dr. Celso de Oliveira Rezende Júnior, Prof. Dr. Jefferson Luís Ferrari, Prof. Dr. Tiago Araújo Matias, Prof. Dr.

Iranaldo Santos da Silva, Professor Dr. Orlando Fatibello Filho — a todos, meu sincero agradecimento.

À Profa. Dra. Marília Oliveira Fonseca Goulart, minha orientadora no mestrado, deixo meu apreço e gratidão pela confiança e incentivo para que eu seguisse no doutorado. Ao Prof. Dr. Domingos Lusitâneo Pier Macuvele, amigo e exemplo de dedicação acadêmica, agradeço pela amizade e pelo apoio constante ao longo desta caminhada.

No NuPE, encontrei mais do que colegas — encontrei pessoas generosas, com sorrisos sinceros e acolhimento verdadeiro. Agradeço especialmente à Mayane Sousa Carvalho, pela amizade carinhosa, e à Gilvana Pereira Siqueira, pelo apoio durante as disciplinas e nos experimentos de laboratório. Estendo minha gratidão à Ana Clara, Marina, Maria, Isabella, Maressa, Dianderson, Vitória, Amanda, Michelle, Hellen e Pedro Borge, por cada gesto de colaboração e amizade.

Aos familiares, amigos, padrinhos, afilhados e conhecidos que cuidaram da minha família enquanto eu me dedicava aos estudos no Brasil, deixo o meu mais profundo agradecimento. Ao colega e companheiro de jornada Gonçalves Jotamo Marrenjo, pela partilha do lar, das alegrias e dos desafios ao longo desta longa caminhada acadêmica, o meu sincero “muito obrigado”.

Aos amigos e conterrâneos moçambicanos com quem dividi momentos de aprendizado, saudade e amizade em Uberlândia — Tássio Pitorro, Ivo Ricardo, Moisés Nhanombe, Jorge Uate, Zefanias Mubai, Jorge Mabjaia, Agostinho Chambe e Sérgio Tsembane — registro minha eterna gratidão pela presença, companheirismo e irmandade.

À Mayta Mamede Negreto Santos, secretária executiva do PPGQUI, e à Zeila Abdala de Sá e Souza, assistente administrativa do Programa, agradeço pela atenção, paciência e suporte constante. À Universidade Federal de Uberlândia (UFU), ao Instituto de Química (IQ), ao Programa de Pós-Graduação em Química (PPGQUI) e ao Núcleo de Pesquisa em Eletroanalítica (NuPE), manifesto minha profunda gratidão pela oportunidade de aprendizado, convivência e crescimento pessoal e científico.

Por fim, aos órgãos de fomento — em especial à CAPES, pela concessão da bolsa de estudos, e à FAPEMIG, pelo apoio financeiro à pesquisa e à participação em eventos científicos — o meu sincero reconhecimento.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

RESUMO

O desenvolvimento e a aplicação de plataformas eletroanalíticas simples, rápidas e de baixo custo são essenciais para a determinação de antibióticos em diferentes matrizes amostrais. Neste trabalho, foram propostas e avaliadas três abordagens distintas para a quantificação de antibióticos em amostras farmacêuticas, alimentares e ambientais, com foco em estratégias que aliam seletividade, sensibilidade e viabilidade operacional. Na análise farmacêutica, empregou-se a técnica de análise por injeção em batelada com detecção amperométrica (BIA-AD) e eletrodo de diamante dopado com boro (BDD) para a determinação sequencial de amoxicilina (AMX) e clavulanato de potássio (CLA). A estratégia analítica consistiu na aplicação de dois pulsos de potencial sequenciais (+1,3 V e +1,8 V), permitindo a quantificação seletiva da AMX em +1,3 V e oxidação de ambos (AMX + CLA) em +1,8 V. O acesso à corrente de oxidação do CLA foi obtido por subtração, com uso de fator de correção. O método apresentou elevada frequência analítica (>200 injeções/hora), excelente precisão (RSD < 1,3%) e limites de detecção de 0,31 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ para AMX e 1,99 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ para CLA. Na análise de alimentos, foi desenvolvido um eletrodo descartável à base de grafite, verniz vitral e acetona, aplicado à detecção de sulfametoxazol (SMX) em leite. A seletividade e estabilidade foram aprimoradas mediante uso de dois pulsos de potencial de detecção (+1,0 V e +1,3 V) e dois pulsos de potencial de limpeza (+1,5 V e -1,5 V). O método apresentou boa linearidade (1,0–50,0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), limite de detecção de 0,31 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ e recuperações de $68 \pm 7\%$, $103 \pm 7\%$ e $115 \pm 7\%$ para amostras de leite fortificadas com 5,0; 10,0 e 20,0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ de SMX, respectivamente. Para o monitoramento ambiental, foi desenvolvida uma abordagem voltamétrica para detecção indireta de AMX em água, utilizando sensores descartáveis fabricados por manufatura aditiva (impressão 3D). A estratégia envolveu três etapas sequenciais: (i) ativação química e eletroquímica do eletrodo 3D em meio alcalino, (ii) pré-concentração da AMX por adsorção na superfície do eletrodo, e (iii) detecção via oxidação da AMX adsorvida, seguida de redução e reoxidação do produto oxidado (quinona). A técnica de voltametria de pulso diferencial (DPV) permitiu alcançar limite de detecção de 0,01 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, com ampla seletividade frente a interferentes avaliados e recuperações entre 82 e 106% em diferentes tipos de água. As três abordagens demonstraram desempenho analítico robusto, simplicidade operacional, baixo custo e grande potencial para portabilidade, evidenciando o potencial das plataformas eletroquímicas como ferramentas eficazes para aplicações rotineiras em controle de qualidade, segurança alimentar e vigilância ambiental.

Palavras-Chave: Antibióticos, eletroanálise, sensores descartáveis, leite, água, voltametria, Análise por injeção em batelada.

ABSTRACT

The development and application of simple, rapid, and low-cost electroanalytical platforms are essential for the determination of antibiotics in various sample matrices. In this study, three distinct approaches were proposed and evaluated for the quantification of antibiotics in pharmaceutical, food, and environmental samples, focusing on strategies that combine selectivity, sensitivity, and operational feasibility. In pharmaceutical analysis, the batch injection analysis with amperometric detection (BIA-AD) technique was employed using a boron-doped diamond (BDD) electrode for the sequential determination of amoxicillin (AMX) and potassium clavulanate (CLA). The analytical strategy involved the application of two sequential potential pulses (+1.3 V and +1.8 V), enabling selective quantification of AMX at +1.3 V and oxidation of both (AMX + CLA) at +1.8 V. The oxidation current of CLA was obtained by subtraction, using a correction factor. The method showed high analytical throughput (>200 injections/hour), excellent precision (RSD < 1.3%), and detection limits of $0.31 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ for AMX and $1.99 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ for CLA. In food analysis, a disposable electrode composed of graphite, glass varnish, and acetone was developed for the detection of sulfamethoxazole (SMX) in milk. Selectivity and stability were enhanced by using two detection potential pulses (+1.0 V and +1.3 V) and two cleaning potential pulses (+1.5 V and -1.5 V). The method showed good linearity ($1.0\text{--}50.0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), a detection limit of $0.31 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, and recoveries of $68 \pm 7\%$, $103 \pm 7\%$, and $115 \pm 7\%$ for milk samples fortified with 5.0, 10.0, and $20.0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ of SMX, respectively. For environmental monitoring, a voltammetric approach was developed for the indirect detection of AMX in water using disposable sensors fabricated by additive manufacturing (3D printing). The strategy involved three sequential steps: (i) chemical and electrochemical activation of the 3D electrode in alkaline medium, (ii) preconcentration of AMX by adsorption onto the electrode surface, and (iii) detection via oxidation of adsorbed AMX, followed by reduction and reoxidation of the oxidized product (quinone). The differential pulse voltammetry (DPV) technique enabled a detection limit of $0.01 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, with high selectivity against evaluated interferents and recoveries ranging from 82 to 106% in different water types. All three approaches demonstrated robust analytical performance, operational simplicity, low cost, and strong potential for portability, highlighting the effectiveness of electrochemical platforms as tools for routine applications in quality control, food safety, and environmental surveillance.

Keywords: Antibiotics, electroanalysis, disposable sensors, milk, water, voltammetry, batch injection analysis.

Lista de figuras

Figura 1. (A) Localização geográfica de Moçambique no continente africano. (B) Mapa político de Moçambique destacando os principais locais de comercialização informal de medicamentos (Manica, Sofala e Maputo) e os países fronteiriços associados ao contrabando de fármacos.....	20
Figura 2. Estruturas químicas da AMX (A), CLA (B) e SMX (C) (Swain, 2012).....	23
Figura 3. (A) CVs obtidos antes (a) e após adição de 0,5 mmol L ⁻¹ de CLA (b), de AMX (c) e ambos CLA e AMX (d). (B) Respostas de DPV com correção de linha base registradas antes (a) e após a adição de 50,0 µmol L ⁻¹ CLA (b), 100,0 µmol L ⁻¹ AMX (c) e ambos os compostos – 50,0 µmol L ⁻¹ CLA e 100,0 µmol L ⁻¹ AMX (d).	46
Figura 4. Estudo do efeito do pH (2-10) no comportamento eletroquímico de 0,5 mmol L ⁻¹ de AMX (A) e CLA (B) por CV em soluções tampão BR (0,3 mol L ⁻¹ ; pH ajustado com NaOH 0,5 mol L ⁻¹).....	46
Figura 5. Estudo do efeito do pH (2–10) no comportamento eletroquímico de AMX e CLA por DPV em soluções tampão BR (0,3 mol L ⁻¹). (A) 100,0 µmol L ⁻¹ AMX; (C) 100,0 µmol L ⁻¹ CLA. Relações entre Epa vs pH para AMX (B) e CLA (D)..	47
Figura 6. Comportamento ácido-base e perfil de solubilidade da AMX em função do pH. (A) Distribuição das espécies iônicas da AMX em função do pH. (B) Tendência da solubilidade relativa. (Swain, 2012).....	48
Figura 7. CVs obtidos em diferentes velocidades de varredura (10 a 250 mV s ⁻¹) usando solução tampão BR 0,3 mol L ⁻¹ pH 10 como eletrólito de suporte. (A) 0,5 mmol L ⁻¹ AMX; (B) 1,0 mmol L ⁻¹ CLA	49
Figura 8. Resposta de DPV obtida para (A) AMX 50,0 µmol L ⁻¹ e (B) CLA 50,0 µmol L ⁻¹ . As linhas tracejadas representam os respectivos brancos..	52
Figura 9. Amperogramas obtidos por BIA-AD pela aplicação de potenciais (+1,0 V a +1,9 V) e injeções em triplicata de AMX (A) e CLA (B). (C) Voltamogramas hidrodinâmicos obtidos para AMX (■) e CLA (■) ao plotar os valores médios de corrente (n=3) em função dos potenciais aplicados. Concentração: 20 µmol L ⁻¹ de AMX e CLA.....	52
Figura 10. Correntes de pico médias (n = 3) obtidas para diferentes parâmetros otimizados do sistema BIA-AD na injeção de AMX e CLA, ambos a 20 µmol·L ⁻¹ . (A) Volume de injeção; (B) Velocidade de injeção; (C) Velocidade de agitação no interior da célula BIA.....	53
Figura 11. Respostas amperométricas (n = 5) detectadas em +1,3 V (linha preta) e em +1,8 V (linha vermelha) para injeção de soluções contendo: (A) (a) Eletrólito de suporte/solução do branco, (b) 20 µmol L ⁻¹ AMX, (c) 10 µmol L ⁻¹ CLA e (d) 20 µmol L ⁻¹ AMX + 10 µmol L ⁻¹ CLA. (B) (a) Eletrólito de suporte/solução do branco, (b) 40 µmol L ⁻¹ AMX, (c) 10 µmol L ⁻¹ CLA e (d) 40 µmol L ⁻¹ AMX + 10 µmol L ⁻¹ CLA.....	54
Figura 12. Respostas amperométricas obtidas em +1,3 V e +1,8 V para injeções sucessivas (n=10) de soluções contendo: (A) 10,0 µmol L ⁻¹ de AMX + 5,0 µmol L ⁻¹ de CLA; (B) 50,0 µmol L ⁻¹ AMX + 25,0 µmol L ⁻¹ CLA.....	56
Figura 13. Respostas amperométricas obtidas em +1,3 V e +1,8 V para a injeção de soluções individuais contendo concentrações crescentes de AMX ou CLA.....	58
Figura 14. (A) Respostas amperométricas em +1,3 V e +1,8 V para injeções de AMX isolado (a: 10,0; b: 20,0 µmol L ⁻¹), misturas AMX + CLA em concentrações crescentes (c–h: 5,0+10,0	

a 30,0+60,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$) e amostras diluídas (i, j) em tampão BR 0,3 mol L^{-1} (pH 10); eletrodo BDD; injeção: 180 $\mu\text{L s}^{-1}$; volume: 40 μL ; agitação: 389 rpm. (B) Curva de calibração para AMX em +1,3 V ($R^2 = 0,999$). (C) Curva de calibração para CLA em +1,8 V com correção por fator de contribuição de AMX ($R^2 = 0,995$).	60
Figura 15. Diagrama esquemático para produzir tinta condutora e dispositivos eletroquímicos descartáveis produzidos em laboratório.	65
Figura 16. (A) Cinco varreduras consecutivas de CV realizadas com o dispositivo descartável fabricado em laboratório contendo os três eletrodos (SPE-EI). (B) Respostas de CV (3ª varredura) registradas usando cinco SPE-EI diferentes.	67
Figura 17. (A) Varreduras sucessivas de CV registradas antes (a) e após (b, c e d; $n = 3$) a adição de 500 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de SMX. (B) Varreduras de DPV com correção de linha de base registradas antes (a) e após (b, c e d; $n = 3$) a adição de 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de SMX. Sensor: SPE-EI.	68
Figura 18. (A) Cinco varreduras consecutivas de voltametria cíclica obtidas com o SPE-ET, sonda redox: 1,0 mmol L^{-1} de $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$	70
Figura 19. (A) CVs obtidos a diferentes velocidades de varredura (10 a 150 mV s^{-1}) usando 1,0 mmol L^{-1} de $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$ como sonda redox e 1,0 mol L^{-1} de KCl como eletrólito de suporte. (B) Respostas gráficas das correntes de pico catódicas ($R^2 = 0,9911$) e das correntes de pico anódicas ($R^2 = 0,9973$) versus a raiz quadrada da velocidade de varredura. Eletrodo de trabalho: SPE-ET.	71
Figura 20. (A) Respostas de DPV (1ª varredura) com correção de linha de base registradas para 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de SMX usando cinco SPE-ET. diferentes; (B) Correntes de pico obtidas para cinco SPE-ET. diferentes (RSD = 8,3%; $n = 5$).	71
Figura 21. (A) Varreduras de DPV com correção de linha de base obtidas no SPE-ET, usando SMX 100,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$, em soluções BR 0,12 mol L^{-1} a diferentes valores de pH; (B) Gráfico das correntes de pico anódica versus pH ($R^2 = 0,97$; inclinação 0,031 V).	72
Figura 22. (A) Respostas amperométricas ($n = 4$) detectadas a +1,3 V para a injeção das seguintes soluções: (a) solução do eletrólito de suporte (branco) e concentrações crescentes de SMX (b a k: 1,0 a 100,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$). (B) Respostas gráficas de calibração (linha vermelha, $R^2 = 0,9820$; linha azul, $R^2 = 0,8554$).	73
Figura 23. (A) Respostas amperométricas ($n = 5$) detectadas a +1,3 V vs $\text{Ag} \text{AgCl}(\text{s}) \text{KCl}(\text{sat.})$ para a injeção de soluções contendo: (a) solução de eletrólito de suporte e concentrações crescentes de paracetamol (b a k: 5,0 a 150,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$); (B) Gráfico de calibração respectivo ($R^2 = 0,9996$).	74
Figura 24. (A) Esquema da sequência de pulsos de potenciais aplicados ao eletrodo de trabalho na célula BIA para determinação de SMX; (B) Correntes (capacitiva + faradáica) detectadas em cada pulso de potencial para a determinação de SMX.	76
Figura 25. Otimização dos parâmetros do sistema BIA-AD. (A) Potencial aplicado para a detecção de SMX; (B) Volume injetado; (C) Velocidade de injeção. Concentração de SMX: 30,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$	77
Figura 26. (A) Respostas amperométricas ($n = 3$) detectadas a +1,3 V para injeção das seguintes soluções: (a) solução de eletrólito de suporte (branco) e concentrações crescentes de SMX (b a i: 1,0 a 50,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$). O formato de onda amperométrica pulsada foi continuamente aplicado	

ao SPE-ET: (+1,3 V / 20 s, +1,5 V / 20 s e -1,5 V / 20 s). (B) Gráfico de calibração ($R^2 = 0,9972$).....	78
Figura 27. Curvas de calibração sucessivas obtidas para diferentes faixas de concentração de SMX obtidas com o mesmo SPE-ET acoplado ao sistema BIA-AD..	79
Figura 28. Sinal representativo do leite não fortificado obtido por BIA-AD nos dois potenciais de detecção sob avaliação (+1.3 V e +1.8 V).	81
Figura 29. (A) Respostas amperométricas ($n = 3$) detectadas em +1,0 V (linha preta) e +1,3 V (linha vermelha) para a injeção das seguintes soluções: concentração crescente de SMX (a até f: 1,0 a 20,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$) e três soluções de amostras de leite fortificadas com 5,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (g, h e i), 10,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (j, k e l) e 20,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (m, n e o) de SMX. Sequência de pulsos de potenciais continuamente aplicada ao SPE: (+1,0 V / 20 s; +1,3 V / 20 s, +1,5 V / 20 s e -1,5 V / 20 s) ⁿ . (B) Curva de calibração respectiva ($R^2 = 0,9972$).....	81
Figura 30. Eletrodo em formato pirulito impresso em 3D com filamento protopasta	88
Figura 31. (A) Varreduras de CV (+0,6 V $\rightarrow$ 0,0 V $\rightarrow$ +1,3 V $\rightarrow$ +0,6 V) registradas utilizando eletrodos impressos em 3D não ativados e (B) três varreduras sucessivas de CV registradas com o eletrodo impresso em 3D ativado na presença de AMX 0,4 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	90
Figura 32. (A) Varreduras de DPV com correção de linha de base (0,0 V a +1,3 V; +1,3 V a -0,2 V; e 0,0 V a +1,3 V) obtidas com eletrodo ativado impresso em 3D, utilizando AMX 2,5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ em soluções de tampão BR 0,12 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ com diferentes valores de pH (4,0 a 10,0); respectivas (B) curvas de E_p vs. pH ($R^2 = 0,972$ – inclinação = 70 $\text{mV}\cdot\text{pH}^{-1}$; $R^2 = 0,994$ – inclinação = 69 $\text{mV}\cdot\text{pH}^{-1}$; $R^2 = 0,999$ – inclinação = 69 $\text{mV}\cdot\text{pH}^{-1}$) e (C) curvas de I_p vs. pH para a oxidação direta da AMX (Ox1, quadrado preto), redução da quinona derivada da AMX (Red1, triângulo azul) e oxidação da hidroquinona formada (Ox2, círculo vermelho), respectivamente.....	93
Figura 33. (A) Varreduras de DPV com correção de linha de base registradas com o eletrodo ativado impresso em 3D na presença de AMX 2,5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, em soluções de tampão BR 0,12 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ com diferentes valores de pH (B) Varreduras de DPV com correção de linha de base registradas com o eletrodo ativado impresso em 3D na presença de AMX 2,5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ em diferentes concentrações de tampão BR a pH = 6,5.....	94
Figura 34. (A) Varreduras de CV obtidas em diferentes velocidades de varredura (5,0 – 50,0 $\text{mV}\cdot\text{s}^{-1}$), utilizando solução tampão BR 0,2 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (pH 6,5) como eletrólito de suporte. Concentração de AMX: 0,4 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$. (B) Gráfico de $\log I_{pc}$ vs. $\log v$. (C) Gráfico de I_{pc} vs. v	95
Figura 35. Varreduras de DPV com correção de linha de base iniciadas em diferentes potenciais (+1,5 a +0,8 V), obtidas com o eletrodo ativado impresso em 3D, na presença de AMX 2,5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ em solução tampão BR 0,2 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (pH 6,5)..	96
Figura 36. (A) Varreduras de DPV com correção de linha de base registradas com o eletrodo ativado impresso em 3D na presença de AMX 0,5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, utilizando tampão BR 0,2 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (pH 6,5) como eletrólito de suporte. (B) Relação entre I_{pc} e o tempo de acumulação.....	97
Figura 37. Otimização dos parâmetros da técnica DPV. Varreduras de DPV com correção de linha de base registradas com o eletrodo ativado impresso em 3D, na presença de AMX a 2,0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ em tampão BR 0,2 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (pH = 6,5), com variações no incremento de potencial (A) , amplitude de pulso (B) e tempo de modulação (C) . Os efeitos do incremento do potencial,	

da amplitude de pulso e do tempo de modulação sobre a corrente de pico e a largura à meia altura estão apresentados nas Figuras 36 A1, B1 e C1, respectivamente.....	98
Figura 38. (A) Varreduras sequenciais automatizadas de DPV realizadas com eletrodo ativado impresso em 3D, registradas na direção catódica (+1,3 V a 0,0 V) para detecção de Red1 (redução da quinona derivada da AMX) e na direção anódica (0,0 V a +1,3 V) para a detecção de Ox2 (reoxidação da quinona) e Ox1 (oxidação direta da AMX), utilizando soluções com concentrações crescentes de AMX (0,1 a 5,0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$). (B) Curvas de calibração para Red1 (+0,16 V; $R^2 = 0,999$), Ox2 (+0,11 V; $R^2 = 0,995$), e para a soma dos valores em módulo das correntes $ \text{Red1} + \text{Ox2} $ ($R^2 = 0,999$).....	99
Figura 39. (A) Varreduras de DPV com correção de linha de base registradas com o eletrodo impresso em 3D para as seguintes soluções: (linha preta) solução branca contendo apenas o eletrólito de suporte e concentrações crescentes de AMX (vermelho a ciano: 2,0 a 30,0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$). (B) Curva de calibração correspondente ao sinal anódico (pico de oxidação direta da da AMX, Ox1), com $R^2 = 0,985$	100
Figura 40. Respostas de DPV com correção de linha de base ($n = 10$) registradas com o eletrodo impresso em 3D para AMX em solução tampão BR 0,2 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (pH 6,5). (A) AMX 0,2 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$. (B) AMX 5,0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	101
Figura 41. Varreduras de DPV com correção de linha de base registradas com três diferentes eletrodos ativados impressos em 3D (A – C), em concentrações crescentes de AMX (0,1 a 5,0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), em solução tampão BR 0,20 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ a pH 6,5. As respectivas curvas de calibração estão apresentadas em A1 a C1.....	102
Figura 42. Varreduras de DPV com correção de linha de base registradas realizadas com eletrodo ativado impresso em 3D, na presença de AMX (2,0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) e de espécies potencialmente interferentes comumente encontradas em amostras ambientais. (A) Varreduras catódicas: detecção da redução da quinona derivada da AMX (Red1). (B) Varreduras anódicas: detecção da reoxidação da hidroquinona formada (Ox2) e da oxidação direta da AMX (Ox1).....	103
Figura 43. Voltamogramas de DPV com correção de linha de base registrados utilizando o eletrodo ativado impresso em 3D para amostra de água de lago enriquecida com AMX nos seguintes níveis de concentração: (A) 0,5; (B) 0,75; e (C) 1,25 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, diluída duas vezes no eletrólito de suporte. A linha preta corresponde à amostra diluída no eletrólito de suporte. As figuras A1, B1 e C1 apresentam as respectivas curvas de calibração ($R^2 = 0,998$; $R^2 = 0,996$; e $R^2 = 0,994$, respectivamente).....	105

Lista de tabelas

Tabela 1: Determinação do número de elétrons envolvidos na oxidação de AMX e CLA. ...	51
Tabela 2. Correntes de pico anódico médias ($\langle I_{pa} \rangle$, $n = 3$) obtidas para os analitos AMX, CLA e mistura AMX/CLA, em diferentes concentrações, utilizando dois potenciais de detecção (+1,3 V e +1,8 V) no sistema BIA-AD com eletrodo BDD.....	55
Tabela 3. Fator de correção calculado para AMX em toda a faixa de concentração (1–100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), com base na razão entre as correntes de pico anódico médias obtidas em dois potenciais de detecção (+1,3 V e +1,8 V) no sistema BIA-AD.	57
Tabela 4. Resultados obtidos na análise de amostras farmacêuticas por BIA-AD e CE-C4D*	60
Tabela 5. Parâmetros eletroquímicos para caracterização do SPE-ET, obtidos com a sonda eletroquímica de 10 mmol L^{-1} de $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$ em 1.0 mol L^{-1} de KCl.....	70
Tabela 6. Estudo de otimização de pulsos de potencial para limpeza ou reativação da superfície do SPE-ET. Dados obtidos a partir dos gráficos de calibração obtidos a partir de injeções ($n = 4$) de concentrações crescentes de SMX (1,0 – 75,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$).....	75
Tabela 7. Parâmetros analíticos do sistema BIA-AD para a determinação de SMX.	78
Tabela 8. Resultados obtidos nos estudos de recuperação realizados com três diferentes amostras de leite: desnatado (A), semidesnatado (B) e integral (C), usando o FC médio de todas as amostras.....	83
Tabela 9. Resultados obtidos nos estudos de recuperação realizados com três diferentes amostras de leite: desnatado (A), semidesnatado (B) e integral (C), usando o FC médio para cada tipo de amostra.	83
Tabela 10. Comparação do desempenho do método proposto com outros métodos eletroquímicos relatados na literatura para a determinação de SMX.	84
Tabela 11. Comparação dos parâmetros analíticos obtidos para todos os processos eletroquímicos da AMX.	101
Tabela 12. Resultados obtidos nos estudos de recuperação realizados com quatro diferentes amostras de água e três níveis de concentração distintos.	109
Tabela 13. Comparação do desempenho eletroquímico do eletrodo impresso em 3D proposto com o de outros trabalhos previamente reportados na literatura para a detecção de AMX. ..	111

Abreviaturas e símbolos

3D printing – impressão em três dimensões (do inglês “*three-dimensional printing*”)

ABS – acrilonitrila butadieno estireno (do inglês “*Acrylonitrile Butadiene Styrene*”)

AdSV – voltametria de resissolução adsorptiva (do inglês “*Adsorptive Stripping Voltammetry*”)

AMEs – Eletrodos fabricados por manufatura aditiva (do inglês “*Additive Manufacturing electrodes*”)

AMX – Amoxicilina

ATP – pré-tratamento anódico/polarização anódica (do inglês “*Anodic Pretreatment*”)

AZT – Azitromicina

BDDE – eletrodo de diamante dopado com boro (do inglês “*Boron-Doped Diamond Electrode*”)

BIA – análise por injeção em batelada (do inglês “*batch injection analysis*”)

BIA-AD – análise por injeção em batelada com detecção amperométrica (do inglês “*Batch Injection Analysis with Amperometric Detection*”)

BR – tampão Britton–Robinson

CB – carbon black

CLA – Clavulanato de potássio

CPT – pré-tratamento catódico/polarização catódica (do inglês “*Cathodic Pretreatment*”)

CV – voltametria cíclica (do inglês “*Cyclic Voltammetry*”)

CVD – deposição química em fase vapor (do inglês “*Chemical Vapor Deposition*”)

DPV – voltametria de pulso diferencial (do inglês “*Differential Pulse Voltammetry*”)

FC/CF – fator de correção (do inglês “*correction factor*”)

FDM – modelação por deposição fundida (do inglês “*Fused Deposition Modeling*”)

FFF – fabricação por filamento fundido (do inglês “*Fused Filament Fabrication*”)

FIA – análise por injeção em fluxo (do inglês “*Flow Injection Analysis*”)

HPLC – cromatografia líquida de alta eficiência (do inglês “*High-Performance Liquid Chromatography*”)

PABA – ácido p-aminobenzoico (do inglês “*p-Aminobenzoic Acid*”)

PLA – ácido polilático (do inglês “*Polylactic Acid*”)

POC – ponto de atendimento (do inglês “*Point-of-care*”)

|qpt| – quantidade de carga de pré-tratamento.

SMX – Sulfametoxazol

SPE-EI – eletrodo serigrafado – eletrodo integrado (sistema integrado de três eletrodos: eletrodo de trabalho, eletrodo pseudo-referência e contra eletrodo).

SPE-ET – eletrodo serigrafado – eletrodo de trabalho

SPEs – eletrodos serigrafados (do inglês “*Screen-Printing electrode*”) e

SWV – voltametria de onda quadrada (do inglês “*Square Wave Voltammetry*”)

Sumário

1	INTRODUÇÃO GERAL	17
1.1	Apresentação Geral da Tese	17
1.2	Contextualização.....	18
1.3	Antibióticos.....	20
1.3.1	Aspectos Gerais sobre AMX, CLA e SMX.....	21
1.4	Dispositivos eletroquímicos.....	28
1.4.1	Eletrodo de Diamante Dopado com boro	28
1.4.2	Eletrodos Serigrafados (Screen-Printed Electrodes)	31
1.4.3	Tecnologia de impressão 3D	32
1.5	Adsorção de moléculas orgânicas na superfície de eletrodos à base de carbono	37
2	OBJETIVOS.....	40
2.1	Geral.....	40
2.2	Específicos	40
3	DETERMINAÇÃO SEQUENCIAL RÁPIDA DE AMOXICILINA E CLAVULANATO DE POTÁSSIO EM AMOSTRAS FARMACÊUTICAS UTILIZANDO ANÁLISE POR INJEÇÃO EM BATELADA COM DETECÇÃO AMPEROMÉTRICA.....	41
3.1	Introdução	41
3.2	Experimental.....	42
3.2.1	Reagentes, Soluções e Amostras	42
3.2.2	Instrumentação.....	43
3.2.3	Experimentos eletroquímicos	44
3.3	Resultados e discussão	45
3.3.2	Efeito do pH na resposta eletroquímica da AMX e CLA.....	46
3.3.3	Efeito da velocidade de varredura sobre os valores de corrente e potencial	48
3.3.4	Determinação de AMX e CLA pelo sistema BIA-AD	51
3.3.5	Determinação sequencial rápida de AMX e CLA em amostras farmacêuticas..	56
3.3.6	Conclusões Parciais	61
4	DETERMINAÇÃO DE SULFAMETOXAZOL EM LEITE UTILIZANDO UM ELETRODO IMPRESSO À BASE DE CARBONO: SELETIVIDADE APRIMORADA E ESTABILIDADE DE RESPOSTA POR MEIO DE AMPEROMETRIA PULSADA	62
4.1	Introdução	62
4.2	Experimental.....	63
4.2.1	Reagentes, Soluções e Materiais.	63
4.2.2	Instrumentação.....	64

4.2.3	Preparo da tinta condutiva e construção dos eletrodos de trabalho descartáveis.	64
4.2.4	Procedimentos analíticos.	66
4.3	Resultados e discussão	66
4.3.1	Caracterização eletroquímica do dispositivo descartável produzido em laboratório e detecção eletroquímica de SMX.	66
4.3.2	Influência do pH no comportamento eletroquímico do SMX.	71
4.3.3	Determinação de SMX pelo sistema BIA-AD.	73
4.3.4	Utilização de pulsos de potencial como estratégia adicional para limpeza eletroquímica.	75
4.3.5	Determinação de SMX em amostras de leite por BIA-AD	80
4.3.6	Conclusões parciais	85
5	DETERMINAÇÃO INDIRETA DE CONCENTRAÇÕES TRAÇO DE AMOXICILINA EM AMOSTRAS AMBIENTAIS UTILIZANDO UM SENSOR DESCARTÁVEL, DE BAIXO CUSTO, FABRICADO POR MANUFATURA ADITIVA	86
5.1	Introdução	86
5.2	Experimental	87
5.2.1	Reagentes e amostras	87
5.2.2	Preparo das amostras	87
5.2.3	Produção de eletrodos de trabalho por manufatura aditiva	88
5.2.4	Medidas eletroquímicas	88
5.3	Resultados e discussão	89
5.3.1	Comportamento eletroquímico da AMX em eletrodos ativados e não ativados	89
5.3.2	Efeito do pH e da velocidade de varredura (v) na redução eletroquímica da quinona derivada da AMX utilizando o eletrodo AME ativado	92
5.3.3	Determinação eletroquímica da AMX em amostras ambientais	95
5.3.4	Espécies interferentes	102
5.3.5	Determinação de AMX por DPV em amostras ambientais aquáticas	104
5.3.6	Comparação do método proposto com outros relatados na literatura	109
5.3.7	Conclusões	112
6	CONCLUSÕES GERAIS	113
	REFERÊNCIAS	115

1 INTRODUÇÃO GERAL

1.1 Apresentação Geral da Tese

A presente tese encontra-se estruturada de forma a conduzir o leitor desde a contextualização do problema até as conclusões gerais e às perspectivas futuras, oferecendo uma visão integrada e coerente da investigação desenvolvida.

No Capítulo 1, apresenta-se o enquadramento científico e social da pesquisa, com especial ênfase na relevância do monitoramento de antibióticos — fármacos essenciais no cotidiano das populações — cuja qualidade deve ser rigorosamente controlada para garantir a sua eficácia terapêutica. Simultaneamente, destaca-se a crescente atenção que estes compostos têm recebido enquanto poluentes emergentes, sendo abordada a utilização de plataformas eletroanalíticas de baixo custo como solução promissora para a sua detecção. São discutidos fármacos de interesse analítico, nomeadamente a amoxicilina (AMX) e o clavulanato de potássio (CLA), cuja determinação simultânea é crucial em formulações farmacêuticas; o sulfametoxazol (SMX), relevante no controle de qualidade de alimentos; e a AMX, isoladamente, em matrizes ambientais. Este capítulo inclui ainda uma breve descrição dos principais tipos de eletrodos utilizados — diamante dopado com boro (BDD), eletrodos serigrafados (SPEs) e eletrodos impressos em 3D — com destaque para suas potencialidades e limitações.

O Capítulo 2 define os objetivos gerais e específicos da investigação, servindo de guia para os capítulos experimentais subsequentes. No Capítulo 3, aborda-se a determinação sequencial rápida de AMX e CLA em amostras farmacêuticas, recorrendo à técnica de análise por injeção em batelada com detecção amperométrica (BIA-AD). São articuladas metodologias e resultados que evidenciam a robustez e a aplicabilidade do método proposto. O Capítulo 4 expande a aplicação da técnica BIA a matrizes alimentares, descrevendo a detecção de SMX em leite, utilizando um eletrodo serigrafado à base de carbono. Destaca-se a seletividade aprimorada e a estabilidade da resposta obtida por “amperometria pulsada”, demonstrando a capacidade da metodologia para lidar com amostras complexas. No Capítulo 5, amplia-se ainda mais o escopo da investigação, explorando a determinação indireta de traços de AMX em amostras ambientais, através da utilização de um sensor descartável, de baixo custo, produzido por manufatura aditiva. Esta abordagem reforça a versatilidade e a inovação das metodologias desenvolvidas ao longo do trabalho.

Por fim, o Capítulo 6 apresenta as conclusões gerais, integrando os resultados obtidos, destacando as principais contribuições científicas e sociais da investigação, e apontando caminhos para a continuidade da pesquisa e para a aplicação prática das metodologias propostas. Evidencia-se, assim, o potencial transformador do trabalho no domínio do monitoramento de antibióticos em diversas matrizes, com impacto direto na saúde pública, na segurança alimentar e na preservação ambiental.

1.2 Contextualização

Tendo em conta o elevado consumo e a ampla disponibilidade de medicamentos contendo diferentes proporções de antibióticos, o desenvolvimento de dispositivos eletroanalíticos de baixo custo revela-se uma estratégia particularmente vantajosa para a realização de análises em laboratórios com infraestrutura limitada, como é o caso de Moçambique. Além disso, a portabilidade dos métodos desenvolvidos amplia ainda mais sua aplicabilidade, permitindo o uso em ambientes com recursos restritos ou em campo, sem necessidade de equipamentos laboratoriais complexos.

Um dos problemas mais graves enfrentados pelo país está relacionado à comercialização informal de medicamentos em mercados locais, nomeadamente Xipamanine e Estrela Vermelha, na cidade de Maputo; Nhamatanda, na província de Sofala; e Feira, Fepom e Machipanda, na província de Manica (Figura 1B). A essa realidade soma-se o contrabando de medicamentos oriundos de países vizinhos, como a Tanzânia, o Zimbábue, a Zâmbia e o Malawi (Figura 1A). Entre os produtos contrabandeados, destacam-se antibióticos, antimaláricos e anticoncepcionais, incluindo Coartem® (artemether e lumefantrina), danazol, amoxicilina com clavulanato de potássio, metronidazol e ceftriaxona (CIP (Centro de Integridade Pública Moçambique, 2012).

Essa prática contribui para a circulação de medicamentos de origem duvidosa e, consequentemente, de qualidade inadequada para administração segura em pacientes (CIP (Centro de Integridade Pública Moçambique, 2012). O consumo indiscriminado de antibióticos constitui uma preocupação crescente em escala global, podendo acarretar consequências graves, como o aumento da resistência antimicrobiana e, em casos extremos, a morte de milhares de pessoas (Angola_Moçambique, 2021). A esse cenário soma-se a prática recorrente da automedicação, amplamente observada entre a população, que agrava os riscos associados ao uso inadequado de medicamentos (Conselho Municipal de Maputo, 2017).

Os antibióticos são amplamente utilizados no tratamento de infecções bacterianas, tanto em humanos quanto em animais (Böger et al., 2021; Komori et al., 2013). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o Brasil apresenta o maior consumo de antibióticos nas Américas, com uma estimativa de 22,8 doses diárias definidas por 1.000 habitantes. Dentre esses, a amoxicilina e a azitromicina estão entre os antibióticos mais prescritos no país (“WHO Report on Surveillance of Antibiotic Consumption”, 2016). Apesar de seus benefícios terapêuticos, os resíduos de antibióticos têm sido reconhecidos como poluentes emergentes, sendo frequentemente detectados em efluentes industriais, hospitalares e farmacêuticos, bem como em diversos ecossistemas aquáticos, como lagos, rios, água potável e ambientes marinhos (Komori et al., 2013). A presença de concentrações residuais de antibióticos no meio ambiente representa sérios riscos à saúde, incluindo possíveis reações imunoalérgicas e o surgimento e disseminação de patógenos bacterianos resistentes a antibióticos (Nkoh et al., 2024). Por essa razão, há um interesse público crescente no monitoramento de resíduos de antibióticos em diferentes contextos ambientais.

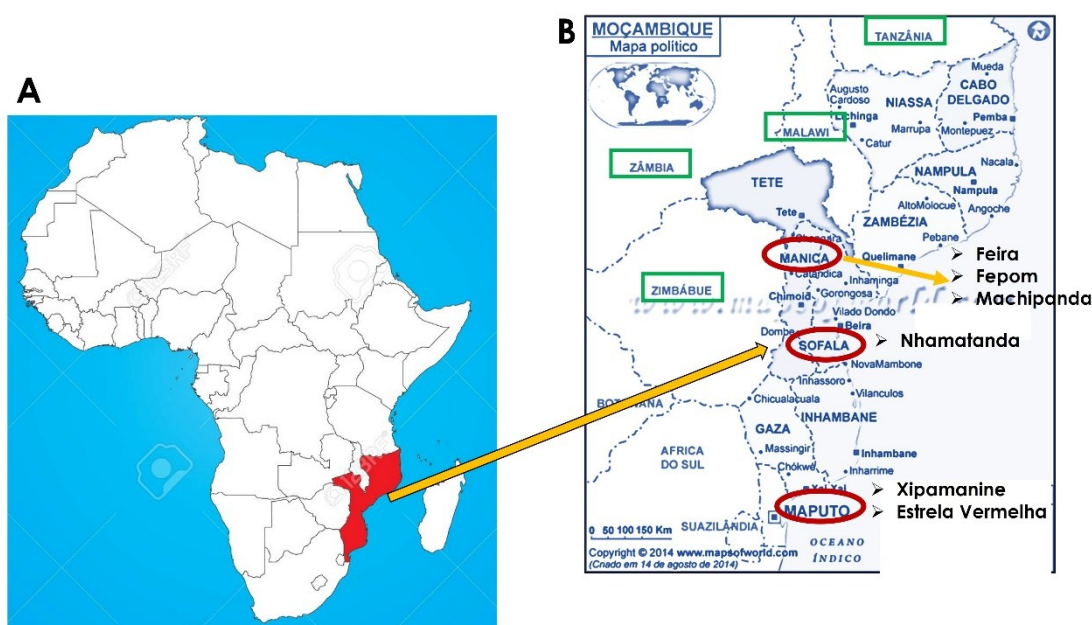
Em muitos países em desenvolvimento, como o Brasil, uma parcela significativa dos efluentes sem tratados é descarregada diretamente em rios. Segundo a Pesquisa Nacional de Saneamento Básico, em 2022, aproximadamente 36,8% dos municípios brasileiros lançaram a maior parte de seus efluentes em corpos hídricos (IBGE, 2025). Nesses casos, em que há limitação na cobertura de estações de tratamento de esgoto, espera-se a ocorrência de concentrações ambientais mais elevadas de antibióticos, o que, por sua vez, aumenta os riscos potenciais tanto para os ecossistemas quanto para a saúde pública.

No domínio veterinário, o uso do SMX sem o cumprimento rigoroso do período de carência pode originar resíduos em alimentos de origem animal, representando uma ameaça à saúde humana (Arvand; Alirezanejad, 2011; Wang et al., 2011, Wang et al 2015). Paralelamente, a detecção de SMX em ambientes aquáticos levanta preocupações adicionais, devido à sua toxicidade potencial (Arvand; Alirezanejad, 2011; Lin; Huang, 2008; Raich-Montiu et al., 2007), em geral esses compostos não são removidos por estações de tratamento de água convencionais. Esses fatores reforçam a necessidade de desenvolver métodos analíticos que sejam simultaneamente rápidos, sensíveis e seletivos, capazes de responder às exigências do monitoramento ambiental e da segurança alimentar.

Neste contexto, o desenvolvimento de plataformas eletroanalíticas simples, rápidas e de baixo custo revela-se uma estratégia promissora para o avanço da investigação científica em áreas de interesse acadêmico e social. Estas plataformas apresentam elevado potencial para o controle rotineiro da qualidade de formulações farmacêuticas comerciais, para o rastreamento

de antibióticos em amostras alimentares e para a quantificação precisa desses compostos em matrizes ambientais. Ao consolidar o papel da ciência na promoção da saúde pública e da segurança sanitária, tais abordagens contribuem para a construção de sistemas de vigilância mais eficazes e sustentáveis.

Figura 1. (A) Localização geográfica de Moçambique no continente africano. **(B)** Mapa político de Moçambique destacando os principais locais de comercialização informal de medicamentos (Manica, Sofala e Maputo) e os países fronteiriços associados ao contrabando de fármacos.



1.3 Antibióticos

Os antibióticos têm constituído uma verdadeira pedra angular da medicina moderna, em virtude do seu elevado potencial para o controle de infecções. A expressão “antibiótico” deriva do termo “antibiose”, que significa literalmente “contra a vida” (Etebu; Arikekpar, 2016). A chamada era dos antibióticos foi inaugurada por uma sucessão de descobertas marcantes, iniciando-se com a identificação da penicilina por Alexander Fleming, em 1928, seguida pela demonstração de que os extratos de cultura do fungo *Penicillium notatum* poderiam ser utilizados com sucesso no tratamento de infecções humanas. Posteriormente, em 1940, Florey, Chain e Heatley conseguiram isolar a penicilina em estado puro (Hugo and Russell’s, 2023). A partir desse momento, o número de antibióticos isolados e identificados a partir de fontes naturais aumentou significativamente. No entanto, muitos desses compostos não podiam ser

aplicados de forma sistemática e generalizada em seres humanos, com exceção da penicilina, que se destacou pelo seu perfil antimicrobiano, farmacológico e toxicológico excepcional (2023).

A definição original de antibiótico foi proposta por Selman Waksman — figura central na descoberta da estreptomicina — que o caracterizou como um composto produzido naturalmente por microrganismos, capaz de inibir ou destruir outros organismos. Embora essa definição fosse adequada à luz das primeiras descobertas, os avanços da química medicinal e sintética permitiram modificações estruturais significativas nos esqueletos moleculares dos antibióticos naturais. Com efeito, muitos dos agentes clinicamente ativos passaram a ser classificados como semissintéticos ou totalmente sintéticos (Hugo-and- Russell's, 2023). Deste modo, o conceito de antibiótico foi posteriormente atualizado, passando a englobar qualquer substância produzida por microrganismos ou qualquer composto similar — obtido parcial ou totalmente por síntese química — que, em baixas concentrações, seja capaz de inibir ou eliminar o crescimento de outros microrganismos (Hugo and Russell's, 2023; AWAD et al., 2012). Para Guimarães e colaboradores (Guimarães et al., 2010), os antibióticos são definidos como compostos naturais ou sintéticos com capacidade para inibir o crescimento ou provocar a morte de fungos ou bactérias. Esta definição contempla tanto o efeito bactericida (eliminação da bactéria) como o efeito bacteriostático (inibição da sua replicação e crescimento) (Etebu; Arikekpar, 2016; AWAD et al., 2012).

Desde a sua descoberta, os antibióticos têm desempenhado um papel essencial na prevenção de epidemias de doenças de elevada mortalidade, bem como no tratamento de infecções em humanos e animais (Barathe et al., 2024; Kalas et al., 2024). Além disso, ao longo das últimas décadas, têm sido amplamente utilizados como promotores de crescimento na aquicultura e na pecuária, contribuindo para o aumento da produtividade agropecuária (Nkoh et al., 2024; Thibodeau et al., 2024; Zhang et al., 2024).

1.3.1 Aspectos Gerais sobre AMX, CLA e SMX

1.3.1.1 Estruturas, nomenclatura e propriedades dos compostos

A AMX é um antibiótico pertencente ao grupo das aminopenicilinas (Abounassif et al., 1991; Dutta et al., 2017), sendo amplamente utilizada sob a forma de amoxicilina tri-hidratada, sua formulação mais comum e estável (Roy, 2011). Na literatura científica, diversos nomes químicos têm sido atribuídos à sua estrutura, entre os quais se destacam as designações ácido (6R)-6-[α -D-(4-hidroxifenil)glicilamino]penicilânico (Thambavita et al., 2017) e ácido 6-[D(-) β -amino-p-hidroxifenil-acetamido]penicilânico (Roy, 2011). De forma mais sistemática, a

nomenclatura segundo a IUPAC descreve a molécula como (2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetil]amino}-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-ácido carboxílico (Roy, 2011; Thambavita et al., 2017).

Do ponto de vista químico, a estrutura da AMX (Figura 2A) é caracterizada pela presença de um anel β -lactâmico, elemento central de sua atividade biológica (Santana, [s.d]; Guimarães et al., 2010; Resnik; Cillo, 2018). Adicionalmente, a molécula possui um grupo amino livre, o qual intensifica sua ação contra bactérias Gram-negativas, conferindo-lhe uma vantagem significativa em relação às penicilinas naturais (Castle, 2007).

Complementarmente, o CLA (Figura 2B) é um composto obtido por fermentação do *Streptomyces clavuligerus* (Abounassif et al., 1991; Carcione et al., 2021). Trata-se de um inibidor natural clássico das β -lactamases, atuando de forma eficaz na proteção de antibióticos β -lactâmicos contra a degradação enzimática (Bejjani et al., 2016; Hrioua et al., 2021; Lang et al., 2024). Segundo a nomenclatura da IUPAC, seu nome sistemático é ácido [2R-(2 α ,3Z,5 α)]-3-(2-hidroxiethylideno)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico (Bejjani et al., 2016). Estruturalmente, embora o CLA também contenha um anel β -lactâmico, distingue-se das penicilinas G e V pela presença de um anel oxazolidínico, em substituição do anel tiazolidínico convencional (Carcione et al., 2021).

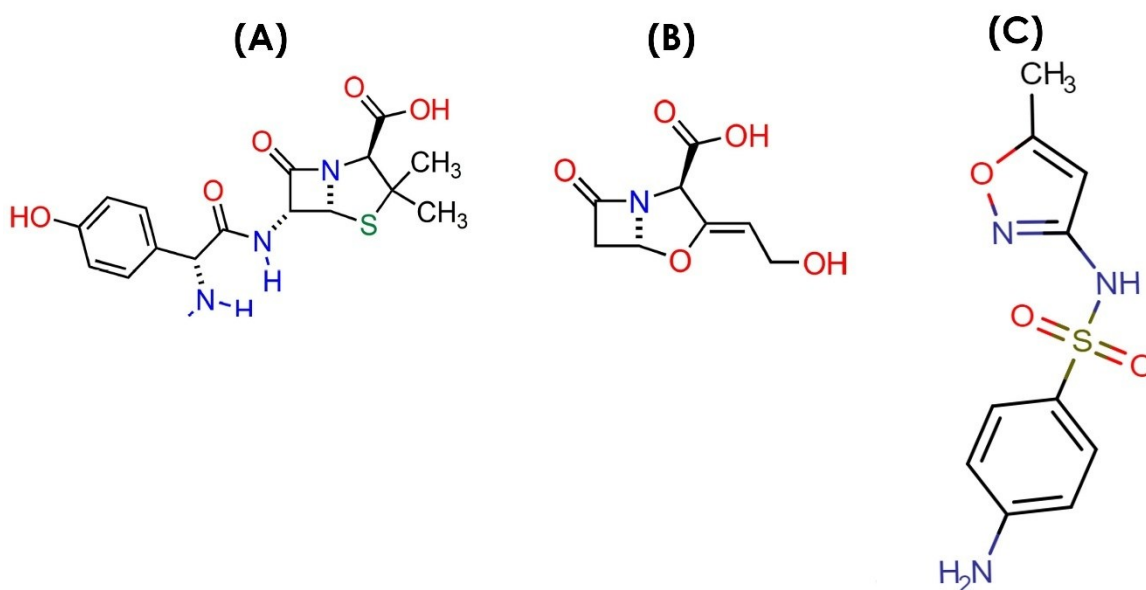
Apesar da sua aparente simplicidade, evidenciada pela presença de apenas dois centros quirais, o caráter químico do CLA revela-se notavelmente complexo. Essa complexidade decorre, em grande medida, da tensão angular associada ao anel da molécula, bem como da presença de grupos oxidativos, os quais conferem ao composto propriedades estruturais e reativas de elevado interesse químico (Lang et al., 2024)

No âmbito dos antibióticos, destaca-se igualmente o SMX, pertencente à família das sulfonamidas (Arvand; Ansari; Heydari, 2011; Li et al., 2016; Rohman et al., 2015). Esta classe de fármacos, considerada pioneira na terapêutica antimicrobiana, marcou o início da era dos antibióticos na medicina moderna (Molina-García et al., 2010). As sulfonamidas distinguem-se por seu amplo espectro de ação no tratamento de infecções bacterianas, bem como pela sua rápida absorção (Li et al., 2012).

Segundo a nomenclatura da IUPAC, o nome sistemático do SMX é 4-amino-N-(5-metilisoxazol-3-il)benzenossulfonamida (Chokkareddy; Kanchi; Redhi, 2022; Issac; Kumar, 2009; Yari; Shams, 2018). Trata-se de um derivado da p-aminobenzenossulfonamida (Van Bambeke et al., 2017), cuja estrutura química (Figura 2C) integra um grupo sulfanilamida (-SO₂NH₂ e/ou -SO₂NH-) e um grupo amino livre. Estes grupos funcionais são diretamente responsáveis pela atividade antimicrobiana do fármaco, a qual é significativamente potenciada

pela presença de anéis heterocíclicos. Tais estruturas influenciam não apenas a absorção, mas também a tolerância gastrointestinal, contribuindo para uma maior eficácia terapêutica e estabilidade farmacológica do SMX (Ovung & Bhattacharyya, 2021.; Van Bambeke et al., 2017).

Figura 2. Estruturas químicas da AMX (A), CLA (B) e SMX (C) (Swain, 2012)



1.3.1.2 Propriedades físico-químicas

Do ponto de vista físico-químico, a AMX apresenta-se, em geral, como um pó cristalino branco (Castle, 2007; Thambavita et al., 2017), embora algumas fontes mencionem a possibilidade de uma coloração ligeiramente rosada. Esta substância pode ser encontrada em duas formas principais: a forma anidra, com peso molecular de $365,40 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, e a forma tri-hidratada, mais comum e estável, com peso molecular de $419,4 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ (Thambavita et al., 2017).

Do ponto de vista estrutural, a AMX é considerada uma molécula pouco lipofílica, característica que influencia de forma significativa sua farmacocinética e capacidade de difusão (Chulavatnatol; Charles, 1994). Seu perfil de ionização revela um comportamento anfotérico, decorrente da presença de grupos funcionais com diferentes propriedades ácido-base. Especificamente, a molécula possui sítios fracamente ácidos, com valores de pKa de aproximadamente 3,4 (grupo carboxílico – COOH) e 9,5 (grupo hidroxila – OH), bem como um sítio fracamente básico, com pKa estimado em 7,2 (grupo amino – NH₂) (Swain, 2012).

Importa salientar que estes valores podem variar ligeiramente entre fontes, em função das condições experimentais, como a temperatura.

Relativamente à solubilidade, e segundo os critérios definidos pelas Farmacopeias Internacional e dos Estados Unidos, a AMX na forma tri-hidratada é classificada como uma substância pouco solúvel em água, com valores de solubilidade que oscilam entre 1 e 10 mg·mL⁻¹ (Thambavita et al., 2017). A AMX apresenta ainda baixa solubilidade em metanol, sendo, contudo, insolúvel em solventes orgânicos apolares como o benzeno, o clorofórmio e o tetracloreto de carbono (Castle, 2007). Adicionalmente, estudos indicam que a AMX apresenta solubilidade apreciável em soluções diluídas de ácidos e de hidróxidos alcalinos, o que reforça o seu caráter anfotérico (Thambavita et al., 2017)

O SMX, por outro lado, apresenta-se sob a forma de um pó cristalino branco ou ligeiramente esbranquiçado, inodoro e insípido (Roche Química e Farmacêutica S.A, 2025; Eric Scholar, 2007), com massa molecular de 253,28 g·mol⁻¹ (Pacifci, 2023). A sua solubilidade em água é limitada, situando-se em torno de 0,5 g·L⁻¹. Em relação aos solventes orgânicos, o SMX apresenta baixa solubilidade em benzeno, sendo moderadamente solúvel em clorofórmio, éter dietílico e isopropanol. Em contraste, apresenta elevada solubilidade em etanol e metanol (Mehdi, 2015).

Estas características físico-químicas de solubilidade são determinantes para o comportamento farmacocinético e para a formulação dos respectivos fármacos, influenciando diretamente sua biodisponibilidade, estabilidade e eficácia terapêutica.

1.3.1.3 Mecanismo de ação

A AMX se destaca entre os antibióticos de maior relevância no contexto clínico, em virtude de sua elevada eficácia contra uma ampla gama de infeções bacterianas (Brahman; Dar; Pitre, 2013). Sua principal ação consiste na inibição da síntese da parede celular bacteriana, atuando especificamente durante o processo de divisão celular. Este mecanismo impede a formação de novas camadas de peptidoglicano, componente essencial para a integridade estrutural das bactérias Gram-positivas, conduzindo à lise celular e, consequentemente, à morte do microrganismo (Dutta et al., 2017; Hrioua et al., 2021; Resnik; Cillo, 2018; Zhang et al., 2020a).

Todavia, um dos principais mecanismos de resistência bacteriana envolve a produção de enzimas β -lactamases por determinadas cepas, como *Staphylococcus aureus*. Essas enzimas atuam por hidrólise do anel β -lactâmico da AMX, estrutura essencial para a sua atividade antimicrobiana, comprometendo sua eficácia terapêutica (Resnik; Cillo, 2018). Com o intuito

de ultrapassar essa limitação, a AMX é frequentemente administrada em associação com o CLA, um inibidor clássico das β -lactamases. O CLA atua como uma “molécula suicida”, ligando-se irreversivelmente às β -lactamases e inativando-as, o que permite restabelecer a atividade da AMX contra microrganismos produtores dessas enzimas (Oliveira et al., 2009; Marek; Timmons, 2019).

Além da sua ação inibitória, o CLA incrementa a penetração da AMX nas membranas bacterianas, ampliando seu efeito sinérgico frente a diversos agentes patogênicos (Li et al., 2018). Desse modo, a associação AMX/CLA não só aumenta a estabilidade da AMX em relação à degradação enzimática (Ashnagar; Naseri, 2007), como também viabiliza o tratamento de infecções causadas por cepas produtoras de β -lactamase (Idris; Elgorashe, 2011).

O SMX é um antibiótico de amplo espectro, eficaz contra bactérias aeróbias Gram-positivas e Gram-negativas, bem como contra determinados protozoários (Arvand; Ansari; Heydari, 2011). Sua ação antimicrobiana está intimamente relacionada com a sua estrutura química, que apresenta analogia ao ácido p-aminobenzoico (PABA), composto essencial para a síntese de ácido fólico em microrganismos (Van Bambeke et al., 2017). Graças a essa semelhança estrutural, o SMX atua como antagonista competitivo do PABA, interferindo diretamente na via biossintética do folato (Da Silva et al., 2013; Issac; Kumar, 2009; Sayar et al., 2010; Van Bambeke et al., 2017). Essa interferência compromete a produção de ácido fólico, elemento vital para o crescimento e replicação bacteriana, conduzindo à inibição da proliferação dos microrganismos.

A eficácia dessa ação é significativamente potenciada quando o SMX é administrado em associação com diaminopirimidinas, como a trimetoprima. Este composto atua sobre uma etapa subsequente da mesma via metabólica, inibindo a enzima diidropteroato redutase. A combinação sinérgica entre SMX e trimetoprima intensifica a inibição da síntese de folato, resultando em um efeito bacteriostático mais robusto e duradouro (Arvand; Ansari; Heydari, 2011; Da Silva et al., 2013).

1.3.1.4 Dosagem e propriedades farmacocinéticas

A combinação de AMX com CLA é disponibilizada em diferentes proporções de dosagem, ajustadas conforme a indicação terapêutica e a faixa etária do paciente. No caso da administração por via oral, as formulações mais comuns apresentam relações AMX:CLA que variam entre 2:1 — como na formulação de 250/125 mg — e 16:1, exemplificada pela dosagem de 1000/62,5 mg. Importa sublinhar que estas formulações não são intercambiáveis entre si

(Marek; Timmons, 2019), o que assegura a manutenção da eficácia clínica em conformidade com a especificidade de cada prescrição.

Para adultos, a dosagem habitual recomendada é de 250 mg de AMX a cada 8 horas, podendo ser duplicada em função da gravidade da infecção. Em pacientes pediátricos com idade até 10 anos, a dose típica é de 125 mg a cada 8 horas, embora possam ser necessários ajustes com base no diagnóstico clínico e na severidade do quadro infeccioso (Thambavita et al., 2017)

Quanto às propriedades farmacocinéticas, a AMX apresenta excelente absorção por via oral, mantendo-se estável perante a ação do suco gástrico (Castle, 2017). Após a administração, distribui-se amplamente pelos tecidos e fluidos corporais, atingindo concentrações séricas máximas entre 1 a 2 horas (Roy, 2011). Cerca de 60 a 70% da dose administrada é excretada na urina sob forma praticamente inalterada (Eurofarma, 2025; Thambavita et al., 2017).

Por sua vez, o CLA também apresenta excreção urinária significativa, sendo eliminado de forma inalterada em aproximadamente 40 a 65% da dose administrada, nas primeiras 6 horas após a administração (Eurofarma, 2025)

O SMX, por sua vez, está disponível em formulações isoladas de diferentes dosagens, como comprimidos de 500 mg e 1 g, além de suspensão oral de 500 mg/5 mL (Mehdi, 2015). Para potencializar o seu efeito bacteriostático, o SMX é frequentemente administrado em associação com a trimetoprima (TMP), numa proporção de 5:1 (SMX/TMP) (Andrade et al., 2009a; Issac; Kumar, 2009). Esta formulação sinérgica está disponível em comprimidos de dose simples (80 mg de TMP e 400 mg de SMX), dose dupla (160 mg de TMP e 800 mg de SMX), suspensão oral (40 mg de TMP e 200 mg de SMX por 5 mL) e formulação intravenosa (80 mg de TMP e 400 mg de SMX por frasco de 5 mL) (Roche Química e Farmacêutica, 2025; Stanley Jr, 2010.).

A administração do SMX pode ocorrer por via oral ou intravenosa, sendo ajustada conforme a faixa etária. Em lactentes, recomenda-se uma dose oral de 120 mg/kg, administrada duas vezes ao dia. Para crianças com até 5 anos, bem como para aquelas entre 6 e 11 anos e entre 12 e 17 anos, as doses recomendadas são de 240 mg, 480 mg e 960 mg, respectivamente, também em regime de administração duas vezes ao dia (Pacifci, 2023). Importa salientar que o uso do SMX é contraindicado em indivíduos com hipersensibilidade conhecida às sulfonamidas, em lactentes com menos de dois meses de idade, durante a gravidez e no período de amamentação (Eric Scholar, 2007). Estas restrições visam prevenir reações adversas graves e garantir a segurança terapêutica, especialmente em grupos vulneráveis.

No que respeita às suas propriedades farmacocinéticas, o SMX é rapidamente absorvido por via oral e distribui-se amplamente pelos tecidos corporais, embora atinja concentrações

menores no sistema nervoso central. Aproximadamente 70% da substância liga-se às proteínas plasmáticas. O metabolismo ocorre predominantemente no fígado, por meio de acetilação, e entre 80 a 90% da dose administrada é excretada pelos rins em até 24 horas (Eric Scholar, 2007; Stanley Jr, 2010).

1.3.1.5 Aplicações clínicas

A AMX é um dos antibióticos β -lactâmicos mais amplamente prescritos, sendo utilizada no tratamento de uma vasta gama de infecções bacterianas, com especial destaque para aquelas que afetam o ouvido, garganta, pele, cavidade nasal e trato respiratório (Hrioua et al., 2021). A sua administração pode ocorrer por diferentes vias, incluindo oral, tópica, injeção parenteral, bem como infusões intramamárias ou intrauterinas (Mitchell et al., 1998). Entre estas, a via oral é a mais frequentemente utilizada, sobretudo devido à superior biodisponibilidade da AMX em comparação com outros antibióticos β -lactâmicos (Ashnagar; Naseri, 2007)

A associação da AMX com o CLA permite ampliar significativamente o seu espectro antibacteriano, mantendo simultaneamente uma excelente tolerabilidade. Esta combinação revela-se eficaz no tratamento de diversas infecções, tanto em contexto hospitalar como nos cuidados primários de saúde. O seu efeito terapêutico estende-se a agentes patogénicos como *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* e *Streptococci viridans*, incluindo cepas resistentes à penicilina e aquelas com resistência cruzada a macrolídeos e penicilinas (Carcione et al., 2021)

Do ponto de vista clínico, a formulação AMX/CLA é amplamente empregada no tratamento de infecções do trato respiratório, gastrointestinal e geniturinário, bem como em infecções cutâneas e de tecidos moles, infecções ósseas e articulares. Adicionalmente, é recomendada no manejo de infecções associadas à presença de *Helicobacter pylori* e em casos de úlcera duodenal (Eurofarma, 2025; Hrioua et al., 2021).

O SMX, por sua vez, integra a classe das sulfonamidas, vulgarmente conhecidas como “sulfas”, fármacos históricos que marcaram o início da era dos antibióticos e que continuam a desempenhar um papel relevante na prática clínica humana e veterinária (Molina-García et al., 2010). Quando administrado em associação com potenciadores como a TMP, na formulação SMX-TMP, observa-se um efeito sinérgico contra diversas cepas suscetíveis, incluindo *Streptococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* e anaeróbios orais (Issac; Kumar, 2009), o que justifica a sua ampla prescrição médica.

Esta combinação é indicada no tratamento de infecções urinárias, pneumonia por *Pneumocystis*, bronquite crónica, meningite meningocócica, otite aguda, toxoplasmose,

malária, HIV/SIDA e outras infecções oportunistas (Andrade et al., 2009a; Arvand; Alirezanejad, 2011). Para além do seu uso terapêutico, o co-trimoxazol desempenha um papel profilático fundamental na prevenção de infecções por *Pneumocystis jirovecii* em pacientes imunossuprimidos, incluindo aqueles submetidos a quimioterapia intensiva ou em estágios avançados de infecção por HIV (Bermingham; Derrick, 2002; Griffith et al., 2018).

Apesar da sua eficácia, o uso de sulfonamidas pode estar associado a reações adversas. As mais comuns incluem manifestações alérgicas variadas, como erupções cutâneas, eritema multiforme e dermatite. Podem também ocorrer efeitos hematopoiéticos, como anemia hemolítica, agranulocitose e anemia aplástica, sobretudo com compostos mais antigos. A cristalúria é uma complicação possível com fármacos de baixa solubilidade, embora rara com sulfonamidas modernas, como o sulfisoxazol. Outros efeitos secundários incluem anorexia, náuseas, vômitos e cefaleias, sendo recomendada a ingestão adequada de líquidos para minimizar tais ocorrências (Eric Scholar, 2007).

1.4 Dispositivos eletroquímicos

1.4.1 Eletrodo de Diamante Dopado com boro (BDD)

Os eletrodos de carbono, em suas diversas configurações, destacam-se no campo da eletroquímica pelas suas propriedades singulares, ampla disponibilidade e baixo custo (Lourencao et al., 2020). A partir da década de 1990, ganhou especial relevância o estudo do BDD (Swain, 1994., 1986; Tenne et al., 1993; Vinokur et al., 1996), uma forma de carbono sp^3 obtida por deposição química em fase vapor (CVD, do inglês “*Chemical Vapor Deposition*” que permite a obtenção de filmes mono, micro, nano e ultrananocristalinos. Este avanço tecnológico ampliou significativamente o leque de aplicações eletroquímicas possíveis (Baluchová et al., 2019; Hupert et al., 2003.; Swain’ & Ramesham, 1993).

Entre os diversos tipos, os eletrodos de BDD microcristalino distinguem-se por apresentarem uma ampla janela de potencial, baixas correntes de fundo, mínima adsorção molecular, maior cinética de transferência de carga, elevada estabilidade estrutural e notável capacidade de gerar espécies oxidantes em potenciais elevados (elevado poder oxidante) (Gan et al., 2015; Hupert et al., 2003.; Luong et al., 2009; Yang et al., 2019). Estas características conferem ao BDD uma versatilidade ímpar para aplicações analíticas (Baluchová et al., 2019; Compton; Foord; Marken, 2003; Kraft, 2007; Muzyka et al., 2019; Pecková; Musilová; Barek, 2009), podendo ainda ser funcionalizado com nanopartículas (Figueiredo-Filho et al., 2015; Zribi et al., 2019), biomoléculas (Alam et al., 2023) ou cromóforos orgânicos (Bartoň et al.,

2018). Importa referir que o elevado poder oxidante contribui também para a eficiente limpeza da superfície do eletrodo, assegurando a sua reprodutibilidade e longevidade operacional (Lourencao et al., 2020).

O desempenho eletroquímico dos eletrodos de BDD está intrinsecamente relacionado às características estruturais e químicas resultantes do processo de CVD. Entre os fatores determinantes, destacam-se a presença de impurezas não diamantinas, a morfologia da superfície, o acabamento, o teor de boro incorporado e as terminações superficiais (Lourencao et al., 2020). Essas variáveis influenciam diretamente o comportamento eletroquímico do material, condicionando a sua aplicabilidade em diferentes contextos analíticos.

Inicialmente, os filmes de BDD apresentam-se hidrogenados e hidrofóbicos (Notsu et al., 2000; Yagi et al., 1999). No entanto, mediante tratamentos específicos, é possível modificar sua superfície, tornando-a oxigenada e hidrofílica. Entre os métodos mais utilizados para esta funcionalização, destacam-se a polarização anódica (Martin et al., 1996; Notsu et al., 2000; Popa et al., 1999), os ciclos de potencial (Goeting et al., 2000; Granger; Swain, 1999) e o tratamento com plasma de oxigénio (Notsu et al., 2000; Yagi et al., 1999). Estas abordagens permitem ajustar propriedades críticas como a molhabilidade e a cinética de transferência electrónica, fatores essenciais para a otimização da resposta eletroquímica (Duo et al., 2004; Notsu et al., 2000; Yagi et al., 1999).

Diversos estudos presentes na literatura demonstram que as terminações superficiais dos eletrodos de BDD influenciam diretamente sua atividade eletroquímica perante uma vasta gama de espécies (Granger; Swain, 1999; Yagi et al., 1999). As investigações iniciais sobre o comportamento dos eletrodos de BDD em função de suas terminações evidenciaram dois tipos principais de condicionamento superficial: a presença de grupos oxigenados ou de terminações predominantemente hidrogenadas. Neste contexto, os pré-tratamentos anódicos (APT) promovem a formação de grupos oxigenados na superfície dos BDDEs (Notsu et al., 2000; Popa et al., 1999), enquanto os pré-tratamentos catódicos (CPT) restauram ou induzem a formação de superfícies hidrogenadas (Salazar-Banda et al., 2010; Suffredini et al., 2004). Estas modificações superficiais são determinantes para o desempenho dos processos eletroquímicos, uma vez que a resposta das espécies redox depende da sua afinidade específica com grupos oxigenados ou hidrogenados.

Os eletrodos de BDD são frequentemente submetidos a pré-tratamentos eletroquímicos em meio aquoso, recorrendo-se, para tal, à polarização anódica (APT) ou catódica (CPT). Em muitos casos, o APT desempenha também uma função de ativação, ao remover filmes passivantes ou contaminantes adsorvidos na superfície do eletrodo, enquanto o CPT contribui

para uma melhor reprodutibilidade e otimização da resposta eletroquímica. Não obstante os avanços alcançados, permanece ausente na literatura uma comparação sistemática entre os diferentes tipos de pré-tratamento aplicados aos eletrodos BDD (Lourencao et al., 2020).

Importa salientar que o grau de oxidação da superfície dos eletrodos BDD promovido pela APT depende diretamente da intensidade das condições experimentais e da natureza da solução eletrolítica utilizada (Lourencao et al., 2020). Para além da polarização anódica, os grupos oxigenados podem ser introduzidos por meio de tratamentos com plasma de oxigénio (Goeting et al., 2000; Notsu et al., 2000), modificando de forma seletiva o comportamento eletroquímico das espécies redox — o qual pode ser inibido, acelerado ou permanecer inalterado, conforme a natureza da funcionalização (Yagi et al., 1999).

A oxidação da superfície ocorre, essencialmente, pela geração eletroquímica de radicais hidroxila, os quais promovem a formação de grupos funcionais como C–OH, C=O, C–O–C e COOH, coletivamente designados por “óxido de diamante” (Chaplin; Hubler; Farrell, 2013; Marselli et al., 2003). Estes grupos desempenham um papel crucial na modulação da atividade eletroquímica do BDD, conferindo-lhe propriedades ajustáveis e altamente versáteis para aplicações analíticas avançadas.

A literatura evidencia que os pré-tratamentos eletroquímicos aplicados aos eletrodos BDD são, na sua maioria, realizados de forma potenciostática (Popa et al., 1999; Sartori et al., 2009; Suffredini et al., 2004) ou galvanostática (Girard et al., 2008; Terashima et al., 2003). Em determinados casos, recorre-se ainda a abordagens potenciodinâmicas (Granger; Swain, 1999; Simon et al., 2008) ou a sequências de pulsos alternados de corrente e potencial (Mahé; Devilliers; Comninellis, 2005), especialmente quando se pretende regenerar ou funcionalizar a superfície de forma constante ou em tempo real. Nos pré-tratamentos galvanostáticos, a intensidade e a extensão do processo, expressas pelo valor de $|q_{pt}|$ aplicado, podem ser ajustadas mediante a densidade de corrente e o tempo de polarização, permitindo uma modulação precisa da superfície eletródica. As soluções eletrolíticas utilizadas nestes procedimentos variam consideravelmente, englobando ácidos, bases, sais e tampões. De modo geral, soluções alcalinas também são empregadas em APT, enquanto soluções ácidas tendem a ser utilizadas nos CPT (Lourencao et al., 2020).

Por sua vez, os pré-tratamentos potenciostáticos podem consistir exclusivamente em ativações anódicas ou catódicas, ou ainda na combinação sequencial de ambas, dependendo dos requisitos específicos da aplicação eletroanalítica. Esta diversidade metodológica reflete a complexidade e a versatilidade dos processos de modificação superficial dos eletrodos de BDD, os quais desempenham um papel determinante na otimização da resposta eletroquímica.

1.4.2 Eletrodos Serigrafados (“*Screen-Printed Electrodes - SPEs*”)

A serigrafia constitui um conjunto de técnicas simples e de baixo custo, amplamente empregadas na produção em larga escala de dispositivos eletroquímicos portáteis e descartáveis (Fanjul-Bolado et al., 2007; Li et al., 2017; Pérez-Fernández; Costa-García; De La Escosura-Muñiz, 2020). A introdução dos eletrodos serigrafados (SPEs) na eletroquímica remonta à década de 1990, tendo o seu sucesso sido impulsionado por atributos como a viabilidade de produção em massa, baixo custo, boa reprodutibilidade e confiabilidade (Beitollahi et al., 2020; Pérez-Fernández; Costa-García; De La Escosura-Muñiz, 2020). Estas vantagens de fabricação permitem que diversos laboratórios desenvolvam os seus próprios SPEs; contudo, empresas especializadas continuam a fornecer dispositivos mais reprodutíveis para aplicações específicas (Fanjul-Bolado et al., 2007).

Os SPEs podem ser fabricados a partir de uma variedade de materiais, incluindo diferentes tipos de tintas e substratos, e em múltiplos formatos, o que resulta em comportamentos eletroquímicos distintos (Arduini et al., 2016; Beitollahi et al., 2020). Tipicamente, são produzidos sobre substratos de cerâmica, plástico ou papel, sobre os quais são depositadas tintas condutoras à base de carbono, grafite, prata ou ouro (Araújo et al., 2020; Pérez-Fernández; Costa-García; De La Escosura-Muñiz, 2020). Estas tintas podem ser posteriormente funcionalizadas com nanomateriais, enzimas ou outros compostos, permitindo otimizar o desempenho analítico dos (bio)sensores desenvolvidos (Pérez-Fernández; Costa-García; De La Escosura-Muñiz, 2020).

Além das vantagens já mencionadas acima, os SPEs oferecem benefícios adicionais, como a possibilidade de miniaturização (Arduini et al., 2016; Shen et al., 2024), aplicabilidade em diversos tipos de análise, adequação para testes no local de atendimento (POC, do inglês “*point-of-care*”) e facilidade de modificação da superfície do eletrodo com materiais de natureza variada (Pérez-Fernández; Costa-García; De La Escosura-Muñiz, 2020).

Não obstante as vantagens dos SPEs, esses dispositivos podem sofrer contaminação da superfície com o uso repetido, especialmente os de baixo custo produzidos em laboratório. Para contornar esse problema, são empregadas estratégias antifouling como revestimentos com nanopartículas metálicas (Chapman et al., 2015; Habibi; Jahanbakhshi, 2014), materiais de carbono nanostruturados, polímeros funcionais (Russo et al., 2021) e agentes tensoativos (Ghanam; Lahcen; Amine, 2017a). Outra abordagem eficaz consiste em integrar os sensores a sistemas em fluxo ou hidrodinâmicos, como a análise por injeção em fluxo (Flow Injection Analysis - FIA) ou análise por injeção em batelada, (Batch Injection Analysis - BIA), ambas com detecção amperométrica (Islam et al., 2019; Silva et al., 2012; Squissato et al., 2020), que

reduzem o tempo de contato com o analito e permitem pulsos rápidos de potencial, diminuindo a contaminação e reativando a superfície eletroativa.

Em suma, os SPEs consolidam-se como plataformas versáteis e economicamente viáveis para a detecção eletroquímica, ao aliarem produção em larga escala, portabilidade, reprodutibilidade e facilidade de modificação da superfície. Apesar das limitações associadas à contaminação em análises sucessivas, as estratégias antifouling e a integração com sistemas de fluxo ou técnicas hidrodinâmicas oferecem soluções eficazes, ampliando significativamente o potencial destes sensores para aplicações analíticas diversas, incluindo testes POC.

1.4.3 Tecnologia de impressão 3D

A impressão 3D, também conhecida como manufatura aditiva, é uma tecnologia rápida e económica utilizada na fabricação de objetos tridimensionais, baseada na deposição controlada e digital de camadas sucessivas de material até à obtenção da estrutura final (Ambrosi & Pumera, 2016; G. Gokhare, 2017; (Cardoso et al., 2020; Hamzah et al., 2018; Richter et al., 2019). Contrariamente à manufatura subtrativa, na qual os objetos são produzidos por remoção de material através de técnicas como perfuração, fresagem ou serragem (Davim, 2008), a impressão 3D constrói as peças por adição controlada de material, camada a camada.

Desde o surgimento do conceito na década de 1940 até aos dias de hoje, a impressão 3D evoluiu significativamente, sendo adaptada para operar com uma vasta gama de materiais e aplicações (Sun et al., 2023). Em 1981, Hideo Kodama foi pioneiro na aplicação prática do conceito, tendo impresso o primeiro objeto sólido a partir de um modelo digital (Gokhare et al., 2017.; Kodama, 1981). Poucos anos depois, em 1986, Charles Hull desenvolveu a primeira tecnologia comercial de impressão 3D, denominada estereolitografia (SLA, do inglês *stereolithography*) [(Ngo et al., 2018; Sun et al., 2023). No mesmo ano, Carl Deckard patenteou a técnica de sinterização seletiva a laser (SLS, do inglês *selective laser sintering*) (Deckard, 1989; Gokhare et al., 2017).

No final da década de 1980, S. Scott Crump, cofundador da empresa Stratasys Ltd. (1989, Minnesota, EUA), desenvolveu a modelagem por deposição fundida (FDM, do inglês *fused deposition modelling*), também conhecida como fabricação por filamento fundido (FFF, do inglês *fused filament fabrication*) (Chua, et al., 2003). Atualmente, a tecnologia FDM/FFF é a mais amplamente utilizada, devido à sua simplicidade técnica, baixo custo, elevada velocidade de impressão e capacidade de deposição simultânea de múltiplos materiais (Chohan et al., 2017; Ngo et al., 2018).

Em 1993, cinco anos após os avanços de Crump, o Instituto de Tecnologia de Massachusetts (MIT) desenvolveu e patenteou a impressão 3D por leito de pó e cabeçote de jato de tinta (PBIH, do inglês *Powder Bed and Inkjet Head 3D Printing*), também conhecida como impressão por aglutinante (*binder jet*) (Sachs et al., 1993 s.d.; Sachs et al., 1993). Esta tecnologia destaca-se pela possibilidade de utilização de diversos materiais em pó, especialmente polímeros, embora apresente como principal desvantagem a baixa qualidade dos objectos impressos (Wang et al., 2017).

Já em meados da década de 2000, o processamento digital de luz (DLP, do inglês *Digital Light Processing*) começou a ser aplicado em impressoras 3D (Lu et al., 2006; Zhu et al., 2016). O seu funcionamento é semelhante ao da SLA, com a diferença de que utiliza um projetor de luz digital para curar resinas fotopolimerizáveis, em vez de um laser (Wang et al., 2017).

O desenvolvimento e a aplicação da tecnologia de impressão 3D continuam a se expandir. Com a redução progressiva dos preços das impressoras, observou-se um crescimento exponencial nas vendas (Gokhare et al., 2017.). Paralelamente, surgiram novas tecnologias, como o *polyjet* [(Macdonald et al., 2017)] e a síntese digital de luz (DLS, do inglês *Digital Light Synthesis*) (Sun et al., 2023), que ampliam ainda mais o leque de possibilidades desta tecnologia emergente.

1.4.3.1 Modelagem por Deposição Fundida / Fabricação por Filamento Fundido (FDM/FFF)

Entre as diversas abordagens técnicas associadas à tecnologia de impressão 3D, a manufatura aditiva por FDM/FFF tem-se consolidado como a mais empregada no desenvolvimento de sensores e plataformas eletroquímicas. A relevância desta técnica intensificou-se com o surgimento e a disponibilização comercial de filamentos compósitos, nos quais a condutividade elétrica é obtida pela combinação de polímeros termoplásticos não condutores com materiais condutores (Rocha, 2024).

As impressoras que operam com esta técnica funcionam por extrusão controlada de filamentos termoplásticos, os quais, ao serem aquecidos, atingem um estado semifundido no bico extrusor. A partir deste ponto, são depositados camada a camada e solidificados, formando o objeto tridimensional desejado (Ngo et al., 2018; Wang et al., 2017). Durante o processo de impressão, o termoplástico é depositado sobre a mesa por movimentos automatizados do bico extrusor, onde se resfria e solidifica (Stefano et al., 2022).

Para a execução deste processo, a literatura aponta diversos materiais poliméricos isolantes, com destaque para o ácido poliláctico (PLA) e o acrilonitrila butadieno estireno

(ABS), ambos com propriedades mecânicas e químicas específicas. O PLA apresenta vantagens ambientais e econômicas, sendo biodegradável e de baixo custo, com temperatura em torno de 230 °C. Já o ABS destaca-se por sua resistência mecânica e temperatura de extrusão adequada (até cerca de 250 °C) (Cardoso et al., 2020), embora seja tóxico devido à liberação de vapores de estireno (Stefano et al., 2022).

Para além da matriz polimérica, os filamentos utilizados na técnica FDM permitem a incorporação de materiais condutores, conferindo propriedades elétricas aos objetos impressos e originando os chamados filamentos compósitos. Esta inovação permitiu à impressão 3D expandir-se para a produção de dispositivos eletroquímicos, como superfícies eletroativas para aplicações analíticas (Wirth et al., 2019). Como materiais condutivos, podem ser incorporadas nanopartículas metálicas, especialmente em filamentos de produção laboratorial, que melhoram significativamente a condutividade elétrica e o desempenho analítico. Contudo, materiais à base de carbono, como o grafeno, o carbon black (CB) e o grafite, têm sido amplamente utilizados devido à sua alta disponibilidade, boa condutividade, estabilidade eletroquímica e menor custo que nanopartículas metálicas.

No mercado, destacam-se filamentos condutores à base de grafeno (Black Magic) e de CB (Protopasta), geralmente combinados com cerca de 90% de PLA. Apesar da sua popularidade, estes filamentos apresentam, por vezes, condutividade elétrica limitada, o que compromete o desempenho eletroquímico dos dispositivos (Stefano et al., 2022). Para superar esta limitação, são produzidos filamentos compósitos laboratoriais com maior percentagem de materiais carbonáceos, como nanotubos de carbono, grafeno, grafite e CB, ou nanopartículas metálicas, podendo ainda combinar-se diferentes materiais condutores. Esta abordagem tem resultado em melhorias significativas nas propriedades eletroquímicas dos eletrodos impressos em 3D (Stefano et al., 2022).

O grafeno e o CB são amplamente utilizados na formulação de filamentos condutivos devido às suas propriedades distintas e complementares. O grafeno, material bidimensional (2D), apresenta características elétricas, ópticas e físico-químicas singulares, sendo aplicado na impressão de circuitos eletrônicos (Zhang et al., 2016), dispositivos de armazenamento de energia (Foster et al., 2017) e sensores eletroquímicos e biossensores (O'Neil, 2020). Por sua vez, o CB destaca-se pelo baixo custo, por ser subproduto da combustão de derivados de petróleo, e por sua eficiência elétrica, tornando-o especialmente promissor na construção de sensores eletroquímicos (Silva et al., 2017).

1.4.3.2 Pré-tratamentos dos eletrodos obtidos por impressão 3D

Segundo a literatura especializada, os eletrodos obtidos por impressão 3D, em particular os produzidos por manufatura aditiva a partir de materiais poliméricos comerciais, como os filamentos de CB/PLA, apresentam desempenho eletroquímico limitado. Tal limitação manifesta-se, sobretudo, pela elevada resistência à transferência de carga e pela fraca resposta eletroquímica a sondas redox de esfera interna (Rocha et al., 2022). Esta situação decorre, em grande medida, do excesso de material polimérico (isolante) na composição, da reduzida proporção de material condutor (CB) no filamento compósito (Abdalla; Patel, 2020; Richter et al., 2019), bem como da sua não exposição na superfície ativa do dispositivo eletroquímico. Acresce ainda a ausência de grupos funcionais oxigenados na superfície do eletrodo (Kalinke et al., 2020).

Com o intuito de melhorar significativamente as características e o desempenho eletroquímico destes eletrodos não modificados, e de ampliar a sua aplicabilidade como sensores, recorre-se a pré-tratamentos ou ativações da superfície antes da utilização (Rocha et al., 2022). De forma geral, estes processos visam reduzir o excesso de material polimérico presente na superfície dos sensores, permitindo uma maior exposição da fração condutora do compósito. Os tratamentos podem ser de natureza química, eletroquímica, sustentável (sem uso de reagentes), ou resultar da combinação de diferentes abordagens. O polimento mecânico constitui um procedimento frequente, geralmente aplicado como etapa preliminar, com o objetivo de alisar a superfície e reduzir a camada isolante de PLA na superfície do eletrodo (Rocha, 2024).

Diversas estratégias têm sido relatadas na literatura. No âmbito dos pré-tratamentos eletroquímicos diretos, destaca-se o trabalho de Dos Santos et al. (2019), que aplicaram potenciais sucessivos (+1,8 V/900 s e -1,8 V/50 s) em tampão fosfato. Este procedimento promoveu a remoção parcial do PLA, expondo fibras de grafeno nanostruturado e introduzindo grupos funcionais oxigenados na superfície, o que resultou num desempenho superior do dispositivo (Dos Santos et al., 2019).

No que diz respeito aos tratamentos químicos com solventes orgânicos, Pumera e colaboradores propuseram a imersão de eletrodos G/PLA em acetona, DMF, metanol ou etanol durante 7 minutos. Apenas os solventes apróticos (DMF e acetona) demonstraram melhorias na resposta eletroquímica, com separações de pico (ΔE_p) de 416 mV e 296 mV para antes e depois do pré-tratamento, respectivamente. Todavia, esta abordagem apresenta desvantagens: requer solventes perigosos e ambientalmente pouco sustentáveis, além de exigir um tempo de secagem prolongado (aproximadamente 24 horas) (Gusmão et al., 2019).

A combinação de polimento mecânico com tratamento químico/eletroquímico tem-se revelado particularmente eficiente. Richter et al. (2019) aplicaram um protocolo que envolveu polimento seguido de imersão em NaOH ($0,5 \text{ mol L}^{-1}$) e ativação eletroquímica por aplicação de potenciais sucessivos ($+1,4 \text{ V/200 s}$ e $-1,0 \text{ V/200 s}$). Esse procedimento resultou em um aumento expressivo da corrente e em uma reversibilidade melhorada para várias moléculas modelo, incluindo dopamina, ácido úrico, ácido ascórbico, cloreto de hexaaminorutênio (III) e o par redox ferri/ferrocianeto (Richter et al., 2019).

No contexto da aplicação de agentes redutores, Silva et al. propuseram uma sequência de tratamentos envolvendo DMF, HNO_3 e NaBH_4 em eletrodos G/PLA. A sonda eletroquímica ferroceno-metanol indicou melhorias significativas, evidenciadas por elevadas intensidades de corrente de pico anódica e catódica, bem como por uma melhor reversibilidade do sistema redox, expressa pela redução na separação entre os potenciais de pico (ΔE_p). Apesar dos ganhos eletroquímicos observados, o protocolo apresenta limitações importantes, principalmente devido ao uso de solventes tóxicos e ambientalmente pouco sustentáveis (Silva et al., 2020). Em uma abordagem inovadora, Manzanares-Palenzuela e colaboradores exploraram o tratamento biocatalítico, incubando os eletrodos em proteinase K (protease de largo espectro) durante 28 horas. Embora tenha sido obtida uma resposta eletroquímica moderada para o par redox ferro/ferricianeto ($\Delta E_p = 350 \text{ mV}$), a metodologia apresenta limitações relacionadas com o tempo prolongado e a instabilidade enzimática frente a variações de pH, temperatura ou umidade (Manzanares-Palenzuela et al., 2019).

A literatura descreve diversos trabalhos sobre o tratamento de superfície de eletrodos carbonáceos por meio de ativações a laser (CO_2 , azul, plasma). Entre os exemplos mais relevantes, Girolami e coautores investigaram a possibilidade de reduzir ainda mais a resistência de folha de eletrodos de carbono serigrafados e recozidos por meio de tratamento com laser de femtossegundos (fs), demonstrando que o processamento com laser fs pode melhorar significativamente o desempenho de eletrodos de carbono imprimíveis para células solares de perovskita (Girolami et al., 2020). De forma complementar, Pereira e colaboradores mostraram que o tratamento com plasma reativo de oxigênio de eletrodos de carbono impressos em 3D a partir de PLA (CB-PLA) promove uma melhora substancial na taxa de transferência de elétrons — parâmetro essencial para o desenvolvimento de qualquer dispositivo eletroquímico (Pereira et al., 2021).

Mais recentemente, em numa abordagem engenhosa, Siqueira et al. (Siqueira et al., 2024) investigaram o tratamento de superfície com plasma de jato atmosférico portátil (“*plasma jet pen*”) aplicado a eletrodos impressos em 3D. Este processo permitiu a remoção parcial do

PLA e a introdução de grupos oxigenados, resultando em um aumento da área eletroativa e da molhabilidade. Trata-se de uma metodologia rápida, sustentável e isenta de solventes tóxicos, que se revelou altamente eficaz na melhoria do desempenho eletroquímico. Para as sondas redox avaliadas (dopamina, $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-/4-}$ e $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_6]^{2+/3+}$), observaram-se picos mal definidos nos eletrodos 3D-CB/PLA não tratados. Em contraste, os eletrodos pré-tratados com plasma apresentaram picos bem definidos, um aumento expressivo da corrente de pico e uma redução significativa na separação entre os potenciais de pico (ΔE_p), para todas as sondas, indicando menor resistência à transferência de carga e uma cinética redox mais eficiente. Apesar da necessidade de otimização dos parâmetros do plasma, a técnica demonstrou ser uma alternativa simples, econômica e ambientalmente responsável para a ativação de eletrodos em aplicações sensoriais.

Em suma, o pós-tratamento de eletrodos impressos em 3D revela-se crucial para a otimização do seu desempenho eletroquímico. Ao promover a remoção do excesso de polímero, esses processos permitem uma maior exposição da fração condutora do compósito assim como a funcionalização das partículas condutoras. Entre as estratégias mais utilizadas destacam-se os tratamentos químicos, eletroquímicos, mecânicos ou as suas combinações, sendo o polimento associado à ativação química/eletroquímica uma das abordagens mais eficazes. A seleção do método, no entanto, depende de fatores como o tempo de execução, a necessidade de reagentes, a sustentabilidade e a interação com o analito. Assim, enquanto as combinações de polimento e ativação se revelam mais eficientes, métodos baseados em solventes ou enzimas apresentam restrições de toxicidade, estabilidade ou praticidade.

1.5 Adsorção de moléculas orgânicas na superfície de eletrodos à base de carbono

A adsorção de compostos orgânicos em superfícies exerce um impacto significativo no desempenho de materiais eletródicos à base de carbono, abrangendo desde aplicações catalíticas até analíticas. No entanto, a heterogeneidade superficial desses materiais, que, em geral, apresentam distribuições de planos de borda e basais, regiões amorfas e defeituosas, bem como diferentes funcionalidades químicas, dificulta a identificação precisa dos fatores que influenciam os processos de adsorção (Weisshaar & Porter, 2001).

No contexto da eletroanálise, os processos adsortivos podem desempenhar papéis contrastantes: por um lado, atuam como etapa de pré-concentração, promovendo o acúmulo de reagentes eletroativos na superfície do eletrodo e intensificando a resposta analítica obtida por técnicas voltamétricas. (Wang; Freiha, 1983; Souza, 1997); por outro, podem resultar na

contaminação ou passivação da superfície, comprometendo a reprodutibilidade e a sensibilidade da análise (Barek, 2021).

De forma geral, os materiais carbonáceos podem apresentar propriedades adsorptivas relevantes para moléculas orgânicas, especialmente após tratamentos físicos ou químicos simples (Goyal & Bishnoi, 2011; Kuśmirek et al., 2015; Moreno-Castilla, 2004; Sabzehmeidani et al., 2021). Esses tratamentos podem promover uma estrutura porosa e a introdução de grupos funcionais oxigenados, que favorecem a adsorção. Neste contexto, a quantificação de espécies eletroativas em níveis traço é frequentemente realizada através da técnica de voltametria de redissolução adsorptiva (AdSV). Este método baseia-se na acumulação interfacial controlada do analito na superfície do eletrodo de trabalho (fase de pré-concentração), seguida da sua oxidação ou redução voltamétrica, a partir da qual se obtém o sinal eletroanalítico correspondente à espécie adsorvida (Wang; Bonakdar; Pack, 1987). A aplicação da técnica envolve a avaliação de parâmetros fundamentais, tais como a eficiência de adsorção do analito, o tempo de acumulação, o processo de oxidação ou redução da espécie adsorvida e, por fim, a sua redissolução ou detecção por técnicas de pulso, como DPV (voltametria de pulso diferencial) ou SWV (voltametria de onda quadrada).

1.5.1.1 Aspectos termodinâmicos e fatores que influenciam a adsorção em superfícies carbonáceas

A adsorção, sob a perspectiva termodinâmica, revela-se genericamente espontânea, ocorrendo apenas quando a energia livre de adsorção (ΔG_{ads}) é negativa. As forças que contribuem para esta energia livre podem ser agrupadas em duas categorias principais: forças eletrostáticas e não eletrostáticas. No caso de superfícies carbonáceas em contato com soluções aquosas diluídas de moléculas orgânicas, o processo adsorptivo resulta de interações complexas entre estes dois tipos de forças, refletindo a natureza multifatorial da adsorção nesse tipo de material (Souza, 1997; Moreno-Castilla, 2004).

As forças eletrostáticas estão associadas à presença de eletrólitos ionizados nas condições experimentais aplicadas, como o pH e a força iônica da solução. Por outro lado, as forças não eletrostáticas devem-se essencialmente às forças de dispersão, às interações hidrofóbicas e à formação de ligações de hidrogênio (Moreno-Castilla, 2004). A eficiência da adsorção é influenciada por diversos fatores relacionados à superfície do material carbonáceo, os quais podem ser agrupados, de forma geral, em três categorias principais:

(i) Características do carbono (adsorvente):

- (a) textura dos poros - microporos favorecem a adsorção de moléculas pequenas, enquanto meso- e macroporos são mais adequados para substâncias de maior dimensão;
 - (b) química superficial – a presença de grupos oxigenados (ácidos ou básicos) altera a carga superficial, afeta a hidrofobicidade e modifica a densidade eletrônica, influenciando tanto as interações físicas como químicas (Lopez-Ramon et al., 1999);
 - (c) teor da matéria mineral – a matéria mineral pode ocupar espaço ou ligar-se à água, reduzindo a disponibilidade de sítios ativos para os adsorptivos e, conseqüentemente, prejudicando a adsorção (Moreno-Castilla, 2004).
- (ii) Características da molécula orgânica (adsortivo):
- (a) Tamanho molecular – determina a capacidade da molécula em aceder aos poros do adsorvente;
 - (b) solubilidade – moléculas menos solúveis tendem a ser mais facilmente adsorvidas;
 - (c) pKa – influencia as interações eletrostáticas ao definir o estado de ionização da molécula;
 - (d) grupo funcional – define o tipo de ligação com a superfície carbonácea e afeta a densidade eletrônica (Mahajan_SepSciTech, 1980; Moreno-Castilla, 2004).
- (iii) Química da solução:
- (a) pH – controla a carga superficial do carbono e determina o estado de ionização do adsortivo;
 - (b) força iônica - a concentração de eletrólitos salinos interfere nas interações eletrostáticas, podendo inibir ou favorecer a adsorção consoante as cargas envolvidas (Moreno-Castilla et al., 1995; Moreno-Castilla, 2004; Radovic et al., 1997).

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Aplicar plataformas eletroquímicas de baixo custo, desenvolvidas em ambiente laboratorial, para a quantificação de antibióticos em matrizes farmacêuticas, alimentares e ambientais, visando contribuir para o fortalecimento do controle de qualidade, da segurança sanitária e do monitoramento do uso desses compostos em diferentes contextos.

2.2 Específicos

- Determinar sequencialmente AMX e CLA em amostras farmacêuticas comerciais usando um sistema de análise por injeção em batelada acoplada à detecção amperométrica (BIA-AD) e eletrodo de BDD não modificado como eletrodo de trabalho.
- Desenvolver dispositivos compactos contendo os três eletrodos ou somente o eletrodo de trabalho, empregando tinta condutora composta por grafite, verniz vítreo e acetona, destinado à análise de SMX em amostras de leite; visando avaliar a presença de resíduos de antibióticos em produtos de origem animal.
- Otimizar o desempenho de eletrodos serigrafados (*SPEs*) produzidos em laboratório, por meio de sua integração a um sistema de análise em batelada (BIA) com detecção amperométrica (AD).
- Empregar eletrodos impressos em 3D, fabricados com filamento comercial Protopasta e submetidos a tratamento químico/eletroquímico, para a detecção de AMX em amostras de água provenientes de diferentes fontes (rio, lago, torneira e água potável), contribuindo para a vigilância ambiental de contaminantes emergentes.

3 DETERMINAÇÃO SEQUENCIAL RÁPIDA DE AMOXICILINA E CLAVULANATO DE POTÁSSIO EM AMOSTRAS FARMACÊUTICAS UTILIZANDO ANÁLISE POR INJEÇÃO EM BATELADA COM DETECÇÃO AMPEROMÉTRICA

3.1 Introdução

Dado o elevado consumo e a disponibilidade de medicamentos com diferentes proporções de dosagem entre AMX e CLA (Bejjani et al., 2016), o desenvolvimento de métodos analíticos rápidos e de baixo custo para o controle de qualidade é altamente desejável. É importante destacar que o uso inadequado ou insuficiente de antibióticos tão potentes pode levar ao desenvolvimento de resistência bacteriana à combinação AMX/CLA (Kelesidis et al., 2007), o que pode ter um impacto negativo sobre a saúde pública.

Na literatura, alguns métodos analíticos relatam a determinação simultânea de AMX e CLA em formulações farmacêuticas. A cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), com modos de detecção espectrofotométrica (UV-Vis) ou eletroquímica (amperométrica) (Aghazadeh; Kazemifard, 2001), tem sido amplamente utilizada. No entanto, outras técnicas, como emissão induzida de raios X (Bejjani et al., 2016), quimiluminescência acoplada a sistemas em batelada e de análise por injeção em fluxo (Hasanpour; Ensafi; Khayamian, 2010), e espectrofotometria UV-Vis (Gujral; Haque, 2010), também foram exploradas com sucesso para esse fim. Todos os métodos propostos apresentaram desempenho analítico adequado; contudo, o uso de instrumentação sofisticada e de alto custo, como sistemas cromatográficos e detectores específicos (Aghazadeh; Kazemifard, 2001; Hasanpour; Ensafi; Khayamian, 2010; Kelesidis et al., 2007), ou etapas demoradas e complexas de preparação de amostras (Bejjani et al., 2016) (Martin Santos et al., 2017), representam desvantagens que podem limitar sua aplicação em análises rotineiras.

Alternativamente, as técnicas eletroquímicas oferecem estratégias valiosas para aplicações no controle de qualidade de amostras farmacêuticas. Essas técnicas apresentam características atrativas, como simplicidade operacional, boa detectabilidade e precisão, baixo custo, possibilidade de detecção de espécies únicas ou múltiplas, além de exigirem procedimentos mínimos de preparação de amostras, como simples diluição e/ou dissolução em eletrólito suporte (Bitew; Amare, 2020; Martin Santos et al., 2017; Yiğit; Yardim; Şentürk, 2016). Recursos adicionais, como alta produtividade analítica e portabilidade, são obtidos quando sensores eletroquímicos são acoplados a sistemas de análise por injeção em batelada

(BIA) com detecção amperométrica. Nesse sistema, diversas injeções sucessivas podem ser realizadas sem a necessidade de desmontagem da célula para procedimentos de limpeza entre as injeções de diferentes amostras, o que é extremamente prático para análises em campo (Freitas et al., 2016; Haššo; Matúšková; Švorc, 2023; Haššo; Švorc, 2022; Pereira et al., 2014, 2015a; Tormin et al., 2012). Em sistemas BIA, pequenos volumes de amostra (20–150 μL) podem ser injetados diretamente sobre a superfície do eletrodo de trabalho posicionado em células BIA de grande volume interno ($\sim 80\text{ mL}$), utilizando micropipetas (geralmente eletrônicas) (Freitas et al., 2016; Pereira et al., 2015a). Essa estratégia gera fatores de diluição elevados (entre 1000 e 2000 vezes) após a etapa de detecção, permitindo inúmeras injeções sucessivas sem necessidade de desmontagem da célula para limpeza. Os sistemas BIA também possibilitam a implementação de estratégias simples para mitigar uma limitação comum dos eletrodos sólidos: a contaminação gradual da superfície. Entre essas estratégias, destacam-se o tempo reduzido de contato entre a superfície do eletrodo e o analito alvo (graças à injeção rápida e à agitação constante da solução dentro da célula) e a possibilidade de aplicação de pulsos de potencial adicionais para procedimentos de limpeza eletroquímica *in situ* (Pereira et al., 2014, 2015b; Tormin et al., 2012).

Embora diversas técnicas analíticas tenham sido relatadas para a determinação simultânea de AMX e CLA, até onde se tem conhecimento, apenas um método eletroquímico foi proposto para essa finalidade, utilizando um eletrodo de carbono vítreo modificado e voltametria de onda quadrada (Sharma; Jain; Pandey, 2023). No presente trabalho, propõe-se um método simples e rápido para a determinação sequencial de AMX e CLA, empregando análise por injeção em batelada com detecção amperométrica (BIA-AD) e um eletrodo de BDD não modificado como eletrodo de trabalho.

3.2 Experimental

3.2.1 Reagentes, Soluções e Amostras

Todas as soluções foram preparadas com água ultrapura, com resistividade superior a $18,2\text{ M}\Omega\cdot\text{cm}$, obtida por meio de um sistema Direct-Q3 (Millipore). A AMX (98,6% p/p) e o CLA (101,9% p/p) foram adquiridos da Copervet (Uberlândia, Brasil), com certificação de análise fornecida pela própria empresa. O ácido bórico (99,8%) foi obtido da AppliChem Panreac (Darmstadt, Alemanha), o ácido fosfórico (85%) da Êxodo Científica (São Paulo, Brasil) e o ácido acético (CH_3COOH , 99,7%) da Vetec Química Fina (Rio de Janeiro, Brasil). Os compostos 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol (TRIS) e 3-[2-hidroxi-1,1-

bis(hidroximetil)etil} amino]-1-propanossulfônico (TAPS, 99,8%) foram adquiridos da Sigma-Aldrich (Milwaukee, WI, EUA).

O tampão Britton-Robinson (BR), composto por uma mistura de ácidos acético, bórico e fosfórico (cada um a $0,1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$), foi utilizado como eletrólito suporte nos experimentos eletroquímicos. Os valores de pH entre 2 e 10 foram ajustados utilizando uma solução de NaOH a $0,50 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$. As soluções padrão de AMX ($1,0$ e $5,0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) e CLA ($1,0$ e $10,0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) foram preparadas em balões volumétricos de 10 mL, utilizando o eletrólito de suporte apropriado. Especificamente para as soluções de CLA, uma vez que o composto foi adquirido misturado com celulose na proporção 1:1, foi realizado um processo de filtração utilizando filtro com porosidade de $0,45 \mu\text{m}$ (Agilent Technologies).

Duas amostras farmacêuticas comerciais (1 – forma de comprimido: AMX 500 mg + CLA 125 mg; e 2 – forma de pó: AMX 400 mg + CLA 57 mg) foram adquiridas em farmácias da cidade de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil. Para a amostra em forma de comprimido, dez unidades foram homogeneamente pulverizadas, cada uma com massa de 0,986 g, e 10 mg do material pulverizado foram pesados e dissolvidos em 10 mL de eletrólito suporte (tampão BR $0,3 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, pH 10), visando obter uma concentração aproximada de $20 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ de AMX e manter uma proporção de 2:1 (mol L^{-1}) em relação ao CLA. Para a amostra em forma de pó, destinada à administração em suspensão, as massas foram determinadas considerando o volume final indicado na bula do medicamento (70 mL), de modo a atingir uma concentração de $80 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ de AMX e $11,4 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ de CLA, mantendo-se uma proporção de 4:1 (mol L^{-1}) entre AMX e CLA, respectivamente.

Uma mistura equimolar de TRIS/TAPS (ambos a $10 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$; pH 8,4) foi utilizada como tampão de corrida para a análise por eletroforese capilar (análise comparativa). As amostras foram injetadas hidrodinamicamente por 1,0 segundo a 25 kPa. Todos os experimentos foram realizados aplicando uma voltagem de separação de +25 kV (lado da injeção), sob condição fluxo eletrosmótico normal. Essas condições foram adaptadas de um trabalho previamente publicado (Marra et al., 2017).

3.2.2 Instrumentação

Todos os experimentos eletroquímicos (voltametria cíclica - CV, voltametria de pulso diferencial - DPV e BIA-AD) foram realizados utilizando um potenciostato/galvanostato $\mu\text{AUTOLAB TYPE III}$ (Metrohm Autolab BV, Utrecht, Países Baixos), controlado pelo software Nova 2.1. As medições voltamétricas e amperométricas foram conduzidas em uma célula eletroquímica impressa em 3D contendo eletrodo de BDD, Ag/AgCl(s) construído em

laboratório e imerso em solução saturada de KCl (Pedrotti et al., 1996), e um fio de platina como eletrodo de trabalho, referência e auxiliar, respectivamente.

Para as análises BIA-AD, foi utilizada uma micropipeta eletrônica da Eppendorf (Multipette® E3), equipada com uma ponteira combitip® de 1,0 mL, para introdução das soluções com volume e velocidade de injeção programáveis e reproduzíveis. O eletrodo de trabalho de BDD (Neocast SA, La Chaux-de-Fonds, Suíça) era composto por um filme fino de BDD (espessura de 1,2 μm), com nível de dopagem de boro em torno de 8000 ppm, depositado sobre uma pastilha de silício policristalino (7×7 mm) com 1,0 mm de espessura.

Diariamente, antes do uso, o eletrodo de trabalho BDD era submetido a um procedimento de pré-tratamento previamente estabelecido, envolvendo ativação catódica com aplicação de -0,01 A por 1000 s em solução de H_2SO_4 0,1 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (Terashima et al., 2003), seguida de ativação anódica com aplicação de +0,01 A em solução tampão BR 0,12 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ sem ajuste de pH (Salazar-Banda et al., 2010). Ativações catódica e anódica adicionais, com duração de 60 s, foram realizadas durante o estudo de transporte de massa da AMX (entre diferentes velocidades de varredura).

As análises comparativas foram realizadas utilizando um sistema de eletroforese capilar com detecção condutométrica sem contato construído em laboratório (CE-C⁴D) (Fracassi Da Silva; Do Lago, 1998; Francisco; Do Lago, 2009). As separações foram efetuadas utilizando uma capilar de sílica fundida com 50 cm de comprimento total (Agilent, Folsom, CA, EUA; 50 μm de diâmetro interno × 375 μm de diâmetro externo). Todas as análises foram conduzidas com o detector C⁴D posicionado a 10 cm do lado de injeção (comprimento efetivo da capilar: 10 cm), operando com potencial (4 Vpp) e frequência (1,1 MHz) constantes, sem necessidade de otimização.

3.2.3 Experimentos eletroquímicos

O comportamento eletroquímico dos antibióticos (AMX e CLA) foi investigado por meio de CV e DPV, na faixa de potencial de 0,0 a 2,0 V, utilizando tampão BR 0,3 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ com valores de pH variando de 2 a 10 como eletrólito de suporte. O impacto dos parâmetros do sistema BIA-AD (potencial aplicado, velocidade de injeção, volume de injeção, velocidade de agitação e potencial de limpeza) foi avaliado de forma univariada, com injeções em triplicata ($n = 3$), utilizando soluções padrão de AMX e CLA (20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), sendo posteriormente aplicado à determinação de ambos os antibióticos em amostras farmacêuticas. Todas as medições eletroquímicas foram realizadas à temperatura ambiente, sem necessidade de remoção do oxigênio dissolvido.

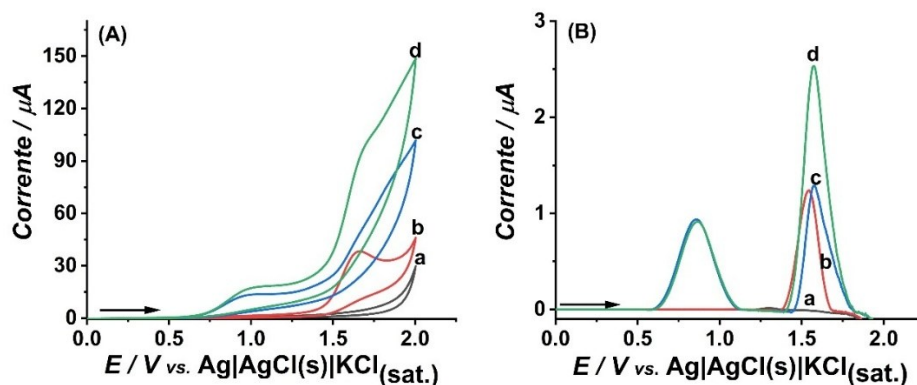
3.3 Resultados e discussão

3.3.1.1 Comportamento eletroquímico da AMX e CLA

Inicialmente, o comportamento eletroquímico dos dois fármacos-alvo (AMX e CLA) foi avaliado por CV, (Figura 3A), e DPV, (Figura 3B), utilizando o eletrodo de BDD como eletrodo de trabalho. A Figura 3A apresenta os voltamogramas cíclicos obtidos em solução tampão BR $0,3 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ (pH 10), antes (a) e após a adição de $0,5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ de CLA (b), AMX (c) e da mistura CLA + AMX (d). Como pode ser observado, um pico de oxidação bem definido é registrado para o CLA em aproximadamente $+1,6 \text{ V vs. Ag|AgCl(s)|KCl(sat.)}$. Por outro lado, dois processos de oxidação foram observados para a AMX: o primeiro corresponde a um pico de oxidação bem definido em potencial próximo de $+0,9 \text{ V vs. Ag|AgCl(s)|KCl(sat.)}$, e o segundo, a um processo de oxidação mal definido em potencial superior a $+1,5 \text{ V vs. Ag|AgCl(s)|KCl(sat.)}$. Esses resultados indicam que apenas a AMX é detectada em torno de $+0,9 \text{ V}$, enquanto ambos os compostos (AMX + CLA) são oxidados em potenciais superiores a $+1,5 \text{ V}$ (Figura 3A-d). Como o segundo pico de oxidação da AMX é mal definido empregando a técnica de CV, experimentos similares foram realizados por DPV, que apresenta melhor definição de picos após correção da linha de base. Conforme mostrado na Figura 3B, foi observado um comportamento eletroquímico semelhante por DPV, ou seja, apenas a AMX apresenta pico no eletrodo BDD em torno de $+0,9 \text{ V}$; entretanto, em potenciais superiores a $+1,5 \text{ V}$, ambos os compostos (AMX e CLA) são eletroquimicamente oxidados.

Antes de verificar a possibilidade de determinação simultânea de AMX e CLA por meio de técnica eletroquímica, foram realizados estudos para obter mais informações sobre o comportamento eletroquímico de ambos os compostos-alvo (AMX e CLA).

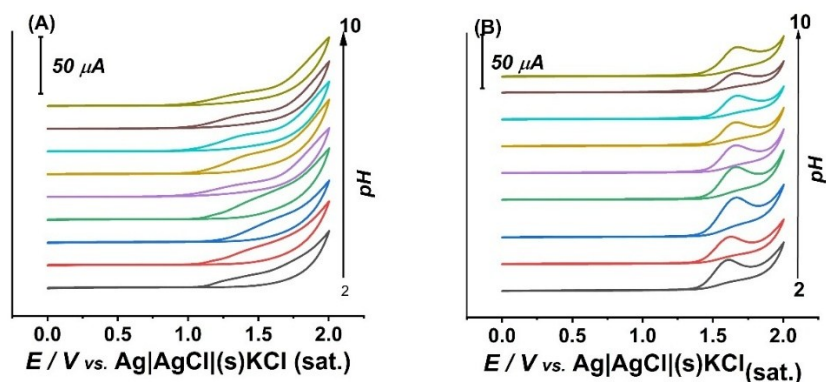
Figura 3. (A) CVs obtidos antes (a) e após adição de $0,5 \text{ mmol L}^{-1}$ de CLA (b), de AMX (c) e ambos CLA e AMX (d). Parâmetros de CV: velocidade de varredura = 50 mV s^{-1} ; incremento de potencial: 5 mV . (B) Respostas de DPV com correção de linha base registradas antes (a) e após a adição de $50,0 \text{ }\mu\text{mol L}^{-1}$ CLA (b), $100,0 \text{ }\mu\text{mol L}^{-1}$ AMX (c) e ambos os compostos – $50,0 \text{ }\mu\text{mol L}^{-1}$ CLA e $100,0 \text{ }\mu\text{mol L}^{-1}$ AMX (d). Parâmetros de DPV: amplitude (a) = 60 mV , tempo de modulação (t_m) = 50 ms e incremento de potencial (ΔE_s) = 5 mV . Eletrodo de trabalho: BDD; eletrólito de suporte: tampão BR $0,3 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 10)



3.3.2 Efeito do pH na resposta eletroquímica da AMX e CLA

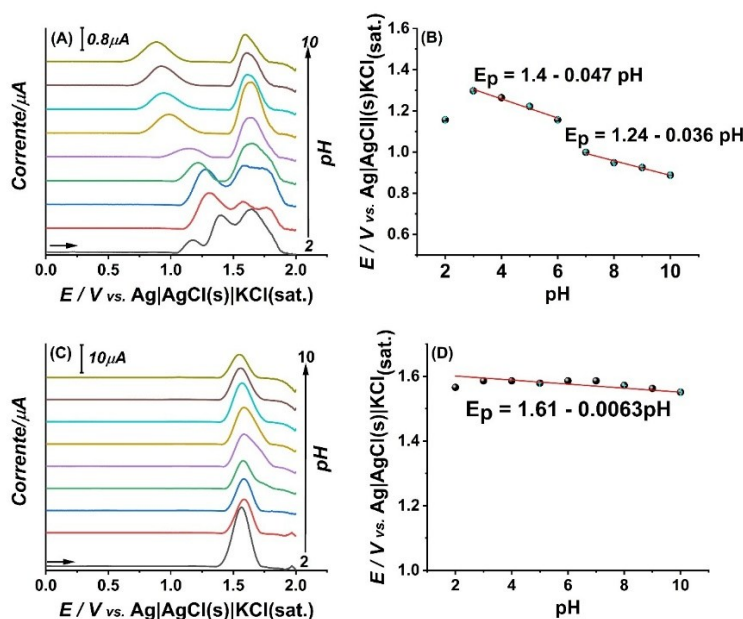
Inicialmente, o efeito do pH sobre o comportamento eletroquímico de ambos os compostos-alvo foi estudado utilizando a técnica de CV, na faixa de potencial entre 0,0 a 2,0 V (Figura 4A e 4B). No entanto, devido à obtenção de picos mal definidos, especialmente para a AMX (Figura 4A), optou-se pela utilização da técnica de DPV nesses estudos. A Figura 5 ilustra as respostas obtidas por DPV relacionadas à influência do pH na oxidação eletroquímica da AMX (A) e da CLA (B).

Figura 4. Estudo do efeito do pH (2-10) no comportamento eletroquímico de $0,5 \text{ mmol L}^{-1}$ de AMX (A) e CLA (B) por CV em soluções tampão BR ($0,3 \text{ mol L}^{-1}$; pH ajustado com NaOH $0,5 \text{ mol L}^{-1}$). Parâmetros de CV: velocidade de varredura = 50 mV s^{-1} ; degrau de potencial: 5 mV . Eletrodo de trabalho: BDD.



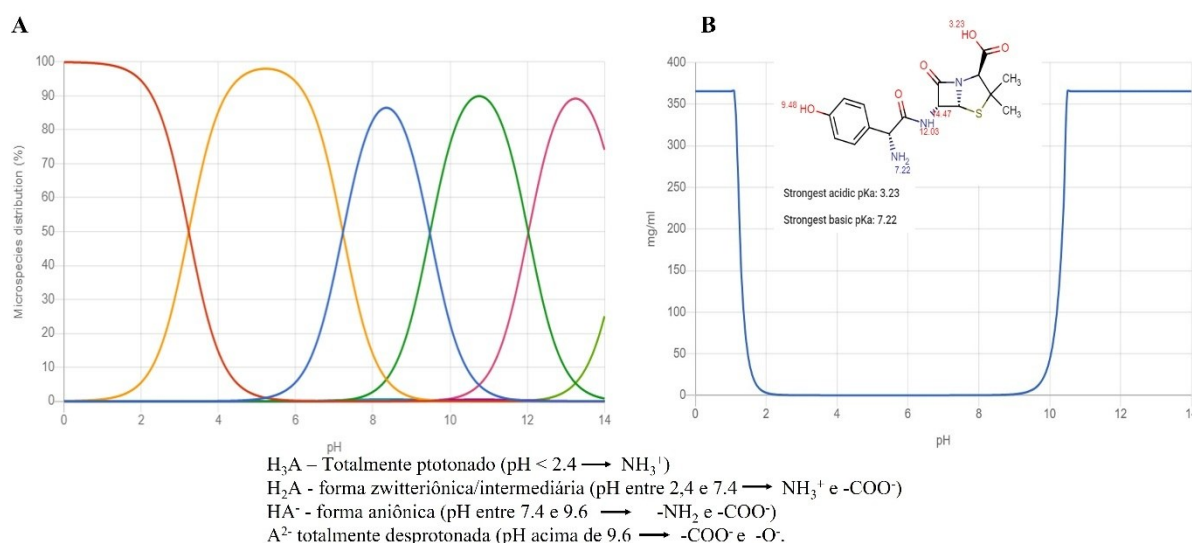
Como pode ser observado, o CLA apresentou apenas um pico de oxidação (em torno de +1,6 V) com deslocamento de potencial mínimo (inclinação = 0,006 V; Figura 5C e 5D) na faixa de pH avaliada (2–10), o que indica que a reação de oxidação eletroquímica do CLA é independente do pH, ou seja, envolve apenas transferência de elétrons (sem participação de prótons). Por outro lado, a AMX apresentou dois processos de oxidação em valores de pH superiores a 6 (Figura 5A – DPV), e um terceiro processo começa a ser observado em valores de pH mais baixos. O primeiro processo ocorre em torno de +1,0 V, com inclinações de 0,047 V e 0,036 V entre os intervalos de pH 3–6 e pH 7–10 (Figura 5A e 5B), respectivamente. O segundo processo ocorre em potenciais superiores a +1,5 V e apresenta picos de oxidação mal definidos (“ombros”), especialmente em soluções com pH inferior a 5. Provavelmente, o comportamento eletroquímico mais complexo da AMX se deve à sua estrutura molecular, que contém sítios característicos de ácido fraco ($pK_a = 3,4$ e $9,5$) e base fraca ($pK_a = 7,2$), caracterizando-a como uma molécula anfotérica (Swain, 2012). Esses resultados sugerem que o primeiro processo de oxidação da AMX (em torno de +1,0 V) envolve transferência de elétrons e prótons; entretanto, essa conclusão não pôde ser confirmada para o segundo e o terceiro processos de oxidação ($> +1,5$ V) da AMX, devido aos picos de oxidação mal definidos obtidos com ambas as técnicas (CV e DPV).

Figura 5. Estudo do efeito do pH (2–10) no comportamento eletroquímico de AMX e CLA por DPV em soluções tampão BR ($0,3 \text{ mol L}^{-1}$; pH ajustado com NaOH 1.0 mol L^{-1}). (A) $100,0 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ AMX; (C) $100,0 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ CLA. Relações entre E_{pa} vs pH para AMX (B) e CLA (D). Parâmetros de DPV: amplitude (a) = 60 mV, tempo de modulação (t_m) = 50 ms e incremento de potencial (ΔE_s) = 5 mV. Eletrodo de trabalho: BDD.



A solução tampão BR (pH 10) foi escolhida como eletrólito suporte para os estudos subsequentes. Nessa condição, o segundo pico de oxidação da AMX apresentou melhor definição em comparação aos demais valores de pH, e os dois processos de oxidação da AMX apresentam maior separação (>300 mV). Além disso, a solubilidade da AMX em soluções aquosas é mais elevada em pH superior a 9, devido à desprotonação do grupo hidroxila (pH superior ao valor de $pK_a = 9,5$ (Figura 6 (Swain, 2012))), resultando na formação do ânion fenóxido — fator importante para obtenção de resultados satisfatórios em análises sem o uso de solventes orgânicos. A concentração do eletrólito suporte (0,12; 0,20 e 0,30 mol·L⁻¹) também foi avaliada (resultados não mostrados). Nos estudos voltamétricos, resultados semelhantes foram obtidos para todas as concentrações testadas; entretanto, nas medições amperométricas em fluxo, os melhores resultados foram observados com a concentração de 0,30 mol·L⁻¹.

Figura 6. Comportamento ácido-base e perfil de solubilidade da AMX em função do pH. **(A)** Distribuição das espécies iônicas da AMX em função do pH. **(B)** Tendência da solubilidade relativa. (Swain, 2012)

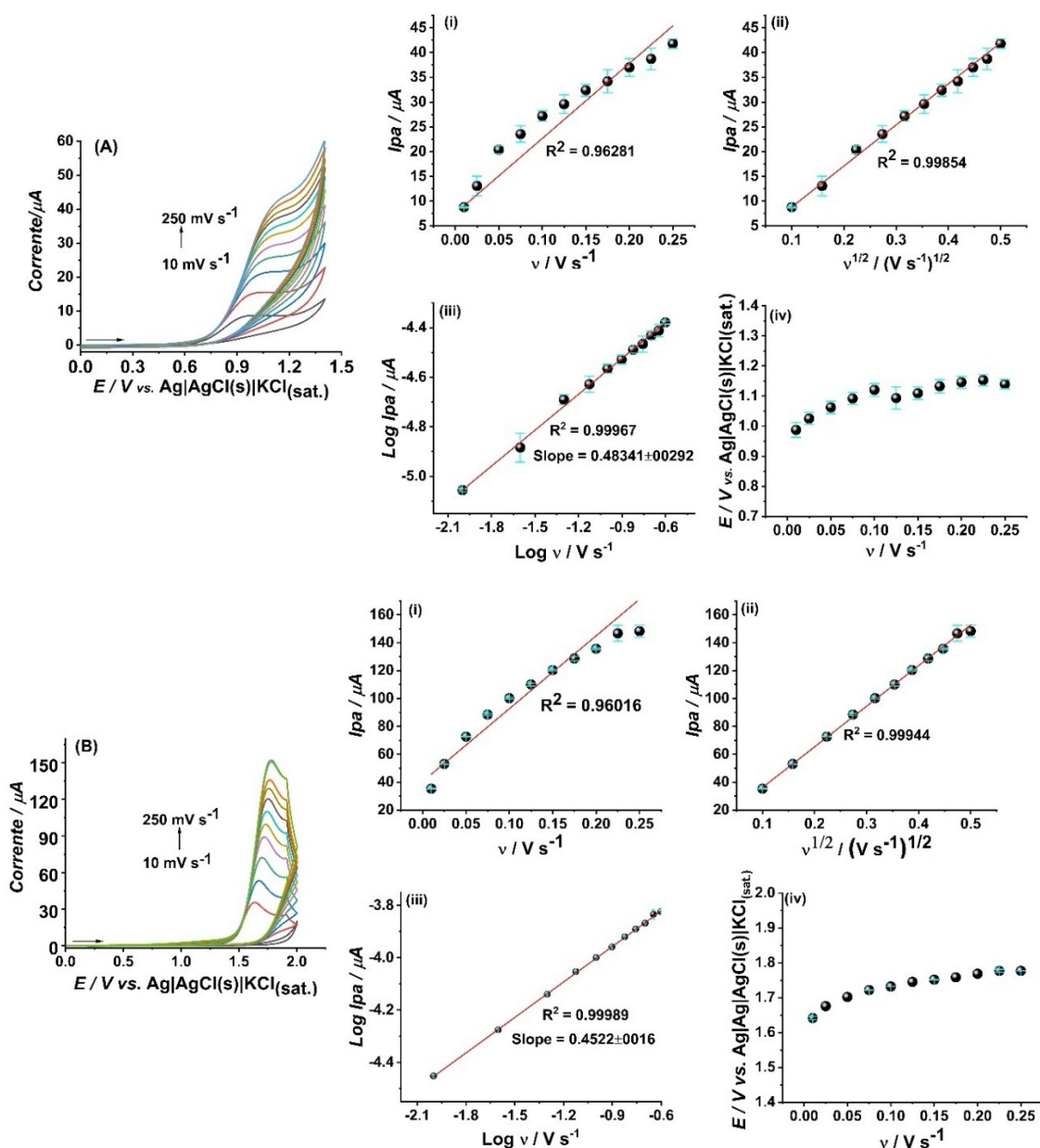


3.3.3 Efeito da velocidade de varredura sobre os valores de corrente e potencial

Em seguida, o efeito da velocidade de varredura (10 a 250 mV·s⁻¹) sobre os perfis voltamétricos da AMX (considerando apenas o primeiro processo de oxidação) e do CLA foi investigado por meio da técnica de CV. As Figuras 7A (AMX) e 7B (CLA) apresentam os voltamogramas obtidos para AMX 0,5 mmol·L⁻¹ e CLA 1,0 mmol·L⁻¹ em tampão BR 0,3 mol·L⁻¹ (pH 10). As relações entre *I*_{pa} e *v* (Figura 7-Ai e 7B-i) apresentaram menor linearidade ($R^2 = 0,96281$ para AMX; $R^2 = 0,96016$ para CLA) em comparação com as relações entre *I*_{pa} e $v^{1/2}$ (Figura 7-ii e 7B-ii; $R^2 = 0,99864$ para AMX; $R^2 = 0,99944$ para CLA), o que indica que

os processos de oxidação de ambos os compostos no eletrodo BDD são controlados por difusão (Kingsley; Kalambate; Srivastava, 2016). Esse resultado foi ainda confirmado pelas correlações lineares nos gráficos de $\log I_{pa}$ vs. $\log v$ ($R^2 = 0,99967$ – (Figura 4A-iii e $R^2 = 0,99989$ – Figura 7B-iii para AMX e CLA, respectivamente) e pelos valores de inclinação obtidos para AMX (0,48) e CLA (0,45), que estão próximos do valor teórico previsto (0,5) para processos típicos de difusão envolvendo moléculas orgânicas (Kassa; Abebe; Amare, 2021; Martin Santos et al., 2017; Zhu; Zhang; Pang, 2005).

Figura 7. CVs obtidos em diferentes velocidades de varredura (10 a 250 mV s^{-1}) usando solução tampão BR 0,3 mol L^{-1} pH 10 como eletrólito de suporte. **(A)** 0,5 mmol L^{-1} AMX; **(B)** 1,0 mmol L^{-1} CLA. Os seguintes gráficos foram estabelecidos a partir de experimentos de CV: (i) I_{pa} vs. v ; (ii) I_{pa} vs. $v^{1/2}$; (iii) $\log I_{pa}$ vs. $\log v$; e (iv) E_{pa} vs. v .



A relação entre o potencial de pico e a velocidade de varredura (Figura 7A-iv e 7B-iv) também pode ser utilizada para estimar a reversibilidade eletroquímica das reações de oxidação em estudo. Conforme observado em ambos os gráficos, os potenciais de pico se deslocam para valores mais anódicos com o aumento da velocidade de varredura, o que indica que ambos os processos de oxidação apresentam comportamento eletroquímico irreversível (Kassa; Abebe; Amare, 2021; Kingsley; Kalambate; Srivastava, 2016; Zhu; Zhang; Pang, 2005).

Esses resultados corroboram com aqueles obtidos por CV (Figura 3A e Figura 4A), pois não foram observados picos catódicos na varredura reversa (direção catódica) para ambos os compostos. De fato, os voltamogramas cíclicos registrados para a oxidação da AMX e da CLA (Figura 3 e Figura 7) demonstram que ambos os compostos passam por um processo de transferência de elétrons irreversível.

Utilizando os dados obtidos por CV e DPV (Tabela 1), o número de elétrons envolvidos no processo foi calculado a partir da equação 1, assumindo um coeficiente de transferência de carga (α) igual a 0,5 (Deroco; Rocha-Filho; Fatibello-Filho, 2018; Fouladgar et al., 2011; Kassa; Abebe; Amare, 2021; Kingsley; Kalambate; Srivastava, 2016; Mirmomtaz; Ensafi; Karimi-Maleh, 2008; Tang et al., 2014).

$$\text{Equação: (1) } E_p - \frac{E_p}{2} = \frac{47.7}{\alpha n} \quad (1)$$

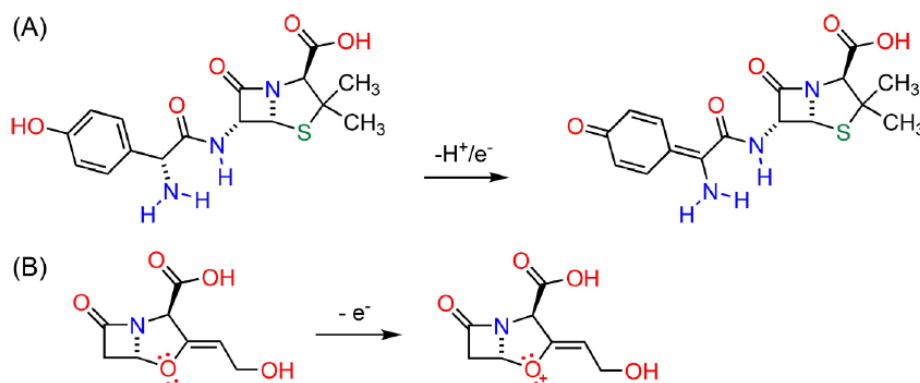
onde: E_p é o potencial de pico, $E_p/2$ é o potencial correspondente a $I_p/2$, e n é o número de elétrons transferidos.

Seguindo o protocolo descrito anteriormente, o número de elétrons foi estimado em um e dois para o primeiro e segundo picos de oxidação da AMX, respectivamente, e em apenas um elétron para o pico de oxidação do CLA. O número de elétrons envolvidos no primeiro processo de oxidação da AMX está em conformidade com os valores previamente reportados por outros pesquisadores em seus respectivos estudos, conforme apresentado no Esquema 1 (De Souza et al., 2023; Deroco; Rocha-Filho; Fatibello-Filho, 2018; Hrioua et al., 2021; Kassa; Abebe; Amare, 2021; Pollap et al., 2018; Wong et al., 2020). Não foi possível propor um mecanismo para o segundo pico de oxidação da AMX devido à incerteza quanto à dependência do número de prótons envolvidos. O único elétron envolvido no pico de oxidação da CLA pode ser atribuído ao oxigênio do heteroátomo presente no anel de cinco membros (anel oxazol), uma vez que esse heteroátomo não sofre protonação na faixa de pH avaliada (Swain, 2012). Além disso, o cátion radical gerado no processo de oxidação pode ser estabilizado por ressonância com o grupo alila ao qual está ligado.

Tabela 1: Determinação do número de elétrons envolvidos na oxidação de AMX e CLA.

Analito	Técnica	$v / \text{mV s}^{-1}$	E_{p1} / mV	$E_{p1/2} / \text{mV}$	E_{p2} / mV	$E_{p1/2} / \text{mV}$	$E_p - E_{p1/2} \text{ mV}$	N
AMX	CV	10	936,6	822			114,6	0,83 $\approx$ 1
		25	966,8	850			116,8	0,82 $\approx$ 1
	DPV	5	881,2	764			117,2	0,81 $\approx$ 1
					1596,2	1540,0	56,2	1,7 $\approx$ 2
CLA	CV	10	1611,3	1522,0			89,3	1,07 $\approx$ 1
		25	1646,6	1559,0			87,6	1,09 $\approx$ 1
	DPV	5	1550,9	1470,0			80,9	1,18 $\approx$ 1

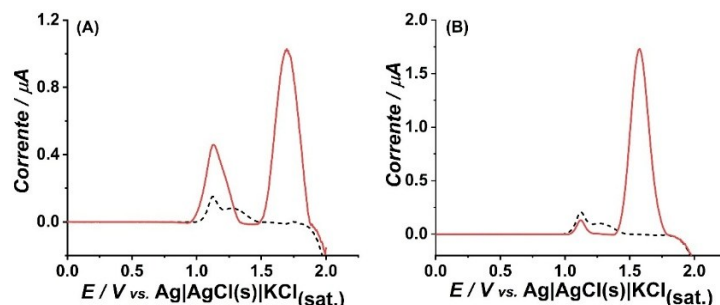
Esquema 1. Proposta das vias do processo eletroquímico de oxidação dos compostos: **(A)** AMX (primeiro pico de oxidação); **(B)** CLA.



3.3.4 Determinação de AMX e CLA pelo sistema BIA-AD

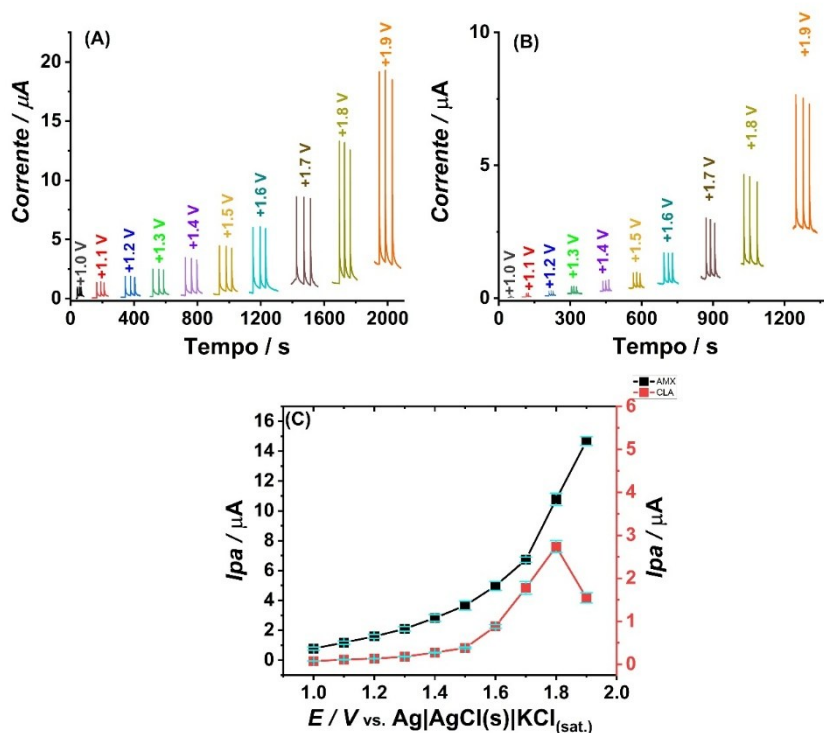
As tentativas de determinação simultânea de AMX e CLA foram inicialmente realizadas por meio de DPV e voltametria de onda quadrada. No entanto, ao utilizar essas técnicas, foi observado um pico ou “ombro” do sistema (provavelmente relacionado a impurezas de carbono sp^2 no eletrodo de BDD (Cobb et al., 2020; Sarakhman; Švorc, 2022) em torno de +1,13 V nas correntes de fundo (tampão BR 0,3 mol·L⁻¹, pH 10, Figura 8), além de baixa reprodutibilidade nos processos de oxidação em potenciais elevados ($> +1,6$ V), devido à alta corrente de fundo. Dessa forma, optou-se por avaliar um sistema hidrodinâmico (BIA-AD) para esse propósito, uma vez que esses fenômenos se mantêm relativamente constantes nessa configuração. Considerando que o comportamento eletroquímico pode ser diferente em sistemas estáticos (voltametria) e em fluxo hidrodinâmico (BIA-AD) (Rocha et al., 2018), o comportamento eletroquímico da AMX e da CLA foi reavaliado utilizando o sistema BIA-AD.

Figura 8. Resposta de DPV obtida para (A) AMX 50,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ e (B) CLA 50,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$. As linhas tracejadas representam os respectivos brancos. Parâmetros de DPV: amplitude (a) = 60 mV, tempo de modulação (tm) = 50 ms e incremento de potencial (ΔE s) = 5 mV. Eletrodo de trabalho: BDD; eletrólito de suporte: 0,3 mol L^{-1} tampão BR (pH 10).



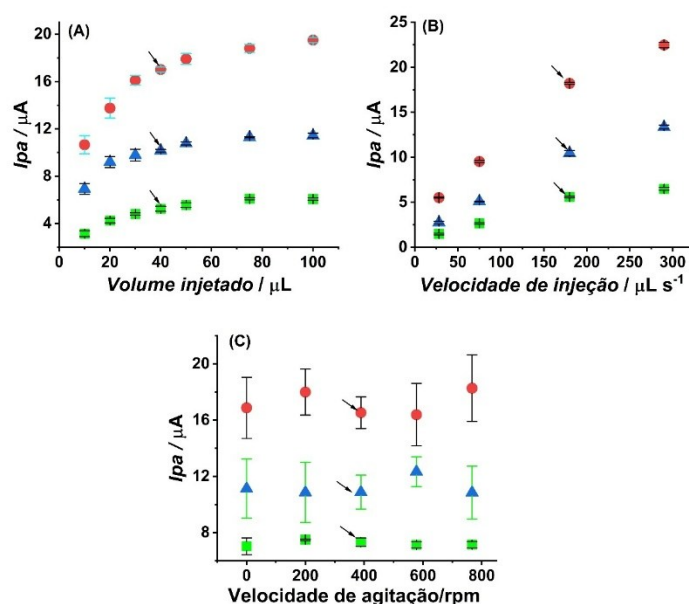
A Figura 9 apresenta amperogramas registrados em diferentes potenciais (+1,0 V a +1,9 V; vs. Ag/AgCl/KCl(sat.)) para injeções em triplicata de AMX (Figura 9A) e CLA (Figura 9B). Os voltamogramas hidrodinâmicos obtidos ao plotar os valores médios de corrente (n=3) para a oxidação eletroquímica de AMX e CLA são apresentados na Figura 9C. Nesta figura, a corrente detectada para a injeção apenas do eletrólito de suporte (solução do branco – não mostrada) foi descontada.

Figura 9. Amperogramas obtidos por BIA-AD pela aplicação de potenciais (+1,0 V a +1,9 V) e injeções em triplicata de AMX (A) e CLA (B). (C) Voltamogramas hidrodinâmicos obtidos para AMX (■) e CLA (■) ao plotar os valores médios de corrente (n=3) em função dos potenciais aplicados. Concentração: 20 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de AMX e CLA; eletrólito de suporte: 0,3 mmol L^{-1} tampão BR (pH 10); volume de injeção: 40 μL ; velocidade de injeção: 180 $\mu\text{L s}^{-1}$.



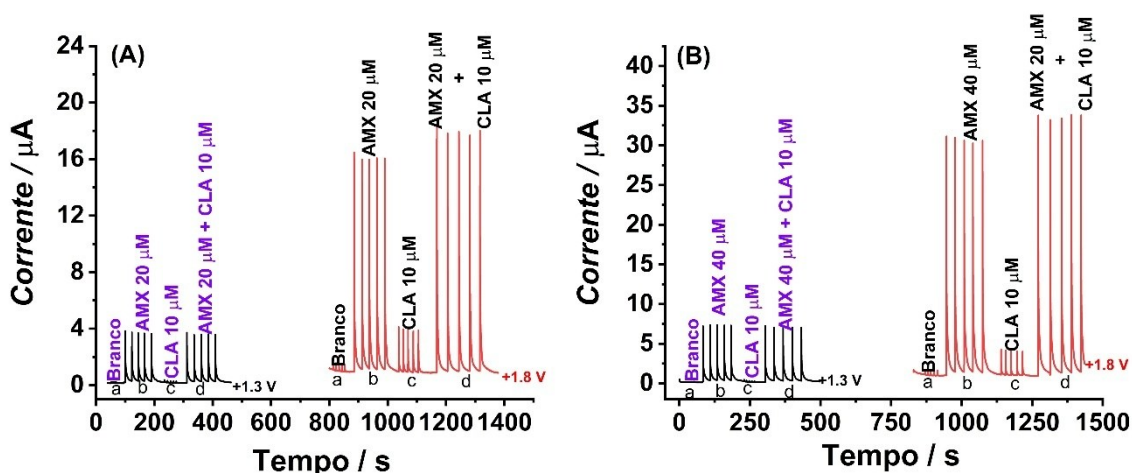
Como pode ser observado nas figuras 9A e 9C, a oxidação de AMX em condições hidrodinâmicas começou em cerca de +1,0 V e aumentou gradualmente até +1,9 V. Uma separação entre os dois processos de oxidação de AMX observada por CV (Figura 3) e DPV (Figura 5) não foi observada com a técnica amperométrica (menor capacidade de resolução). O sinal da oxidação de CLA é quase que constante até +1,3 V, e começou a ser mais evidente em cerca de +1,4 V (Figura 9C) e a corrente máxima foi observada em +1,8 V, o que é semelhante ao encontrado por CV. Ainda nessa figura, nota-se que a corrente em +1,9 V diminui, uma vez que, nesse potencial, há maior contribuição da corrente proveniente da oxidação do eletrólito de suporte. Todos os resultados foram obtidos após correção da linha de base e subtração da corrente do branco. Esses resultados mostraram que a determinação de AMX sem interferência de CLA é possível em potenciais menores que +1,4 V. No entanto, em potenciais superiores a +1,4 V, ambos os compostos (AMX e CLA) são oxidados. Antes de verificar a possibilidade de determinação simultânea dos dois compostos alvo, outros parâmetros do sistema BIA-AD (volume de injeção, velocidade de injeção, velocidade de agitação dentro da célula BIA e tempo de amostragem de corrente) foram otimizados para alcançar melhor detectabilidade e repetibilidade. As melhores condições foram observadas com os seguintes valores, respectivamente: 40 μL (Figura 10A), 180 $\mu\text{L s}^{-1}$ (Figura 10B), 389 rpm (Figura 10C) e 20 ms (não mostrado).

Figura 10. Correntes de pico médias ($n = 3$) obtidas para diferentes parâmetros otimizados do sistema BIA-AD na injeção de AMX e CLA, ambos a $20 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$. (A) Volume de injeção; (B) Velocidade de injeção; (C) Velocidade de agitação no interior da célula BIA. As medições foram realizadas nas seguintes condições de potencial: AMX a +1,3 V (■); AMX a +1,8 V (●); CLA a +1,8 V (▲).



A possibilidade de determinação simultânea de AMX e CLA foi inicialmente verificada (Figura 11) aplicando-se dois potenciais (+1,3 V e +1,8 V) que foram selecionados com base no experimento anterior (Figura 9). Nessas condições, foram injetadas soluções contendo apenas AMX, apenas CLA e ambos os compostos (n=5). Nestes estudos, diferentes níveis de concentração foram usados, semelhantes aos encontrados em amostras farmacêuticas comerciais, ou seja, duas (Figura 11A) ou quatro (Figura 11B) vezes mais AMX do que CLA.

Figura 11. Respostas amperométricas (n = 5) detectadas em +1,3 V (linha preta) e em +1,8 V (linha vermelha) para injeção de soluções contendo: **(A)** (a) Eletrólito de suporte/solução do branco, (b) 20 $\mu\text{mol L}^{-1}$ AMX, (c) 10 $\mu\text{mol L}^{-1}$ CLA e (d) 20 $\mu\text{mol L}^{-1}$ AMX + 10 $\mu\text{mol L}^{-1}$ CLA. **(B)** (a) Eletrólito de suporte/solução do branco, (b) 40 $\mu\text{mol L}^{-1}$ AMX, (c) 10 $\mu\text{mol L}^{-1}$ CLA e (d) 40 $\mu\text{mol L}^{-1}$ AMX + 10 $\mu\text{mol L}^{-1}$ CLA. Eletrólito de suporte: 0,3 mol L⁻¹ tampão BR (pH 10); volume injetado: 40 μL ; velocidade de injeção: 180 $\mu\text{L s}^{-1}$; velocidade de agitação dentro da célula BIA: 389 rpm.



Como pode ser observado nas figuras 11A-c, 11B-c e Tabela 2, em +1,3 V (linhas pretas), CLA não foi detectado, e a mesma corrente de oxidação para AMX foi detectada sem (Figura 11A-b, 11B-b e Tabela 2) e com (Figura 11A-d e 11B-d, e Tabela 2) a presença de CLA, ou seja, a detecção seletiva de AMX é possível em +1,3 V. Por outro lado, em +1,8 V (linhas vermelhas; Figura 11A e 11B), ambos os compostos são detectados. Quando soluções com a presença de ambos os compostos foram injetadas (Figura 11A-d, 11B-d, e Tabela 2), a corrente detectada correspondeu à soma das correntes detectadas para as duas soluções contendo apenas AMX (Figura 11A-b, 11B-b, e Tabela 2) ou apenas CLA (Figura 11A-c, e Figura 11B-c, Tabela 2). Além disso, quando uma solução do branco (apenas eletrólito de suporte) foi injetada, picos com correntes baixas e constantes foram observados apenas em +1.8 V (Figura 11A-a, 11B-a, $\langle I_{pa} \rangle = 0,54 \pm 0,05 \mu\text{A}$; linhas vermelhas). De acordo com a literatura (Hutton et al., 2013; Zhou; Zhi, 2009), esse fenômeno poderia ocorrer na presença de altas

correntes de fundo induzidas pela presença de oxigênio dissolvido, especialmente quando eletrodos de BDD com terminações em oxigênio (ativação anódica) são utilizados.

Tabela 2. Correntes de pico anódico médias ($\langle I_{pa} \rangle$, $n = 3$) obtidas para os analitos AMX, CLA e mistura AMX/CLA, em diferentes concentrações, utilizando dois potenciais de detecção (+1,3 V e +1,8 V) no sistema BIA-AD com eletrodo BDD.

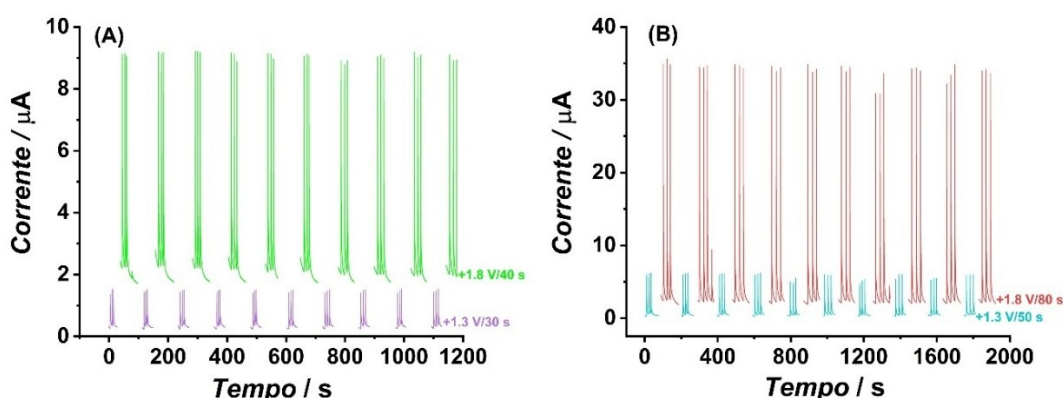
Analito	Concentração ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	$\langle I_{pa} \rangle_{(+1,3\text{ V})} / \mu\text{A}$	$\langle I_{pa} \rangle_{(+1,8\text{ V})} / \mu\text{A}$
Branco	0	---	$0,54 \pm 0,05$
AMX	20	$3,38 \pm 0,20$	$15,0 \pm 0,3$
	40	$7,00 \pm 0,09$	$29,4 \pm 0,5$
CLA	10	---	$2,96 \pm 0,30$
		---	$3,1 \pm 0,07$
AMX/CLA	20/10	$3,40 \pm 0,03$	$17,0 \pm 0,2$
	40/10	$6,93 \pm 0,09$	$32,4 \pm 0,5$

Para acessar a corrente de oxidação proveniente apenas de CLA em +1,8 V, a subtração direta das correntes detectadas para AMX em ambos os potenciais ($i_{+1,8\text{ V}} - i_{+1,3\text{ V}}$) não permitiria acesso a corrente de oxidação de CLA, pois as correntes de oxidação para AMX nesses potenciais não são iguais. Como alternativa, foi utilizado um fator de correção (FC) (Gimenes et al., 2015; Silva et al., 2011), que pode ser obtido através da detecção de AMX em ambos os potenciais ($FC = i_{AMX+1,8\text{ V}}/i_{AMX+1,3\text{ V}}$). Portanto, em todas as análises, um solução contendo somente AMX necessita ser injetada e, a corrente resultante da oxidação de CLA em +1,8 V será determinada usando a seguinte equação: $i_{CLA+1,8\text{ V}} = i_{(+1,8\text{ V})} - (FC \cdot i_{AMX+1,3\text{ V}})$. Essa estratégia, originalmente aplicada na amperometria de múltiplos pulsos — técnica posteriormente descontinuada pela Metrohm — foi aqui adaptada para a determinação sequencial dos analitos.

A estabilidade (repetibilidade intra-dia) do método BIA-AD (Figura 12) foi avaliada pela injeção sucessiva de soluções com diferentes concentrações de ambos os compostos: (A) $10\text{ }\mu\text{mol L}^{-1}$ de AMX + $5,0\text{ }\mu\text{mol L}^{-1}$ de CLA (concentrações mínimas da faixa linear); (B) $50,0\text{ }\mu\text{mol L}^{-1}$ de AMX + $25,0\text{ }\mu\text{mol L}^{-1}$ de CLA (concentrações próximas das máximas da faixa linear). Os valores de RSD calculados foram de 1,3% e 1,2% para 10,0 e 50,0 $\mu\text{mmol L}^{-1}$ de AMX (+1,3 V), respectivamente. Para CLA, com as correntes obtidas usando o FC ($i_{CLA+1,8\text{ V}} = i_{+1,8\text{ V}} - (FC \cdot i_{AMX+1,3\text{ V}})$), os valores de RSD foram de 1,3% e 2,2% para 5,0 e 25,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de CLA, respectivamente. Esses baixos valores de RSD foram obtidos apenas após o uso do

terceiro pulso de potencial (+2,0 V, 20 s; não mostrado na Figura 12), que foi sempre aplicado após os dois potenciais de detecção (+1,3 V e +1,8 V). Esses resultados também mostram a ausência de efeitos de memória, uma vez que soluções de concentrações muito diferentes foram injetadas alternadamente, e as correntes detectadas permaneceram relativamente constantes. A repetibilidade inter-dia também foi avaliada com as correntes de oxidação detectadas para soluções padrão contendo ambos AMX e CLA em três dias diferentes. Foram adquiridos valores de RSD inferiores a 9%, o que confirma que o sistema BIA-AD proposto tem vantagens (uso fácil de procedimentos de limpeza eletroquímica) em comparação com outras técnicas voltamétricas.

Figura 12. Respostas amperométricas obtidas em +1,3 V e +1,8 V para injeções sucessivas (n=10) de soluções contendo: (A) 10,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de AMX + 5,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de CLA; (B) 50,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ AMX + 25,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ CLA. Eletrólito de suporte: 0,3 mol L^{-1} tampão BR (pH 10); eletrodo de trabalho: BDD; volume injetado: 40 μL ; Velocidade de injeção: 180 $\mu\text{L s}^{-1}$; velocidade de agitação dentro da célula BIA: 389 rpm.



3.3.5 Determinação sequencial rápida de AMX e CLA em amostras farmacêuticas.

Inicialmente, curvas de calibração foram preparadas para identificar as faixas lineares de AMX em +1,3 V e +1,8 V, e de CLA em +1,8 V. Relações lineares ($R^2 \approx 0,998$) foram observadas entre 1,0 e 100,0 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ para ambos os compostos (Figura 13).

Para avaliar a estabilidade do FC ao longo da faixa de concentração de AMX, foram calculadas as razões entre as correntes de pico anódico médias ($\langle I_{pa} \rangle$) obtidas em dois potenciais de detecção distintos: +1,3 V e +1,8 V. O FC foi determinado para cada concentração como a razão $\langle I_{pa} \rangle_{+1,8V} / \langle I_{pa} \rangle_{+1,3V}$, resultando em valores que variaram entre 4,27 e 4,60 ao longo da faixa de 1,0 a 100,0 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (Tabela 3). A média dos FC foi de $4,41 \pm 0,12$. Para verificar a consistência desses valores, foi calculado o desvio percentual de cada FC em relação à média. Os desvios percentuais obtidos foram inferiores a $\pm 4,3\%$ (Tabela 3), indicando excelente estabilidade do FC em toda a faixa de concentração estudada. Essa estabilidade permite

considerar o FC como estável, o que simplifica sua aplicação prática na correção de sinais analíticos e reforça a robustez do método proposto.

Adicionalmente, foi verificada a razão entre os coeficientes angulares das curvas analíticas construídas para AMX em cada potencial: +1,8 V (Figura 13A) e +1,3 V (Fig. 13C). A razão entre as inclinações das retas foi a seguinte: $0,67 / 0,16 = 4,19$. A proximidade entre esse valor e a média dos fatores de correção (4,41) indica boa concordância entre os dados experimentais e os parâmetros analíticos derivados das curvas de calibração. Essa consistência reforça a validade do fator de correção como ferramenta confiável para compensação de interferências e normalização de sinais no sistema BIA-AD, permitindo sua aplicação prática com segurança estatística e robustez metodológica. Vale salientar aqui que este fator de correção necessita ser determinado em todas as curvas de calibração, pois variações consideráveis ($> 10\%$) podem ocorrer em curvas de calibração obtidas em dias diferentes.

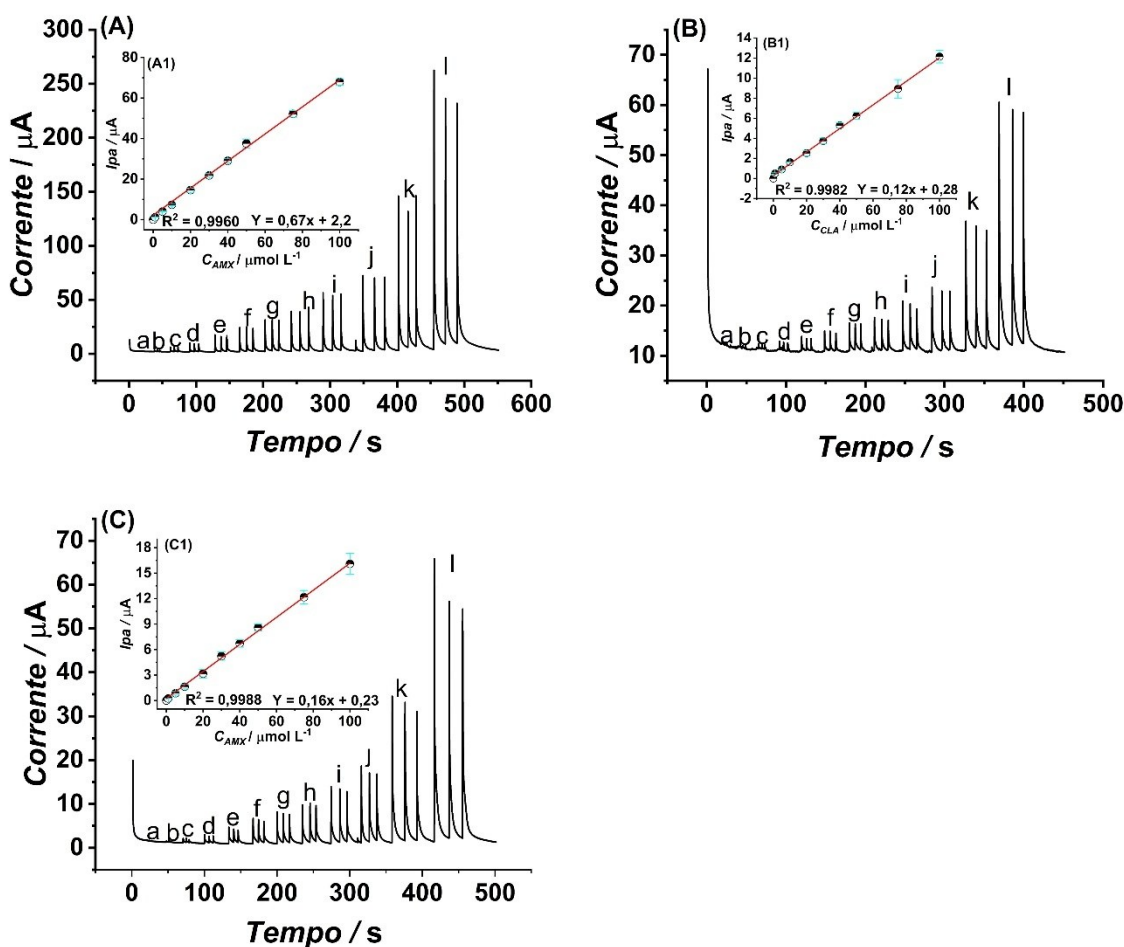
Tabela 3. Fatores de correção calculados para AMX em toda a faixa de concentração avaliada ($1,0 - 100,0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), com base na razão entre as correntes de pico anódico médias obtidas em dois potenciais de detecção (+1,3 V e +1,8 V) do sistema BIA-AD.

Analito	Concentração ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	$\langle I_{pa} \rangle_{(+1,3 \text{ V})} /$ μA	$\langle I_{pa} \rangle_{(+1,8 \text{ V})} /$ μA	$\text{FC} = \langle I_{pa} \rangle_{(+1,8 \text{ V})} / \langle I_{pa} \rangle_{(+1,3 \text{ V})}$	Desvio percentual
AMX	1	$0,26 \pm 0,02$	$1,17 \pm 0,04$	4,50	+2,04%
	5	$0,89 \pm 0,1$	$3,99 \pm 0,2$	4,48	+1,59%
	10	$1,63 \pm 0,3$	$7,35 \pm 0,6$	4,51	+2,27%
	20	$3,17 \pm 0,5$	$14,6 \pm 1$	4,60	+4,31%
	30	$5,16 \pm 0,4$	$22,5 \pm 0,1$	4,36	-1,13%
	40	$6,72 \pm 0,4$	$29 \pm 0,9$	4,31	- 2,27%
	50	$8,6 \pm 0,4$	$37,6 \pm 2$	4,37	-0,29%
	75	$12,2 \pm 0,8$	$52,2 \pm 2$	4,28	-2,95%
	100	$15,9 \pm 0,3$	$67,9 \pm 2$	4,27	-3,17%
	---	Média		$4,41 \pm 0,12$	---

Na escolha das faixas lineares a serem utilizadas nas curvas de calibração para análise de amostras, foram consideradas as seguintes condições: (i) obtenção de coeficientes de correlação superiores a 0,98; (ii) faixa de concentração de AMX na qual o valor do fator de correção ($\text{FC} = i_{\text{AMX}+1,8 \text{ V}} / i_{\text{AMX}+1,3 \text{ V}}$) se mantém relativamente constante ($\text{RSD} < 5\%$); (iii) diferenças de concentração entre AMX e CLA em amostras farmacêuticas (proporções de 2:1 e 4:1 para AMX:CLA). Essas condições foram observadas nas faixas de concentrações em 5,0 e 30,0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ para CLA e 10,0 e 60,0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ para AMX, conforme pode ser visto nas

Figuras 14A (respostas amperométricas), 14B (curva de calibração para AMX; $R^2 = 0,999$) e 14C (curva de calibração para CLA; $R^2 = 0,996$). Os limites de detecção e quantificação foram de 0,31 e 1,03 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ para AMX, e de 1,99 e 6,63 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ para CLA, respectivamente. O valor de LOD foi estimado segundo as diretrizes da IUPAC, utilizando a relação $\text{LOD} = 3\sigma/s$, em que σ representa o desvio padrão da ordenada na origem e s corresponde ao declive da curva de calibração (Mocak et al., 1997).

Figura 13. Respostas amperométricas obtidas em +1,3 V e +1,8 V para a injeção de soluções individuais contendo concentrações crescentes de AMX ou CLA: a) branco, b) 1,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$, c) 5,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$, d) 10,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$, e) 20,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$, f) 30,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$, g) 40,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$, h) 50,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$, i) 75,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$, j) 100,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$, k) 200,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ e l) 400,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$. Eletrólito suporte (0,3 mol L^{-1} tampão BR - pH 10), eletrodo de trabalho: BDD; velocidade de injeção: 180 $\mu\text{L s}^{-1}$; volume injetado: 40 μL ; velocidade de agitação dentro da célula BIA: 389 rpm. (A) AMX (+1,8 V); (B) CLA (+1,8 V); (C) AMX (+1,3 V). Na inserção: (A1) Curva de calibração ($R^2 = 0,9960$) para AMX em +1,8 V; (B1) Curva de calibração ($R^2 = 0,9982$) para CLA em +1,8 V; (C1) Curva de calibração ($R^2 = 0,9988$) para AMX em +1,3 V.

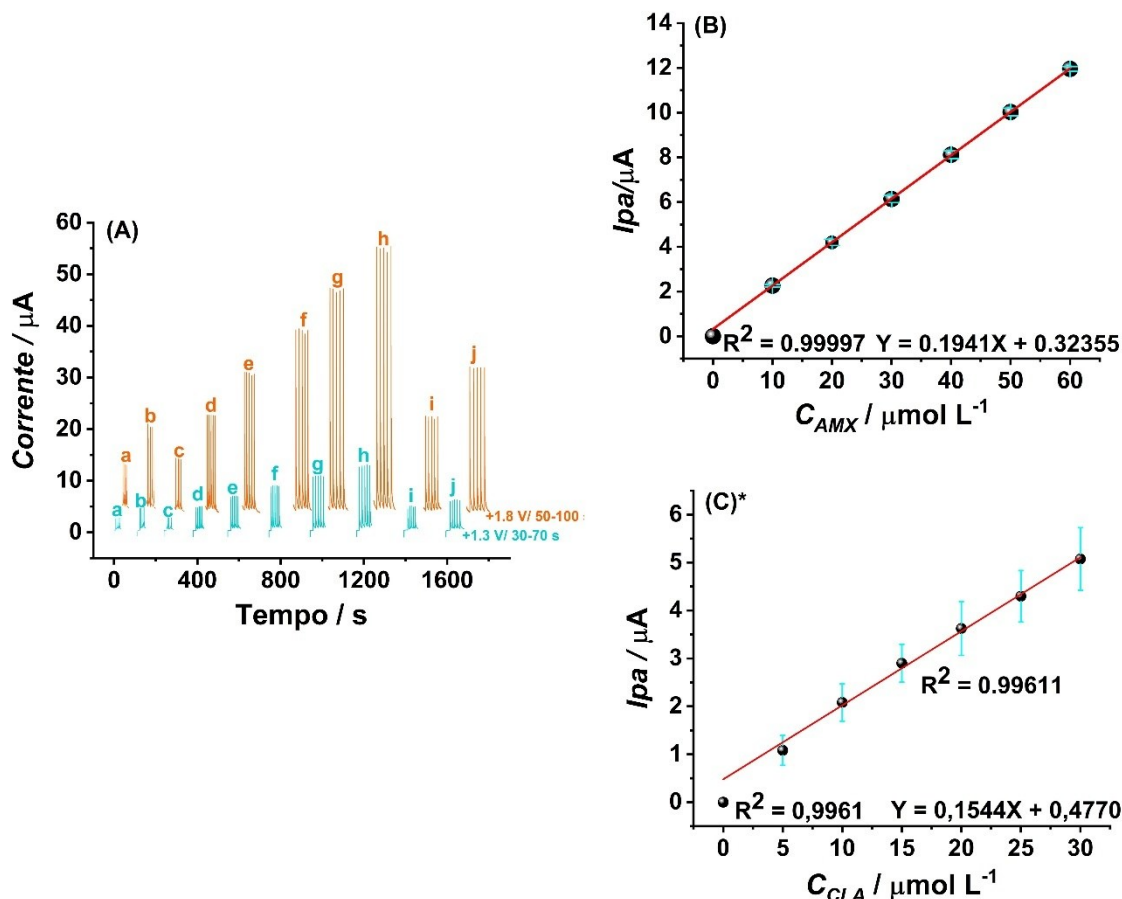


As respostas amperométricas para a análise de duas amostras farmacêuticas contendo AMX e CLA em diferentes concentrações (i: 500 mg de AMX + 125 mg de CLA; j: 400 mg de AMX + 57 mg de CLA) também foram apresentadas (Figura 14). A corrente de CLA foi determinada usando o fator de correção médio de $3,82 \pm 0,02$ determinado experimentalmente durante a aplicação do método na detecção das amostras farmacêuticas. A Tabela 4 mostra os resultados obtidos na análise dessas duas amostras farmacêuticas por meio do sistema BIA-AD e da técnica CE-C⁴D (Marra et al., 2017). Esses resultados foram comparados estatisticamente utilizando o teste t de Student pareado. Os valores de t calculados para AMX ($t = -1$) e CLA ($t = 0,75$) foram inferiores ao valor crítico de t (12,71; $n = 2$) ao nível de confiança de 95%, o que confirmou a confiabilidade e a precisão da análise eletroquímica.

Recentemente, foi relatado um método eletroquímico para a determinação simultânea de AMX e CLA (Sharma; Jain; Pandey, 2023). Nesse trabalho, foi demonstrado que ambos os compostos podem ser detectados em concentrações muito baixas (0,5 a 2,5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), utilizando eletrodo de carbono vítreo tanto não modificado e modificado com nanofibras de carbono (Sharma; Jain; Pandey, 2023). No entanto, os resultados obtidos para CLA nesse estudo mostraram-se inconsistentes: (i) a corrente de oxidação da CLA não apresentou melhora após a modificação do eletrodo de carbono vítreo com nanofibras de carbono (Sharma; Jain; Pandey, 2023); (ii) não foi possível observar um aumento proporcional no pico de oxidação do CLA quando soluções com concentrações crescentes foram analisadas por voltametria de onda quadrada (Sharma; Jain; Pandey, 2023).

Além disso, realizamos diversas tentativas em nosso laboratório para detectar CLA utilizando eletrodo de carbono vítreo não modificado e, em todos os casos, a detecção do CLA não foi bem-sucedida, mesmo empregando concentrações significativamente mais altas. Portanto, concluímos que os resultados obtidos no presente trabalho não podem ser comparados aos apresentados no artigo previamente publicado (Sharma; Jain; Pandey, 2023).

Figura 14. (A) Respostas amperométricas em +1,3 V e +1,8 V para injeções de AMX isolado (a: 10,0; b: 20,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$), misturas AMX + CLA em concentrações crescentes (c–h: 5,0+10,0 a 30,0+60,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$) e amostras diluídas (i, j) em tampão BR 0,3 mol L^{-1} (pH 10); eletrodo BDD; injeção: 180 $\mu\text{L s}^{-1}$; volume: 40 μL ; agitação: 389 rpm. (B) Curva de calibração para AMX em +1,3 V ($R^2 = 0,999$). (C) Curva de calibração para CLA em +1,8 V com correção por fator de contribuição de AMX ($R^2 = 0,995$).



* a corrente do CLA veio da subtração nos dois potenciais e aplicação do FC.

Tabela 4. Resultados obtidos na análise de amostras farmacêuticas por BIA-AD e CE-C⁴D*

Amostra	Analito	Valor rotulado	BIA-AD (mg)	CE (mg)
1**	AMX	500 mg/comprimido	506 $\pm$ 19	506 $\pm$ 7
	CLA	125 mg/comprimido	145 $\pm$ 12	144 $\pm$ 2
2***	AMX	400 mg/5 mL	450 $\pm$ 11	400 $\pm$ 5
	CLA	57 mg/5 mL	58 $\pm$ 2	65 $\pm$ 1

*CE-C⁴D: eletroforese capilar com detecção condutométrica sem contato. ** Amostra contendo AMX e CLA na razão molar de 2:1 ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$). *** Amostra contendo AMX e CLA na razão molar de 4:1 ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$).

3.3.6 Conclusões Parciais

Neste trabalho, foi desenvolvido e validado um método robusto e rápido para a determinação sequencial de AMX e CLA. A proposta baseia-se na utilização de um eletrodo de trabalho BDD, não modificado, acoplado a um sistema eletroquímico simples, portátil e de baixo custo, baseado em análise por injeção em batelada (BIA).

O sistema BIA oferece características altamente favoráveis, incluindo: baixo custo operacional, alta frequência de análise (> 200 injeções por hora), boa precisão ($RSD < 1,3\%$), preparo de amostras simplificado (dissolução e diluição em eletrólito) e baixa geração de resíduos por análise (volume de injeção = $40\ \mu\text{L}$).

Desta forma, o método proposto demonstra grande potencial como ferramenta alternativa aos métodos cromatográficos ou espectroscópicos para análises rotineiras de formulações farmacêuticas contendo combinações de princípios ativos, especialmente em ambientes com infraestrutura limitada, como farmácias de manipulação ou laboratórios de controle de qualidade de pequeno porte.

4 DETERMINAÇÃO DE SULFAMETOXAZOL EM LEITE UTILIZANDO UM ELETRODO IMPRESSO À BASE DE CARBONO: SELETIVIDADE APRIMORADA E ESTABILIDADE DE RESPOSTA POR MEIO DE AMPEROMETRIA PULSADA

4.1 Introdução

O SMX é um agente antibacteriano amplamente utilizado no tratamento de diversas doenças infecciosas, incluindo infecções do trato urinário e respiratórias (Chokkareddy; Kanchi; Redhi, 2022; Markina et al., 2020). Além de seu uso clínico em humanos, o SMX é empregado rotineiramente na medicina veterinária, especialmente em bovinos, para prevenção e tratamento de infecções bacterianas. Como consequência, resíduos de SMX podem permanecer em alimentos de origem animal, como o leite, representando um risco potencial à saúde pública.

A ingestão de leite contaminado com resíduos de antibióticos pode contribuir para reações adversas em indivíduos sensíveis e, sobretudo, para o desenvolvimento de resistência bacteriana, um dos maiores desafios globais na área da saúde. Nesse contexto, a determinação de SMX em amostras de leite torna-se essencial para garantir a segurança alimentar e o cumprimento das normas regulatórias que estabelecem limites máximos de resíduos em produtos lácteos. Dinali e colaboradores, por exemplo, relataram concentrações na ordem de $6,2 \mu\text{mol L}^{-1}$ de SMX em leite após a administração do fármaco em bovinos por 12 h (Dinali et al., 2020), evidenciando a relevância do monitoramento analítico desse composto em matrizes alimentares.

Diversos métodos analíticos têm sido desenvolvidos para a determinação de SMX utilizando diferentes técnicas, como HPLC com detecção por UV (Amini; Ahmadiani, 2007; Dinali et al., 2020; Sayar et al., 2010; Sun et al., 2012), espectroscopia UV-Vis (Mehdi, 2015; Salem; Mossa, 2012), quimiluminescência (Qui et al., 2013), eletroforese capilar (Da Silva et al., 2013; Liu et al., 2017; Teshima et al., 2004) e extração em fase sólida acoplada à eletroforese capilar (Balakrishnan; Terry; Toito, 2006; Li et al., 2016). Apesar da eficiência desses métodos, a maioria deles exige procedimentos complexos e demorados. Por outro lado, os métodos eletroquímicos representam uma abordagem interessante para a detecção de antibióticos em amostras alimentares, ambientais, biológicas e farmacêuticas (Bitew; Amare, 2020; Bustos Bustos; Sandoval-González; Martínez-Sánchez, 2022).

Sensores descartáveis de baixo custo representam uma classe de dispositivos eletroquímicos caracterizados por sua acessibilidade econômica e escalabilidade, tornando-se uma opção eficiente e acessível para aplicações em diversas áreas. Diversas técnicas de fabricação, incluindo impressão 3D (Lopes et al., 2023), gravação a laser (Yin et al., 2024) e impressão por tela ou estêncil (Camargo et al., 2021; Kava; Henry, 2021) são empregadas na produção desses dispositivos eletroquímicos, o que contribui ainda mais para sua adaptabilidade e escalabilidade.

Dentre os procedimentos mencionados, os eletrodos impressos por serigrafia (SPEs, do inglês “*screen-printed electrodes*”) têm recebido atenção significativa da área de eletroanálise devido às suas notáveis vantagens, como acessibilidade, simplicidade, baixo custo e potencial para produção em larga escala, tornando-os particularmente adequados para aplicações empregando dispositivos analíticos descartáveis (Ataide et al., 2020; Beitollahi et al., 2022; Crapnell; Banks, 2024; Shen et al., 2024).

Este trabalho emprega um eletrodo de baixo custo produzido em laboratório para desenvolver um método amperométrico seletivo, estável e de alta produtividade para a determinação de SMX em amostras de leite. Essas características vantajosas foram alcançadas por meio do acoplamento de um eletrodo simples, à base de carbono, a um sistema hidrodinâmico portátil conhecido como BIA. Estratégias para melhorar a seletividade e a estabilidade da resposta ao longo do tempo de eletrodos convencionais à base de carbono também foram propostas.

4.2 Experimental

4.2.1 Reagentes, Soluções e Materiais.

Todas as soluções utilizadas foram preparadas com água ultrapura, com resistividade não inferior a 18,2 M Ω ·cm, obtida por meio de um sistema Direct-Q (MILLIPORE). O SMX (98,5%) foi adquirido da Sinergia Científica (Campinas — São Paulo, Brasil), o ácido bórico (99,8%) da AppliChem Panreac (Darmstadt, Alemanha), o ácido fosfórico (85%) da Êxodo Científica (São Paulo, Brasil) e o ácido acético (99,7%) da Vetec Química Fina (Rio de Janeiro, Brasil). O pó de grafite sintético com diâmetro <20 μ m foi adquirido da Sigma Aldrich® (Saint Louis, EUA), o verniz vitral da Acrilex Tintas Artísticas (São Bernardo do Campo — São Paulo, Brasil), a acetona (99,5%) da Sciavicco Comércio e Indústria LTDA (Arraial Velho — Sabará — MG, Brasil), o álcool etílico (95%) da Dinâmica — Química Contemporânea Ltda

(São Paulo, Brasil), o KCl da F Maia Indústria e Comércio Ltda (São Paulo, Brasil), o hexacianoferrato(III) de potássio (98,5%) da Casa Americana de Artigos para Laboratórios LTDA (São Paulo, Brasil), e a lixa convencional foi adquirida em mercados da cidade de Uberlândia (Minas Gerais, Brasil). O papel acetato utilizado como substrato para impressão da tinta condutiva foi obtido em lojas comerciais da cidade de Uberlândia (Minas Gerais, Brasil).

As soluções tampão BR, compostas por uma mistura de ácidos acético, bórico e fosfórico (cada um a $0,04 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$), foram utilizadas como eletrólito de suporte nos experimentos eletroquímicos. Os valores de pH, ajustados entre 2 e 10 com solução de NaOH $0,50 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, foram empregados para estudar o efeito do pH sobre o comportamento eletroquímico do SMX por meio das técnicas de CV e DPV.

4.2.2 Instrumentação.

Todos os experimentos eletroquímicos foram realizados utilizando um potenciostato/galvanostato μ AUTOLAB TYPE III, controlado pelo software Nova 2.1.6 (Metrohm Autolab BV – Utrecht, Países Baixos). As medidas voltamétricas e amperométricas foram conduzidas em células eletroquímicas impressas em 3D com volumes de 10 e 80 mL, respectivamente (Cardoso et al., 2018). Um sistema de três eletrodos foi utilizado nas medições eletroquímicas. Inicialmente, os SPEs foram fabricados com o sistema de três eletrodos integrado em uma única plataforma (SPE-EI). Todos os eletrodos (trabalho com diâmetro de 3,3 mm, pseudo-referência e auxiliar) foram impressos utilizando tinta condutiva à base de carbono. Na segunda configuração, foi utilizada uma placa retangular descartável produzida em laboratório (SPE-ET), recoberta com tinta condutiva e com área definida por um anel de borracha (diâmetro $\approx 0,5 \text{ cm}$; $A \approx 0,2 \text{ cm}^2$) como eletrodo de trabalho, um fio de platina como eletrodo auxiliar e um eletrodo de referência Ag|AgCl(s)|KCl(sat.).

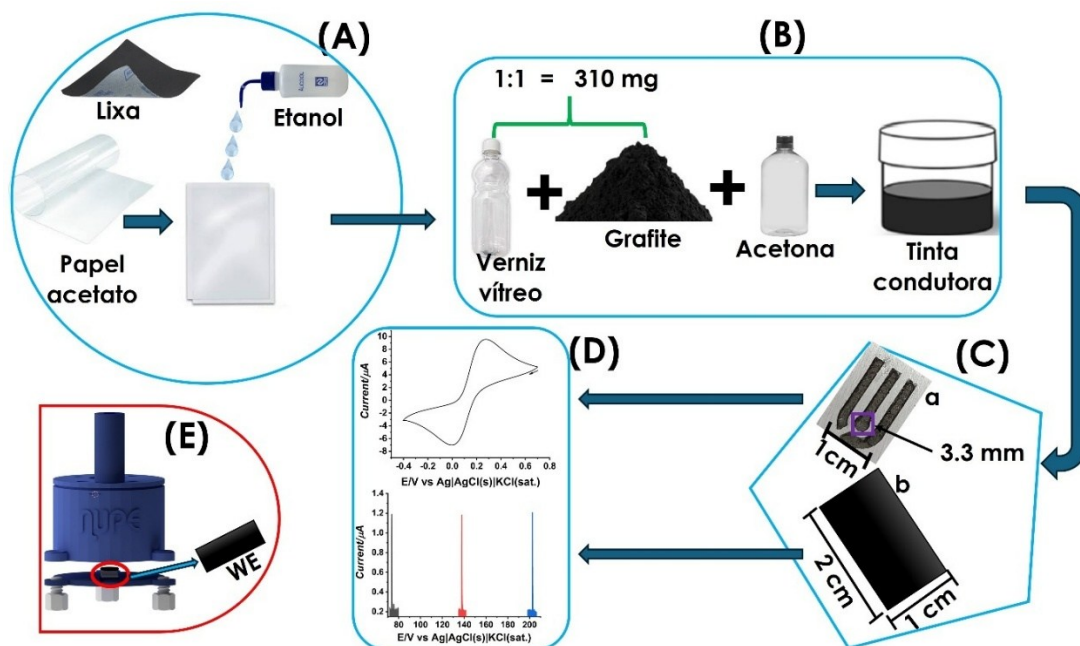
4.2.3 Preparo da tinta condutiva e construção dos eletrodos.

Os dispositivos eletroquímicos descartáveis foram produzidos seguindo o procedimento manual descrito em um artigo científico anterior (Pradela-Filho et al., 2020). Inicialmente, lixas convencionais (granulações 600 e 1200, em sequência) foram utilizadas para tornar a superfície do substrato (folhas de acetato) mais rugosa, permitindo uma melhor adesão da tinta condutiva. Em seguida, a superfície foi limpa com etanol antes da aplicação da tinta condutiva (Figura 15A). A tinta condutiva foi preparada conforme descrito por (Pradela-Filho et al., 2020). Resumidamente, o pó de grafite e o verniz vitral foram medidos na proporção 1:1, correspondendo a 310 mg de cada componente, e dissolvidos em 500 μL de acetona. A mistura

foi homogeneizada manualmente com o auxílio de uma espátula até a formação de uma suspensão uniforme (Figura 15B).

Dois tipos de dispositivos foram utilizados neste estudo. O primeiro foi construído com o uso de uma máscara adesiva projetada para obter uma plataforma única com três eletrodos: de trabalho, auxiliar e de pseudo-referência (Figura 15Ca). As máscaras de papel adesivo (Colacril, Office CC185) utilizadas na confecção do sistema de eletrodos foram produzidas por meio de uma impressora de corte (modelo Silhouette Cameo 3, Belo Horizonte, Minas Gerais). Após a produção, a máscara adesiva foi posicionada sobre o substrato (folhas de acetato), e a tinta condutiva foi aplicada manualmente sobre a área delimitada. Em seguida, a máscara foi imediatamente removida para a obtenção do dispositivo utilizado nas medições eletroquímicas de pequenos volumes (gotas), por meio de técnicas voltamétricas (Figura 15D). O segundo dispositivo foi construído com a aplicação da tinta condutiva sobre um substrato retangular, sem o uso de máscara (Figura 15Cb). A área do eletrodo de trabalho foi definida com o auxílio de um anel de borracha quando acoplado à célula BIA (Figura 15E), com detecção amperométrica (Figura 15D). Após a aplicação da tinta condutiva sobre o substrato, foi necessário realizar a secagem à temperatura ambiente por 48 horas.

Figura 15. Diagrama esquemático para produzir tinta condutora e dispositivos eletroquímicos descartáveis produzidos em laboratório. (A) Etapas de preparação das superfícies das folhas de acetato; (B) Etapas de preparação da tinta condutora pela mistura de verniz vítreo, grafite e acetona; (C) Substratos plásticos (folhas de acetato) cobertos com tinta condutora e respectivos dispositivos eletroquímicos (SPE-EI e SPE-ET); (D) Medições eletroquímicas representativas (CV e amperometria) realizadas com o dispositivo construído; (E) Célula BIA usada para posicionar o substrato retangular de acetato coberto com tinta condutora (eletrodo de trabalho).



4.2.4 Procedimentos analíticos.

A solução estoque de SMX foi preparada em etanol e diluída em tampão BR 0,12 mol·L⁻¹ ajustado para pH 2. Os experimentos de CV e DPV foram conduzidos na faixa de potencial de -0,4 a +1,5 V. Nos testes iniciais com o sistema BIA, foi utilizada a detecção amperométrica convencional com aplicação de potencial constante de +1,3 V. Após a identificação de problemas de contaminação na superfície do eletrodo, passou-se a empregar a detecção amperométrica com aplicação de pulsos de potencial sequenciais, incluindo, além do pulso de potencial de detecção (+1,3 V/20 s,) pulsos de potencial anódico e catódico para etapas de limpeza/ativação (+1,5 V/20 s e -1,5 V/20 s). Por fim, para melhorar a seletividade da técnica amperométrica, foi incluído um segundo pulso de potencial de detecção (+1,0 V/20 s, +1,3 V/20 s, +1,5 V/20 s e -1,5 V/20 s), e a corrente utilizada para a determinação de SMX foi obtida pela seguinte equação: $I_{SMX} = I_{+1,3\text{ V}} - I_{+1,0\text{ V}} \times FC$, onde FC é um fator de correção obtido a partir de vinte e quatro injeções de amostras de leite diluídas dez vezes no eletrólito de suporte ($FC = i_{+1,3\text{ V}} - i_{+1,0\text{ V}}$; n = 24).

As amostras de leite foram adquiridas em supermercados locais da cidade de Uberlândia (Minas Gerais — Brasil). Todas as amostras foram analisadas após uma etapa simples de preparo: diluição de dez vezes no eletrólito de suporte. Nos estudos de adição e recuperação, as amostras de leite foram fortificadas com SMX e diluídas no eletrólito de suporte, de modo a alcançar concentrações finais de 5,0; 10,0 e 20,0 µmol·L⁻¹. Três tipos de leite foram avaliados: desnatado, semidesnatado e integral.

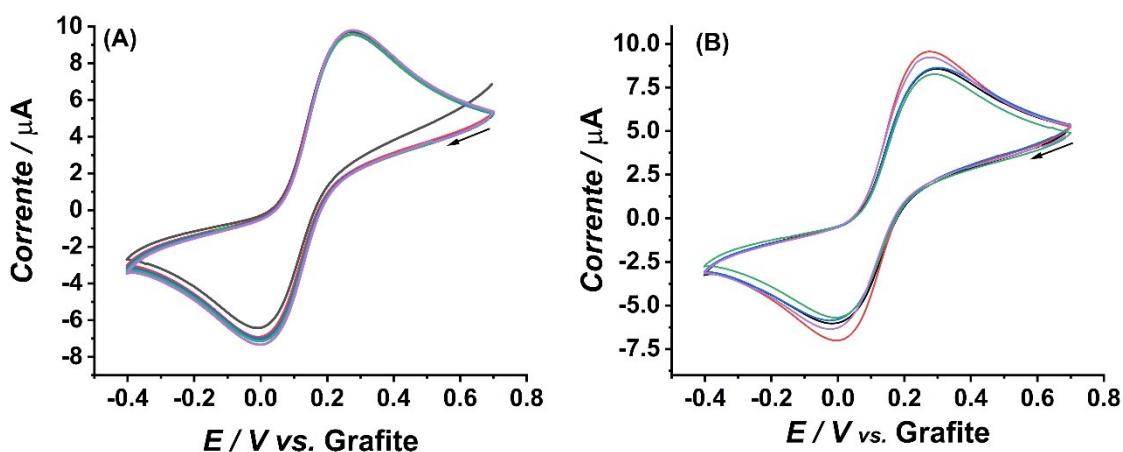
4.3 Resultados e discussão

4.3.1 Caracterização eletroquímica do dispositivo descartável produzido em laboratório e detecção eletroquímica de SMX.

Inicialmente, o desempenho do dispositivo descartável produzido em laboratório (Figura 15C), contendo três eletrodos (trabalho, contra e pseudo-referência – SPE-EI), foi avaliado por CV utilizando [Fe(CN)₆]³⁻ (1,0 mmol·L⁻¹ como sonda redox em KCl 1,0 mol·L⁻¹) (Figura 16). Os valores obtidos para a separação de picos ($\Delta E_p = 188 \pm 2\text{ mV}$) e para a razão entre as correntes de pico ($I_{pa}/I_{pc} = 1,240 \pm 0,004$) revelam um comportamento eletroquímico característico de sensores produzidos artesanalmente, quando o ferricianeto é utilizado como sonda redox. Destaca-se que o valor de ΔE_p observado é inferior aos valores frequentemente reportados na literatura (> 200 mV) para eletrodos construídos manualmente com materiais simples (Carvalho et al., 2021; Dossi et al., 2013; Li et al., 2015; Pradela-Filho et al., 2020).

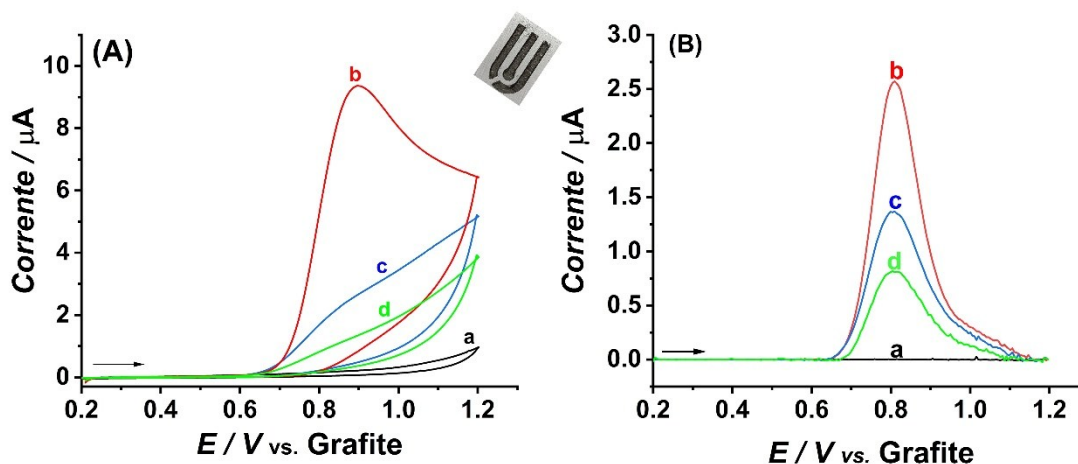
Esse resultado indica que o processo de fabricação foi eficaz, garantindo uma boa reversibilidade do sistema redox e uma transferência eletrônica satisfatória, o que é notável para um dispositivo de baixo custo e produzido em laboratório. Assim, o desempenho eletroquímico obtido confirma a qualidade e o potencial do sensor para aplicações analíticas confiáveis. A reprodutibilidade intereletrodos ($N = 5$) foi avaliada para a sonda ferricianeto utilizando cinco dispositivos distintos preparados em dias diferentes. Os de RSD obtidos para a razão entre as correntes de pico foram de 2,36% ($n = 5$) (Figura 16B), indicando excelente reprodutibilidade dos eletrodos produzidos.

Figura 16. (A) Cinco varreduras consecutivas de CV realizadas com o dispositivo descartável fabricado em laboratório contendo os três eletrodos (SPE-EI). (B) Respostas de CV (3^{a} varredura) registradas usando cinco SPE-ET. Diferentes. Parâmetros da CV: velocidade de varredura de 50 mV s^{-1} ; incremento de potencial: 5 mV ; sonda redox: $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ de $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$; eletrólito de suporte: $1,0 \text{ mol L}^{-1}$ KCl; área geométrica do eletrodo de trabalho: $\approx 0.085 \text{ cm}^2$.



Após a confirmação do desempenho satisfatório do sensor produzido em laboratório, seu desempenho foi testado para a detecção de SMX. Os estudos iniciais foram realizados por CV (Fig. 17A) e DPV (Fig. 17B), utilizando solução tampão BR $0,12 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($\text{pH} = 2$) como eletrólito de suporte.

Figura 17. (A) Varreduras sucessivas de CV (velocidade de varredura = 50 mV s^{-1} ; incremento de potencial: 5 mV) registradas antes (a) e após (b, c e d; $n = 3$) a adição de $500 \mu\text{mol L}^{-1}$ de SMX. (B) Varreduras de DPV com correção de linha de base ($a = 60 \text{ mV}$, tempo de modulação = 50 ms , incremento de potencial = 5 mV) registradas antes (a) e após (b, c e d; $n = 3$) a adição de $100 \mu\text{mol L}^{-1}$ de SMX. Sensor: SPE-EI; eletrólito de suporte: tampão BR $0,12 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 2).



Conforme pode ser observado, na primeira varredura, um pico de oxidação irreversível e bem definido é registrado para o SMX em torno de $+0,90 \text{ V}$ vs. pseudo-referência de grafite por CV (Figura 17Ab) e em torno de $+0,81 \text{ V}$ vs grafite por DPV (Figura 17Bb). No entanto, foi observada uma redução considerável no sinal de corrente detectado em ambas as técnicas nas varreduras subsequentes na mesma solução. A diminuição foi mais acentuada na CV (71% na segunda e 86% na terceira varredura) do que na DPV (47% na segunda e 68% na terceira varredura), provavelmente devido à maior concentração utilizada nos experimentos de CV. Esses resultados indicam que o fenômeno de contaminação ou passivação afeta fortemente a superfície do eletrodo de trabalho durante a oxidação eletroquímica do SMX. Os dados demonstram que a determinação precisa de SMX utilizando um único sensor de baixo custo produzido em laboratório e técnicas voltamétricas em estado estacionário é inviável, mesmo na presença de concentrações baixas (Fig. 17B). Esse comportamento é comum quando compostos de carbono de baixo custo são utilizados como sensores para detectar diferentes moléculas orgânicas.

Para contornar esta limitação, foram realizados estudos com o sensor produzido na configuração apenas eletrodo de trabalho (não integrado) acoplado a um sistema hidrodinâmico portátil impresso em 3D, conhecido como BIA-AD (Cardoso et al., 2018; Rocha et al., 2018). Este sistema analítico permite a implementação de estratégias que minimizam ou até evitam a contaminação da superfície dos eletrodos de trabalho sólidos, tais como: utilização de volumes

reduzidos de amostra (20–150 μL), tempo de contato mais curto entre a amostra e a superfície do eletrodo (5–30 s) do que experimentos estacionários, e possibilidade da aplicação de pulsos adicionais de potencial para evitar fenômenos de contaminação ou passivação da superfície do eletrodo de trabalho (Tormin et al., 2014). No sistema BIA-AD impresso em 3D selecionado, a área geométrica do eletrodo de trabalho é definida de forma reprodutível através de um anel de borracha. Por este motivo, a fabricação do sensor produzido em laboratório foi simplificada, uma vez que apenas substratos retangulares de acetato (Figura 15Cb), revestidos com tinta condutiva (mais fáceis de produzir), podem ser facilmente acoplados ao sistema BIA-AD impresso em 3D.

Como o sistema permite centenas de injeções (“análises”) sem necessidade de desmontagem ou procedimentos de limpeza, foram utilizados eletrodos convencionais, auxiliar (fio de platina) e de referência (Ag/AgCl). A utilização do anel de borracha para definição da área geométrica do eletrodo de trabalho foi inicialmente avaliada por CV, utilizando $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$ (1,0 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ em KCl 1 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) como sonda redox (Figura 18 e Tabela 5). Os valores de separação de picos ($\Delta E_p = 118 \pm 6 \text{ mV}$) e a razão entre as correntes de pico ($I_{pa}/I_{pc} = 0,920 \pm 0,006$) foram ligeiramente melhores aos obtidos com o dispositivo descartável SPE-EI (Figura 16). Essa diferença pode ser atribuída, em parte, à utilização de eletrodos convencionais (contra e referência), que tendem a apresentar maior estabilidade e desempenho eletroanalítico. Além disso, o procedimento experimental adotado durante a preparação da tinta, baseado na homogeneização manual, pode ter influenciado os resultados, uma vez que esse tipo de preparo não garante total reprodutibilidade entre os eletrodos produzidos. A utilização do anel de borracha também simplificou o procedimento de construção do sensor produzido em laboratório, uma vez que deixaram de ser necessárias máscaras adesivas com o formato dos eletrodos.

Um aspecto adicional observado refere-se ao deslocamento dos potenciais nos picos de oxidação da sonda ferricianeto, quando se utilizou a configuração compacta (SPE-ET) em comparação ao sistema SPE-ET convencional. Na configuração compacta, os potenciais apresentaram deslocamento para valores menos positivos, o que pode ser atribuído à instabilidade do eletrodo pseudo-referência empregado nesse arranjo. Diferentemente dos eletrodos de referência robustos (como Ag/AgCl) utilizados no sistema SPE-ET tradicional, os pseudo-referenciais são mais suscetíveis a variações decorrentes das condições experimentais, incluindo composição do eletrólito, pH, força iônica, temperatura e tempo de uso, fatores que comprometem a estabilidade e reprodutibilidade dos potenciais medidos.

Além disso, na configuração SPE-ET convencional foram registradas correntes de oxidação mais elevadas, resultado que pode ser explicado pela maior área eletroativa disponível nesses eletrodos. Uma área eletroativa ampliada favorece a transferência eletrônica entre o ferricianeto e a superfície do eletrodo, aumentando a densidade de corrente observada.

Figura 18. (A) Cinco varreduras consecutivas de voltametria cíclica obtidas com o SPE-ET (contra: fio de platina; referência: Ag/AgCl). Parâmetros da CV: velocidade de varredura de 50 mV s⁻¹; potencial de passo: 5 mV; sonda redox: 1,0 mmol L⁻¹ de [Fe(CN)₆]³⁻; eletrólito de suporte: 1,0 mol L⁻¹ de KCl; área do eletrodo de trabalho: ≈ 0,2 cm².

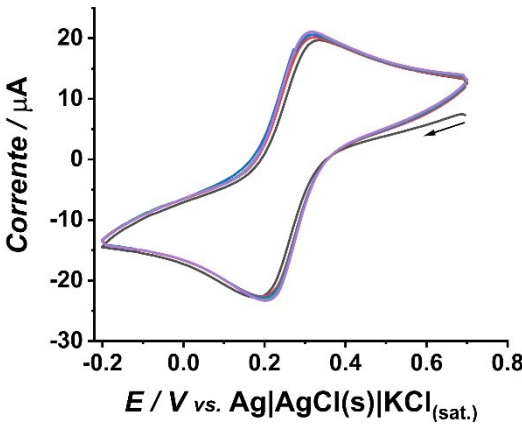


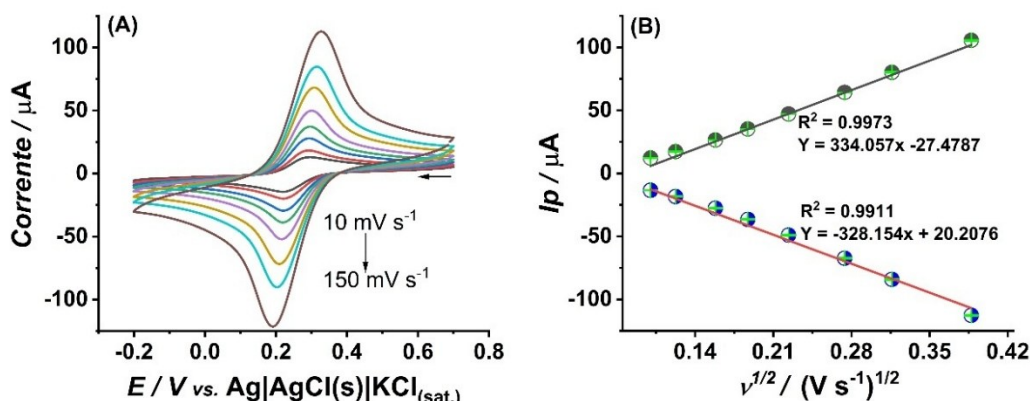
Tabela 5. Parâmetros eletroquímicos para caracterização do SPE-ET, obtidos com a sonda eletroquímica de 1,0 mmol L⁻¹ de [Fe(CN)₆]³⁻ em 1.0 mol L⁻¹ de KCl.

Scan	Epa/V	Epc/V	Ipa/µA	Ipc/µA	ΔEp = Epa - Epc/ mV	Ipa/ Ipc
1	0,322	0,197	17,6	-18,9	126	0,930
2	0,317	0,197	17,8	-19,4	121	0,920
3	0,317	0,202	17,9	-19,7	116	0,910
4	0,317	0,201	18,5	-20,1	116	0,920
5	0,317	0,207	18,7	-20,4	111	0,920
					118 ± 6*	0,920 ± 0,006*

*Média ± DP

Além disso, a alteração no procedimento de construção do sensor produzido em laboratório (utilizando o anel de borracha) foi também avaliada por CV em diferentes velocidades de varredura (10 a 150 mV · s⁻¹), utilizando [Fe(CN)₆]³⁻ como sonda redox (Figura 19A). Conforme se observa na Figura 19B, as correntes de pico catódicas e anódicas são linearmente proporcionais ($R^2 > 0,99$) à raiz quadrada da velocidade de varredura ($v^{1/2}$), o que indica que os processos eletroquímicos são limitados pela difusão, conforme previsto pela equação de Randles-Sevcik (De Freitas et al., 2023; Kingsley; Kalambate; Srivastava, 2016).

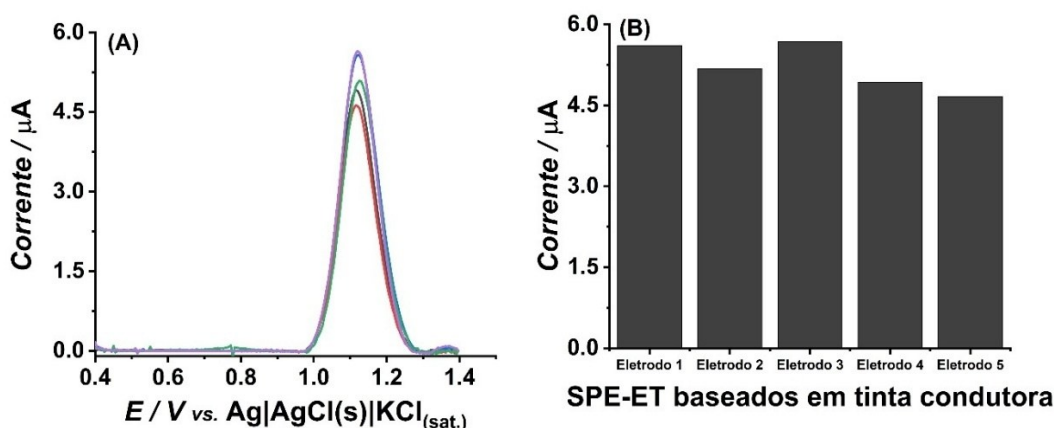
Figura 19. (A) CVs obtidos a diferentes velocidades de varredura (10 a 150 mV s^{-1}) usando 1,0 mmol L^{-1} de $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$ como sonda redox e 1,0 mol L^{-1} de KCl como eletrólito de suporte. (B) Respectivos gráficos das correntes de pico catódicas ($R^2 = 0,9911$) e das correntes de pico anódicas ($R^2 = 0,9973$) versus a raiz quadrada da velocidade de varredura. Eletrodo de trabalho: SPE-ET.



4.3.2 Influência do pH no comportamento eletroquímico do SMX.

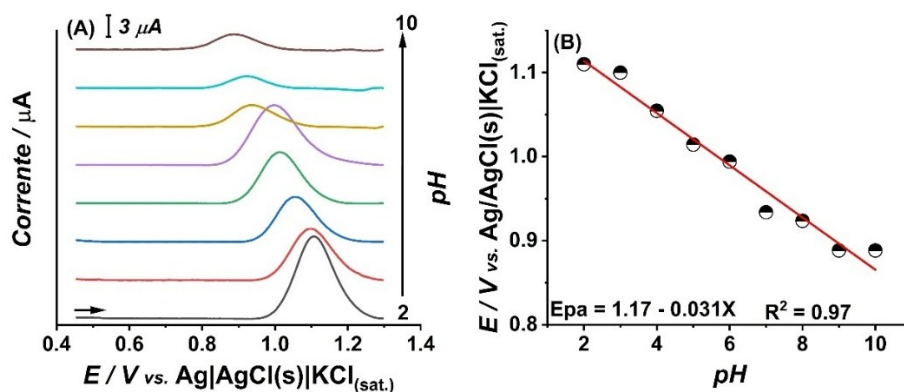
O efeito do pH (2–10) nas respostas eletroquímicas do SMX ($100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) foi avaliado utilizando a técnica de DPV e soluções tampão BR $0,12 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (Figura 21A). Devido ao fenômeno de passivação/contaminação durante a oxidação do SMX na superfície dos dispositivos descartáveis produzidos em laboratório, cada valor de pH foi avaliado utilizando um dispositivo diferente. Tal abordagem foi possível graças a bons resultados obtidos no estudo de reprodutibilidade entre eletrodos ($N = 5$) para a detecção de SMX (Figura 20A e 20B; RSD = 8,3%; $n = 5$).

Figura 20. (A) Respostas de DPV (1ª varredura) com correção de linha de base registradas para $100 \mu\text{mol L}^{-1}$ de SMX usando cinco SPE-ET. diferentes; (B) Correntes de pico obtidas para cinco SPE-ET. diferentes (RSD = 8,3%; $n = 5$). Parâmetros de DPV: amplitude (a) = 60 mV, tempo de modulação (t_m) = 50 ms e incremento de potencial (ΔE_s) = 5 mV. Eletrólito de suporte: tampão BR $0,12 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 2).

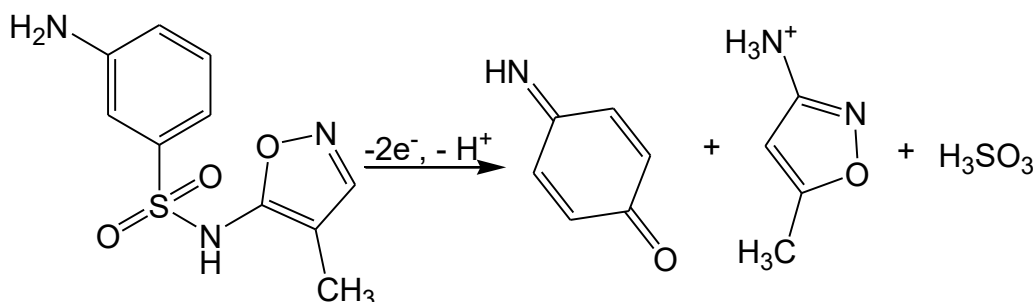


Como se observa nas varreduras de DPV da Figura 21A, o SMX apresenta um único pico de oxidação em todos os valores de pH, com um deslocamento do potencial (inclinação = 0,031, Figura 21B) para potenciais menos positivos à medida que o pH do eletrólito de suporte (soluções tampão BR) aumenta, indicando que prótons estão envolvidos no processo de oxidação do SMX (Arvand; Ansari; Heydari, 2011; Cesarino; Cesarino; Lanza, 2013). O processo de oxidação dependente do pH do SMX é consistente com o comportamento descrito na literatura para a oxidação de fármacos do tipo sulfonamida (Souza et al., 2008). A inclinação da reta obtida para o SMX (0,031 V) está próxima do valor teórico esperado para uma reação eletroquímica envolvendo dois elétrons. (0,0296 V·pH⁻¹ a 25 °C) (Cesarino; Cesarino; Lanza, 2013). A oxidação eletroquímica do SMX provavelmente envolve um único próton, correspondendo a 59,2 mV por unidade de pH (h/n), onde h e n representam, respectivamente, o número de prótons e elétrons envolvidos no processo. Esta observação está alinhada com o mecanismo proposto que envolve a transferência de dois elétrons e um próton, em conformidade com os resultados obtidos por Cesarino et al. (Cesarino; Cesarino; Lanza, 2013). e Arvand et al. (Arvand; Ansari; Heydari, 2011). Como ilustrado no Esquema 2, a oxidação do grupo amino (–NH₂) resulta na formação de iminobenzoquinona como produto principal, conclusão que é ainda corroborada por um estudo recente (Henrique et al., 2021). Como também se pode observar na Figura 21A, a maior corrente anódica e o melhor perfil de pico são obtidos a pH 2 (solução tampão BR), que foi escolhido como eletrólito de suporte para os estudos subsequentes.

Figura 21. (A) Varreduras de DPV com correção de linha de base obtidas no SPE-ET, usando SMX 100,0 μmol L⁻¹, em soluções BR 0,12 mol L⁻¹ a diferentes valores de pH; (B) Gráfico das correntes de pico anódica versus pH ($R^2 = 0,97$; inclinação 0,031 V). Parâmetros de DPV: amplitude (a) = 60 mV, tempo de modulação (tm) = 50 ms e incremento de potencial (ΔEs) = 5 mV.



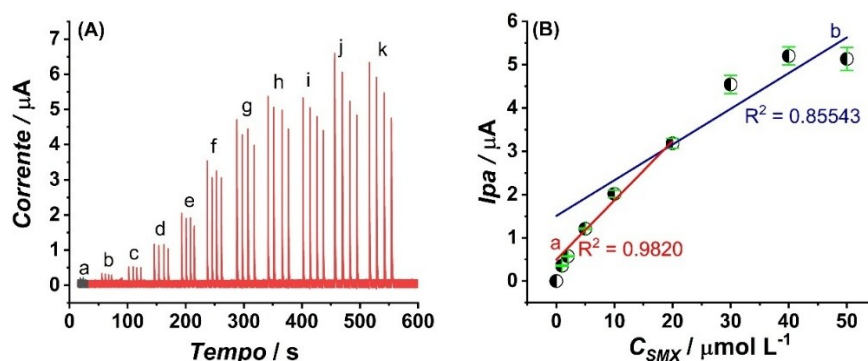
Esquema 2. Proposta do processo de oxidação de SMX (Arvand; Ansari; Heydari, 2011; Cesarino; Cesarino; Lanza, 2013; Henrique et al., 2021).



4.3.3 Determinação de SMX pelo sistema BIA-AD.

Para minimizar os problemas de contaminação na superfície do eletrodo de trabalho durante a oxidação do SMX, o SPE-ET foi acoplado a um sistema hidrodinâmico (BIA-AD) (Rocha et al., 2018). A Figura 22A apresenta o amperograma obtido pelo sistema BIA-AD a +1,3 V vs Ag|AgCl(s)|KCl(sat.) para injeções sequenciais ($n = 4$) de soluções de SMX com concentrações entre 1,0 e 50,0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$. A Figura 22B mostra os respectivos gráficos de calibração.

Figura 22. (A) Respostas amperométricas ($n = 4$) detectadas a +1,3 V para a injeção das seguintes soluções: (a) solução do eletrólito de suporte (branco) e concentrações crescentes de SMX (b a k: 1,0 a 100,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$). (B) Respectivos gráficos de calibração (linha vermelha, $R^2 = 0,9820$; linha azul, $R^2 = 0,8554$). Eletrodo de trabalho: SPE-ET; eletrólito de suporte: tampão BR 0,12 mol L^{-1} (pH 2); volume injetado: 50 μL ; velocidade de injeção: 180 $\mu\text{L s}^{-1}$; velocidade de agitação dentro da célula BIA: 970 rpm.

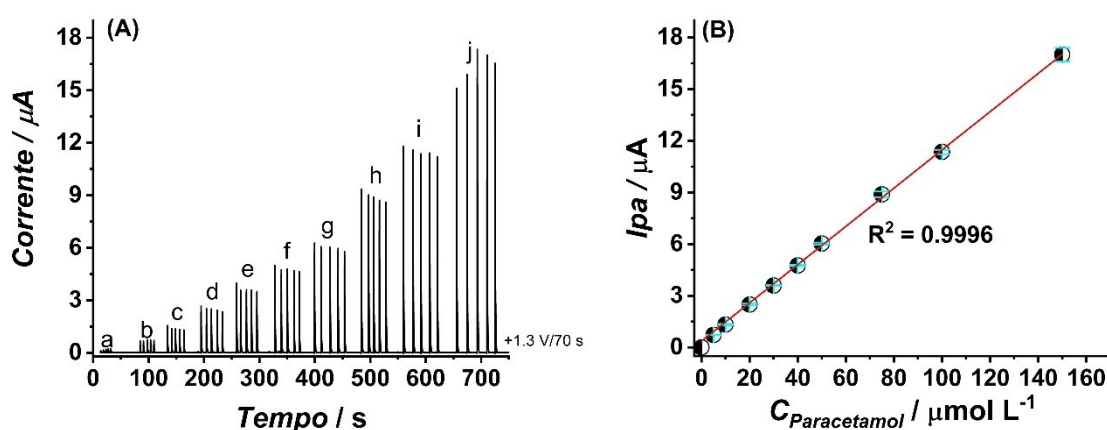


Como se pode observar na Figura 22A, apesar da injeção de volumes reduzidos (50 μL) e do tempo mínimo de contato entre as soluções e a superfície do eletrodo de trabalho (≈ 4 s), foram obtidos resultados típicos de eletrodos com contaminação superficial gradual. Tal comportamento se manifesta pela variação do sinal entre as triplicatas e pela consequente falta

de repetibilidade, indicando uma provável diminuição da área eletroativa disponível. Foi observado um coeficiente de correlação insatisfatório ao longo de toda a faixa de concentrações avaliada (1,0 a 50,0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, $R^2 = 0,8554$; Figura 22Bb), incluindo nas concentrações mais baixas (1,0 a 20,0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, $R^2 = 0,9820$; Figura 22Ba), onde os problemas de contaminação tendem a ser menos significativos. O funcionamento do sistema BIA-AD foi igualmente avaliado utilizando uma molécula bem conhecida — o paracetamol — que apresenta apenas problemas sutis de “fouling”. Foram obtidos resultados excelentes (5,0 – 150,0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; $R^2 = 0,9996$; Figura 23), demonstrando que o SPE-ET acoplado ao sistema BIA está plenamente funcional. Estes dados confirmam que o problema observado na detecção do SMX está associado à contaminação gradual da superfície do eletrodo durante o processo de oxidação da SMX, e não a falhas no desempenho do sistema ou do sensor em si.

Esses resultados correspondem à fase inicial de testes (abordagem exploratória), conduzida sem a otimização dos parâmetros da técnica, com o intuito de avaliar o funcionamento geral e a resposta eletroquímica do sistema. Entretanto, no caso do SMX observou-se uma redução gradual da intensidade de corrente, ausência de repetibilidade do sistema, possivelmente associadas à passivação da superfície do eletrodo. Diante disso, foram adotadas estratégias de melhoria do desempenho, incluindo a aplicação de potenciais de limpeza entre as injeções, com o objetivo de regenerar a superfície ativa e restabelecer a estabilidade e a reprodutibilidade do sinal amperométrico antes da otimização experimental.

Figura 23. (A) Respostas amperométricas ($n = 5$) detectadas a +1,3 V vs Ag|AgCl(s)|KCl(sat.) para a injeção de soluções contendo: (a) solução de eletrólito de suporte e concentrações crescentes de paracetamol (b a k: 5,0 a 150,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$); (B) Gráfico de calibração respectivo ($R^2 = 0,9996$). Eletrodo de trabalho: SPE-ET. Eletrólito de suporte: tampão BR 0,12 mol L^{-1} (pH 2); volume injetado: 50 μL ; velocidade de injeção: 180 $\mu\text{L s}^{-1}$; velocidade de agitação dentro da célula BIA: 970 rpm.



4.3.4 Utilização de pulsos de potencial como estratégia adicional para limpeza eletroquímica.

Sistemas de fluxo ou hidrodinâmicos com detecção amperométrica permitem também a aplicação de pulsos adicionais de potencial (“amperometria pulsada”) com o intuito de evitar a contaminação eletroquímica (passivação por adsorção de produtos ou intermediários) e/ou promover a reativação contínua da superfície do SPE-ET. Inicialmente, foram avaliados apenas pulsos de potencial catódicos (entre $-1,2$ e $-1,5$ V), aplicados 20 segundos após o potencial de detecção ($+1,3$ V), não tendo sido observada qualquer melhoria. Em seguida, foi avaliado o efeito da aplicação sequencial de pulsos de potencial anódicos (entre $+1,2$ e $+1,6$ V) e catódicos (entre $-1,2$ e $-1,6$ V), com duração de 20 segundos cada. Na condição avaliada e aplicada repetidamente em função do tempo ($+1,3$ V / 20 s; $+1,5$ V / 20 s; $-1,5$ V / 20 s)ⁿ, verificou-se uma melhoria considerável na resposta amperométrica. A Tabela 6 apresenta os resultados obtidos durante a avaliação de diferentes pulsos de potencial sobre os parâmetros (R^2 , inclinações de retas e valores de RSD) obtidos a partir de curvas de calibração realizadas com concentrações crescentes de SMX ($1,0$ – $75,0$ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$).

Tabela 6. Estudo de otimização de pulsos de potencial para limpeza ou reativação da superfície do SPE-ET. Dados obtidos a partir dos gráficos de calibração obtidos a partir de injeções ($n = 4$) de concentrações crescentes de SMX ($1,0$ – $75,0$ $\mu\text{mol L}^{-1}$).

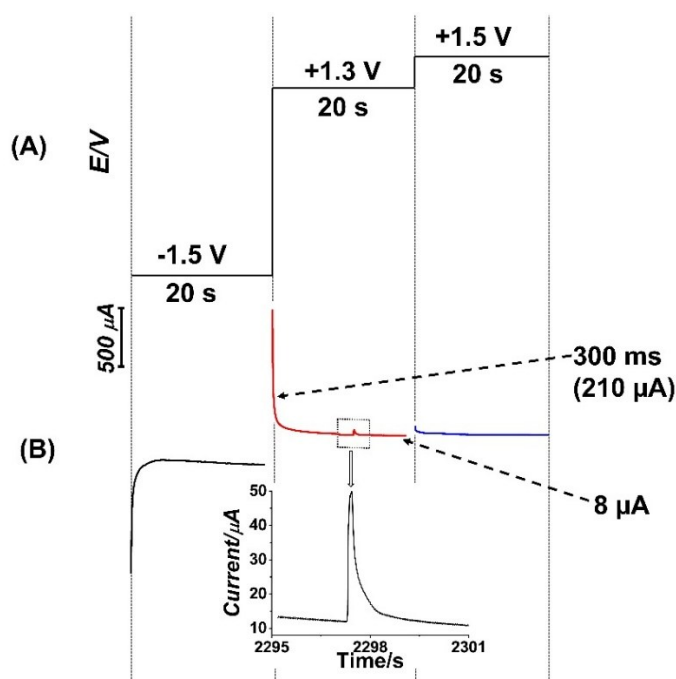
Pulsos de potencial aplicado*	R^2	Inclinação	MDPR (%)**
$+1,2\text{V}/-1,2\text{V}$	0,9519	0,1150	12,2
$+1,3\text{V}/-1,3\text{V}$	0,9505	0,2364	8,9
$+1,4\text{V}/-1,4\text{V}$	0,9984	0,3130	5,0
$+1,5\text{V}/-1,5\text{V}$	0,9946	0,3833	5,3
$+1,6\text{V}/-1,6\text{V}$	0,9954	0,3271	5,7

*Tempo de cada pulso de potencial: 20 s; **MDPR: Média dos desvios padrão relativos.

Os melhores resultados ($R^2 = 0,995$; inclinação = $0,3833$; RSD = $5,3\%$) foram obtidos quando se utilizou a seguinte sequência de pulsos de potencial: $+1,3$ V/20 s (detecção de SMX), $+1,5$ V/20 s e $-1,5$ V/20 s. Nesta condição, é possível realizar uma injeção a cada 60 segundos (frequência analítica = 60 injeções por hora). As figuras 24A e 24B apresentam, respectivamente, o esquema da forma de onda de três etapas de potencial aplicada continuamente à SPE-ET na célula BIA, e as correntes de fundo (capacitiva + faradaica) detectadas em cada pulso de potencial. Como se pode observar, quando o pulso de potencial é alterado de $-1,5$ V para $+1,3$ V (em cada novo ciclo), é inicialmente detectada uma corrente

capacitiva elevada (210 μA aos 300 ms), que decai rapidamente para uma corrente de fundo baixa e constante ($\approx 8 \mu\text{A}$). Na abordagem proposta, as soluções de SMX (padrão ou amostra) foram injetadas no sistema BIA apenas quando a corrente de fundo se encontrava baixa e estável (Figura 24B). Caso fosse utilizada a técnica convencional de amperometria pulsada (Islam et al., 2019), em que a detecção do analito ocorre imediatamente após a aplicação do pulso de potencial ($\leq 300 \text{ ms}$), a corrente faradaica, de baixa intensidade, seria detectada simultânea à presença de correntes capacitivas elevadas, o que dificultaria o acesso a corrente faradaica de interesse. Assim, a decisão de excluir a amperometria pulsada convencional nesta abordagem encontra-se justificada.

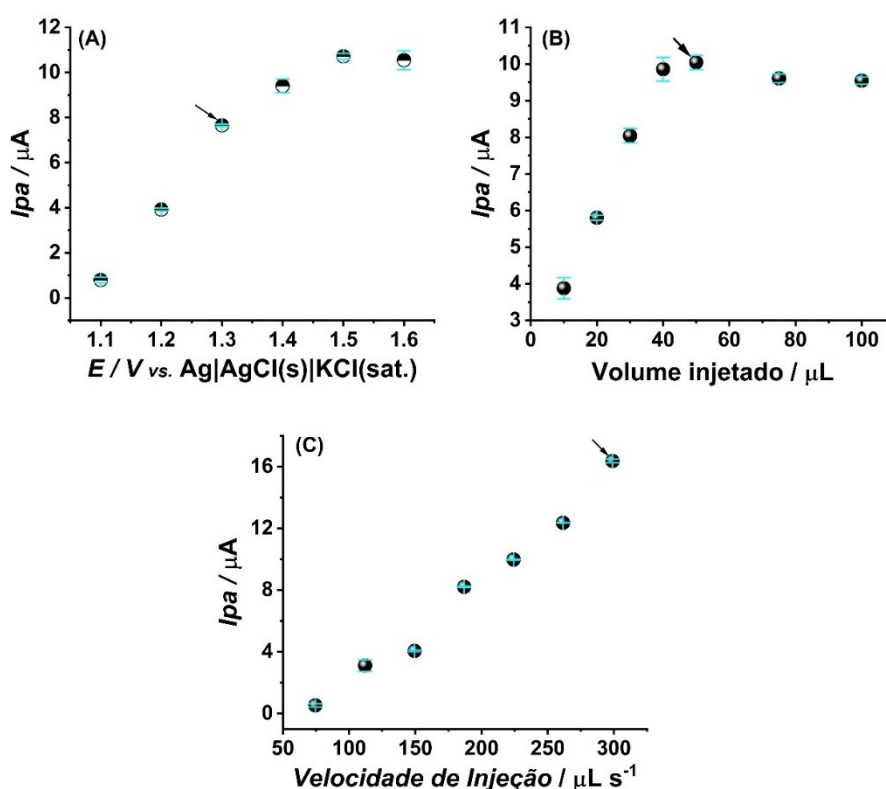
Figura 24. (A) Esquema da sequência de pulsos de potenciais aplicados ao eletrodo de trabalho na célula BIA para determinação de SMX; (B) Correntes (capacitiva + faradaica) detectadas em cada pulso de potencial para a determinação de SMX.



A estabilidade e capacidade de detecção dos sistemas BIA com detecção amperométrica são influenciadas por parâmetros como o potencial aplicado, o volume de injeção e a velocidade de injeção. O melhor desempenho analítico foi obtido com o potencial de +1,3 V, condição que proporcionou um ganho significativo de corrente para o analito e, provavelmente, reduziu a contribuição de espécies interferentes oxidáveis em potenciais mais elevados (Figura 25A). Resultados igualmente satisfatórios foram observados para o volume de injeção de 50 μL .

(Figura 25B) e para a velocidade de injeção de $290 \mu\text{L} \cdot \text{s}^{-1}$ (Figura 25C). Estas condições foram utilizadas nos ensaios subsequentes.

Figura 25. Otimização dos parâmetros do sistema BIA-AD. (A) Potencial aplicado para a detecção de SMX; (B) Volume injetado; (C) Velocidade de injeção. Concentração de SMX: $30,0 \mu\text{mol L}^{-1}$; eletrólito suporte: $0,12 \text{ mol L}^{-1}$ de tampão BR (pH 2); volume injetado: $50 \mu\text{L}$ (A e C); velocidade de injeção: $180 \mu\text{L s}^{-1}$ (A e B); pulsos de potencial aplicados: $+1,3 \text{ V} / 20 \text{ s}$, $+1,5 \text{ V} / 20 \text{ s}$ e $-1,5 \text{ V} / 20 \text{ s}$ (B e C); velocidade de agitação dentro da célula BIA: 970 rpm .



Após a otimização dos parâmetros do sistema BIA-AD, o desempenho do método proposto foi avaliado através de injeções em triplicata de soluções com concentrações crescentes de SMX ($1,0$ a $50,0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$). A Figura 26A apresenta as respostas amperométricas (picos transientes) registadas a $+1,3 \text{ V}/20 \text{ s}$. Pulsos de potencial anódico ($+1,5 \text{ V}/20 \text{ s}$) e catódico ($-1,5 \text{ V}/20 \text{ s}$) foram também aplicados continuamente, embora as correntes detectadas nesses pulsos não tenham sido incluídas na figura. Ou seja, a seguinte sequência de pulsos de potencial foi constantemente aplicada ao eletrodo de trabalho: ($+1,3 \text{ V}/20 \text{ s}$; $+1,5 \text{ V}/20 \text{ s}$; $-1,5 \text{ V}/20 \text{ s}$)ⁿ. A Figura 26B mostra o gráfico de calibração obtido com os dados da Figura 26A enquanto a Tabela 7 resume as características analíticas derivadas desses resultados e as compara com aquelas da Figura 22. Como se pode observar, após a aplicação dos pulsos de potencial para limpeza/reativação da superfície da SPE-ET, foi obtido um coeficiente de

determinação significativamente superior ($R^2 = 0,9987$) para a mesma gama linear (1,0–50,0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) avaliada na Figura 22.

Com base no gráfico de calibração (Fig. 26B; 1,0–50,0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), os limites de detecção (LOD) e de quantificação (LOQ) foram determinados como sendo 1,21 e 3,63 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, respectivamente. O valor de LOD foi estimado segundo as diretrizes da União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC), onde $\text{LOD} = 3\sigma/s$ (σ representa o desvio padrão da ordenada na origem e s o declive da curva de calibração) (Mocaka-’ et al., 1997).

Figura 26. (A) Respostas amperométricas ($n = 3$) detectadas a +1,3 V para injeção das seguintes soluções: (a) solução de eletrólito de suporte (branco) e concentrações crescentes de SMX (b a i: 1,0 a 50,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$). O formato de onda amperométrica pulsada foi continuamente aplicado ao SPE-ET: (+1,3 V / 20 s, +1,5 V / 20 s e -1,5 V / 20 s). **(B)** Gráfico de calibração ($R^2 = 0,9972$). Eletrólito de suporte: 0,12 mol L^{-1} de solução tampão BR (pH 2); volume injetado: 50 μL ; velocidade de injeção: 290 $\mu\text{L s}^{-1}$; velocidade de agitação: 970 rpm.

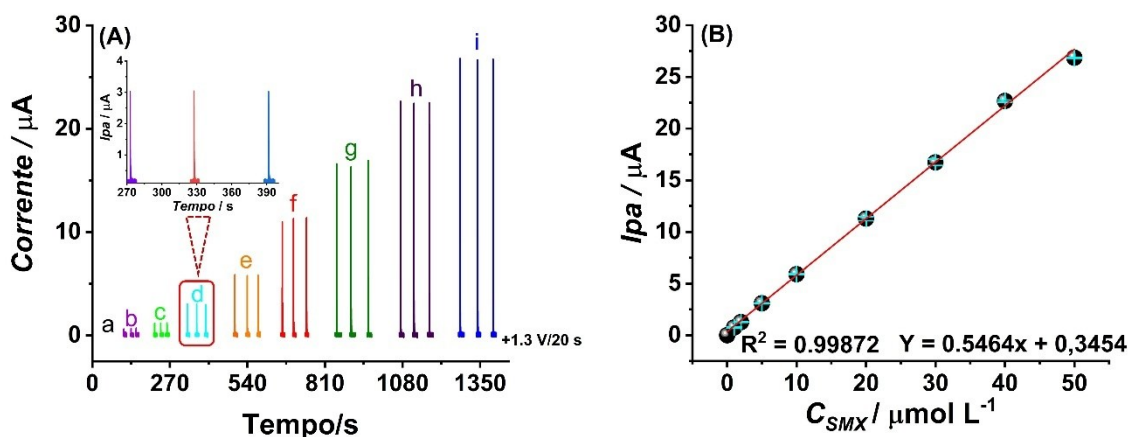


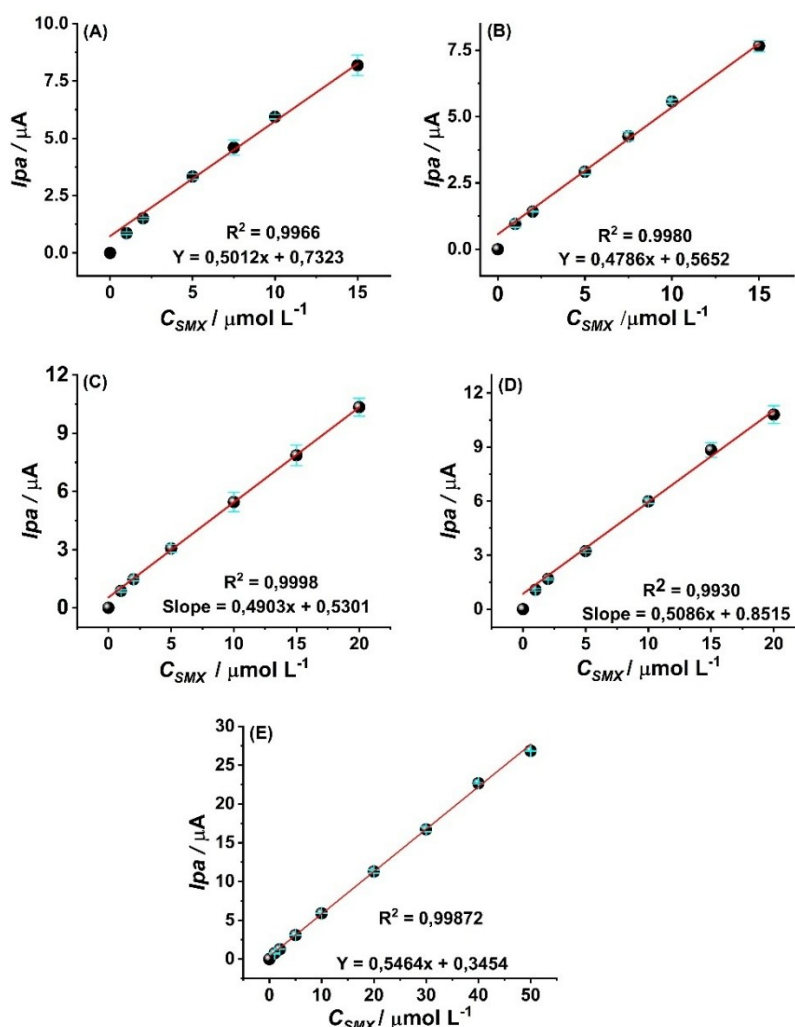
Tabela 7. Parâmetros analíticos do sistema BIA-AD para a determinação de SMX.

Parâmetros analíticos	Valores	Valores
	aplicando pulsos de limpeza	Sem pulsos de limpeza
R^2	0,99872	0,8554
Sensibilidade ($\mu\text{A L } \mu\text{mol L}^{-1}$)	$0,5464 \pm 0,007998$	$0,0825 \pm 0,01384$
Intercepto (μA)	$0,3454 \pm 0,2214$	$1,5046 \pm 0,5065$
Faixa linear ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	1,0 – 50,0	1,0 – 50,0
LOD ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	1,21	18,41
LOQ ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	3,63	55,25
Estabilidade (%)	5,1	---

A estabilidade do método para a determinação de SMX foi avaliada através da construção de cinco curvas de calibração sucessivas em diferentes intervalos de concentração

(Figura 27 – A até E). Embora os valores de intercepto no eixo Y não tenham apresentado boa reprodutibilidade (média $\pm$ sd), foram obtidos bons coeficientes de determinação ($R^2 > 0,99$) e valores de inclinação consistentes ($RSD = 5,1\%$; $n = 5$) nos respectivos gráficos de calibração. Estes resultados demonstram claramente que o sensor SPE-ET proposto apresentou boa estabilidade após ser acoplado ao sistema hidrodinâmico BIA-AD, com a implementação de uma forma de onda amperométrica pulsada, voltada a limpeza/reativação constante da superfície do eletrodo. A aplicação dos potenciais de limpeza e reativação da superfície do eletrodo foi fundamental para a obtenção destes resultados, embora tenha resultado em uma redução da frequência analítica.

Figura 27. Curvas de calibração sucessivas obtidas para diferentes faixas de concentração de SMX obtidas com o mesmo SPE-ET acoplado ao sistema BIA-AD. Eletrólito de suporte: tampão BR $0,12 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 2); volume injetado: $50 \text{ }\mu\text{L}$, velocidade de injeção: $290 \text{ }\mu\text{L s}^{-1}$, velocidade de agitação: 970 rpm .

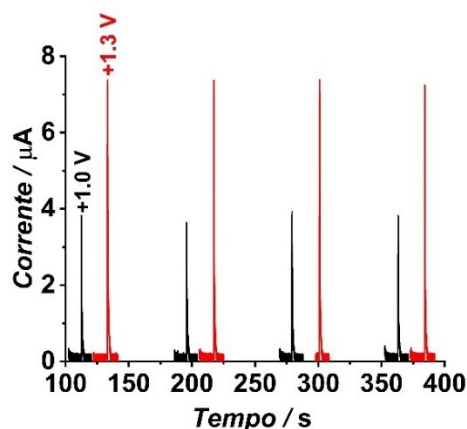


4.3.5 Determinação de SMX em amostras de leite por BIA-AD

O desempenho do método proposto foi avaliado através da determinação de SMX em amostras de leite, após um procedimento simples de preparo da amostra (diluição 1:10 no eletrólito de suporte). Estudos de recuperação foram realizados com três tipos diferentes de leite (integral, semidesnatado e desnatado), fortificados com três concentrações distintas de SMX (5,0; 10,0 e 20,0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), cujos resultados obtidos se encontram na Tabela 8. Foram observados valores de recuperação insatisfatórios ($334 \pm 114\%$), o que era esperado, dado que as amostras de leite apresentam uma composição complexa e a amperometria convencional (detecção a um único pulso de potencial) é uma técnica com baixa seletividade. As amostras de leite apresentam uma matriz complexa, contendo substâncias que podem interferir nos processos eletroquímicos nesse meio (De Faria et al., 2021). Alguns compostos presentes no leite, como o ácido ascórbico, que é eletroativo a potenciais mais negativos (De Faria et al., 2020), também são detectados nas condições aplicadas, contribuindo para interferências no sinal analítico.

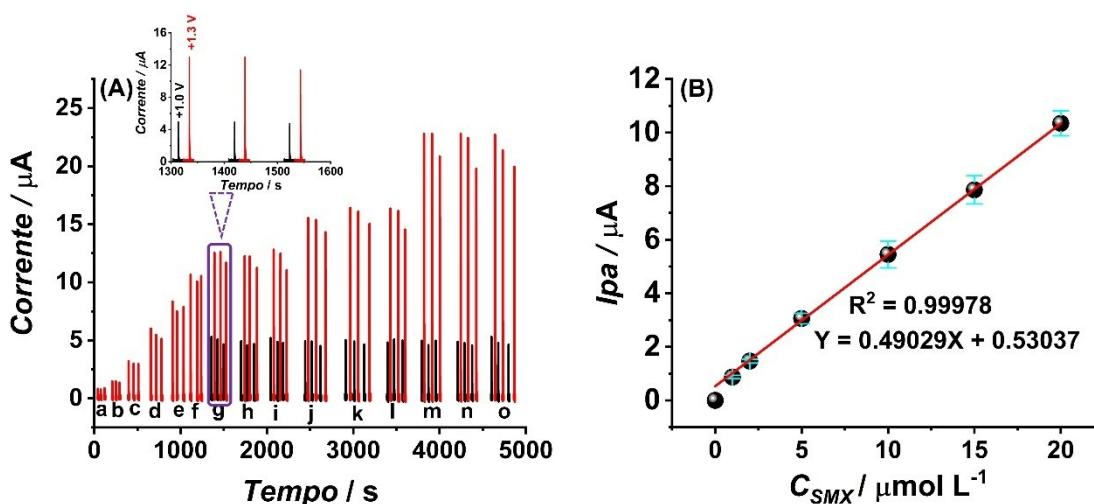
Em seguida, foi avaliada uma estratégia já descrita na literatura (Haššo; Matúšková; Švorc, 2023; Ramos et al., 2022; Silva et al., 2023) para melhorar a seletividade da detecção amperométrica. Nesta abordagem, foi incluído um pulso adicional de potencial (+1,0 V/20 s), onde o SMX não é eletroativo, na forma de onda amperométrica pulsada aplicada continuamente ao SPE-ET: (+1,0 V/20 s, +1,3 V/20 s, +1,5 V/20 s e -1,5 V/20 s)ⁿ. Nesta condição, é possível realizar uma injeção a cada 80 segundos (frequência analítica = 45 injeções por hora). O objetivo da aplicação de um pulso de detecção em potencial mais baixo é eliminar a interferência de espécies eletroativas presentes nas amostras de leite com potenciais de oxidação até +1,0 V. Se for utilizada a diferença entre as correntes detectadas nos dois pulsos de potencial [$I_{\text{SMX}} = I_{+1,3\text{ V}} - (I_{+1,0\text{ V}})$], a influência das espécies interferentes com potencial de oxidação até +1,0 V poderá ser minimizada ou até mesmo eliminada. A Figura 28 apresenta um exemplo representativo do sinal eletroanalítico obtido para uma amostra de leite não fortificado, injetada no sistema BIA-AD sob dois potenciais distintos de detecção: +1,0 V (linha preta) e +1,3 V (linha vermelha). Observa-se que, embora ambos os potenciais gerem respostas amperométricas estáveis ao longo do tempo, o traçado correspondente a +1,3 V exibe picos de corrente significativamente mais intensos, indicando maior atividade eletroquímica nesse potencial. Essa diferença de intensidade sugere que, mesmo na ausência de fortificação com analitos-alvo, o leite contém espécies eletroativas endógenas, que respondem de forma mais pronunciada em potenciais elevados.

Figura 28. Sinal representativo do leite não fortificado obtido por BIA-AD nos dois potenciais de detecção sob avaliação (+1.3 V e +1.8 V).



A Figura 29A apresenta as respostas amperométricas registradas em ambos os pulsos de potencial (+1,0 V/20 s e +1,3 V/20 s) para injeções de concentrações crescentes de SMX (a até f: 1,0 – 20,0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) e três amostras de leite fortificadas com 5,0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (g, h e i), 10,0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (j, k e l) e 20,0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (m, n e o) de SMX. A Figura 29B mostra o respectivo gráfico de calibração ($R^2 = 0,9998$) obtido a partir dos dados das soluções padrão (a até f: 1,0 – 20,0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$). Nesta faixa linear, foi calculado um LOD inferior: 0,31 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$.

Figura 29. (A) Respostas amperométricas ($n = 3$) detectadas em +1,0 V (linha preta) e +1,3 V (linha vermelha) para a injeção das seguintes soluções: concentração crescente de SMX (a até f: 1,0 a 20,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$) e três soluções de amostras de leite fortificadas com 5,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (g, h e i), 10,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (j, k e l) e 20,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (m, n e o) de SMX. Sequência de pulsos de potenciais continuamente aplicada ao SPE: (+1,0 V / 20 s; +1,3 V / 20 s, +1,5 V / 20 s e -1,5 V / 20 s)ⁿ. **(B)** Curva de calibração respectiva ($R^2 = 0,9972$). Eletrólito de suporte: tampão BR 0,12 mol L⁻¹ (pH 2); volume injetado: 50 μL , velocidade de injeção: 290 $\mu\text{L s}^{-1}$, velocidade de agitação: 970 rpm.



Como se pode observar, não foi detectada corrente em +1,0 V/20 s durante a injeção das soluções padrão (Figura 29A; a até f). No entanto, todas as amostras de leite geraram picos de corrente com intensidade semelhante a +1,0 V/20 s, indicando a presença de sinal proveniente de espécies interferentes. Quando os valores de recuperação foram calculados com base na diferença de corrente entre os dois pulsos de potencial ($I_{SMX} = I_{+1,3\text{ V}} - I_{+1,0\text{ V}}$), observou-se uma melhoria ($210 \pm 45\%$ - Tabela 8). Contudo, esses valores ainda são considerados inaceitáveis para análise de amostras alimentares. Este resultado deve-se, provavelmente, ao fato de a corrente detectada para as espécies interferentes nas soluções de amostras de leite ser superior em +1,3 V/20 s do que em +1,0 V/20 s.

Para contornar esse problema, foram preparadas soluções a partir de seis amostras diferentes de leite (diluídas 1:10 no eletrólito de suporte), que foram injetadas repetidamente ($n = 24$) com o objetivo de obter um valor médio representativo da diferença entre as correntes detectadas em +1,0 V e +1,3 V, considerando amostras de leite sem presença de SMX. Esta diferença média foi utilizada como fator de correção ($FC = i_{+1,3\text{ V}} / i_{+1,0\text{ V}}$) nos estudos de recuperação realizados com amostras de leite, com o sinal corrigido calculado como: $ISMX = I_{+1,3\text{ V}} - (I_{+1,0\text{ V}} \times FC)$. O valor de FC obtido foi de $1,99 \pm 0,20$ ($n = 24$). A Tabela 8 apresenta uma melhoria significativa nos valores de recuperação ($109 \pm 8\%$) para as amostras de leite fortificadas com 10 e 20 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ de SMX quando o valor de CF foi aplicado. Para as amostras fortificadas com 5 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ de SMX, foi obtido um valor médio de recuperação de $68 \pm 7\%$. Embora esse resultado esteja abaixo dos limites geralmente recomendados para validação analítica, pode ser considerado aceitável diante da elevada complexidade da matriz leite, da baixa concentração do analito adicionada (5 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) e, sobretudo, da simplicidade do procedimento de preparo da amostra, restrito à diluição direta no eletrólito de suporte, sem etapas de extração ou purificação. Esse desempenho, ainda que modesto, evidencia o potencial do método para aplicações rápidas e de baixo custo, especialmente em triagens preliminares ou análises exploratórias, onde a praticidade operacional pode prevalecer a exigência de alta exatidão. Para análises que demandem maior rigor quantitativo, recomenda-se a utilização de métodos considerados padrão-ouro, com o objetivo de confirmar os resultados obtidos. A Tabela 9 apresenta os mesmos resultados de recuperação, agora ajustados por um fator de correção (CF) específico para cada tipo de amostra de leite analisada. Ou seja, neste caso, os valores de FC foram determinados a partir de oito injeções consecutivas de cada amostra, resultando em $2,06 \pm 0,25$ para a amostra de leite desnatado (A), $1,97 \pm 0,04$ para a amostra de leite semidesnatado (B) e $1,93 \pm 0,08$ para a amostra de leite integral (C). Esses ajustes reforçam

a importância de considerar variações intrínsecas entre diferentes matrizes, contribuindo para maior precisão na quantificação e melhor interpretação dos resultados analíticos.

Tabela 8. Resultados obtidos nos estudos de recuperação realizados com três diferentes amostras de leite: desnatado (A), semidesnatado (B) e integral (C), usando o FC médio de todas as amostras.

Amostra	Valor encontrado.	Valor adicionado	$i_{+1,3\text{ V}}$		$i_{+1,3\text{ V}} - i_{1,0\text{ V}}$		$i_{+1,3\text{ V}} - (i_{1,0\text{ V}} \cdot \text{FC})$	
			Valor encontrado	Rec. (%)	Valor encontrado	Rec. (%)	Valor encontrado	Rec. (%)
A	< LOD	5,0	24,2	483	7,27	268	3,27	65,4
	< LOD	10,0	29,9	299	19,4	194	9,72	97,2
	< LOD	20,0	44,4	222	33,6	168	23,7	119
B	< LOD	5,0	23,5	469	7,23	266	3,78	75,5
	< LOD	10,0	31,5	315	20,8	208	10,9	109
	< LOD	20,0	43,4	217	32,8	164	23,1	116
C	< LOD	5,0	23,9	478	7,16	264	3,09	61,9
	< LOD	10,0	31,1	311	20,3	203	10,2	102
	< LOD	20,0	42,8	214	31,8	159	21,8	109

Tabela 9. Resultados obtidos nos estudos de recuperação realizados com três diferentes amostras de leite: desnatado (A), semidesnatado (B) e integral (C), usando o FC médio para cada tipo de amostra.

Amostra	Valor encontrado.	Valor adicionado	$i_{+1,3\text{ V}}$		$i_{+1,3\text{ V}} - i_{1,0\text{ V}}$		$i_{+1,3\text{ V}} - (i_{1,0\text{ V}} \cdot \text{FC})$	
			Valor encontrado	Rec. (%)	Valor encontrado	Rec. (%)	Valor encontrado	Rec. (%)
A	< LOD	5,0	24,2	483	7,27	268	3,27	51,0
	< LOD	10,0	29,9	299	19,4	194	9,72	90,3
	< LOD	20,0	44,4	222	33,6	168	23,7	115
B	< LOD	5,0	23,5	469	7,23	266	3,78	79,4
	< LOD	10,0	31,5	315	20,8	208	10,9	111
	< LOD	20,0	43,4	217	32,8	164	23,1	117
C	< LOD	5,0	23,9	478	7,16	264	3,09	74,1
	< LOD	10,0	31,1	311	20,3	203	10,2	108
	< LOD	20,0	42,8	214	31,8	159	21,8	112

O desempenho analítico do método proposto, de baixo custo e de características portáteis, foi comparado com outros métodos eletroquímicos que utilizaram eletrodos à base de carbono para a determinação de SMX (Tabela 10). Como se pode observar, todos os sensores utilizados nesses trabalhos são mais dispendiosos e, em sua maioria, requerem múltiplas etapas de modificação e/ou construção, frequentemente de baixa reprodutibilidade. Apenas dois

artigos previamente publicados apresentaram valores de LOD inferiores (Andrade et al., 2009b; Cesarino; Cesarino; Lanza, 2013). Contudo, um desses estudos refere-se à cromatografia líquida com detecção eletroquímica (Andrade et al., 2009b), técnica dispendiosa e que exige procedimentos laboriosos de preparação de amostras. O outro método (Cesarino; Cesarino; Lanza, 2013) utiliza um eletrodo compósito complexo, baseado em uma mistura de parafina sólida modificada com MWCNT e SbNPs – MWCNT-Sb), e foi avaliado apenas na análise de uma amostra simples (água natural). Uma comparação com os resultados obtidos por Pereira e colaboradores (PEREIRA et al., 2016), que também utilizaram o sistema BIA, evidencia maiores valores de LOD. Além disso, esses autores empregaram a detecção em múltiplos pulsos (BIA-MPA), um procedimento técnico posteriormente descontinuado pela Metrohm. Assim, o sistema proposto neste trabalho, além de portátil e de baixo custo, apresenta vantagens relevantes em comparação com os procedimentos anteriormente publicados, principalmente em termos de seletividade, portabilidade e frequência analítica.

Tabela 10. Comparação do desempenho do método proposto com outros métodos eletroquímicos relatados na literatura para a determinação de SMX.

Técnica	Eletrodo	Eletrólito de suporte	Faixa linear ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	LOD ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	Ref.
SWV	BDD	PBS, pH 6,0	6,1 – 60,1	1,15	(SOUZA et al., 2008)
DPV	MWCNT-SbNPs	BR, pH 7,0	0,1 – 0,7	0,00024	(CESARINO; CESARINO; LANZA, 2013)
DPV	CNP	AcBS, pH 6,0	1,38 – 118,48	0,39	(ARVAND; ALIREZANEJAD, 2011)
BIA-MPA	BDD	PBS, pH 7,0	15,8 – 1263,8	0,79	(PEREIRA et al., 2016)
DPV	CI:SHL-GP/WP	BR, pH 7	5,0 – 100,0	0,40	(HENRIQUE et al., 2021)
DPV	3Ds-CME/AgNP	PBS, pH 7,5	10,0 – 50,0	0,96	(B. V. DE OLIVEIRA et al., 2023)
HPLC-AD	BDD	---	0,20 – 3,16	0,098	(ANDRADE et al., 2009)
BIA-AD	SPE-ET-CI	BR, pH 2,0	1,0 – 20,0	0,31	Este trabalho

CNP - pasta de nanotubos de carbono; PBS – tampão fosfato; AcBS – tampão acetato; CI: SHL-GP/WP – tinta condutora: grafite com goma-laca/papel impermeável; 3-Ds-CME/AgNP - suporte de acrilonitrila butadieno estireno (ABS) 3D - material compósito, modificado com nanopartículas de prata; PBS – solução tampão fosfato; HPLC-AD - método de cromatografia líquida de alta eficiência acoplado com detecção amperométrica; GO-ZnO QDs - nanocompósito de pontos quânticos de óxido de zinco-grafeno modificado com eletrodo de carbono vítreo; SPE-ET-CI – eletrodo descartável retangular feito em laboratório à base de tinta condutora.

4.3.6 Conclusões parciais

Neste trabalho, foi aplicado um eletrodo, simples, de baixo custo e de fabricação rápida, desenvolvido em laboratório, baseado numa tinta condutora composta por uma mistura de verniz vitral, grafite e acetona, para a determinação do antibiótico sulfametoxazol (SMX) em amostras de leite, após uma etapa simples de preparação da amostra (diluição 1:10 em eletrólito de suporte). O eletrodo proposto apresentou uma boa relação custo-benefício em comparação com eletrodos convencionais, configurando-se como uma alternativa viável para a produção de sistemas eletroquímicos portáteis.

Apesar do procedimento manual de construção, foi obtida reprodutibilidade satisfatória entre eletrodos (RSD = 8,3%; n = 5) para a detecção de SMX. Quando o mesmo dispositivo foi utilizado em medições consecutivas de SMX, os problemas de contaminação da superfície do eletrodo (efeito de “*fouling*”) foram superados pelo acoplamento do sensor ao sistema BIA-AD, que permitiu a aplicação contínua de uma forma de onda amperométrica pulsada, incluindo etapas de limpeza e reativações tanto anódicas como catódicas.

Além disso, ao utilizar a diferença entre as correntes detectadas em dois pulsos de potencial, corrigida por um fator de correção [$I_{\text{SMX}} = I_{+1,3\text{ V}} - (I_{+1,0\text{ V}} \times \text{FC})$], foi alcançada uma melhoria significativa na seletividade da detecção amperométrica. Foram obtidos valores de recuperação próximos de 100% para concentrações adicionados de 10,0 ou 20,0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ e cerca de 70% para 5,0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, com apenas uma etapa de diluição (1:10) no eletrólito de suporte como preparo da amostra.

O limite de detecção (LOD) e o limite de quantificação (LOQ) foram determinados como sendo 0,31 e 0,93 $\mu\text{mol L}^{-1}$, respectivamente. Esses valores permitem a análise de amostras de leite, uma vez que foi encontrada uma concentração de 6,2 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de SMX após a aplicação de SMX em bovinos por 12 h (Dinali, et al, 2020). Para análises exploratórias de rotina de amostras alimentares, especialmente em laboratórios com infraestrutura limitada, o método BIA-AD proposto apresenta grande potencial como alternativa aos métodos analíticos tradicionais (como cromatografia e espectroscopia), bem como em relação aos métodos eletroquímicos que requerem o uso de eletrodos modificados ou sistemas de detecção mais complexos.

5 DETERMINAÇÃO INDIRETA DE CONCENTRAÇÕES TRAÇO DE AMOXICILINA EM AMOSTRAS AMBIENTAIS UTILIZANDO UM SENSOR DESCARTÁVEL, DE BAIXO CUSTO, FABRICADO POR MANUFATURA ADITIVA

5.1 Introdução

Apesar de a AMX sofrer rápida hidrólise, formando diversos produtos de degradação (Gozlan; Rotstein e Avisar, 2013), vários estudos relatam que a remoção da AMX em estações de tratamento de esgoto é frequentemente incompleta (Andreozzi et al., 2004). Boger et al. (2021) detectaram a presença de AMX em dois rios distintos no Brasil, com concentrações variando entre 0,18 e 4,11 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$. Além disso, Watkinson e colaboradores (Watkinson et al., 2009) relataram a detecção de 6,94 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ de AMX no afluente de uma estação de tratamento de águas residuais.

Nesse contexto, torna-se necessário o desenvolvimento de procedimentos sensíveis e rápidos para a análise de AMX em amostras de água ambiental. Diversos métodos analíticos têm sido reportados, incluindo técnicas cromatográficas (Böger et al., 2021; Matar, 2006), espectroscópicas (Pajchel; Pawłowski; Tyski, 2002) e baseadas em fluorescência (Pawar et al., 2017; Zhang et al., 2020b). Apesar da alta sensibilidade e dos baixos limites de detecção que essas abordagens oferecem, elas demandam instrumentação volumosa e de alto custo, são demoradas e exigem pessoal altamente qualificado. Além disso, as técnicas cromatográficas requerem processos de purificação de solventes e longos tempos de estabilização (Hrioua et al., 2021; Napoleão et al., 2016).

Procedimentos eletroanalíticos oferecem vantagens significativas na detecção de poluentes emergentes, como a AMX, devido às suas características, incluindo simplicidade, baixo custo, rapidez na análise e possibilidade de medições *in loco* (Cernat et al., 2015; Crapnell; Adarakatti; Banks, 2023).

Neste trabalho, propomos uma abordagem inovadora para a quantificação de AMX em amostras de água (rios, lagos, água potável e água da torneira), utilizando eletrodos fabricados por manufatura aditiva a partir de filamento condutivo comercialmente disponível. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a explorar as propriedades adsorptivas da molécula de AMX para sua detecção em níveis traço. A abordagem proposta envolve a adsorção (pré-concentração) da AMX na superfície do eletrodo, seguida de sua oxidação e posterior quantificação por meio da redução eletroquímica da quinona derivada da AMX (Chiu; Chang;

Zen, 2009; Rezaei; Damiri, 2009), com subsequente reoxidação utilizando voltametria de pulso diferencial. Além disso, este estudo propõe um mecanismo para a redução eletroquímica do produto gerado durante o processo de oxidação eletroquímica da AMX.

5.2 Experimental

5.2.1 Reagentes e amostras

Todas as amostras aquosas foram preparadas utilizando água deionizada com resistividade não inferior a 18 M Ω ·cm (sistema Millipore Direct-Q3, MA, EUA). Todos os reagentes utilizados eram de grau analítico e empregados sem purificação adicional. A AMX (98 % p/p), tetraciclina (99,5 % p/p), ciprofloxacino (≥ 99 % p/p), ácido úrico (99 % p/p), ibuprofeno (99 % p/p), ureia (99 % p/p), fenol ($>99,5$ % p/p) e cloranfenicol (≥ 98 % p/p) foram adquiridos da Sigma-Aldrich (Darmstadt, Alemanha). A sulfanilamida (99 % p/p) e o ácido ascórbico (99 % p/p) foram obtidos da Vetec (Rio de Janeiro, Brasil). O paracetamol (98 % p/p), a glicose (98 % p/p), o ácido fosfórico (85 % v/v) e o ácido acético (99,8 % v/v) foram adquiridos da LabSynth (Diadema, Brasil). O hidróxido de sódio (98 % p/p) e o ácido bórico (99 % p/p) foram obtidos da AppliChem Panreac (Barcelona, Espanha). O CLA (102 % p/p) foi adquirido da Copervet (Uberlândia, Brasil), e a solução de nitrato de chumbo (1000 mg·L⁻¹) foi obtida da SpecSol® (São Paulo, Brasil).

Concentrações equimolares de ácidos fosfórico, bórico e acético foram misturadas para o preparo do tampão BR em diferentes valores de pH (4,0–10,0). Os valores de pH das soluções foram ajustados utilizando solução de NaOH 1 mol·L⁻¹. As soluções estoque de AMX (1,0 mmol·L⁻¹) foram preparadas diariamente por meio da dissolução de quantidades apropriadas do composto em tampão BR 0,2 mol·L⁻¹ (pH = 10,0), seguida de diluição no eletrólito.

5.2.2 Preparo das amostras

As amostras de água da torneira e água potável foram obtidas no laboratório localizado em Uberlândia, Minas Gerais, Brasil. As amostras de água de rio e água de lago foram coletadas, respectivamente, no rio Uberabinha e no Parque do Sabiá, ambos situados na cidade de Uberlândia (Minas Gerais, Brasil). O procedimento de preparo das amostras de água da torneira e água potável consistiu na adição das concentrações adequadas de reagentes para o preparo de uma solução tampão Britton-Robinson (BR) 0,2 mol·L⁻¹ (pH = 6,5). Em contraste, as amostras de água de rio e de lago foram diluídas em proporção 1:2 no eletrólito de suporte.

Todas as amostras foram analisadas antes e após o enriquecimento com diferentes concentrações de AMX, utilizando o método de adição padrão.

5.2.3 Produção de eletrodos de trabalho por manufatura aditiva

Um filamento condutivo comercial composto por CB e PLA, adquirido da Protopasta® (WA, EUA), foi utilizado para a impressão dos eletrodos de trabalho. Os eletrodos, com formato de pirulito (Figura 30), foram impressos utilizando uma impressora 3D do tipo FFF, especificamente o modelo FlashForge Dreamer NX (São José dos Campos, Brasil). Os eletrodos impressos em 3D foram fabricados com bico de 0,6 mm, à temperatura de 210 °C, com preenchimento de 100 %, altura de camada de 0,05 mm e velocidade de impressão de 70 mm·s⁻¹. O uso de filamentos condutivos compostos por PLA apresenta vantagens, uma vez que o PLA é um material ambientalmente amigável, combinando biodegradabilidade com reciclabilidade. Pode ser compostado em condições industriais e reciclado em instalações especializadas, constituindo uma alternativa sustentável aos plásticos convencionais.

Figura 30. Eletrodo em formato pirulito impresso em 3D com filamento protopasta



5.2.4 Medidas eletroquímicas

Todas as medidas eletroquímicas, incluindo CV e DPV, foram realizadas utilizando um potenciostato/galvanostato PGSTAT128N (Eco Chemie, Metrohm, Países Baixos), acoplado ao software NOVA 2.1.7. Um fio de platina e um eletrodo de referência Ag|AgCl(s)|KCl(sat.) saturado foram utilizados como eletrodos auxiliar e de referência, respectivamente. As medições eletroquímicas foram conduzidas na presença de oxigênio dissolvido, à temperatura ambiente. Antes do uso, os eletrodos de CB/PLA impressos em 3D foram ativados por meio de um procedimento químico/eletroquímico em meio alcalino, conforme descrito por Richter et al. (Richter et al., 2019). Em resumo, esse tratamento consistiu na aplicação de um potencial de +1,4 V vs. Ag|AgCl(s)|KCl(sat.) por 200 segundos, seguido de -1,0 V vs. Ag|AgCl(s)|KCl(sat.) por mais 200 segundos, utilizando solução de NaOH 0,5 mol·L⁻¹ como eletrólito de suporte. O procedimento de ativação e as análises subsequentes foram realizados após a integração do

eletrodo de trabalho CB/PLA impresso em 3D em uma célula eletroquímica também impressa em 3D, previamente desenvolvida por nosso grupo de pesquisa (Richter et al., 2019). Nesse sistema, a área superficial geométrica do eletrodo de trabalho foi definida de forma consistente pelo diâmetro interno (0,54 cm) de um anel de vedação de borracha (O-ring), resultando em uma área geométrica de 0,23 cm². O custo estimado de produção de um único eletrodo impresso em 3D foi de US\$ 0,18.

5.3 Resultados e discussão

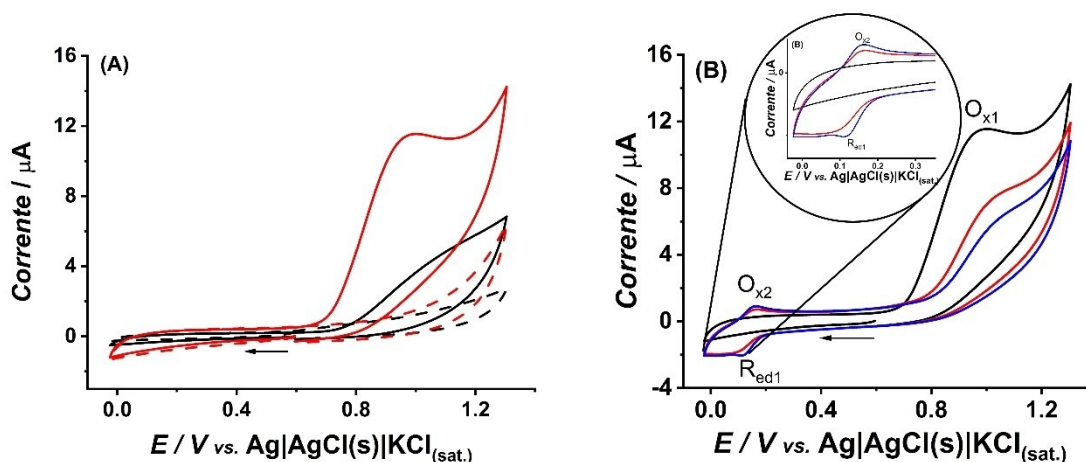
5.3.1 Comportamento eletroquímico da AMX em eletrodos 3D ativados e não ativados

Conforme previamente reportado, eletrodos fabricados por manufatura aditiva (AMEs, do inglês “*additively manufactured electrodes*”), produzidos a partir de filamentos comerciais de carbono, apresentam baixa atividade eletroquímica, evidenciada por elevada resistência à transferência de carga e baixa resposta eletroquímica para sondas de esfera interna (Rocha et al., 2022). Esse comportamento é atribuído à baixa proporção de material condutivo (aproximadamente 20 % em massa de CB) e à presença significativa de material isolante (PLA) (Abdalla; Patel, 2020; Richter et al., 2019). Nosso grupo de pesquisa demonstrou que a ativação química/eletroquímica em meio alcalino (solução de NaOH 0,5 mol·L⁻¹) melhora significativamente o desempenho eletroquímico dos AMEs [30]. Essa melhoria é atribuída a dois fatores principais: a remoção do PLA por meio de reação de saponificação, que expõe mais sítios ativos, e a formação de grupos oxigenados na superfície do eletrodo (Kalinke et al., 2020). Essas alterações, em conjunto, potencializam a detecção eletroquímica de espécies-alvo ao aumentar tanto a condutividade quanto a reatividade superficial do eletrodo (Rocha et al., 2022).

Em estudos previamente publicados (Richter et al., 2019; Rocha et al., 2022), foram realizadas análises extensivas de caracterização dos AMEs antes e após o processo de ativação química/eletroquímica. Em resumo, todos os resultados indicaram melhorias significativas e variações nas propriedades dos eletrodos após o tratamento. As técnicas de caracterização empregadas incluíram voltametria cíclica (indicando aumento da corrente detectada e redução da separação entre picos para sondas redox modelo), espectroscopia de impedância eletroquímica (demonstrando menor resistência à transferência de carga), microscopia eletrônica de varredura (revelando aumento da porosidade e maior disponibilidade de nanopartículas de CB), espectroscopia no infravermelho com reflectância total atenuada (confirmando a remoção da matriz polimérica) e espectroscopia de fotoelétrons por raios X (mostrando redução nos sinais de grupos C–C e C–O–C, com aumento nos sinais

correspondentes a grupos funcionais como C=C e O–C=O). Para verificar se esse efeito também ocorre na detecção da AMX, o perfil eletroquímico de uma solução de AMX $0,4 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ em tampão BR $0,2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (pH = 6,5) foi avaliado utilizando ambos AMEs ativados e não ativados, conforme mostrado na Figura 31A. Antes do tratamento, foi observado um pico de oxidação pouco definido (linha preta contínua) em potenciais entre +0,8 e +1,2 V vs. Ag|AgCl(s)|KCl(sat.). Em contraste, após o tratamento, um pico anódico bem definido foi observado para a AMX em aproximadamente +0,94 V vs. Ag|AgCl(s)|KCl(sat.) (linha vermelha na (Figura 31A), com um aumento substancial na corrente do pico anódico (quatro vezes maior). É importante destacar que, nos AMEs ativados, o potencial de pico foi deslocado para valores menos positivos, indicando uma atividade eletrocatalítica significativamente aprimorada após o tratamento. Segundo a literatura (Chang et al., 2010), esse comportamento está associado à interação química entre os grupos contendo oxigênio presentes na superfície do eletrodo e os centros reativos das moléculas avaliadas durante o processo eletroquímico.

Figura 31. (A) Varreduras de CV (+0,6 V $\rightarrow$ 0,0 V $\rightarrow$ +1,3 V $\rightarrow$ +0,6 V) registradas utilizando eletrodos impressos em 3D não ativados (linha preta) e ativados (linha vermelha); e (B) três varreduras sucessivas de CV (primeira, segunda e terceira representadas pelas linhas preta, vermelha e azul, respectivamente) registradas com o eletrodo impresso em 3D ativado na presença de AMX $0,4 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$. As linhas tracejadas representam a análise do branco. Eletrólito de suporte: tampão BR $0,2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (pH = 6,5). Parâmetros da CV: velocidade de varredura = $50 \text{ mV} \cdot \text{s}^{-1}$; incremento de potencial = 5 mV.



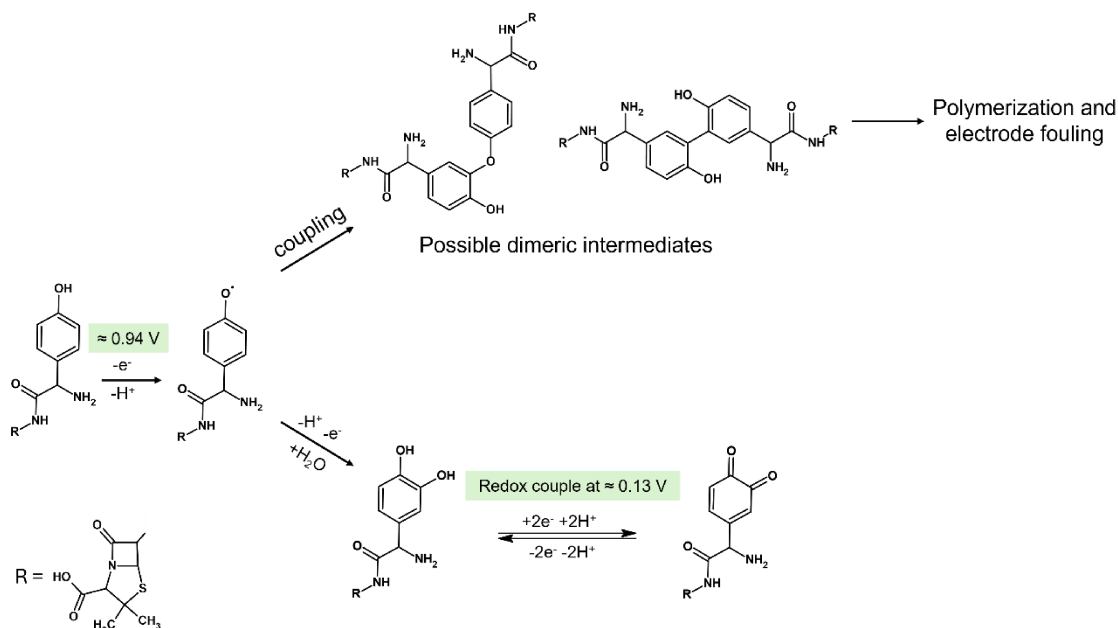
O comportamento eletroquímico da AMX também foi investigado por meio de varreduras sucessivas de CV, com o objetivo de compreender melhor suas interações com a superfície do eletrodo da AME ativado. Para essa investigação, as varreduras de CV na presença de AMX foram registradas em uma faixa de potencial entre 0,0 V e +1,30 V (vs. Ag|AgCl(s)|KCl(sat.)), iniciando a primeira varredura de +0,6 V até 0,0 V, conforme mostrado

na Figura 31B. A varredura catódica inicial não revelou nenhum processo eletroquímico. Em contraste, a primeira varredura anódica apresentou o pico de oxidação mencionado anteriormente em +0,94 V (Ox1). Durante a segunda varredura catódica, surgiu um par redox (Red1/Ox2, em +0,12 V / +0,15 V, respectivamente), indicando que esses processos estão diretamente associados ao produto de oxidação da AMX (a quinona correspondente) formado em +0,94 V.

Conforme relatado na literatura, o pico voltamétrico em +0,94 V corresponde à eletrooxidação do grupo fenólico presente na molécula de AMX, formando um radical fenóxi que, posteriormente, é convertido em seu derivado quinona correspondente (Absalan; Akhond e Ershadifar, 2015; Wong et al., 2020). Esse derivado quinona pode ser convertido reversivelmente em hidroquinona por meio de um processo envolvendo dois prótons e dois elétrons (Absalan; Akhond; Ershadifar, 2015; Cobb et al., 2019), originando o par redox Red1/Ox2 (Figura 31B). O radical fenóxi também pode sofrer reações de acoplamento e entrecruzamento, resultando na formação de uma camada eletropolimerizada passivante, o que leva ao envenenamento do eletrodo durante a eletrooxidação de compostos fenólicos (Park; Eun, 2016; Santos; Bergamini; Zaroni, 2008; Yang et al., 2013). A diminuição progressiva observada na intensidade do pico de AMX em +0,94 V ao longo das varreduras sucessivas (Figura 31B) corrobora esse caminho reacional. Assim, o comportamento voltamétrico cíclico da AMX no eletrodo AME ativado está em conformidade com estudos anteriores, que propõem que a eletrooxidação da AMX segue os caminhos reacionais representados no Esquema 3.

A instabilidade do sinal voltamétrico da AMX em +0,94 V, causada pelo envenenamento do eletrodo, torna a eletrooxidação direta inadequada para a determinação da AMX. Em contraste, o sinal voltamétrico estável do par quinona/hidroquinona (inserto da Figura 31B) indica que a determinação indireta, via quinona derivada da AMX, representa uma abordagem mais promissora. Portanto, estudos voltamétricos adicionais desse par redox foram conduzidos com o objetivo de investigar o mecanismo e a aplicabilidade analítica do processo redox.

Esquema 3. Caminhos reacionais da eletrooxidação da AMX na superfície do eletrodo AME ativado, com base em (Absalan; Akhond; Ershadifar, 2015).

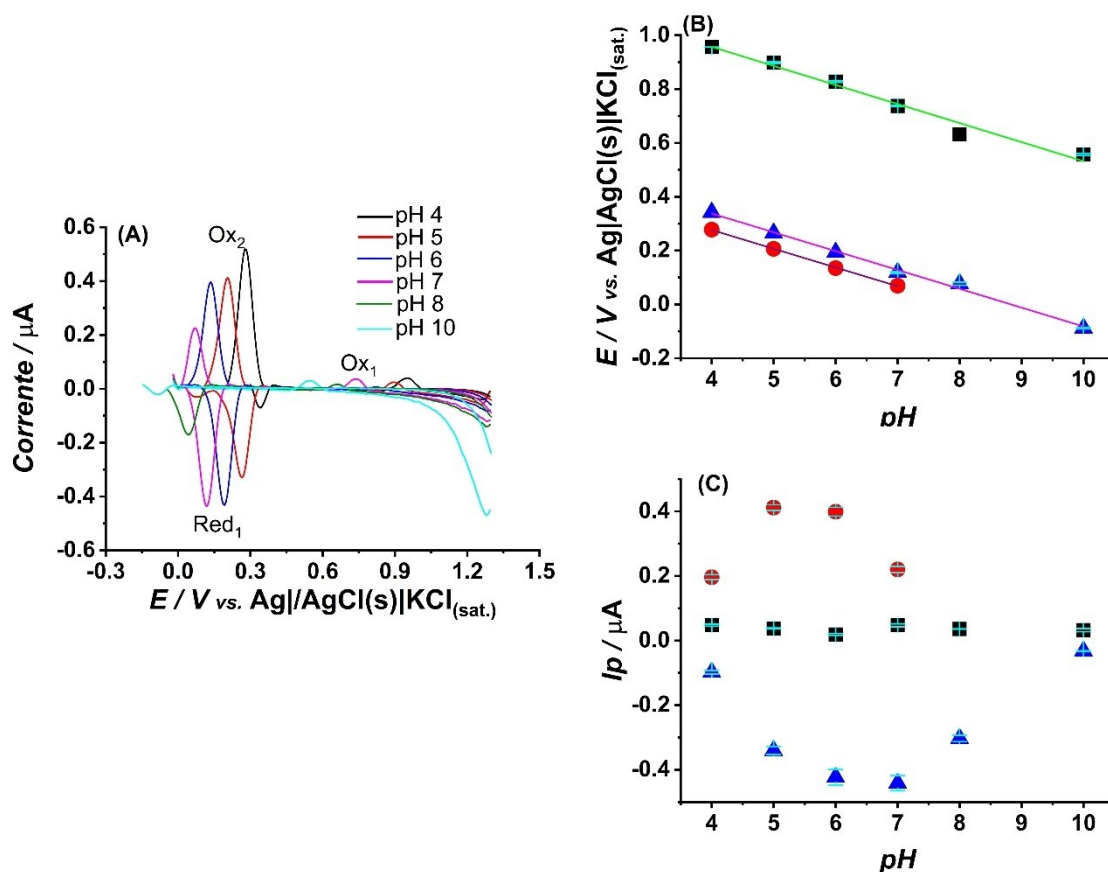


5.3.2 Efeito do pH e da velocidade de varredura (v) na redução eletroquímica da quinona derivada da AMX utilizando o eletrodo AME ativado

A influência do pH em todos os processos eletroquímicos envolvidos (oxidação direta da AMX, redução da quinona derivada da AMX e subsequente oxidação da hidroquinona formada) foi avaliada por meio de DPV (Figura 32A), utilizando soluções de AMX $2,5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ em tampão BR $0,12 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (pH = 4,0–10,0). Neste estudo, uma varredura anódica inicial de DPV (0,0 V a +1,3 V) foi realizada para oxidar a AMX adsorvida e gerar seu derivado quinona. Em seguida, foi realizada uma varredura catódica (+1,3 V a -0,2 V) para reduzir a quinona derivada da AMX formada durante a varredura anódica. Por fim, uma segunda varredura anódica de DPV (0,0 V a +1,3 V) foi conduzida para oxidar o derivado hidroquinona produzido na etapa catódica anterior. Os resultados revelaram que os processos são dependentes do pH em toda a faixa avaliada, com deslocamento dos potenciais para valores menos positivos à medida que o pH aumenta, em todos os três processos eletroquímicos. As inclinações observadas nos gráficos de E_p vs. pH foram de aproximadamente 70 mV, 69 mV e 69 $\text{mV} \cdot \text{pH}^{-1}$ para a oxidação direta da AMX (Ox1), redução da quinona formada (Red1) e oxidação da hidroquinona formada (Ox2), respectivamente (Figura 32B). Essas informações sugerem que todos os processos eletroquímicos envolvem o mesmo número de elétrons e prótons, em concordância com a conversão de dois elétrons e dois prótons da AMX para seu derivado

hidroquinona, bem como com a conversão quinona/hidroquinona de dois elétrons e dois prótons proposta na literatura (Absalan; Akhond; Ershadifar, 2015; Cobb et al., 2019) e ilustrada no Esquema 3.

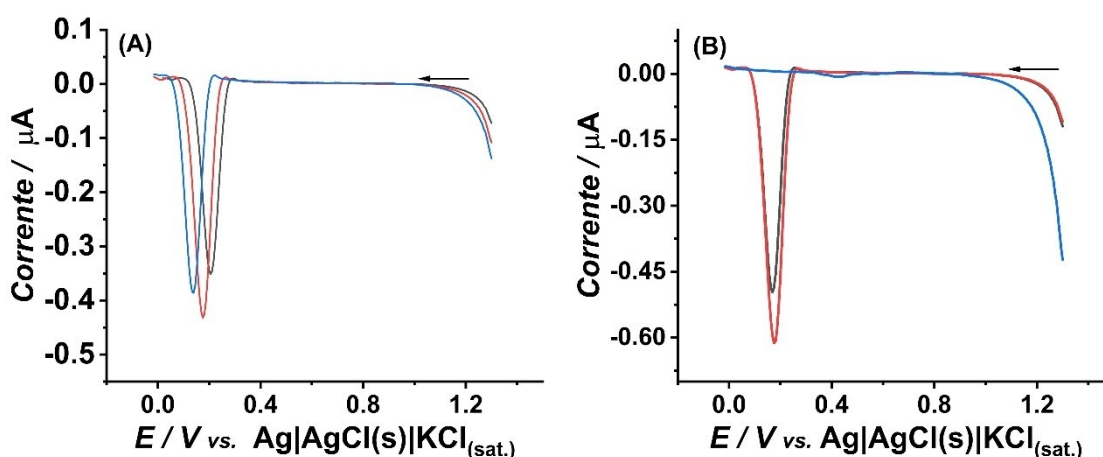
Figura 32. (A) Varreduras de DPV com correção de linha de base (0,0 V a +1,3 V; +1,3 V a -0,2 V; e 0,0 V a +1,3 V) obtidas com eletrodo ativado impresso em 3D, utilizando AMX $2,5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ em soluções de tampão BR $0,12 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ com diferentes valores de pH (4,0 a 10,0); respectivas (B) curvas de E_p vs. pH ($R^2 = 0,972$ – inclinação = $70 \text{ mV}\cdot\text{pH}^{-1}$; $R^2 = 0,994$ – inclinação = $69 \text{ mV}\cdot\text{pH}^{-1}$; $R^2 = 0,999$ – inclinação = $69 \text{ mV}\cdot\text{pH}^{-1}$) e (C) curvas de I_p vs. pH para a oxidação direta da AMX (Ox1, quadrado preto), redução da quinona derivada da AMX (Red1, triângulo azul) e oxidação da hidroquinona formada (Ox2, círculo vermelho), respectivamente. Parâmetros da DPV: amplitude de modulação (a) = 60 mV, tempo de modulação (t_m) = 50 ms e incremento de potencial (ΔE_s) = 5 mV.



Outro fato importante deste estudo (Figura 32C) foi que a maior corrente de pico para o par redox quinona/hidroquinona foi observada na faixa de pH entre 6,0 e 7,0. Consequentemente, estudos adicionais de otimização foram realizados utilizando tampão BR $0,12 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ nos pHs 6,0, 6,5 e 7,0 (Figura 33A), bem como com variações na concentração do tampão BR (Figura 33B). A condição ótima, maior corrente de pico e menor valor de desvio

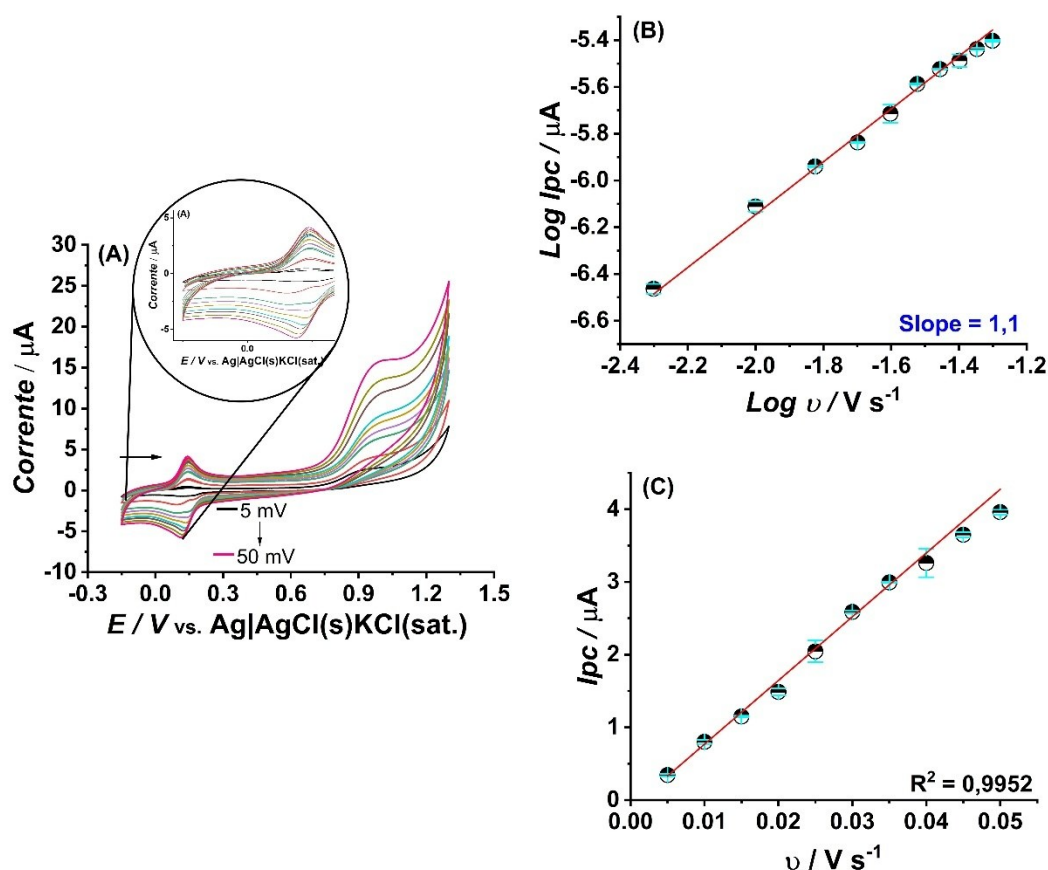
padrão relativo (RSD), foi obtida utilizando tampão BR 0,20 mol·L⁻¹ em pH 6,5, o qual foi selecionado como eletrólito de suporte para os experimentos subsequentes.

Figura 33. (A) Varreduras de DPV com correção de linha de base registradas com o eletrodo ativado impresso em 3D na presença de AMX 2,5 μmol·L⁻¹, em soluções de tampão BR 0,12 mol·L⁻¹ com diferentes valores de pH (6,0 — linha preta; 6,5 — linha vermelha; e 7,0 — linha azul); (B) Varreduras de DPV com correção de linha de base registradas com o eletrodo ativado impresso em 3D na presença de AMX 2,5 μmol·L⁻¹ em diferentes concentrações de tampão BR a pH = 6,5 (0,12; 0,2 e 0,3 mol·L⁻¹ — linhas preta, vermelha e azul, respectivamente). Parâmetros da DPV: amplitude de modulação (a) = 60 mV, tempo de modulação (tm) = 50 ms e incremento de potencial (ΔEs) = 5 mV.



Posteriormente, o efeito da velocidade de varredura (5,0 a 50,0 mV·s⁻¹) na redução eletroquímica da quinona derivada da AMX foi investigado por meio de CV em tampão BR 0,2 mol·L⁻¹ (pH = 6,5), na presença de AMX 0,2 mmol·L⁻¹ (Figura 34). Conforme mostrado na Figura 34C, foi obtida uma relação linear entre I_{pc} e v ($R^2 = 0,995$), indicando um processo eletroquímico envolvendo espécies adsorvidas. Além disso, o gráfico de $\log I_p$ vs. $\log v$ (Figura 34B) apresentou uma inclinação de 1,1, confirmando que a quinona derivada da AMX permanece adsorvida na superfície do eletrodo (Cortés; Triviño e Arancibia, 2023). Portanto, a capacidade do eletrodo AME ativado de pré-concentrar a quinona derivada da AMX em sua superfície por meio de adsorção é vantajosa para aplicações eletroanalíticas, pois potencialmente aumenta a sensibilidade e reduz os limites de detecção.

Figura 34. (A) Varreduras de CV obtidas em diferentes velocidades de varredura ($5,0 - 50,0 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$), utilizando solução tampão BR $0,2 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (pH 6,5) como eletrólito de suporte. Potencial inicial: $-0,05 \text{ V}$; potencial de vértice superior: $+1,3 \text{ V}$; potencial de vértice inferior: $-0,05 \text{ V}$; concentração de AMX: $0,4 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$. (B) Gráfico de $\log I_{pc}$ vs. $\log v$. (C) Gráfico de I_{pc} vs. v .

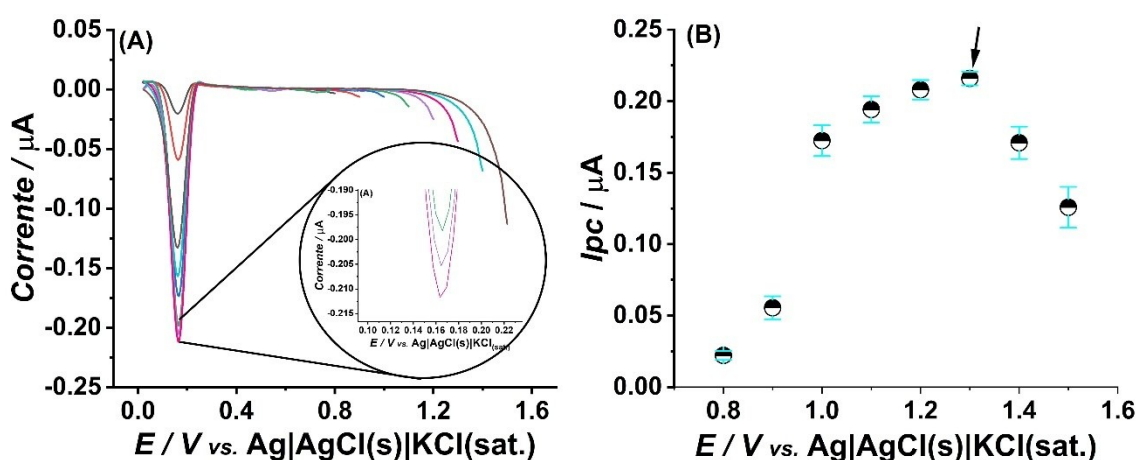


5.3.3 Determinação eletroquímica da AMX

Como o foco desta pesquisa foi a determinação da AMX por meio do monitoramento da redução da quinona formada durante o processo de oxidação prévia, alguns parâmetros eletroquímicos foram otimizados utilizando a técnica de DPV. A técnica de voltametria de onda quadrada (SWV) também foi avaliada para a determinação da AMX; no entanto, os resultados obtidos apresentaram baixa repetibilidade. Inicialmente, foram realizados estudos para identificar o melhor potencial anódico a ser aplicado no início da varredura catódica, capaz de oxidar a AMX e gerar seu produto de oxidação (quinona derivada da AMX). A Figura 35 **Figura 35** apresenta os resultados de DPV para varreduras catódicas iniciadas em diferentes potenciais ($+1,5$ a $+0,8 \text{ V}$). Conforme observado, o maior pico catódico para a redução da quinona derivada da AMX foi obtido com potencial inicial de $+1,3 \text{ V vs. Ag|AgCl(s)KCl(sat.)}$ (Figura

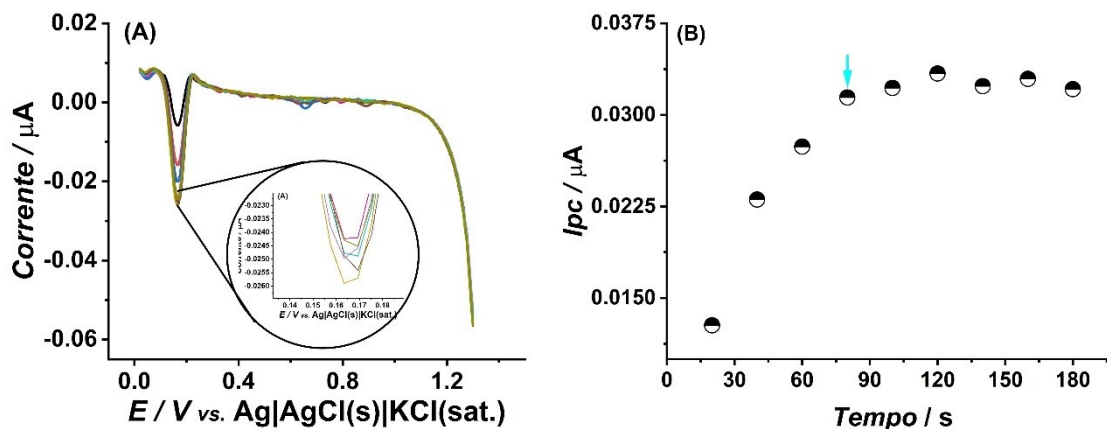
35A e 35B). Isso indica que, durante a varredura catódica de DPV (entre +1,3 V e +0,9 V), toda a AMX adsorvida na superfície do eletrodo é eficientemente oxidada. Assim, o valor de +1,3 V foi selecionado como potencial inicial das varreduras catódicas nos ensaios subsequentes.

Figura 35. Varreduras de DPV com correção de linha de base iniciadas em diferentes potenciais (+1,5 a +0,8 V), obtidas com o eletrodo ativado impresso em 3D, na presença de AMX $2,5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ em solução tampão BR $0,2 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (pH 6,5). Parâmetros da DPV: amplitude de modulação (a) = 60 mV, tempo de modulação (t_m) = 50 ms e incremento de potencial (ΔE_s) = 5 mV.



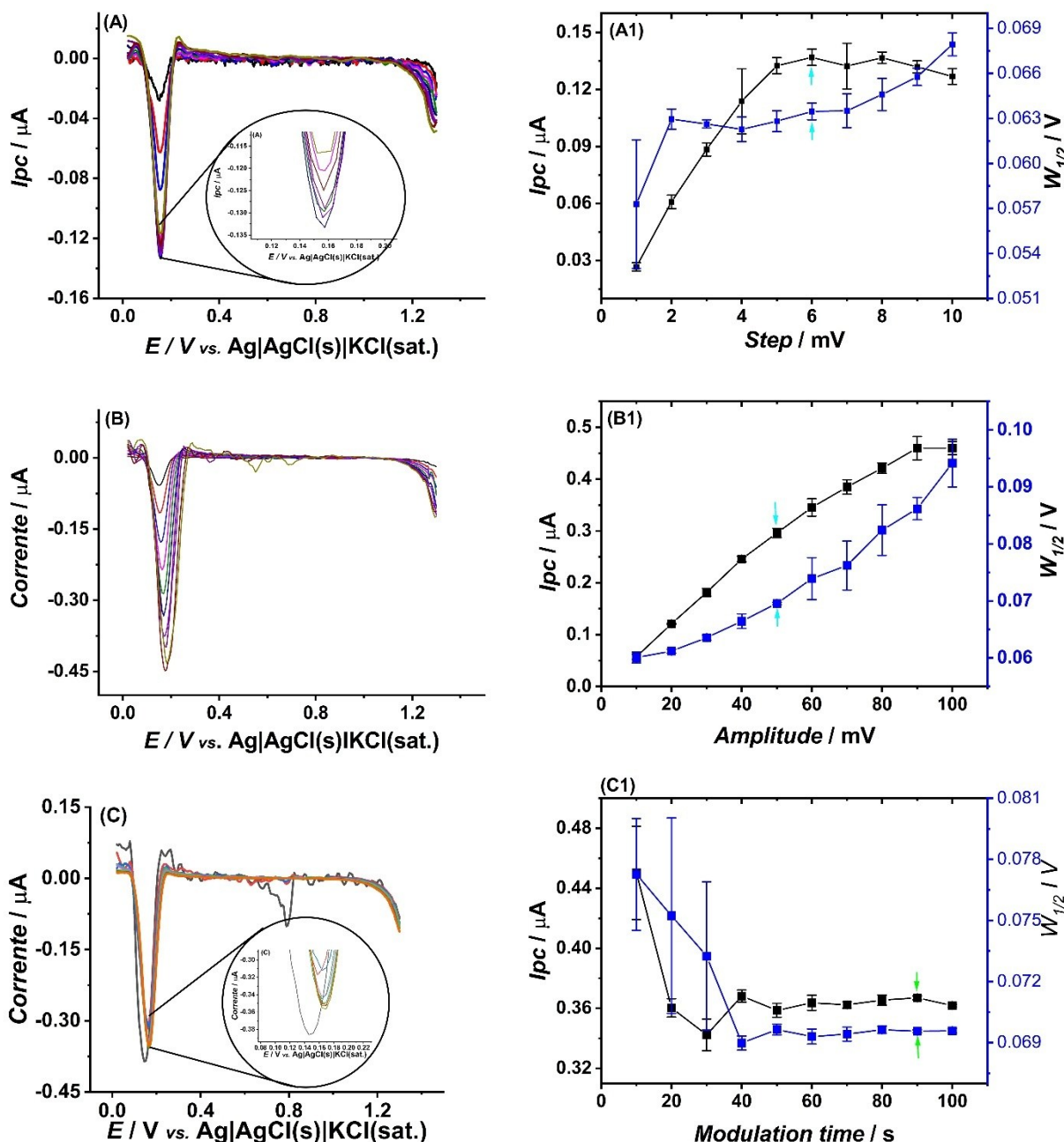
Outro parâmetro que também influenciou a intensidade da redução da quinona derivada da AMX foi o tempo de contato entre a solução de AMX e a superfície do eletrodo (com agitação da solução), antes do início da análise, comumente conhecido como tempo de acumulação. A Figura 36A exibe as varreduras de DPV, enquanto a Figura 36B apresenta o gráfico da relação entre I_{pc} e o tempo de acumulação (em potencial de circuito aberto), utilizando uma solução de AMX $0,5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$. Conforme observado, a intensidade do pico catódico associado à quinona derivada da AMX aumentou até 80 segundos (Figura 36B). Após esse tempo, o sinal permaneceu constante. Consequentemente, 80 segundos foi selecionado como tempo de acumulação antes do início da análise.

Figura 36. (A) Varreduras de DPV com correção de linha de base registradas com o eletrodo ativado impresso em 3D na presença de AMX $0,5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, utilizando tampão BR $0,2 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (pH 6,5) como eletrólito de suporte. As medições foram realizadas com diferentes tempos de acumulação (20 a 180 s) em potencial de circuito aberto. (B) Relação entre I_{pc} e o tempo de acumulação. Parâmetros da DPV: amplitude de modulação (a) = 60 mV, tempo de modulação (t_m) = 50 ms e incremento de potencial (ΔE_s) = 5 mV.



Em seguida, os parâmetros da técnica de DPV (incremento de potencial, amplitude e tempo de modulação) foram sistematicamente otimizados por meio de avaliação univariada, com foco em seu efeito sobre a intensidade de corrente voltamétrica e o formato dos picos. Esses estudos foram realizados utilizando AMX $2,0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ em tampão BR $0,2 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (pH = 6,5), conforme mostrado nas Figuras 37A1–C1. O melhor desempenho analítico foi obtido com as seguintes condições otimizadas: incremento de potencial de 6 mV, amplitude de 50 mV e tempo de modulação de 90 ms.

Figura 37. Otimização dos parâmetros da técnica DPV. Varreduras de DPV com correção de linha de base registradas com o eletrodo ativado impresso em 3D, na presença de AMX a $2,0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ em tampão BR $0,2 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($\text{pH} = 6,5$), com variações no incremento de potencial (A), amplitude de pulso (B) e tempo de modulação (C). Os efeitos do incremento do potencial, da amplitude de pulso e do tempo de modulação sobre a corrente de pico e a largura à meia altura estão apresentados nas Figuras 36 A1, B1 e C1, respectivamente.



Considerando o comportamento eletroquímico da AMX (Figura 31B), que envolve processos distintos, oxidação direta da AMX (Ox1), redução da quinona derivada da AMX (Red1) e sua reoxidação (Ox2), esses processos podem ser monitorados sequencialmente na superfície do eletrodo impresso em 3D. Assim, sob condições otimizadas, curvas de calibração

baseadas nos processos eletroquímicos da AMX foram realizadas utilizando o eletrodo impresso em 3D. Para isso, foi estabelecido o seguinte protocolo: (i) tempo de acumulação de 80 s em potencial de circuito aberto (com agitação); (ii) varredura catódica de DPV de +1,3 V a 0,0 V; e (iii) varredura anódica de DPV de 0,0 V a +1,3 V. A etapa de oxidação direta da AMX, devido à sua baixa sensibilidade, não foi utilizada para a sua determinação. A oxidação da AMX adsorvida na superfície do eletrodo, responsável pela formação da quinona derivada, ocorre no início da varredura catódica de DPV, conforme evidenciado nas figuras 35A e 35B). A Figura 38 **Figura 38A** apresenta as varreduras sequenciais catódica (+1,3 V a 0,0 V) e anódica (0,0 V a +1,3 V) de DPV obtidas para soluções com concentrações crescentes de AMX (0,1 a 5,0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$). A Figura 38B mostra as curvas de calibração correspondentes à redução da quinona derivada da AMX (+0,16 V; Red1) e para sua reoxidação subsequente (+0,11 V; Ox2). Nessa faixa de concentração de AMX (0,1–5,0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), a sensibilidade obtida com a oxidação direta da AMX foi insuficiente para gerar uma curva de calibração, conforme evidenciado pela baixa intensidade do pico em +0,82 V (Ox1 na Figura 38A). A calibração baseada na oxidação direta da AMX em +0,82 V foi viável apenas em uma faixa de concentração muito mais elevada (2,0–30,0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), como pode ser observado nas figuras 39A e 39B.

Figura 38. (A) Varreduras sequenciais automatizadas de DPV realizadas com eletrodo ativado impresso em 3D, registradas na direção catódica (+1,3 V a 0,0 V) para detecção de Red1 (redução da quinona derivada da AMX) e na direção anódica (0,0 V a +1,3 V) para a detecção de Ox2 (reoxidação da quinona) e Ox1 (oxidação direta da AMX), utilizando soluções com concentrações crescentes de AMX (0,1 a 5,0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$). (B) Curvas de calibração para Red1 (+0,16 V; $R^2 = 0,999$), Ox2 (+0,11 V; $R^2 = 0,995$), e para a soma dos valores em módulo das correntes $|Red1| + |Ox2|$ ($R^2 = 0,999$). Eletrólito de suporte: tampão BR 0,2 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (pH 6,5); amplitude de modulação (a) = 50 mV, tempo de modulação (t_m) = 90 ms e incremento de potencial (ΔE_s) = 6 mV; tempo de acumulação: 80 s em potencial de circuito aberto sob agitação (antes do início da análise).

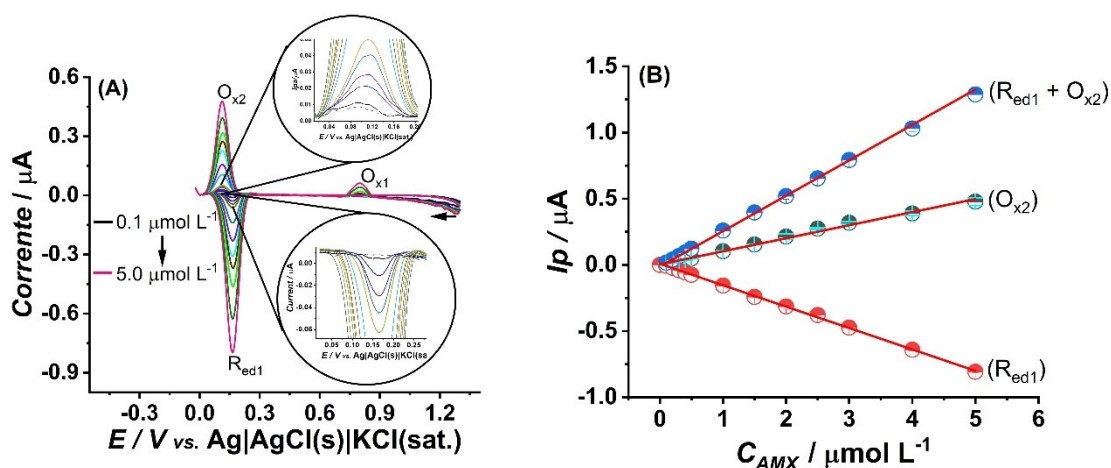
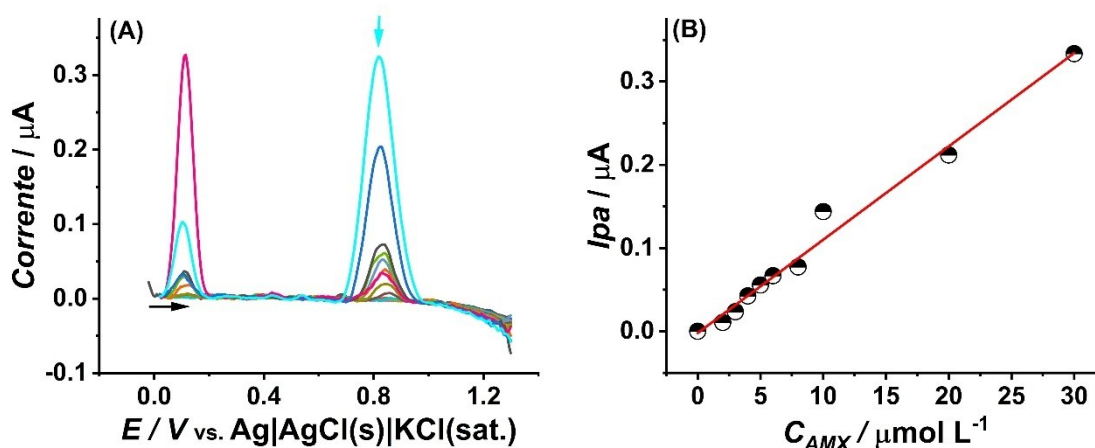


Figura 39. (A) Varreduras de DPV com correção de linha de base registradas com o eletrodo impresso em 3D para as seguintes soluções: (linha preta) solução branca contendo apenas o eletrólito de suporte e concentrações crescentes de AMX (vermelho a ciano: 2,0 a 30,0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$). (B) Curva de calibração correspondente ao sinal anódico (pico de oxidação direta da AMX, Ox1), com $R^2 = 0,985$. Eletrólito de suporte: tampão BR 0,2 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (pH 6,5); amplitude de modulação (a) = 50 mV, tempo de modulação (t_m) = 90 ms e incremento de potencial (ΔE_s) = 6 mV.



Esses resultados destacam a eficácia da detecção indireta da AMX (via redução do derivado quinona) utilizando um eletrodo impresso em 3D não modificado. A Tabela 11 resume e compara os parâmetros analíticos obtidos a partir dessas curvas de calibração, incluindo linearidade, sensibilidade, faixa linear, limite de detecção (LOD), limite de quantificação (LOQ), bem como precisão intraeletrodo e interdiária (entre dias). O LOD foi estimado com base na definição da IUPAC ($3\sigma/s$), onde σ é o desvio padrão do coeficiente linear obtido pela curva analítica e s é a sensibilidade analítica da curva (inclinação).

Além de oferecer alta sensibilidade e baixo limite de detecção, a determinação indireta da AMX contribui para evitar os efeitos de passivação associados à eletrooxidação direta da AMX, resultando em melhor repetibilidade do método. A precisão intra-eletrodo do método de DPV proposto foi avaliada por meio de dez medições repetidas ($n = 10$) em dois níveis de concentração de AMX: (i) 0,2 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (Figura 40A) e (ii) 5,0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (Figura 40B). Os valores de desvio padrão relativo (RSD) foram de 3,5% e 1,8% para 0,2 e 5,0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, respectivamente, demonstrando elevada precisão do método proposto. A precisão entre dia também foi avaliada com base nos valores de inclinação obtidos a partir de curvas de calibração construídas em três dias distintos ($n = 3$) (Figura 41A–C). Foi obtido um valor de RSD inferior a 4,4%, confirmando a robustez e reprodutibilidade do método proposto para a determinação da AMX por meio da redução da quinona derivada, utilizando um eletrodo ativado impresso em 3D.

Tabela 11. Comparação dos parâmetros analíticos obtidos para todos os processos eletroquímicos da AMX.

Parâmetros analíticos	Red1 (+0.16 V)	Ox2 (+0.11 V)	Ox1 (+0.82 V)	Red1 +Ox2
R ²	0.999	0.994	0.985	0.999
Inclinação (μA L μmol L ⁻¹)	-0.162±0.001	0.0986±0.002	0.0112±0.0005	0.268±0.0002
Intercepto (μA)	0.008 ± 0.002	0.004±0.004	-0.0021±0.006	-0.0013±0.0001
Faixa linear (μmol L ⁻¹)	0.1 – 5.0	0.1 – 5.0	2.0 – 30.0	0.1 – 5.0
LOD (μmol L ⁻¹)	0.05	0.12	0.44	0.01
LOQ (μmol L ⁻¹)	0.15	0.36	1.31	0.03

Figura 40. Respostas de DPV com correção de linha de base (n = 10) registradas com o eletrodo impresso em 3D para AMX em solução tampão BR 0,2 mol·L⁻¹ (pH 6,5). (A) AMX 0,2 μmol·L⁻¹. (B) AMX 5,0 μmol·L⁻¹. Parâmetros de DPV: amplitude de modulação (a) = 50 mV, tempo de modulação (tm) = 90 ms e incremento de potencial (ΔEs) = 6 mV.

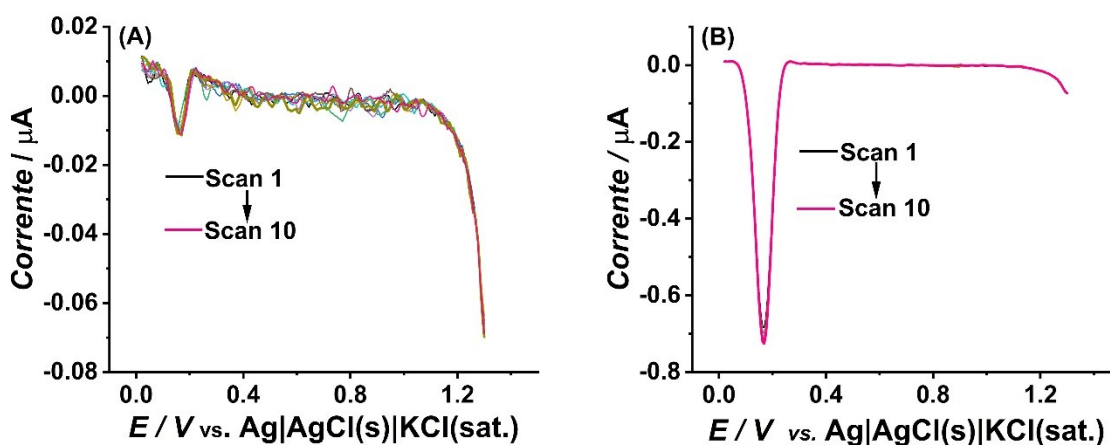
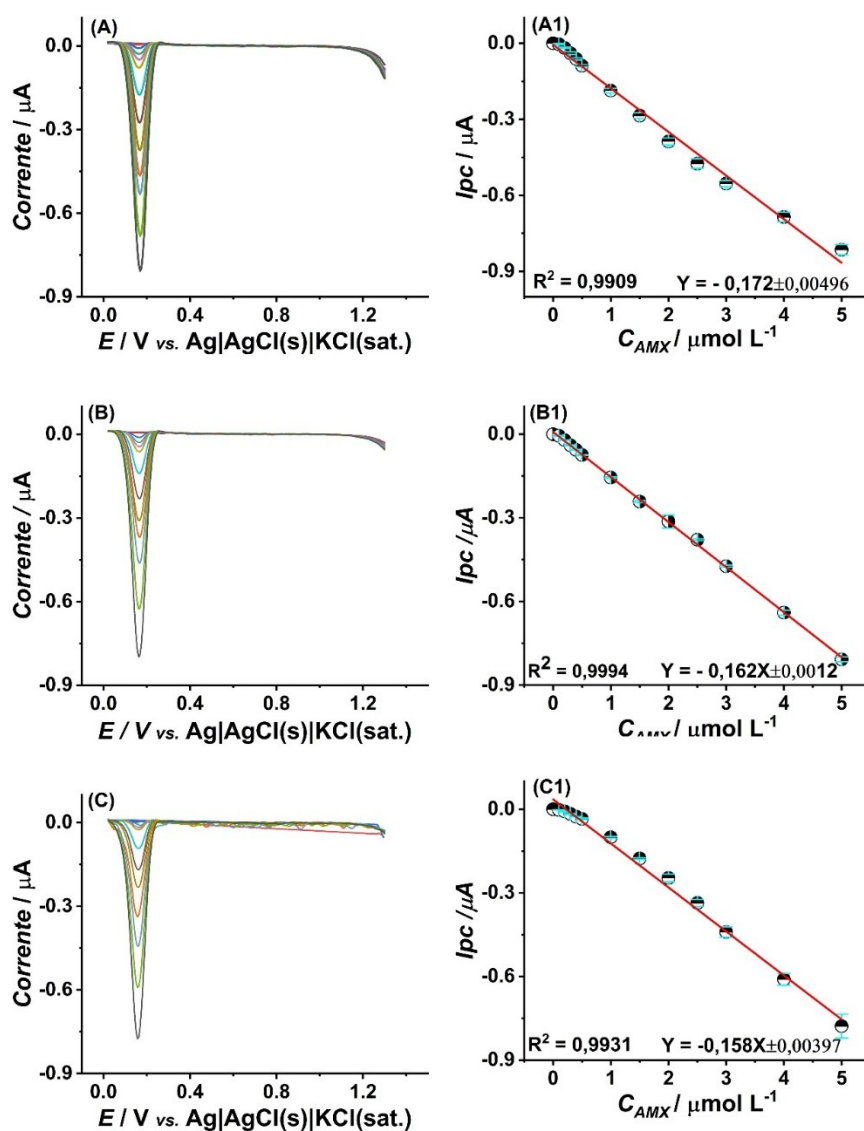


Figura 41. Varreduras de DPV com correção de linha de base registradas com três diferentes eletrodos ativados impressos em 3D (A – C), em concentrações crescentes de AMX (0,1 a 5,0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), em solução tampão BR 0,20 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ a pH 6,5. As respectivas curvas de calibração estão apresentadas em A1 a C1. Parâmetros da DPV: amplitude de modulação (a) = 50 mV, tempo de modulação (tm) = 90 ms e incremento de potencial (ΔE s) = 6 mV.



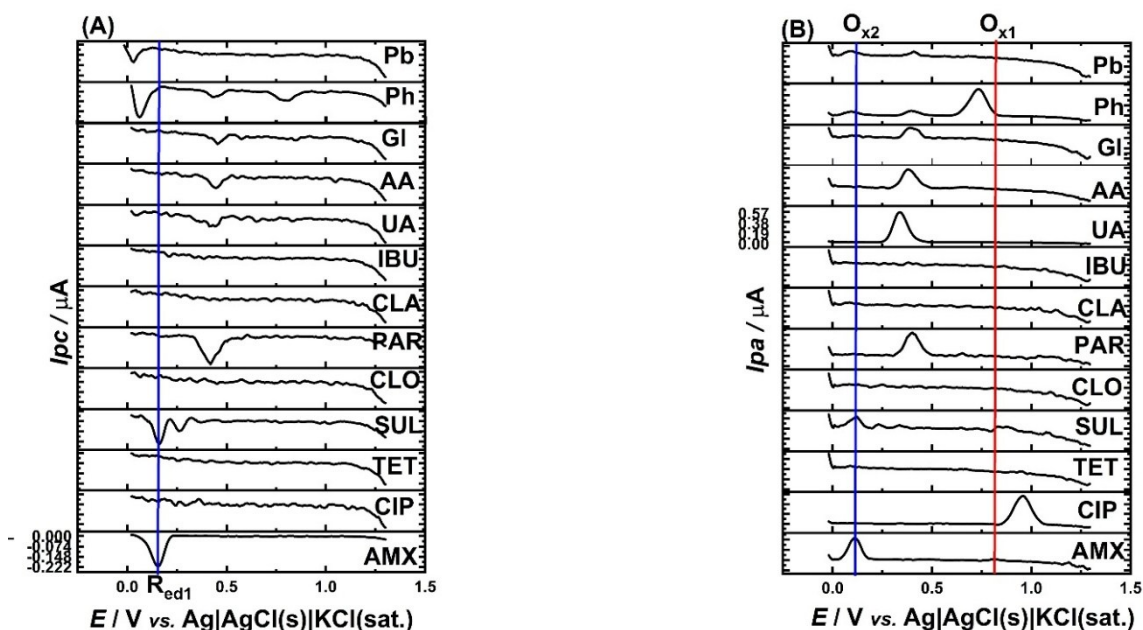
5.3.4 Espécies interferentes

Diversos compostos que podem estar presentes em amostras ambientais, incluindo chumbo (Pb), fenol (Ph), glicose (Gl), ácido ascórbico (AA), ácido úrico (UA), ibuprofeno (IBU), clavulanato (CLA), paracetamol (PAR), cloranfenicol (CLO), sulfanilamida (SUL), tetraciclina (TET) e ciprofloxacino (CIP). Com isto, tais compostos foram avaliados como possíveis espécies interferentes na detecção da AMX utilizando o eletrodo ativado impresso em 3D (Figura 42). As respostas eletroquímicas de todas as espécies interferentes avaliadas e da AMX foi comparada sob condições otimizadas (todas em 2,0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), utilizando os três

processos eletroquímicos: oxidação direta da AMX (Ox1), redução da quinona derivada da AMX (Red1) e reoxidação da hidroquinona formada (Ox2).

Entre as espécies interferentes avaliadas, apenas a sulfanilamida e o fenol afetaram diretamente o sinal de redução da quinona derivada da AMX. No entanto, com o uso combinado dos três processos eletroquímicos característicos da AMX, foi possível discriminar a AMX de todas as moléculas interferentes avaliadas. A importância da detecção indireta da AMX torna-se particularmente evidente na presença de espécies interferentes como o fenol e o ciprofloxacino, que também são oxidados em +0,83 V (Ox1). Caso a detecção da AMX fosse baseada exclusivamente por sua oxidação direta, essas espécies atuariam como interferentes. Isso reforça a vantagem adicional de monitorar a AMX tanto por meio da redução de seu derivado quinona na varredura catódica (+0,16 V) quanto por sua reoxidação na varredura anódica (+0,11 V). Assim, o método proposto demonstra sua eficácia e sua seletividade, consolidando-se como uma ferramenta confiável para a detecção da AMX em amostras ambientais complexas.

Figura 42. Varreduras de DPV com correção de linha de base registradas realizadas com eletrodo ativado impresso em 3D, na presença de AMX ($2,0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) e de espécies potencialmente interferentes comumente encontradas em amostras ambientais. (A) Varreduras catódicas: detecção da redução da quinona derivada da AMX (Red1). (B) Varreduras anódicas: detecção da reoxidação da hidroquinona formada (Ox2) e da oxidação direta da AMX (Ox1). Eletrólito de suporte: solução tampão BR $0,20 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ em pH 6,5. Parâmetros da DPV: amplitude de modulação (a) = 60 mV, tempo de modulação (tm) = 50 ms e incremento de potencial (ΔE s) = 5 mV.



5.3.5 Determinação de AMX por DPV em amostras de água

Para avaliar a aplicabilidade analítica do método proposto, seu desempenho foi testado na determinação de AMX em amostras de água, após etapas mínimas de preparo de amostra. Para as amostras de água da torneira e água potável, o preparo envolveu a adição de reagentes para obtenção de uma solução contendo tampão BR $0,2 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ em pH 6,5. As amostras de água de rio e de lago foram diluídas duas vezes no eletrólito de suporte.

Todas as amostras de água foram analisadas antes e após o enriquecimento com soluções padrão de AMX em três níveis de concentração ($0,5$; $0,75$ e $1,25 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), utilizando o método de adição padrão. Os resultados estão apresentados na Tabela 11.

As figuras 43A–C mostram as respostas voltamétricas obtidas na análise das amostras de água de lago, enquanto as figuras 43A1–C1 exibem as respectivas curvas de calibração. As respostas voltamétricas e curvas de calibração para as demais amostras estão apresentadas nas Figuras 43.1–43.3. Os dados da Tabela 12 demonstram os valores de recuperação satisfatórios obtidos para os três níveis de concentração avaliados, confirmando a exatidão e aplicabilidade do método desenvolvido utilizando o eletrodo impresso em 3D.

Figura 43. Voltamogramas de DPV com correção de linha de base registrados utilizando o eletrodo ativado impresso em 3D para amostra de água de lago enriquecida com AMX nos seguintes níveis de concentração: (A) 0,5; (B) 0,75; e (C) 1,25 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, diluída duas vezes no eletrólito de suporte. A linha preta corresponde à amostra diluída no eletrólito de suporte. As figuras A1, B1 e C1 apresentam as respectivas curvas de calibração ($R^2 = 0,998$; $R^2 = 0,996$; e $R^2 = 0,994$, respectivamente).

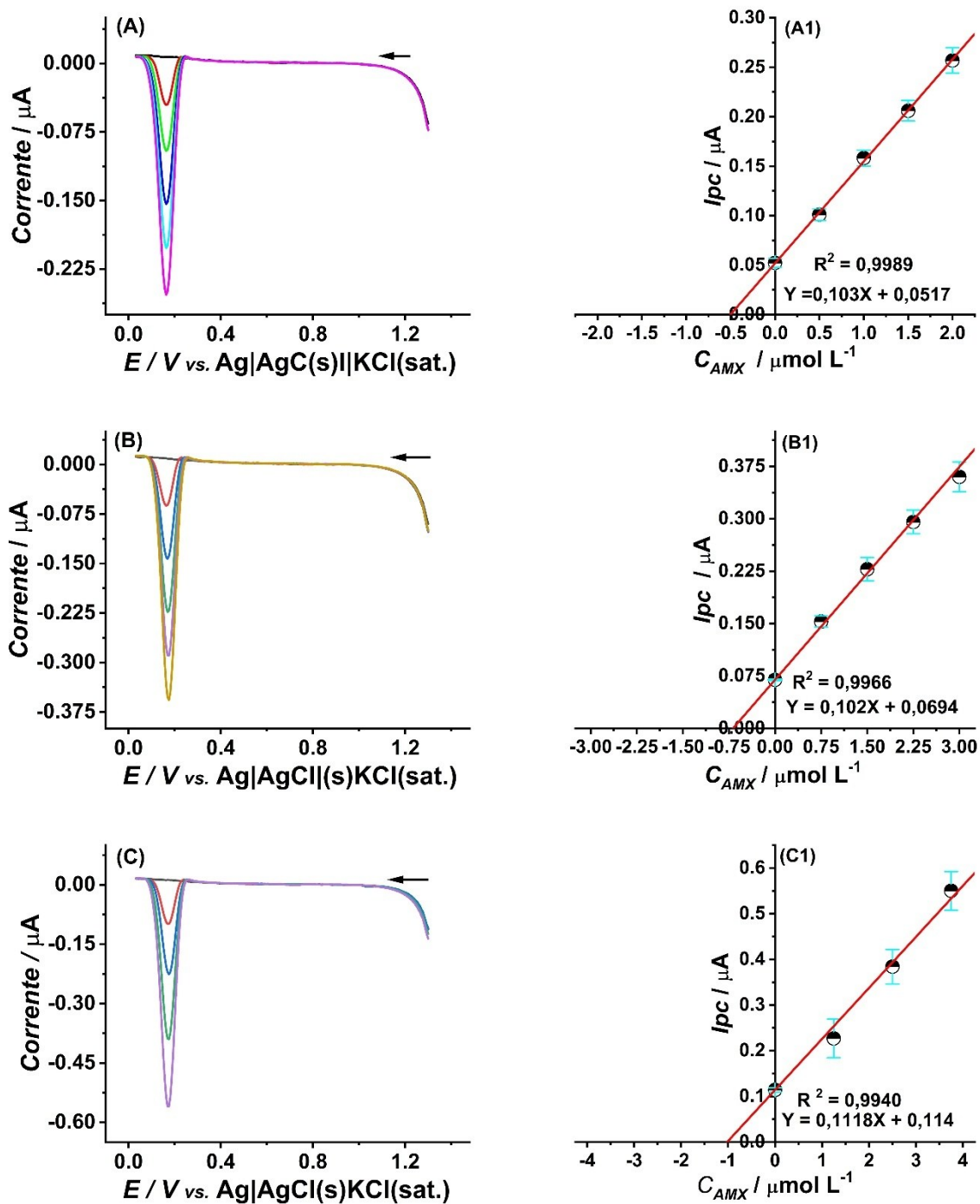


Figura 43.1. Voltamogramas de DPV com correção de linha de base registrados utilizando o eletrodo impresso em 3D para amostra de água de rio enriquecida com solução padrão de AMX. (A) amostra enriquecida com $0,0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ de AMX (linha preta); amostra enriquecida com $0,5$; $0,75$ e $1,25 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ de AMX (linha vermelha: A, B e C, respectivamente), com adição sequencial de soluções padrão de AMX em concentrações crescentes. (A1, B1 e C1) curvas de calibração correspondentes.

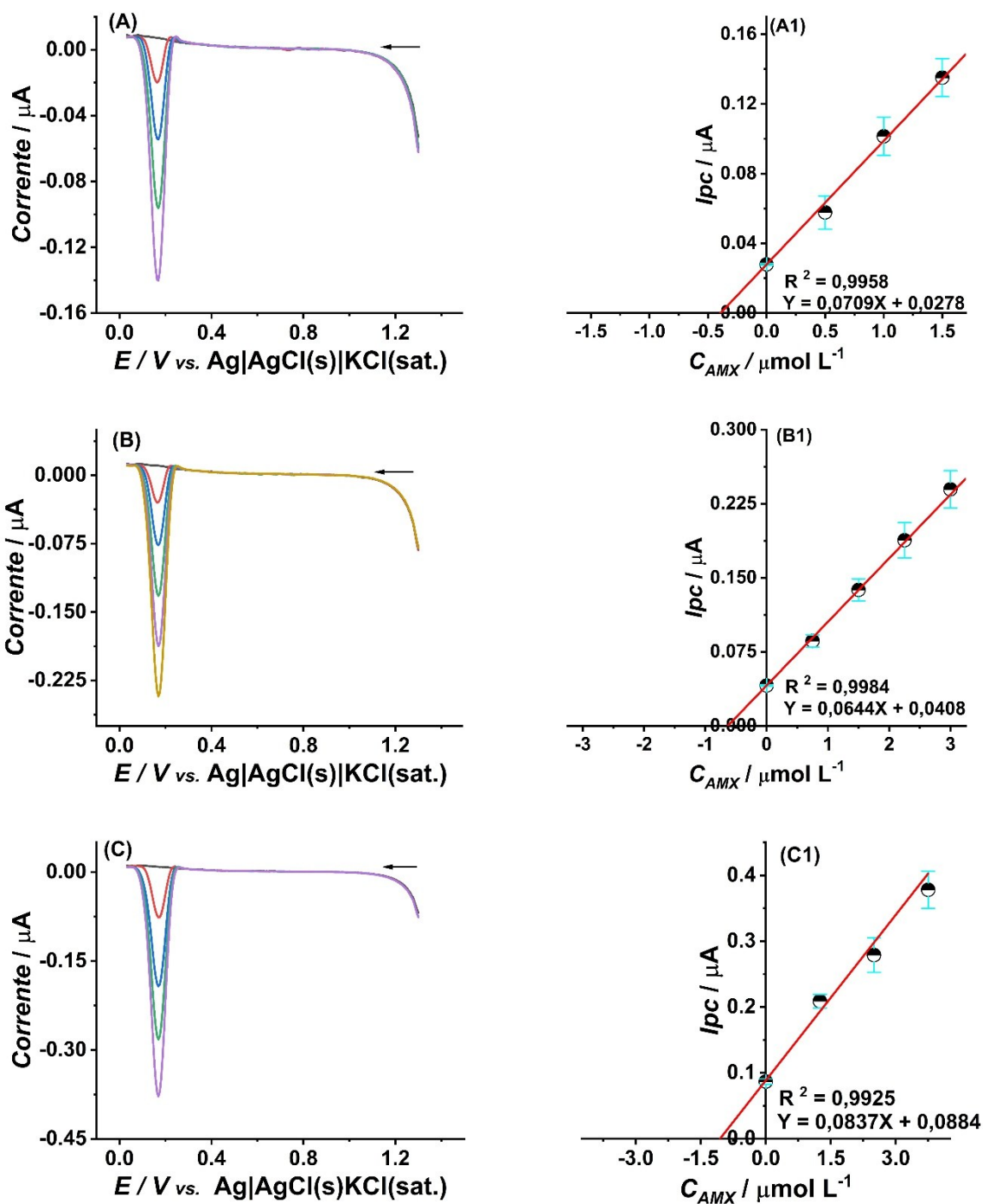


Figura 43.2. Voltamogramas de DPV com correção de linha de base registrados utilizando o eletrodo impresso em 3D para amostra de água da torneira enriquecida com solução padrão de AMX. (A) amostra enriquecida com $0,0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ de AMX (linha preta); amostra enriquecida com $0,5$; $0,75$ e $1,25 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ de AMX (linha vermelha: A, B e C, respectivamente), com adição sequencial de soluções padrão de AMX em concentrações crescentes. (A1, B1 e C1) curvas de calibração correspondentes.

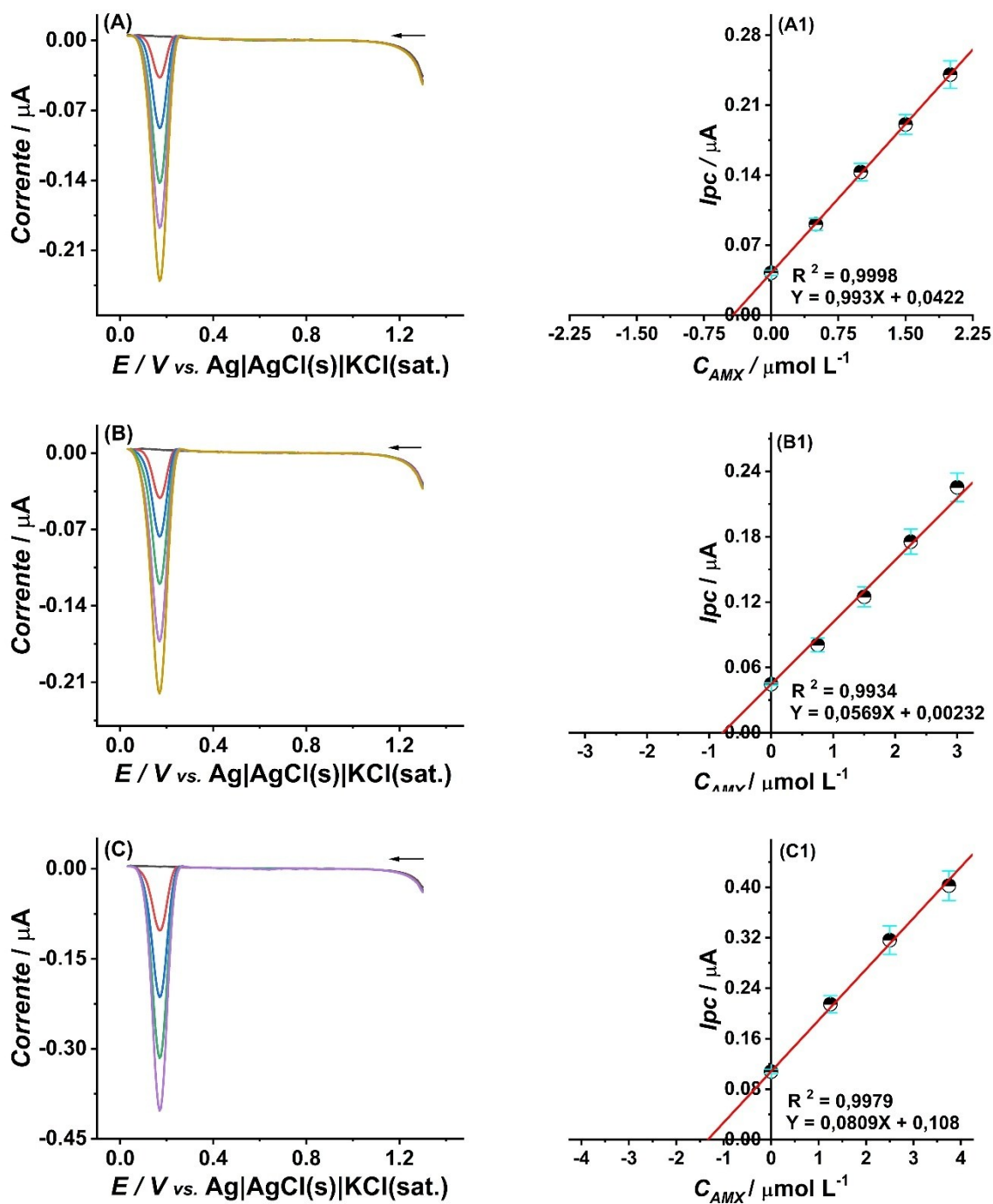


Figura 43.3. Voltamogramas de DPV com correção de linha de base registrados utilizando o eletrodo impresso em 3D para amostra de água potável enriquecida com solução padrão de AMX. (A) amostra enriquecida com $0,0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ de AMX (linha preta); amostra enriquecida com $0,5$; $0,75$ e $1,25 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ de AMX (linha vermelha: A, B e C, respectivamente), com adição sequencial de soluções padrão de AMX em concentrações crescentes. (A1, B1 e C1) curvas de calibração correspondentes.

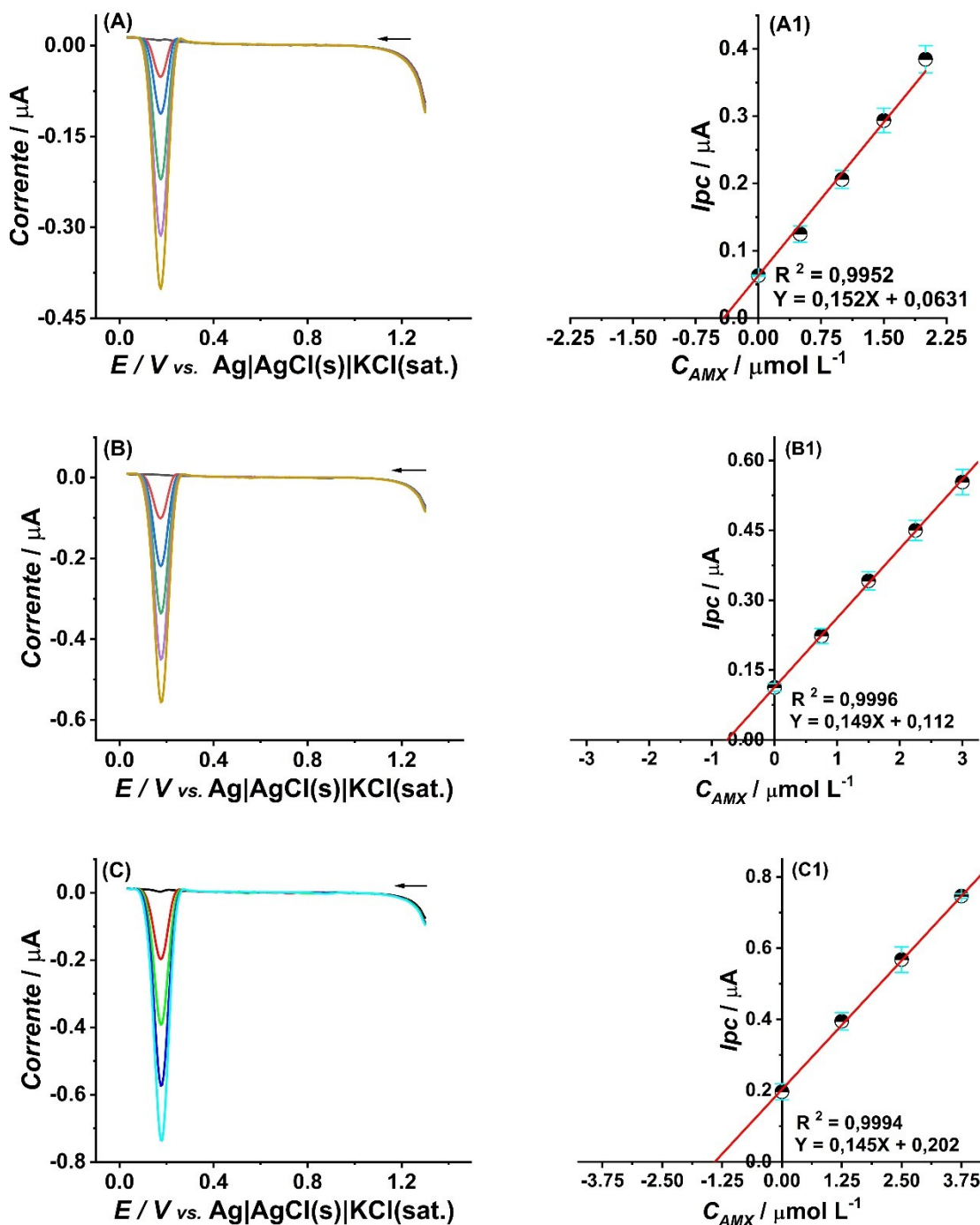


Tabela 12. Resultados obtidos nos estudos de adição e recuperação realizados com quatro diferentes amostras de água e três níveis de concentração distintos.

Amostra		Valor encontrado	Valor adicionado ($\mu\text{mo L}^{-1}$)	Valor encontrado ($\mu\text{mo L}^{-1}$)	Recuperação (%)
Água de torneira	< LOD	< LOD	0.50	0.43±0.03	86±7
			0.75	0.78±0.02	104±2
			1.25	1.33±0.04	106±3
Água de beber	< LOD	< LOD	0.50	0.42±0.01	84±1
			0.75	0.76±0.05	101±7
			1.25	1.40±0.01	112±1
Água do rio*	< LOD	< LOD	0.50	0.41±0.01	82±2
			0.75	0.63±0.006	84±1
			1.25	1.06±0.04	85±4
Água de lago*	< LOD	< LOD	0.50	0.50±0.04	100±8
			0.75	0.68±0.01	91±1
			1.25	1.02±0.05	82±5

* Diluído duas vezes na célula eletroquímica

5.3.6 Comparação do método proposto com outros relatados na literatura

O desempenho eletroquímico do método proposto, em termos de limite de detecção (LOD) e faixa linear de resposta, utilizando um eletrodo ativado impresso em 3D, foi comparado com o de outros sensores eletroquímicos descritos na literatura para determinação de AMX. Conforme apresentado na Tabela 13, os sensores relatados em estudos anteriores são, em geral, mais onerosos, além de frequentemente requererem múltiplas etapas de modificação e/ou fabricação complexas, dificultando sua reprodutibilidade em larga escala. Além disso, a maioria dos estudos baseia-se na oxidação direta da AMX para sua quantificação, com exceção do estudo (Santos, et al., 2008), que empregou o mesmo par redox (Red1/Ox2) empregado no presente estudo. No entanto, os valores de LOD e LOQ reportados por esse estudo foram superiores aos obtidos com o método proposto, evidenciando o desempenho aprimorado da abordagem aqui desenvolvida, capaz de detectar e quantificar concentrações mais baixas de AMX.

Os melhores LOD foram relatados para sensores eletroquímicos que empregam técnicas de redissolução após a pré-concentração por adsorção, com detecção realizada por SWV (Brahman; Dar; Pitre, 2013; Fouladgar et al., 2011). No entanto, esses estudos utilizaram eletrodos modificados, cuja construção envolve etapas de fabricação complexas e laboriosas, resultando em reprodutibilidade entre dispositivos. O método proposto neste trabalho apresentou um LOD competitivo, comparável aos valores relatados em outros estudos (Ensafi; Allafchian; Rezaei, 2012) e superior aos alcançados na maioria das determinações eletroquímicas previamente reportadas (Chen et al., 2019; Deroco; Rocha-Filho; Fatibello-Filho, 2018; Kumar; Rosy; Goyal, 2017; Ojani; Raoof; Zamani, 2012; Pollap et al., 2018; Rezaei; Damiri, 2009; Santos; Bergamini; Zanoni, 2008). Destaca-se, ainda, que o desempenho analítico do método proposto é adequado para a análise de amostras ambientais de água, pois possibilita a detecção em níveis de concentração traços eventualmente encontrados nessas matrizes. Essa característica, combinada à sua simplicidade operacional e ao baixo custo, destaca sua aplicabilidade prática na quantificação de AMX em cenários ambientais reais.

Tabela 13. Comparação do desempenho eletroquímico do eletrodo impresso em 3D proposto com o de outros trabalhos previamente reportados na literatura para a detecção de AMX.

Técnica	Eletrodo	Faixa linear ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	LOD ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	Ref.
Chron.	Ni/CR/CPE	8.0 – 100.0	5.0	(Ojani et al., 2012)
EIS-ASV	MWCNTs-GCE	0.6 – 8.0 10.0 – 80.0	0.2	(Rezaei & Damiri, 2009)
SWV	PGA/3D-GE/GCE	2.0 – 60.0	0.118	(Chen et al., 2019)
SWV	CB–DHP/GC	2.0 – 16.1	0.12	(Deroco et al., 2018)
SWV	AuNP-PdNP-ErGO	30.0 – 350.0	9.0	(N. Kumar et al., 2017)
CV/DPA_{SV}	PyF-CPE	2.0 – 6.5	0.00035	(Brahman et al., 2013)
CV/SWA_{SV}		2.0 – 6.5	0.00073	
DPV	FeCr ₂ O ₄ -MWCNTs	0.1 – 10.0 10.0 – 70.0	0.05	(Ensafi et al., 2012)
SWV	FDCCNTPE	0.03 – 0.35 0.5 – 32.70	0.0087	(Fouladgar et al., 2011)
CV	TiO ₂ /CMK-3/AuNPs/Nafion	0.5 – 2.5 2.5 – 133.0	0.3	(Pollap et al., 2018)
SWV	PGA/GLU	2.0 – 25.0	0.92	(D. P. Santos et al., 2008)
SWV	EPPG	5.0 – 500.0	0.84	(Rosy & Goyal, 2015)
DPV	Eletrodo impresso 3D	0.1 – 5.0	0.01	Este trabalho

Chron.: chronoamperometry. **Ni/CR/CPE:** Ni–curcumin on the carbon paste electrode. **MWCNTs-GCE:** multiwalled carbon nanotubes modified glass carbon electrode. **EIS-ASV:** electrochemical impedance spectroscopy and adsorptive stripping voltammetry. **PGA/3D-GE/GCE:** polyglutamic acid/three-dimensional graphene/glassy carbon electrode. **CB–DHP/GC:** carbon black–dihexadecylphosphate/glassy carbon. **AuNP-PdNP-ErGO:** gold-palladium nanoparticles decorated electrochemically reduced graphene oxide. **Co@CNFs-Ag:** bimetallic nanoparticles Co-Ag nanoparticles carbon nanofibers. **PyF-CPE:** polyaniline film modified carbon paste electrode. **CV,** differential pulse adsorptive stripping voltammetry (DPA_{SV}), and squarewave adsorptive stripping voltammetry (SWA_{SV}). **EPPG:** edge plane pyrolytic graphite. **FeCr₂O₄–MWCNTs:** FeCr₂O₄ - multiwall carbon nanotubes. **FDCCNTPE:** ferrocenedicarboxylic acid modified carbon nanotubes paste electrode. **TiO₂/CMK-3/AuNPs/Nafion:** titanium dioxide sol/ CMK-3-type mesoporous carbon/gold nanoparticles/Nafion. **PGA/GLU:** glutaraldehyde cross-linked polyglutamic acid modified glassy carbon electrode.

5.3.7 Conclusões parciais

Neste estudo, foi desenvolvido um procedimento eletroquímico sensível, estável, rápido, e preciso para o monitoramento de concentrações traço de AMX (em amostras ambientais, com um limite de detecção (LOD) de $10 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$). O preparo das amostras foi simples, envolvendo apenas adição de tampão ou diluição no eletrólito de suporte. A estratégia analítica proposta baseou-se na pré-concentração da AMX por adsorção na superfície do eletrodo, em potencial de circuito aberto por 80 segundos com agitação, seguida pela eletrooxidação da AMX a seu derivado quinona. A subsequente redução da quinona formada forneceu o sinal analítico utilizado para a quantificação indireta da AMX.

Essa estratégia aumentou significativamente a seletividade do método, permitindo o uso de eletrodos impressos em 3D, não modificados, fabricados em laboratório por manufatura aditiva (FDM). Além disso, o par redox quinona/hidroquinona derivado da AMX apresentou alta estabilidade voltamétrica, demonstrando resistência à passivação da superfície do eletrodo, o que favorece a reprodutibilidade analítica.

O método proposto, baseado em DPV combinado com o método de adição padrão, mostrou-se eficaz na determinação de AMX em amostras ambientais (água da torneira, rio, lago e potável), com valores de recuperação variando de 82% a 112%. A precisão do método foi confirmada por baixos desvios padrão relativos ($\text{RSD} < 5\%$) obtidos em medições repetidas ($n = 10$) para diferentes concentrações de AMX.

Os resultados apresentados indicam que a tecnologia de manufatura aditiva por deposição de material fundido (FDM) representa uma alternativa promissora para a fabricação de eletrodos descartáveis de baixo custo (custo unitário estimado em US\$ 0,18). Embora o sensor impresso em 3D tenha sido projetado como descartável, ele demonstrou potencial de reutilização, como evidenciado, por exemplo, nos experimentos representados na Figura 4, nos quais um único sensor foi utilizado em múltiplas medições sem perda significativa de desempenho.

6 CONCLUSÕES GERAIS

Este trabalho demonstrou a viabilidade de plataformas eletroquímicas de baixo custo para a quantificação de antibióticos em diferentes matrizes, abrangendo aplicações farmacêuticas, alimentares e ambientais. A presente conclusão integra os resultados obtidos em três frentes de investigação, evidenciando a versatilidade das plataformas propostas. Ressalta-se que, embora a maioria tenha sido concebida em laboratório, o eletrodo de diamante dopado com boro (BDD) utilizado na análise farmacêutica foi adquirido comercialmente, em virtude das limitações da janela de potencial observadas com eletrodos impressos em 3D.

Apesar do custo inicial elevado, o BDD não deve ser descartado como alternativa de baixo custo, uma vez que sua robustez e estabilidade eletroquímica compensam o investimento ao longo do tempo. Sua ampla janela de potencial, baixa corrente de fundo e elevada resistência à passivação permitem a realização de diversas análises sem perda significativa de desempenho. Além disso, sua durabilidade reduz a necessidade de substituições frequentes, tornando-o economicamente competitivo frente a outras plataformas.

A utilização de sistemas BIA-AD para a determinação sequencial de amoxicilina (AMX) e clavulanato de potássio (CLA) em formulações farmacêuticas evidenciou elevada robustez e precisão, com frequência analítica superior a 200 injeções/hora e RSD < 1,3%, configurando alternativa eficiente aos métodos cromatográficos em laboratórios com recursos limitados.

Na análise de alimentos, o desenvolvimento de eletrodos descartáveis de grafite mostrou-se eficaz na detecção de sulfametoxazol em leite, sendo possível mitigar a contaminação por meio de formas de onda pulsadas e estratégias de correção de corrente, alcançando recuperações próximas a 100% em concentrações de 10,0–20,0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$.

No monitoramento ambiental, sensores descartáveis impressos em 3D por manufatura aditiva (FDM), associados à voltametria de pulso diferencial, permitiram detectar amoxicilina em níveis de traço (LOD $\approx 10 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$), com precisão satisfatória (RSD < 5%) e custo unitário reduzido (US\$ 0,18), reforçando seu potencial para vigilância de contaminantes emergentes.

A análise comparativa entre o primeiro e o terceiro trabalhos desenvolvidos evidencia que o BDD, em virtude de sua ampla janela de potencial e baixa tendência à adsorção molecular, possibilitou a determinação sequencial de AMX e CLA. No caso específico da AMX, verificou-se que sua eletroquímica no BDD envolve dois processos de oxidação em potenciais distintos, ambos irreversíveis e com cinética predominantemente controlada por difusão. Em contraste, o eletrodo obtido por manufatura aditiva e submetido a pré-tratamento permitiu monitorar apenas

um processo de oxidação direta; entretanto, revelou respostas eletroquímicas adicionais em varreduras reversas. A superfície do eletrodo impresso em 3D apresentou cinética majoritariamente adsortiva e possibilitou a detecção de pares redox, característica que se mostrou vantajosa para a identificação de concentrações de AMX em níveis traço, viabilizando sua determinação indireta. Esses resultados reforçam que, embora os dois sistemas apresentem mecanismos distintos de interação com os analitos, ambos oferecem contribuições relevantes para a expansão das plataformas eletroquímicas aplicadas à análise de antibióticos em diversas matrizes.

Por fim, a comparação entre as plataformas desenvolvidas evidenciou desempenho analítico consistente, destacando-se pela simplicidade construtiva, baixo custo e adaptabilidade às diferentes matrizes. Os resultados de validação estatística confirmaram a confiabilidade dos métodos, consolidando-os como alternativas competitivas e tecnicamente viáveis para aplicações rotineiras em controle de qualidade farmacêutico, segurança alimentar e monitoramento ambiental.

Perspectivas futuras

Como desdobramento desta investigação, estão em andamento a finalização e submissão de dois manuscritos científicos: (i) *Técnicas analíticas para quantificação simultânea de amoxicilina e clavulanato: uma revisão crítica e abrangente*, que discutirá comparativamente os métodos disponíveis para análise conjunta desses fármacos, destacando suas limitações e perspectivas; e (ii) *Determinação indireta de cloranfenicol em amostras ambientais e alimentícias utilizando eletrodo 3D impresso e ativado por plasma*, que apresentará uma abordagem inovadora para a detecção de resíduos de antibióticos em matrizes complexas, com ênfase em sensibilidade e seletividade.

Paralelamente, prevê-se a elaboração de projetos de pesquisa voltados à captação de recursos junto a agências de fomento, visando à aquisição de equipamentos laboratoriais — em especial potenciostatos — que possibilitem a estruturação de um núcleo dedicado à pesquisa eletroquímica em Moçambique. Tais iniciativas têm como objetivo consolidar a continuidade da linha de investigação desenvolvida, impulsionar o avanço da instrumentação eletroanalítica e promover a formação de recursos humanos altamente qualificados, fortalecendo a capacidade científica e tecnológica na área.

REFERÊNCIAS

- ABDALLA, Aya; PATEL, Bhavik Anil. 3D-printed electrochemical sensors: A new horizon for measurement of biomolecules. *Current Opinion in Electrochemistry*, v. 20, p. 78-81, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.coelec.2020.04.009>.
- ABOUNASSIF, Mohammad A.; ABDEL-MOETY, Ezzat M.; MOHAMED, Mohamed E.; GAD-KARIEM, El-Rasheed A. Liquid chromatographic determination of amoxycillin and clavulanic acid in pharmaceutical preparations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, Great Britain: Pergamon Press, v. 9, n. 9, p. 731-735, 1991. [https://doi.org/10.1016/0731-7085\(91\)80214-T](https://doi.org/10.1016/0731-7085(91)80214-T)
- ABSALAN, Ghodratollah; AKHOND, Morteza; ERSHADIFAR, Hamid. Highly sensitive determination and selective immobilization of amoxicillin using carbon ionic liquid electrode. *Journal of Solid State Electrochemistry*, v. 19, n. 8, p. 2491-2499, 2015. <https://doi.org/10.1007/s10008-015-2894-8>
- AGHAZADEH, A.; KAZEMIFARD, G. Determination of amoxycillin and clavulanic acid in pharmaceutical dosage forms by HPLC with amperometric detection. *Journal of Sciences, Islamic Republic of Iran*, v. 12, n. 2, p. 127-131, 2001. [https://doi.org/10.1016/S0731-7085\(00\)00507-0](https://doi.org/10.1016/S0731-7085(00)00507-0)
- ALAM, Al-mahmnur; UPPAL, Timsy; ISLAM, Md Shariful; MISRA, Manoranjan; VERMA, Subhash C. Polyaniline/Titania nanotube-based biosensor strip for sensitive and specific electrochemical detection of SARS-CoV-2. *ACS Omega*, v. 8, p. 45700-45707, 2023. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c06133>
- AMBAYE, Abera Demeke; MUCHINDU, Munkombwe; JIJANA, Abongile; MISHRA, Shivani; NXUMALO, Edward. Screen-printed electrode system based on carbon black/copper-organic framework hybrid nanocomposites for the electrochemical detection of nitrite. *Materials Today Communications*, v. 35, p. 105567, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2023.105567>
- AMINI, Hossein; AHMADIANI, Abolhassan. Rapid and simultaneous determination of sulfamethoxazole and trimethoprim in human plasma by high-performance liquid chromatography. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 43, n. 3, p. 1146–1150, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2006.09.004>
- ANDRADE, Leonardo S. *et al.* Simultaneous differential pulse voltammetric determination of sulfamethoxazole and trimethoprim on a boron-doped diamond electrode. **Electroanalysis**, v. 21, n. 13, p. 1475–1480, 2009a. <https://doi.org/10.1002/elan.200804551>
- ANDRADE, Leonardo S.; et al. A multidimensional high performance liquid chromatography method coupled with amperometric detection using a boron-doped diamond electrode for the simultaneous determination of sulfamethoxazole and trimethoprim in bovine milk. *Analytica Chimica Acta*, v. 654, n. 2, p. 127-132, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2009.09.035>
- ANDREOZZI, Roberto; et al. Antibiotics in the environment: occurrence in Italian STPs, fate, and preliminary assessment on algal toxicity of amoxicillin. *Environmental Science and Technology*, v. 38, n. 24, p. 6832-6838, 2004. <https://doi.org/10.1021/es049509a>

ANGOLA_MOÇAMBIQUE. **Angola e Moçambique em mega-operação contra tráfico de medicamentos na África Austral**. Maputo: [S.n.].

ARAÚJO, Diele A. G. *et al.* A lab-made screen-printed electrode as a platform to study the effect of the size and functionalization of carbon nanotubes on the voltammetric determination of caffeic acid. **Microchemical Journal**, v. 158, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2020.105297>

ARDUINI, Fabiana; MICHELI, Laura; MOSCONE, Danila; PALLESCHI, Giuseppe; PIERMARINI, Silvia; RICCI, Francesco; VOLPE, Giulia. Electrochemical biosensors based on nanommodified screen-printed electrodes: recent applications in clinical analysis. *TrAC – Trends in Analytical Chemistry*, v. 79, p. 114-126, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2016.01.032>

ARVAND, M.; ALIREZANEJAD, F. Sulfamethoxazole-Imprinted Polymeric Receptor as Ionophore for Potentiometric Transduction. **Electroanalysis**, v. 23, n. 8, p. 1948–1957, 2011. <https://doi.org/10.1002/elan.201100217>

ARVAND, Majid; ANSARI, Reza; HEYDARI, Lida. Electrocatalytic oxidation and differential pulse voltammetric determination of sulfamethoxazole using carbon nanotube paste electrode. **Materials Science and Engineering C**, v. 31, n. 8, p. 1819–1825, 1 dez. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2011.08.014>

ASHNAGAR, A.; NASERI, N. Gharib. Analysis of three penicillin antibiotics (ampicillin, amoxicillin and cloxacillin) of several Iranian pharmaceutical companies by HPLC. *E-Journal of Chemistry*, v. 4, n. 4, p. 536-545, 2007. <https://doi.org/10.1155/2007/480907>

ATAIDE, Vanessa N.; MENDES, Leticia F.; GAMA, Lillia I. L. M.; ARAÚJO, William R. de; PAIXÃO, Thiago R. L. C. Electrochemical paper-based analytical devices: ten years of development. *Analytical Methods*, v. 12, n. 9, p. 1030-1054, 2020. <https://doi.org/10.1039/C9AY02350J>

AWAD, Hassan M.; EL-SHAHED, Kamal Y. I.; AZIZ, Ramlan; SARMIDI, Mohamed Roji; EL-ENSHASY, Hesham A. Antibiotics as microbial secondary metabolites: production and application. *Jurnal Teknologi*, v. 59, p. 101-111, 2012. <https://doi.org/10.11113/jt.v59.1593>

BALAKRISHNAN, Vimal K.; TERRY, Ken A.; TOITO, John. Determination of sulfonamide antibiotics in wastewater: a comparison of solid phase microextraction and solid phase extraction methods. *Journal of Chromatography A*, v. 1131, n. 1-2, p. 1-10, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2006.07.011>

BALUCHOVÁ, Simona; *et al.* Recent progress in the applications of boron doped diamond electrodes in electroanalysis of organic compounds and biomolecules – a review. *Analytica Chimica Acta*, v. 1077, p. 28-66, 2019. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2019.05.041>

BARATHE, Pramod; *et al.* Antibiotic pollution and associated antimicrobial resistance in the environment. *Journal of Hazardous Materials Letters*, v. 5, p. 100103, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.hazl.2024.100105>

- BAREK, Jiri. How to Improve the Performance of Electrochemical Sensors via Minimization of Electrode Passivation. *Chemosensors*, v. 9, n. 1, p. 12, 202. <https://doi.org/10.3390/chemosensors9010012>
- BARTOŇ, Jan; et al. Chemical modification of diamond surface by a donor–acceptor organic chromophore (P1): optimization of surface chemistry and electronic properties of diamond. *Applied Materials Today*, v. 12, p. 153-162, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2018.04.005>
- BEITOLLAHI, Hadi; et al. Amplified electrochemical sensor employing screen-printed electrode modified with Ni-ZIF-67 nanocomposite for high sensitive analysis of Sudan I in present bisphenol A. *Food and Chemical Toxicology*, v. 161, p. 112840, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2022.112824>
- BEITOLLAHI, Hadi; et al. Applications of electrochemical sensors and biosensors based on modified screen-printed electrodes: a review. *Analytical Methods*, v. 12, n. 12, p. 1547-1560, 2020. <https://doi.org/10.1039/C9AY02598G>
- BEJJANI, A.; et al. Simultaneous quantification of amoxicillin and potassium clavulanate in different commercial drugs using PIXE technique. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, v. 371, p. 392-395, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.nimb.2015.10.055>
- BERMINGHAM, Alun; DERRICK, Jeremy P. The folic acid biosynthesis pathway in bacteria: evaluation of potential for antibacterial drug discovery. *BioEssays*, v. 24, n. 7, p. 637-648, 2002. <https://doi.org/10.1002/bies.10114>
- BITEW, Zelalem; AMARE, Meareg. Recent reports on electrochemical determination of selected antibiotics in pharmaceutical formulations: a mini review. *Electrochemistry Communications*
- BOANE, Anastácio A.; et al. Fast sequential determination of amoxicillin and clavulanate in pharmaceutical samples using batch injection analysis with amperometric detection. *Electroanalysis*, v. 36, n. 3, p. e202300123, 2024. <https://doi.org/10.1002/elan.202300332>
- BÖGER, Beatriz; et al. Occurrence of antibiotics and antibiotic resistant bacteria in subtropical urban rivers in Brazil. *Journal of Hazardous Materials*, v. 402, p. 123-133, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.123448>
- BRAHMAN, Pradeep Kumar; DAR, Riyaz Ahmad; PITRE, Krishna Sadashiv. Conducting polymer film based electrochemical sensor for the determination of amoxicillin in micellar media. *Sensors and Actuators B: Chemical*, v. 176, p. 307-314, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2012.09.007>
- BROCENSCHI, Ricardo F.; et al. Electrochemical surface rehydrogenation of boron-doped diamond electrodes after electrochemical polishing. *Diamond and Related Materials*, v. 136, p. 109873, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.diamond.2023.110008>
- BUSTOS BUSTOS, Erika; SANDOVAL-GONZÁLEZ, Antonia; MARTÍNEZ-SÁNCHEZ, Carolina. Detection and treatment of persistent pollutants in water: general review of pharmaceutical products. *ChemElectroChem*, v. 9, n. 13, p. e202200077, 2022. John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/celec.202200188>

CAMARGO, Jéssica Rocha; et al. Development of conductive inks for electrochemical sensors and biosensors. *Microchemical Journal*, v. 165, p. 106116, 2021. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2021.105998>

CARCIONE, Davide; et al. Old and new beta-lactamase inhibitors: molecular structure, mechanism of action and clinical use. *Antibiotics*, v. 10, n. 8, p. 995, 2021. MDPI. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10080995>

CARDOSO, Rafael M.; et al. 3D printing for electroanalysis: from multiuse electrochemical cells to sensors. *Analytica Chimica Acta*, v. 1033, p. 49-57, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2018.06.021>

CARDOSO, Rafael M.; et al. Additive-manufactured (3D-printed) electrochemical sensors: a critical review. *Analytica Chimica Acta*, v. 1118, p. 16-40, 2020. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2020.03.028>

CARVALHO, Jefferson H. S.; et al. Disposable and low-cost lab-made screen-printed electrodes for voltammetric determination of L-dopa. *Sensors and Actuators Reports*, v. 3, p. 100033, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.snr.2021.100056>

CARVALHO, Mayane S.; et al. Additively manufactured electrodes for the electrochemical detection of hydroxychloroquine. *Talanta*, v. 250, p. 123733, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2022.123727>

CASTLE, Sharon S. *Amoxicillin*. Huntington: VA Medical Center; Elsevier Inc., 2007. Disponível em: <<https://sci-hub.se/10.1016/B978-008055232-3.61222-X>>. Acesso em: 14 jun. 2025.

CERNAT, Andreea; et al. Electrochemical sensors based on carbon nanomaterials for acetaminophen detection: a review. *Analytica Chimica Acta*, v. 886, p. 1-21, 2015. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2015.05.044>

CESARINO, Ivana; CESARINO, Vivian; LANZA, Marcos R. V. Carbon nanotubes modified with antimony nanoparticles in a paraffin composite electrode: simultaneous determination of sulfamethoxazole and trimethoprim. *Sensors and Actuators B: Chemical*, v. 188, p. 1293-1299, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2013.08.047>

CHANG, Jen Lin; et al. Improved voltammetric peak separation and sensitivity of uric acid and ascorbic acid at nanoplatelets of graphitic oxide. *Electrochemistry Communications*, v. 12, n. 4, p. 596-599, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.elecom.2010.02.008>

CHAPLIN, Brian P.; HUBLER, David K.; FARRELL, James. Understanding anodic wear at boron doped diamond film electrodes. *Electrochimica Acta*, v. 89, p. 122-131, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2012.10.166>

CHAPMAN, Christopher A. R.; et al. Nanoporous gold as a neural interface coating: effects of topography, surface chemistry, and feature size. *ACS Applied Materials and Interfaces*, v. 7, n. 13, p. 7093-7100, 2015. <https://doi.org/10.1021/acsami.5b00410>

CHEN, Chenglong; et al. Amoxicillin on polyglutamic acid composite three-dimensional graphene modified electrode: reaction mechanism of amoxicillin insights by computational

simulations. *Analytica Chimica Acta*, v. 1073, p. 22-29, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2019.04.052>

CHIU, Mei Hsin; CHANG, Jen Lin; ZEN, Jyh Myng. An analyte derivatization approach for improved electrochemical detection of amoxicillin. *Electroanalysis*, v. 21, n. 14, p. 1562-1567, 2009. <https://doi.org/10.1002/elan.200904604>

CHOHAN, Jasgurpreet Singh; et al. Dimensional accuracy analysis of coupled fused deposition modeling and vapour smoothing operations for biomedical applications. *Composites Part B: Engineering*, v. 117, p. 138-149, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.compositesb.2017.02.045>

CHOKKAREDDY, Rajasekhar; KANCHI, Suvardhan; REDHI, Gan G. A novel IL-f-ZnONPs@MWCNTs nanocomposite fabricated glassy carbon electrode for the determination of sulfamethoxazole. *Journal of Molecular Liquids*, v. 359, p. 119198, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.119232>

CHUA, Chee Kai; LEONG, Kah Fai; LIM, Chu Sing. *Rapid Prototyping: Principles and Applications*. 2. ed. Singapore: World Scientific Publishing, 2003. ISBN 981-238-117-1. <https://doi.org/10.1142/5064>

CHULAVATNATOL, S.; CHARLES, B. G. Determination of dose-dependent absorption of amoxycillin from urinary excretion data in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 38, n. 3, p. 274-277, 1994. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1994.tb04353.x>

CIP (CENTRO DE INTEGRIDADE PÚBLICA MOÇAMBIQUE). Fragilidades no sistema nacional de gestão de medicamentos e artigos médicos: gangues do contrabando e redes corruptas gangrenam sistema nacional de saúde. *CIP Newsletter, Boa Governança, Transparência e Integridade*, p. 1-7, mar. 2012

COBB, Samuel J.; et al. Assessment of acid and thermal oxidation treatments for removing sp² bonded carbon from the surface of boron doped diamond. *Carbon*, v. 167, p. 1-10, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2020.04.095>

COBB, Samuel J.; et al. Deconvoluting surface-bound quinone proton coupled electron transfer in unbuffered solutions: toward a universal voltammetric pH electrode. *Journal of the American Chemical Society*, v. 141, n. 2, p. 1035-1044, 2019. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b11518>

COMPTON, Richard G.; FOORD, John S.; MARKEN, Frank. Electroanalysis at diamond-like and doped-diamond electrodes. *Electroanalysis*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag, 2003. <https://doi.org/10.1002/elan.200302830>

CONSELHO MUNICIPAL DE MAPUTO. *Relatório da Pesquisa: “Venda Informal de Medicamentos na Cidade de Maputo: Causas e Consequências para a Saúde Pública”*. Maputo: Conselho Municipal de Maputo, p. 1-22, mar. 2017.

CORTÉS, Karla; TRIVIÑO, Juan José; ARANCIBIA, Verónica. Simultaneous voltammetric determination of acetylsalicylic acid, caffeine and paracetamol in pharmaceutical formulations using screen-printed carbon electrode. *Electroanalysis*, v. 35, n. 7, p. 1-7, 2023. <https://doi.org/10.1002/elan.202200484>

CRAPNELL, Robert D.; ADARAKATTI, Prashanth S.; BANKS, Craig E. Electroanalytical overview: the measurement of ciprofloxacin. *Sensors and Diagnostics*. Cambridge: Royal Society of Chemistry, v. 2, n. 10, p. 1675-1686, 2023. <https://doi.org/10.1039/D3SD00129F>

CRAPNELL, Robert D.; BANKS, Craig E. Electroanalytical overview: screen-printed electrochemical sensing platforms. *ChemElectroChem*, v. 11, n. 19, p. 1-15, 2024. Weinheim: John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/celec.202400370>

DA SILVA, Iranaldo Santos; et al. Fast simultaneous determination of trimethoprim and sulfamethoxazole by capillary zone electrophoresis with capacitively coupled contactless conductivity detection. *Journal of Separation Science*, v. 36, n. 8, p. 1405-1409, 2013. <https://doi.org/10.1002/jssc.201201013>

DAVIM, J. Paulo. *Machining: Fundamentals and Recent Advances*. London: Springer, 2008.

DE FARIA, Lucas Vinícius; et al. Direct analysis of ascorbic acid in food beverage samples by flow injection analysis using reduced graphene oxide sensor. *Food Chemistry*, v. 319, p. 126553, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.126509>

DE FARIA, Lucas Vinícius; et al. Electrochemical methods for the determination of antibiotic residues in milk: a critical review. *Analytica Chimica Acta*, v. 1185, p. 338-354, 2021. Amsterdam: Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2021.338569>

DE FREITAS, Rafaela C.; et al. Flexible electrochemical sensor printed with conductive ink made with craft glue and graphite to detect drug and neurotransmitter. *Microchemical Journal*, v. 191, p. 108348, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2023.108823>

DE LIMA, Lucas F.; et al. Disposable and low-cost electrochemical sensor based on the colorless nail polish and graphite composite material for tartrazine detection. *Talanta*, v. 227, p. 122195, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2021.122200>

DE SOUZA, Cassiano Cunha; et al. Simple strategy for the detection of the amoxicillin antibiotic in different matrices using a low-cost paper electrode. *Talanta*, v. 253, p. 123909, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2022.124050>

DECKARD, Carl R. Method and apparatus for producing parts by selective sintering. *United States Patent* US4863538, 1989.

DEROCO, Patrícia B.; ROCHA-FILHO, Romeu C.; FATIBELLO-FILHO, Orlando. A new and simple method for the simultaneous determination of amoxicillin and nimesulide using carbon black within a dihexadecylphosphate film as electrochemical sensor. *Talanta*, v. 179, p. 115-123, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2017.10.048>

DINALI, Laíse Aparecida Fonseca; et al. Efficient development of a magnetic molecularly imprinted polymer for selective determination of trimethoprim and sulfamethoxazole in milk. *Microchemical Journal*, v. 154, p. 104573, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2020.104648>

DONG, Hua; WANG, Shihua; GALLIGAN, James J.; SWAIN, Greg M. Boron-doped diamond nano/microelectrodes for bio-sensing and in vitro measurements. *Frontiers in Bioscience (Scholar Edition)*, v. 3, p. 518-540, 2011. <https://doi.org/10.2741/s169>

DOS SANTOS, Danilo M.; et al. Advances in 3D printed sensors for food analysis. *TrAC – Trends in Analytical Chemistry*, v. 157, p. 116749, 2022. Amsterdam: Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2022.116672>

DOS SANTOS, Pâmyla L.; et al. Enhanced performance of 3D printed graphene electrodes after electrochemical pre-treatment: role of exposed graphene sheets. *Sensors and Actuators B: Chemical*, v. 281, p. 837-848, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2018.11.013>

DOSSI, Nicolò; et al. Pencil-drawn dual electrode detectors to discriminate between analytes comigrating on paper-based fluidic devices but undergoing electrochemical processes with different reversibility. *Electroanalysis*, v. 25, n. 11, p. 2515-2522, 2013. <https://doi.org/10.1002/elan.201300374>

DUO, I. et al. Electron transfer kinetics on boron-doped diamond. Part I: Influence of anodic treatment. *Journal of Applied Electrochemistry*, v. 34, p. 935–943, 2004. <https://doi.org/10.1023/B:JACH.0000040525.76264.16>

DUO, I.; LEVY-CLEMENT, C.; FUJISHIMA, A.; COMNINELLIS, C. Electron transfer kinetics on boron-doped diamond. Part I: influence of anodic treatment. *Journal of Applied Electrochemistry*, v. 34, p. 935-943, 2004. <https://doi.org/10.1023/B:JACH.0000040525.76264.16>

DUTTA, Jyotibon; et al. Synthetic approaches to radiochemical probes for imaging of bacterial infections. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 138, p. 414-428, 2017.

ENSAFI, Ali Asghar; ALLAFCHIAN, Ali Reza; REZAEI, Behzad. Multiwall carbon nanotubes decorated with FeCr₂O₄, a new selective electrochemical sensor for amoxicillin determination. *Journal of Nanoparticle Research*, v. 14, n. 11, p. 1244, 2012. <https://doi.org/10.1007/s11051-012-1244-3>

ENSCH, Mary; MALDONADO, Vanessa Y.; SWAIN, Greg M.; RECHENBERG, Robert; BECKER, Michael F.; SCHUELKE, Thomas; RUSINEK, Cory A. Isatin detection using a boron-doped diamond 3-in-1 sensing platform. *Analytical Chemistry*, v. 90, n. 3, p. 1951-1958, 2018. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.7b04045>

ETEBU, Ebimiewei; ARIKEKPAR, Ibemologi. Antibiotics: classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives. *International Journal of Applied Microbiology and Biotechnology Research*, v. 4, p. 90-101, 2016.

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. *Amoxicilina + Clavulanato de Potássio: bula para profissional da saúde*. São Paulo: Eurofarma, 2025. [<https://eurofarma.com.br/produtos/bulas/healthcare/pt/bula-amoxicilina-clavulanato-de-potassio.pdf>]. Acesso em: [29/06/2025].

FIGUEIREDO-FILHO, Luiz C. S.; SARTORI, Elen R.; FATIBELLO-FILHO, O. Electroanalytical determination of the linuron herbicide using a cathodically pretreated boron-doped diamond electrode: comparison with a boron-doped diamond electrode modified with platinum nanoparticles. *Analytical Methods*, v. 7, n. 2, p. 643-649, 2015. <https://doi.org/10.1039/C4AY02182G>

FOSTER, Christopher W.; DOWN, Michael P.; ZHANG, Yan; JI, Xiaobo; ROWLEY-NEALE, Samuel J.; SMITH, Graham C.; KELLY, Peter J.; BANKS, Craig E. 3D printed graphene based energy storage devices. *Scientific Reports*, v. 7, p. 42233, 2017. <https://doi.org/10.1038/srep42233>

FOULADGAR, Masoud; et al. Voltammetric determination of amoxicillin at the electrochemical sensor ferrocenedicarboxylic acid multi wall carbon nanotubes paste electrode. *International Journal of Electrochemical Science*, v. 6, n. 5, p. 1355-1366, 2011. [https://doi.org/10.1016/S1452-3981\(23\)15079-6](https://doi.org/10.1016/S1452-3981(23)15079-6)

FRACASSI DA SILVA, José A.; DO LAGO, Claudimir L. An oscillometric detector for capillary electrophoresis. *Analytical Chemistry*, v. 70, n. 20, p. 4339-4343, 1998. <https://doi.org/10.1021/ac980185g>

FRANCISCO, Kelliton José Mendonça; DO LAGO, Claudimir Lucio. A compact and high-resolution version of a capacitively coupled contactless conductivity detector. *Electrophoresis*, v. 30, n. 19, p. 3458-3464, 2009. <https://doi.org/10.1002/elps.200900080>

FREITAS, Jhonys Machado; OLIVEIRA, Thiago da Costa; GIMENES, Denise Tofanello; MUÑOZ, Rodrigo Alejandro Abarza; RICHTER, Eduardo Mathias. Simultaneous determination of three species with a single-injection step using batch injection analysis with multiple pulse amperometric detection. *Talanta*, v. 146, p. 670-675, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2015.06.048>

FREITAS, Jhonys Machado; OLIVEIRA, Thiago da Costa; MUÑOZ, Rodrigo Alejandro Abarza; RICHTER, Eduardo Mathias. Boron doped diamond electrodes in flow-based systems. *Frontiers in Chemistry*, v. 7, p. 190, 2019. <https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00190>

GAN, Patrick; FOORD, John S.; COMPTON, Richard G. Surface modification of boron-doped diamond with microcrystalline copper phthalocyanine: oxygen reduction catalysis. *ChemistryOpen*, v. 4, n. 5, p. 606-612, 2015. <https://doi.org/10.1002/open.201500075>

GHANAM, Abdelghani; LAHCEN, Abdellatif Ait; AMINE, Aziz. Electroanalytical determination of Bisphenol A: investigation of electrode surface fouling using various carbon materials. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, v. 789, p. 58-66, 2017a. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2017.02.026>

GHANAM, Abdelghani; LAHCEN, Abdellatif Ait; AMINE, Aziz. Electroanalytical determination of Bisphenol A: investigation of electrode surface fouling using various carbon materials. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, v. 789, p. 58-66, [15 mar.] 2017b. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2017.02.026>

GIMENES, Denise Tofanello; MARRA, Mariana Cardoso; FREITAS, Jhonys Machado de; MUÑOZ, Rodrigo Alejandro Abarza; RICHTER, Eduardo Mathias. Simultaneous determination of captopril and hydrochlorothiazide on boron-doped diamond electrode by batch injection analysis with multiple pulse amperometric detection. *Sensors and Actuators B: Chemical*, v. 212, p. 411-418, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2015.01.132>

GIRARD, Hugues A.; SIMON, Nathalie; BALLUTAUD, Dominique; ETCHEBERRY, Arnaud. Correlation between flat-band potential position and oxygenated termination nature on

boron-doped diamond electrodes. *Comptes Rendus Chimie*, v. 11, n. 9, p. 1010-1015, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.crci.2008.01.014>

GIROLAMI, Marco; BELLUCCI, Alessandro; MASTELLONE, Matteo; SERPENTE, Valerio; ORLANDO, Stefano; VALENTINI, Veronica; PALMA, Alessandro L.; DI CARLO, Aldo; TRUCCHI, Daniele M. Improving the performance of printable carbon electrodes by femtosecond laser treatment. *Carbon Research*, v. 6, n. 3, p. 48, 2020. <https://doi.org/10.3390/c6030048>.

GOETING, Christiaan H.; MARKEN, Frank; GUTIÉRREZ-SOSA, Aurora; COMPTON, Richard G.; FOORD, John S. Electrochemically induced surface modifications of boron-doped diamond electrodes: an X-ray photoelectron spectroscopy study. *Diamond and Related Materials*, v. 9, n. 3-6, p. 390-396, 2000. [https://doi.org/10.1016/S0925-9635\(99\)00267-8](https://doi.org/10.1016/S0925-9635(99)00267-8)

GOKHARE, Vinod G.; RAUT, D. N.; SHINDE, D. K. A review paper on 3D-printing aspects and various processes used in the 3D-printing. *International Journal of Engineering Research & Technology (IJERT)*, v. 6, n. 6, p. 953-958, June 2017.

GOYAL, Rajendra N.; BISHNOI, Sunita. Surface modification in electroanalysis: Past, present and future. *Indian Journal of Chemistry – Section A: Inorganic, Physical, Theoretical & Analytical Chemistry*, v. 51A, p. 205-225, 2012.

GOZLAN, Igal; ROTSTEIN, Adi; AVISAR, Dror. Amoxicillin-degradation products formed under controlled environmental conditions: identification and determination in the aquatic environment. *Chemosphere*, v. 91, n. 7, p. 985-992, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.01.095>

GRANGER, Michael C.; SWAIN, Greg M. The influence of surface interactions on the reversibility of ferri/ferrocyanide at boron-doped diamond thin-film electrodes. *Journal of The Electrochemical Society*, v. 146, n. 12, p. 4551-4558, 1999. <https://doi.org/10.1149/1.1392673>

GRIFFITH, Elizabeth C.; WALLACE, Miranda J.; WU, Yinan; KUMAR, Gyanendra; GAJEWSKI, Stefan; JACKSON, Pamela; PHELPS, Gregory A.; ZHENG, Zhong; ROCK, Charles O.; LEE, Richard E.; WHITE, Stephen W. The structural and functional basis for recurring sulfa drug resistance mutations in *Staphylococcus aureus* dihydropteroate synthase. *Frontiers in Microbiology*, v. 9, art. 1369, 17 jul. 2018. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01369>

GUIMARÃES, Denise Oliveira; MOMESSO, Luciano da Silva; PUPO, Mônica Tallarico. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. *Química Nova*, v. 33, n. 3, p. 667-679, 2010. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422010000300035>

GUJRAL, Rajinder Singh; HAQUE, Sk Manirul. Simultaneous determination of potassium clavulanate and amoxicillin trihydrate in bulk, pharmaceutical formulations and in human urine samples by UV spectrophotometry. *International Journal of Biomedical Science*, v. 6, n. 4, p. 335-343, 2010. <https://doi.org/10.59566/IJBS.2010.6335>

GUSMÃO, Rui; BROWNE, Michelle P.; SOFER, Zdenek; PUMERA, Martin. The capacitance and electron transfer of 3D-printed graphene electrodes are dramatically influenced by the type

of solvent used for pre-treatment. *Electrochemistry Communications*, v. 102, p. 83-88, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.elecom.2019.04.004>

HABIBI, Biuck; JAHANBAKHSI, Mojtaba. Silver nanoparticles/multi walled carbon nanotubes nanocomposite modified electrode: voltammetric determination of clonazepam. *Electrochimica Acta*, v. 118, p. 10-17, fev. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2013.11.169>

HAMZAH, H. H.; KEATTCH, O.; YEOMAN, M. S.; COVILL, D.; PATEL, B. A. Three-dimensional-printed electrochemical sensor for simultaneous dual monitoring of serotonin overflow and circular muscle contraction. *Analytical Chemistry*, v. 91, n. 18, p. 12014-12020, 2019. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.9b02958>

HAMZAH, Hairul Hisham; SHAFIE, Siti Norhafiza; ABDULLAH, Jamilah; SULAIMAN, Yusran. 3D printable conductive materials for the fabrication of electrochemical sensors: a mini review. *Electrochemistry Communications*, v. 96, p. 27-31, nov. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.elecom.2018.09.006>

HAMZAH, Hairul Hisham; SHAFIEE, Saiful Arifin; ABDALLA, Aya; PATEL, Bhavik Anil. 3D printable conductive materials for the fabrication of electrochemical sensors: a mini review. *Electrochemistry Communications*, v. 96, p. 27-31, nov. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.elecom.2018.09.006>

HASANPOUR, F.; ENSAFI, Ali A.; KHAYAMIAN, T. Simultaneous chemiluminescence determination of amoxicillin and clavulanic acid using least squares support vector regression. *Analytica Chimica Acta*, v. 670, n. 1-2, p. 44-50, jun. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2010.05.001>

HAŠŠO, Marek; MATÚŠKOVÁ, Ivana; ŠVORC, Ľubomír. Easy, rapid and high-throughput analytical sensing platform for theobromine quantification in chocolate and cocoa products based on batch injection analysis with amperometric detection. *Journal of Food Composition and Analysis*, v. 115, 1 jan. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2022.105035>

HAŠŠO, Marek; ŠVORC, Ľubomír. Batch injection analysis in tandem with electrochemical detection: the recent trends and an overview of the latest applications (2015–2020). *Monatshefte für Chemie – Chemical Monthly*, v. 153, p. 985-1000, nov. 2022. <https://doi.org/10.1007/s00706-022-02898-9>

HE, Shuai; XIA, Hui; CHANG, Fengxia. Enzyme free electrochemical determination of bisphenol A using screen-printed electrode modified by graphdiyne and carbon nanotubes. *Microchemical Journal*, v. 182, p. 107858, nov. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2022.107858>

HENRIQUE, Júlia Melo; CAMARGO, Jéssica Rocha; OLIVEIRA, Geiser Gabriel de; STEFANO, Jéssica Santos; JANEGITZ, Bruno Campos. Disposable electrochemical sensor based on shellac and graphite for sulfamethoxazole detection. *Microchemical Journal*, v. 170, p. 106701, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2021.106701>

HINOJOSA GUERRA, M. M.; OLLER ALBEROLA, I.; MALATO RODRIGUEZ, S.; AGÜERA LÓPEZ, A.; ACEVEDO MERINO, A.; QUIROGA ALONSO, J. M. Oxidation

mechanisms of amoxicillin and paracetamol in the photo-Fenton solar process. *Water Research*, v. 156, p. 232-240, 1 jun. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2019.02.055>

HRIOUA, A.; LOUDI KI, A.; FARAHI, A.; BAKASSE, M.; LAHRICH, S.; SAQRANE, S.; EL MHAMMEDI, M. A. Recent advances in electrochemical sensors for amoxicillin detection in biological and environmental samples. *Bioelectrochemistry*, v. 137, p. 107687, fev. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2020.107687>

HUGO, William B.; RUSSELL, Stephen F. *Pharmaceutical Microbiology*. 8. ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2011

HUPERT, Matt; MUCK, Alexander; WANG, Jian; STOTTER, Jason; CVACKOVA, Zuzana; HAYMOND, Shannon; SHOW, Yoshiyuki; SWAIN, Greg M. Conductive diamond thin-films in electrochemistry. *Diamond and Related Materials*, v. 12, p. 1940-1949, 2003 [https://doi.org/10.1016/S0925-9635\(03\)00260-7](https://doi.org/10.1016/S0925-9635(03)00260-7)

HUTTON, Laura A.; IACOBINI, James G.; BITZIOU, Eleni; CHANNON, Robert B.; NEWTON, Mark E.; MACPHERSON, Julie V. Examination of the factors affecting the electrochemical performance of oxygen-terminated polycrystalline boron-doped diamond electrodes. *Analytical Chemistry*, v. 85, n. 15, p. 7230-7240, 6 ago. 2013. <https://doi.org/10.1021/ac401042t>

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. <https://www.ibge.gov.br/>, 2025 (accessed 02 January).

IDRIS, Abubakr M.; ELGORASHE, Rafea E. E. Sequential injection chromatography against HPLC and CE: application to separation and quantification of amoxicillin and clavulanic acid. *Microchemical Journal*, v. 99, p. 174-179, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2011.04.011>

ISLAM, Muhammed Ariful; MAHBUB, Parvez; NESTERENKO, Pavel N.; PAULL, Brett; MACKA, Mirek. Prospects of pulsed amperometric detection in flow-based analytical systems – a review. *Analytica Chimica Acta*, v. 1052, p. 10-26, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2018.10.066>

ISSAC, Sindhu; KUMAR, K. Girish. Voltammetric determination of sulfamethoxazole at a multiwalled carbon nanotube modified glassy carbon sensor and its application studies. *Drug Testing and Analysis*, v. 1, n. 7, p. 350-354, nov. 2009. <https://doi.org/10.1002/dta.69>

KALAS, Nándor; NAGY, Attila; KOVÁCS, Nóra; DOMBRÁDI, Viktor; BÁNYAI, Gábor; BÍRÓ, Klára; BORUZZS, Klára. Changes in antibiotic redemption related to Hungarian dental care during COVID-19. *International Dental Journal*, v. 74, p. 946-952, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.identj.2024.02.010>

KALINKE, Cristiane; NEUMSTEIR, Naile Vacilotto; APARECIDO, Gabriel de Oliveira; FERRAZ, Thiago Vasconcelos de Barros; SANTOS, Pâmyla Layene dos; JANEGITZ, Bruno Campos; BONACIN, Juliano Alves. Comparison of activation processes for 3D printed PLA-graphene electrodes: electrochemical properties and application for sensing of dopamine. *Analyst*, v. 145, n. 2, p. 1-12, 2020. <https://doi.org/10.1039/C9AN01926J>

KASAHARA, S.; NATSUI, K.; WATANABE, T.; YOKOTA, Y.; KIM, Y.; IIZUKA, S.; TATEYAMA, Y.; EINAGA, Y. Surface hydrogenation of boron-doped diamond electrodes by

cathodic reduction. *Analytical Chemistry*, v. 89, n. 22, p. 12612–12619, 2017. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.7b02129>.

KASSA, Adane; ABEBE, Atakilt; AMARE, Meareg. Synthesis, characterization, and electropolymerization of a novel Cu(II) complex based on 1,10-phenanthroline for electrochemical determination of amoxicillin in pharmaceutical tablet formulations. *Electrochimica Acta*, v. 384, p. 138402, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2021.138402>

KAVA, Alyssa A.; HENRY, Charles S. Exploring carbon particle type and plasma treatment to improve electrochemical properties of stencil-printed carbon electrodes. *Talanta*, v. 221, p. 121553, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.121553>

KELESIDIS, Theodore; KELESIDIS, Iosif; RAFAILIDIS, Petros I.; FALAGAS, Matthew E. Counterfeit or substandard antimicrobial drugs: a review of the scientific evidence. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 60, n. 2, p. 214-236, 2007. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm109>

KINGSLEY, Mal Phebe; KALAMBATE, Pramod K.; SRIVASTAVA, Ashwini K. Simultaneous determination of ciprofloxacin and paracetamol by adsorptive stripping voltammetry using copper zinc ferrite nanoparticles modified carbon paste electrode. *RSC Advances*, v. 6, p. 19861, 2016. <https://doi.org/10.1039/C5RA19861E>

KODAMA, Hideo. Automatic method for fabricating a three-dimensional plastic model with photo-hardening polymer. *Review of Scientific Instruments*, v. 52, n. 11, p. 1770-1773, 1981. <https://doi.org/10.1063/1.1136492>

KOMORI, K.; SUZUKI, Y.; MINAMIYAMA, M.; HARADA, A. Occurrence of selected pharmaceuticals in river water in Japan and assessment of their environmental risk. *Environmental Monitoring and Assessment*, v. 185, p. 4529-4536, 2013. <https://doi.org/10.1007/s10661-012-2886-4>

KRAFT, Alexander. Doped diamond: a compact review on a new, versatile electrode material. *International Journal of Electrochemical Science*, v. 2, p. 355-385, 2007. [https://doi.org/10.1016/S1452-3981\(23\)17080-5](https://doi.org/10.1016/S1452-3981(23)17080-5)

KUMAR, Neeraj; ROSY; GOYAL, Rajendra N. Gold-palladium nanoparticles aided electrochemically reduced graphene oxide sensor for the simultaneous estimation of lomefloxacin and amoxicillin. *Sensors and Actuators B: Chemical*, v. 243, p. 658-668, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2016.12.025>

KUMAR, Sudhir; SINGH, Harpreet; SINGH, Inderjeet; BHARTI, Shalok; KUMAR, Dinesh; SIEBERT, G.; KOLOOR, S. S. R. A comprehensive review of FDM printing in sensor applications: advancements and future perspectives. *Journal of Manufacturing Processes*, v. 113, p. 152-170, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.jmapro.2024.01.030>

KUŚMIEREK, K.; SANKOWSKA, M.; SKRZYPCZYŃSKA, K.; ŚWIĄTKOWSKI, A. The adsorptive properties of powdered carbon materials with a strongly differentiated porosity and their applications in electroanalysis and solid phase microextraction. *Journal of Colloid and Interface Science*, v. 446, p. 91-97, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2015.01.038>

LANG, Pauline A.; MUNNIK, Mariska de; OLUWOLE, Abraham O.; CLARIDGE, Timothy D. W.; ROBINSON, Carol V.; BREM, Jürgen; SCHOFIELD, Christopher J. How clavulanic

acid inhibits serine β -lactamases. *ChemBioChem*, v. 25, e202400280, 2024. <https://doi.org/10.1002/cbic.202400280>

LI, Meng; LI, Da-Wei; XIU, Guangli; LONG, Yi-Tao. Applications of screen-printed electrodes in current environmental analysis. *Current Opinion in Electrochemistry*, v. 3, p. 137-143, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.coelec.2017.08.016>

LI, Yuqin; CUI, Yingjie; JIA, Baoxiu; WANG, Hao; LIU, Caihong; QI, Yongxiu. Capillary electrophoresis with field-amplified sample stacking for rapid and sensitive determination of sulfadiazine and sulfamethoxazole. *Pharmazie*, v. 67, p. 768-773, 2012.

LI, Zedong; LI, Fei; HU, Jie; WEE, Wei Hong; HAN, Yu Long; PINGGUAN-MURPHY, Belinda; LU, Tian Jian; XU, Feng. Direct writing electrodes using ball pen for paper-based point-of-care testing. *Analyst*, v. 140, n. 16, p. 5526–5535, 2015. <https://doi.org/10.1039/C5AN00620A>

LI, Zhaoqian; LI, Yazhen; QI, Mengyu; ZHONG, Shuxian; WANG, Weiping; WANG, Aijun; CHEN, Jianrong. Graphene-Fe₃O₄ as a magnetic solid-phase extraction sorbent coupled to capillary electrophoresis for the determination of sulfonamides in milk. *Journal of Separation Science*, v. 39, n. 19, p. 3818–3826, 2016. <https://doi.org/10.1002/jssc.201600308>

LI, Zhen; LI, Linwei; ZHENG, Yi; CHEN, Cong; SUN, Tiemin. Diagnostic absolute configuration determination of clavulanate potassium: a comprehensive investigation of chiroptical spectroscopies and theoretical calculations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 160, p. 351-359, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.08.010>

LIANG, Gang; HE, Zhaoying; ZHEN, Jianhui; TIAN, Hao; AI, Lianfeng; PAN, Ligang; GONG, Wenwen. Development of the screen-printed electrodes: a mini review on the application for pesticide detection. *Environmental Technology & Innovation*, v. 28, p. 102922, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.eti.2022.102922>

LIANG, Xiaoping; LI, Haifang; DOU, Jinxin; WANG, Qi; HE, Wenya; WANG, Chunya; LI, Donghang; LIN, Jin-Ming; ZHANG, Yingying. Stable and biocompatible carbon nanotube ink mediated by silk protein for printed electronics. *Advanced Materials*, v. 32, n. 20, p. 2000165, 2020. <https://doi.org/10.1002/adma.202000165>

LIMA, Lidia Moreira; SILVA, Bianca Nascimento Monteiro da; BARBOSA, Gisele; BARREIRO, Eliezer J. β -lactam antibiotics: an overview from a medicinal chemistry perspective. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 208, p. 112829, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112829>

LIN, Che-Yi; HUANG, Shang-Da. Application of liquid-liquid-liquid microextraction and high-performance liquid-chromatography for the determination of sulfonamides in water. *Analytica Chimica Acta*, v. 612, p. 37-43, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2008.02.008>

LISBOA, Thalles Pedrosa; FARIA, Lucas Vinícius de; OLIVEIRA, Wallace Burger Veríssimo de; OLIVEIRA, Raylla Santos; SOUZA, Cassiano Cunha de; MATOS, Maria Auxiliadora Costa; DORNELLAS, Rafael Machado; MATOS, Renato Camargo. Simultaneous monitoring of amoxicillin and paracetamol in synthetic biological fluids using a 3D printed disposable electrode with a lab-made conductive filament. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, v. 416, n. 1, p. 215–226, 2024. <https://doi.org/10.1007/s00216-023-05009-7>

- LIU, Lihong; WAN, Qian; XU, Xiaoying; DUAN, Shunshan; YANG, Chunli. Combination of micelle collapse and field-amplified sample stacking in capillary electrophoresis for determination of trimethoprim and sulfamethoxazole in animal-originated foodstuffs. *Food Chemistry*, v. 219, p. 7-12, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.09.118>
- LOPES, Carlos E. C.; FARIA, Lucas V. de; ARAÚJO, Diele A. G.; RICHTER, Eduardo M.; PAIXÃO, Thiago R. L. C.; DANTAS, Luiza M. F.; MUÑOZ, Rodrigo A. A.; SILVA, Iranaldo S. da. Lab-made 3D-printed electrochemical sensors for tetracycline determination. *Talanta*, v. 259, p. 124536, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2023.124536>
- LOPEZ-RAMON, M. V.; STOECKLI, F.; MORENO-CASTILLA, C.; CARRASCO-MARIN, F. On the characterization of acidic and basic surface sites on carbons by various techniques. *Carbon*, v. 37, p. 1215-1221, 1999. [https://doi.org/10.1016/S0008-6223\(98\)00317-0](https://doi.org/10.1016/S0008-6223(98)00317-0)
- LOURENCAO, Bruna C.; BROSCENCHI, Ricardo F.; MEDEIROS, Roberta A.; FATIBELLO-FILHO, Orlando; ROCHA-FILHO, Romeu C. Analytical applications of electrochemically pretreated boron-doped diamond electrodes. *ChemElectroChem*, v. 7, n. 9, p. 1-22, 2020. <https://doi.org/10.1002/celec.202000050>
- LU, Yi; MAPILI, Gazell; SUHALI, Gerry; CHEN, Shaochen; ROY, Krishnendu. A digital micro-mirror device-based system for the microfabrication of complex, spatially patterned tissue engineering scaffolds. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, v. 77A, n. 2, p. 396-405, 2006. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.30601>
- LUONG, John H. T.; MALE, Keith B.; GLENNON, Jeremy D. Boron-doped diamond electrode: synthesis, characterization, functionalization and analytical applications. *Analyst*, v. 134, n. 10, p. 1965-1979, 2009. <https://doi.org/10.1039/b910206j>
- MACDONALD, Niall P.; CABOT, Joan M.; SMEJKAL, Petr; GUIJT, Rosanne M.; PAULL, Brett; BREADMORE, Michael C. Comparing microfluidic performance of three-dimensional (3D) printing platforms. *Analytical Chemistry*, v. 89, n. 7, p. 3858-3866, 2017. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.7b00136>
- MAHAJAN, O. P.; MORENO-CASTILLA, C.; WALKER, P. L. JR. Surface-treated activated carbon for removal of phenol from water. *Separation Science and Technology*, New York: Marcel Dekker, v. 15, n. 10, p. 1733-1752, 1980. <https://doi.org/10.1080/01496398008055619>
- MAHÉ, E.; DEVILLIERS, D.; COMNINELLIS, Ch. Electrochemical reactivity at graphitic micro-domains on polycrystalline boron doped diamond thin-films electrodes. *Electrochimica Acta*, v. 50, p. 2263-2277, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2004.10.060>
- MANZANARES-PALENZUELA, Carmen Lorena; HERMANOVA, Sona; SOFER, Zdenek; PUMERA, Martin. Proteinase-sculptured 3D-printed graphene/polylactic acid electrodes as potential biosensing platforms: towards enzymatic modeling of 3D-printed structures. *Nanoscale*, v. 11, n. 25, p. 12124-12131, 2019. <https://doi.org/10.1039/C9NR02754H>
- MAREK, Cindy L.; TIMMONS, Sherry R. Antimicrobials in pediatric dentistry. In: CASAMASSIMO, Paul S.; FIELDS, Henry W.; McTIGUE, Dennis J.; NOWAK, Arthur J. (ed.). *Pediatric Dentistry: Infancy through Adolescence*. 6. ed. St. Louis: Elsevier, 2019. cap. 9, p. 128-147. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-60826-8.00009-2>

MARKINA, Natalia E.; MARKIN, Alexey V.; WEBER, Karina; POPP, Jürgen; CIALLA-MAY, Dana. Liquid-liquid extraction-assisted SERS-based determination of sulfamethoxazole in spiked human urine. *Analytica Chimica Acta*, v. 1109, p. 61-68, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2020.02.067>

MARRA, Mariana C.; CUNHA, Rafael R.; MUÑOZ, Rodrigo A. A.; BATISTA, Alex D.; RICHTER, Eduardo M. Single-run capillary electrophoresis method for the fast simultaneous determination of amoxicillin, clavulanate, and potassium. *Journal of Separation Science*, v. 40, n. 24, p. 4802-4809, 2017. <https://doi.org/10.1002/jssc.201700478>

MARSELLI, B.; GARCIA-GOMEZ, J.; MICHAUD, P.-A.; RODRIGO, M. A.; COMNINELLIS, Ch. Electrogeneration of hydroxyl radicals on boron-doped diamond electrodes. *Journal of The Electrochemical Society*, v. 150, n. 3, p. D79-D83, 2003. <https://doi.org/10.1149/1.1553790>

MARTIN, Heidi B.; ARGOITIA, Alberto; LANDAU, Uziel; ANDERSON, Alfred B.; ANGUS, John C. Hydrogen and oxygen evolution on boron-doped diamond electrodes. *Journal of The Electrochemical Society*, v. 143, n. 6, p. L133-L136, 1996. <https://doi.org/10.1149/1.1836901>

MATAR, K. M. Simple and rapid LC method for the determination of amoxicillin in plasma. *Chromatographia*, v. 64, n. 5/6, p. 255-260, 2006. <https://doi.org/10.1365/s10337-006-0021-9>

MEHDI, Zaman Sahb. Analytical method development for the spectrophotometric determination of sulfamethoxazole in bulk drug and pharmaceutical preparation. *Journal of Chemistry and Biochemistry*, v. 3, n. 1, p. 63-74. <https://doi.org/10.15640/jcb.v3n1a5>

MIRMOMTAZ, Elham; ENSAFI, Ali Asghar; KARIMI-MALEH, Hassan. Electrocatalytic determination of 6-thioguanine at a p-aminophenol modified carbon paste electrode. *Electroanalysis*, v. 20, n. 18, p. 1973-1979, 2008. <https://doi.org/10.1002/elan.200804273>

MITCHELL, J. M.; GRIFFITHS, M. W.; MCEWEN, S. A.; McNAB, W. B.; YEE, A. J. Antimicrobial drug residues in milk and meat: causes, concerns, prevalence, regulations, tests, and test performance. *Journal of Food Protection*, v. 61, n. 6, p. 742-756, 1998. <https://doi.org/10.4315/0362-028X-61.6.742>

MOCÁK, Jan; BOND, Alan M.; MITCHELL, S.; SCOLLARY, G. A statistical overview of standard (IUPAC and ACS) and new procedures for determining the limits of detection and quantification: application to voltammetric and stripping techniques. *Pure and Applied Chemistry*, v. 69, n. 2, p. 297-328, 1997. <https://doi.org/10.1351/pac199769020297>

MOLINA-GARCÍA, Lucía; LLORENT-MARTÍNEZ, Eulogio J.; FERNÁNDEZ-DE CORDOVA, María Luisa; RUIZ-MEDINA, Antonio. Monitoring of sulfonamides by a multicommutation flow-analysis assembly: use of quenching effect on terbium luminescence. *Analytical Letters*, v. 43, n. 14, p. 2283-2295, 2010. <https://doi.org/10.1080/00032711003717349>

MORENO-CASTILLA, C.; RIVERA-UTRILLA, J.; LÓPEZ-RAMÓN, M. V.; CARRASCO-MARÍN, F. Adsorption of some substituted phenols on activated carbons from a bituminous coal. *Carbon*, v. 33, n. 6, p. 845-851, 1995. [https://doi.org/10.1016/0008-6223\(94\)00182-Y](https://doi.org/10.1016/0008-6223(94)00182-Y)

MORENO-CASTILLA, Carlos. Adsorption of organic molecules from aqueous solutions on carbon materials. *Carbon*, v. 42, n. 1, p. 83-94, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2003.09.022>

MUZYKA, Kateryna; SUN, Jianrui; FERREJA, Tadesse Haile; LAN, Yixiang; ZHANG, Wei; XU, Guobao. Boron-doped diamond: current progress and challenges in view of electroanalytical applications. *Analytical Methods*, v. 11, n. 1, p. 1-27, 2019. <https://doi.org/10.1039/C8AY02197J>

NAPOLEÃO, Daniella Carla; PINHEIRO, Rannuzya Brandão; ZAIDAN, Léa Elias Mendes Carneiro; RODRÍGUEZ-DÍAZ, Joan Manuel; ARAÚJO, Alberto da Nova; MONTENEGRO, Maria da Conceição; SILVA, Valdinete Lins da. Validation of a chromatographic method for amoxicillin determination in wastewaters after its degradation by advanced oxidation process. *Desalination and Water Treatment*, v. 57, p. 10988-10994, 2016. <https://doi.org/10.1080/19443994.2015.1043652>

NGO, Tuan D.; KASHANI, Alireza; IMBALZANO, Gabriele; NGUYEN, Kate T. Q.; HUI, David. Additive manufacturing (3D printing): a review of materials, methods, applications and challenges. *Composites Part B: Engineering*, v. 143, p. 172-196, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.compositesb.2018.02.012>

NKOH, Jackson Nkoh; SHANG, Chenjing; OKEKE, Emmanuel Sunday; EJEROMEDOGHENE, Onome; ODERINDE, Olayinka; ETAFOK, Nelson Oshogwue; MGBECHIDINMA, Chiamaka Linda; BAKARE, Omonike Christianah; MEUGANG, Elvira Foka. Antibiotics soil-solution chemistry: a review of environmental behavior and uptake and transformation by plants. *Journal of Environmental Management*, v. 354, p. 120312, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2024.120312>

NOTSU, Hideo; YAGI, Ichizo; TATSUMA, Tetsu; TRYK, Donald A.; FUJISHIMA, Akira. Surface carbonyl groups on oxidized diamond electrodes. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, v. 492, p. 31-37, 2000. [https://doi.org/10.1016/S0022-0728\(00\)00254-0](https://doi.org/10.1016/S0022-0728(00)00254-0)

O'NEIL, Glen D. Toward single-step production of functional electrochemical devices using 3D printing: progress, challenges, and opportunities. *Current Opinion in Electrochemistry*, v. 20, p. 60-65, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.coelec.2020.02.023>

OJANI, Reza; RAOOF, Jahan-Bakhsh; ZAMANI, Saeed. A novel voltammetric sensor for amoxicillin based on nickel-curcumin complex modified carbon paste electrode. *Bioelectrochemistry*, v. 85, p. 44-49, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2011.11.010>

OLIVEIRA, G. G.; AZZI, D. C.; SILVA, T. A.; OLIVEIRA, P. R.; FATIBELLO-FILHO, O.; JANEGITZ, B. C. Sensitive voltammetric detection of chloroquine drug by applying a boron-doped diamond electrode. *Carbon Research*, v. 6, n. 75, p. 1-12, 2020. <https://doi.org/10.3390/c6040075>

OLIVEIRA, Jaine H. H. Luiz de; GRANATO, Ana Claudia; HIRATA, Daniela B.; HOKKA, Carlos O.; BARBOZA, Marlei; TRSIC, Milan. Ácido clavulânico e cefamicina C: uma perspectiva da biossíntese, processos de isolamento e mecanismo de ação. *Química Nova*, v. 32, n. 8, p. 2142-2150, 2009. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422009000800028>

ORZARI, Luiz Otávio; SILVA, Luiz Ricardo Guterres E.; FREITAS, Rafaela Cristina de; BRAZACA, Laís Canniatti; JANEGITZ, Bruno Campos. Lab-made disposable screen-printed electrochemical sensors and immunosensors modified with Pd nanoparticles for Parkinson's disease diagnostics. *Mikrochimica Acta*, v. 191, n. 1, p. 76, 2024. <https://doi.org/10.1007/s00604-023-06158-3>

OVUNG, Aben; BHATTACHARYYA, Jhimli. Sulfonamide drugs: structure, antibacterial property, toxicity, and biophysical interactions. *Biophysical Reviews*, v. 13, p. 259-272, 2021. <https://doi.org/10.1007/s12551-021-00795-9>

PACIFICI, Gian Maria. Clinical pharmacology of trimethoprim-sulfamethoxazole in paediatric patients. *Journal of New Medical Innovations and Research*, v. 4, n. 3, p.01-08 2023. <https://doi.org/10.31579/2767-7370/043>

PAJCHEL, Genowefa; PAWŁOWSKI, Krzysztof; TYSKI, Stefan. CE versus LC for simultaneous determination of amoxicillin/clavulanic acid and ampicillin/sulbactam in pharmaceutical formulations for injections. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 29, p. 75-81, 2002. [https://doi.org/10.1016/S0731-7085\(02\)00029-8](https://doi.org/10.1016/S0731-7085(02)00029-8)

PARK, Jinwoo; EUN, Changsun. Electrochemical behavior and determination of salicylic acid at carbon-fiber electrodes. *Electrochimica Acta*, v. 194, p. 346-356, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2016.02.103>

PAWAR, Samadhan P.; WALEKAR, Laxman S.; GUNJAL, Dattatray B.; DALAVI, Dattatray K.; GORE, Anil H.; ANBHULE, Prashant V.; PATIL, Shivajirao R.; KOLEKAR, Govind B. Fluorescence-based sensor for selective and sensitive detection of amoxicillin (Amox) in aqueous medium: application to pharmaceutical and biomedical analysis. *Luminescence*, 2017. v. 32, n. 6, p. 918–923, 2017. <https://doi.org/10.1002/bio.3271>

PECKOVÁ, Karolina; MUSILOVÁ, Jana; BAREK, Jiří. Boron-doped diamond film electrodes: new tool for voltammetric determination of organic substances. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, v. 39, n. 3, p. 148-172, 2009. <https://doi.org/10.1080/10408340903011812>

PEDROTTI, Jairo J.; ANGNES, Lúcio; GUTZ, Ivano G. R. Miniaturized reference electrodes with microporous polymer junctions. *Electroanalysis*, v. 8, n. 7, p. 673-677, 1996. <https://doi.org/10.1002/elan.1140080713>

PEREIRA, Jian F. S.; ROCHA, Raquel G.; CASTRO, Silvia V. F.; JOÃO, Afonso F.; BORGES, Pedro H. S.; ROCHA, Diego P.; SIERVO, Abner de; RICHTER, Eduardo M.; NOSSOLA, Edson; GELAMO, Rogério V.; MUÑOZ, Rodrigo A. A. Reactive oxygen plasma treatment of 3D-printed carbon electrodes towards high-performance electrochemical sensors. *Sensors and Actuators: B. Chemical*, v. 347, p. 130651, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2021.130651>

PEREIRA, Polyana Fernandes; MARRA, Mariana Cardoso; CUNHA, Rafael Rodrigues; SILVA, Weberson Pereira da; MUNOZ, Rodrigo Alejandro Abarza; RICHTER, Eduardo Mathias. Two simple and fast electrochemical methods for simultaneous determination of promethazine and codeine. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, v. 713, p. 32-38, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2013.11.031>

PEREIRA, Polyana Fernandes; SILVA, Weberson Pereira da; MUÑOZ, Rodrigo Alejandro Abarza; RICHTER, Eduardo Mathias. Determinação rápida e simultânea de sulfametoxazol e trimetoprima utilizando análise por injeção em batelada com detecção amperométrica e eletrodo de diamante dopado com boro. *Química Nova*, v. 38, n. 5, p. 663–668, 2015a.

PÉREZ-FERNÁNDEZ, Beatriz; COSTA-GARCÍA, Agustín; ESCOSURA-MUÑIZ, Alfredo de la. Electrochemical (bio)sensors for pesticides detection using screen-printed electrodes. *Biosensors*, v. 10, n. 4, p. 32, 2020. <https://doi.org/10.3390/bios10040032>

PHAM, Thi Hai Yen; MAI, Thi Trang; NGUYEN, Hoang Anh; CHU, Thi Thu Hien; VU, Thi Thu Ha; LE, Quoc Hung. Voltammetric determination of amoxicillin using a reduced graphite oxide nanosheet electrode. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, v. 2021, n. 5, p. 1-12, 2021

POLLAP, Aleksandra; KNIHNICKI, Paweł; KUŚTROWSKI, Piotr; KOZAK, Joanna; GOŁDA-CĘPA, Monika; KOTARBA, Andrzej; KOCHANA, Jolanta. Sensitive voltammetric amoxicillin sensor based on TiO₂ sol modified by CMK-3-type mesoporous carbon and gold nanoparticles. *Electroanalysis*, v. 30, n. 1, p. 2386–2396, 2018. <https://doi.org/10.1002/elan.201800203>

POPA, E.; NOTSU, H.; MIWA, T.; TRYK, D. A.; FUJISHIMA, A. Selective electrochemical detection of dopamine in the presence of ascorbic acid at anodized diamond thin film electrodes. *Electrochemical and Solid-State Letters*, v. 2, n. 1, p. 49-51, 1999. <https://doi.org/10.1149/1.1390730>

PRADELA-FILHO, L. A.; ARAÚJO, D. A. G.; TAKEUCHI, R. M.; SANTOS, A. L. Nail polish and carbon powder: an attractive mixture to prepare paper-based electrodes. *Electrochimica Acta*, v. 258, p. 786-792, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2017.11.127>

PRADELA-FILHO, Lauro A.; ANDREOTTI, Isabela A. A.; CARVALHO, Jefferson H. S.; ARAÚJO, Diele A. G.; ORZARI, Luiz O.; GATTI, Alexandre; TAKEUCHI, Regina M.; SANTOS, André L.; JANEGITZ, Bruno C. Glass varnish-based carbon conductive ink: a new way to produce disposable electrochemical sensors. *Sensors and Actuators B: Chemical*, v. 305, p. 127433, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2019.127433>

QIU, Huamin; FAN, Lulu; LI, Xiangjun; LI, Leilei; SUN, Min; LUO, Chuannan. Determination of sulfamethoxazole based on chemiluminescence and chitosan/graphene oxide-molecularly imprinted polymers. *Carbohydrate Polymers*, v. 92, n. 1, p. 394-399, 30 jan. 2013. DOI: 10.1016/j.carbpol.2012.09.092. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.09.092>

RADOVIC, L. R.; SILVA, I. F.; UME, J. I.; MENÉNDEZ, J. A.; LEON Y LEON, C. A.; SCARONI, A. W. An experimental and theoretical study of the adsorption of aromatics possessing electron-withdrawing and electron-donating functional groups by chemically modified activated carbons. *Carbon*, v. 35, n. 9, p. 1339-1348, 1997. [https://doi.org/10.1016/S0008-6223\(97\)00072-9](https://doi.org/10.1016/S0008-6223(97)00072-9)

RAICH-MONTIU, J.; FOLCH, J.; COMPAÑÓ, R.; GRANADOS, M.; PRAT, M. D. Analysis of trace levels of sulfonamides in surface water and soil samples by liquid chromatography-fluorescence. *Journal of Chromatography A*, v. 1172, p. 186-193, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2007.10.010>

RAMOS, David L. O.; RIBEIRO, Michelle M. A. C.; MUÑOZ, Rodrigo A. A.; RICHTER, Eduardo M. Portable amperometric method for selective determination of caffeine in samples with the presence of interfering electroactive chemical species. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, v. 906, p. 116006, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2021.116006>

RESNIK, Randolph R.; CILLO, Joseph E. Factors Associated With Increased Risk of Infection for Dental Implant Procedures. In: **Misch's Avoiding Complications in Oral Implantology**. [S.l.]: Elsevier, 2018. p. 294–328. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-37580-1.00008-1>

REZAEI, Behzad; DAMIRI, Sajjad. Electrochemistry and adsorptive stripping voltammetric determination of amoxicillin on a multiwalled carbon nanotubes modified glassy carbon electrode. *Electroanalysis*, v. 21, n. 14, p. 1577-1586, 2009. <https://doi.org/10.1002/elan.200804571>

RICHTER, Eduardo M.; ROCHA, Diego P.; CARDOSO, Rafael M.; KEEFE, Edmund M.; FOSTER, Christopher W.; MUNOZ, Rodrigo A. A.; BANKS, Craig E. Complete additively manufactured (3D-printed) electrochemical sensing platform. *Analytical Chemistry*, v. 91, n. 20, p. 12844-12851, 2019. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.9b02573>

ROCHA, Diego P.; CARDOSO, Rafael M.; TORMIN, Thiago F.; ARAUJO, William R. de; MUNOZ, Rodrigo A. A.; RICHTER, Eduardo M.; AGNES, Lúcio. Batch-injection analysis better than ever: new materials for improved electrochemical detection and on-site applications. *Electroanalysis*, v. 30, n. 1, p. 1386-1399, 2018. <https://doi.org/10.1002/elan.201800042>

ROCHA, Diego P.; ROCHA, Raquel G.; CASTRO, Sílvia V. F.; TRINDADE, Magno A. G.; MUNOZ, Rodrigo A. A.; RICHTER, Eduardo M.; AGNES, Lucio. Posttreatment of 3D-printed surfaces for electrochemical applications: a critical review on proposed protocols. *Electrochemical Science Advances*, v. 2, e2100136, 2022. <https://doi.org/10.1002/elsa.202100136>

ROCHA, Raquel. 3D-printed electrochemical sensors: from the influence of printing parameters to the improvement of conductive filaments. Universidade Federal de Uberlândia, 2024.

ROCHE QUÍMICA E FARMACÊUTICA S.A. *Bactrim™ (sulfametoxazol e trimetoprima) comprimidos e comprimidos dupla força USP: bula do profissional de saúde*. São Paulo: Roche Química e Farmacêutica S.A., 2025

ROHMAN, Abdul; SILAWATI, Diana; SUDJADI; RIYANTO, Sugeng. Simultaneous determination of sulfamethoxazole and trimethoprim using UV spectroscopy in combination with multivariate calibration. *Journal of Medical Sciences*, v. 15, n. 4, p. 178-184, 2015. <https://doi.org/10.3923/jms.2015.178.184>

ROY, Javed Ali. The top five most common or long-selling drugs. In: ROY, Javed Ali. *An introduction to pharmaceutical sciences*. Cambridge: Woodhead Publishing Limited, 2011. p. 232-248. <https://doi.org/10.1533/9781908818041.231>

RUSSO, Matthew J.; HAN, Mingyu; DESROCHES, Pauline E.; MANASA, Clayton S.; DENNAOUI, Jessair; QUIGLEY, Anita F.; KAPSA, Robert M. I.; MOULTON, Simon E.; GUIJT, Rosanne M.; GREENE, George W.; SILVA, Saimon Moraes. Antifouling strategies for electrochemical biosensing: mechanisms and performance toward point of care based

diagnostic applications. *ACS Sensors*, v. 6, n. 4, p. 1482-1507, 2021. <https://doi.org/10.1021/acssensors.1c00390>

SABZEHMEIDANI, Mohammad Mehdi; MAHNAEE, Sahar; GHAEDI, Mehrorang; HEIDARI, Hadi; ROY, Vellaisamy A. L. Carbon based materials: a review of adsorbents for inorganic and organic compounds. *Materials Advances*, v. 2, p. 598-627, 2021. <https://doi.org/10.1039/D0MA00087F>

SACHS, Emanuel M.; HAGGERTY, John S.; CIMA, Michael J.; WILLIAMS, Paul A. Three-dimensional printing techniques. United States Patent US 5,204,055, 1993. Assignee: Massachusetts Institute of Technology. Filed: 8 dez. 1989

SACHS, Emanuel; CIMA, Michael; CORNIE, James; BRANCAZIO, David; BREDT, Jim; CURODEAU, Alain; FAN, Tailin; KHANUJA, Satbir; LAUDER, Alan; LEE, John; MICHAELS, Steve. Three-dimensional printing: the physics and implications of additive manufacturing. *Annals of the CIRP*, v. 42, n. 1, p. 257-260, 1993. [https://doi.org/10.1016/S0007-8506\(07\)62438-X](https://doi.org/10.1016/S0007-8506(07)62438-X)

SALAZAR-BANDA, Giancarlo R.; CARVALHO, Adriana E. de; ANDRADE, Leonardo S.; ROCHA-FILHO, Romeu C.; AVACA, Luis A. On the activation and physical degradation of boron-doped diamond surfaces brought on by cathodic pretreatments. *Journal of Applied Electrochemistry*, v. 40, n. 10, p. 1817-1827, 2010. <https://doi.org/10.1007/s10800-010-0139-1>

SALAZAR-BANDA, Giancarlo R.; CARVALHO, Adriana E. de; ANDRADE, Leonardo S.; ROCHA-FILHO, Romeu C.; AVACA, Luis A. On the activation and physical degradation of boron-doped diamond surfaces brought on by cathodic pretreatments. *Journal of Applied Electrochemistry*, v. 40, p. 1817-1827, 2010. <https://doi.org/10.1007/s10800-010-0139-1>

SALEM, Alaa A.; MOSSA, Hussein A. Method validation and determinations of levofloxacin, metronidazole and sulfamethoxazole in an aqueous pharmaceutical, urine and blood plasma samples using quantitative nuclear magnetic resonance spectrometry. *Talanta*, v. 88, p. 104-114, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2011.10.016>

SANTANA, Rodrigo C. Antibióticos beta-lactâmicos. *Curso Básico de Antimicrobianos*. Divisão de MI – CM – FMRP-USP, [s.d.]. Disponível em: [https://www.studocu.com/pt-br/document/universidade-federal-de-goias/farmacotecnica/01-antibioticos-beta-lactamicos/7259102]. Acesso em: [30/06/2025].

SANTOS, Anderson Martin; WONG, Ademar; ALMEIDA, Adriana Araújo; FATIBELLO-FILHO, Orlando. Simultaneous determination of paracetamol and ciprofloxacin in biological fluid samples using a glassy carbon electrode modified with graphene oxide and nickel oxide nanoparticles. *Talanta*, v. 174, p. 610-618, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2017.06.040>

SANTOS, Daniela P.; BERGAMINI, Márcio F.; ZANONI, Maria Valnice B. Voltammetric sensor for amoxicillin determination in human urine using polyglutamic acid/glutaraldehyde film. *Sensors and Actuators B: Chemical*, v. 133, p. 398-403, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2008.02.045>

SARAKATSANOU, Christina; KARASTOGIANNI, Sophia; GIROUSI, Stella. Promising electrode surfaces, modified with nanoparticles, in the sensitive and selective electroanalytical

determination of antibiotics: a review. *Applied Sciences*, v. 13, n. 9, p. 5391, 2023. <https://doi.org/10.3390/app13095391>

SARAKHMAN, Olha; ŠVORC, Lubomír. A review on recent advances in the applications of boron-doped diamond electrochemical sensors in food analysis. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 2020. <https://doi.org/10.1080/10408347.2020.1828028>

SARTORI, Elen R.; MEDEIROS, Roberta A.; ROCHA-FILHO, Romeu C.; FATIBELLO-FILHO, Orlando. Square-wave voltammetric determination of acetylsalicylic acid in pharmaceutical formulations using a boron-doped diamond electrode without the need of previous alkaline hydrolysis step. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 20, n. 2, p. 360-366, 2009. <https://doi.org/10.1590/S0103-50532009000200022>

SAYAR, Esin; SAHIN, Selma; CEVHEROGLO, Semsettin; HINCAL, A. Atilla. Development and validation of an HPLC method for simultaneous determination of trimethoprim and sulfamethoxazole in human plasma. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, v. 35, n. 1, p. 41-46, 2010. <https://doi.org/10.1007/s13318-010-0006-9>

SCHOLAR, Eric. Sulfamethoxazole. In: ELSEVIER. *Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics*. Omaha: University of Nebraska Medical Center, 2007.

SHARMA, Swati; JAIN, Rajeev; PANDEY, Annu. Carbon nanofiber-based voltammetric sensor for the simultaneous quantification of β -lactam antibiotics as amoxicillin and clavunate potassium. *Materials Research Bulletin*, v. 165, p. 112295, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.materresbull.2023.112295>

SHEN, Xiaoyan; JU, Feng; LI, Guicai; MA, Lei. Smartphone-based electrochemical potentiostat detection system using PEDOT:PSS/chitosan/graphene modified screen-printed electrodes for dopamine detection. *Sensors*, v. 20, n. 10, p. 2781, 2020. <https://doi.org/10.3390/s20102781>

SHEN, Yin; SUN, Zhuang; ZHAO, Shichao; CHEN, Fei; SHI, Peizheng; ZHAO, Ningbin; SUN, Kaiqiang; YE, Chen; LIN, Chengte; FU, Li. Screen-printed electrodes as low-cost sensors for breast cancer biomarker detection. *Sensors*, v. 24, n. 17, p. 5679, 2024. <https://doi.org/10.3390/s24175679>

SILVA, Murillo N. T.; ALVES, Diego A. C.; RICHTER, Eduardo M.; MUNOZ, Rodrigo A. A.; NOSSOLA, Edson. A simple, fast, portable and selective system using carbon nanotubes films and a 3D-printed device for monitoring hydroxychloroquine in environmental samples. *Talanta*, v. 265, p. 124810, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2023.124810>

SILVA, Rodrigo A. B.; MONTES, Rodrigo H. O.; RICHTER, Eduardo M.; MUNOZ, Rodrigo A. A. Rapid and selective determination of hydrogen peroxide residues in milk by batch injection analysis with amperometric detection. *Food Chemistry*, v. 133, p. 200-204, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.01.003>

SILVA, Tiago Almeida; MORAES, Fernando Cruz; JANEGITZ, Bruno Campos; FATIBELLO-FILHO, Orlando. Electrochemical biosensors based on nanostructured carbon black: a review. *Journal of Nanomaterials*, v. 2017, Article ID 4571614, 14 p., 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/4571614>

SILVA, Vinicius A. O. P.; FERNANDES-JUNIOR, Wilson S.; ROCHA, Diego P.; STEFANO, Jéssica S.; MUNOZ, Rodrigo A. A.; BONACIN, Juliano A.; JANEGITZ, Bruno C. 3D-printed reduced graphene oxide/polylactic acid electrodes: a new prototyped platform for sensing and biosensing applications. *Biosensors and Bioelectronics*, v. 170, p. 112684, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112684>

SILVA, Wesley C.; PEREIRA, Polyana F.; MARRA, Mariana C.; GIMENES, Denise T.; CUNHA, Rafael R.; SILVA, Rodrigo A. B.; MUNOZ, Rodrigo A. A.; RICHTER, Eduardo M. A simple strategy for simultaneous determination of paracetamol and caffeine using flow injection analysis with multiple pulse amperometric detection. *Electroanalysis*, v. 23, n. 12, p. 2764-2770, 2011. <https://doi.org/10.1002/elan.201100512>

SIMON, N.; GIRARD, H.; MANESSE, M.; BALLUTAUD, D.; ETCHEBERRY, A. Electrochemical preconditioning of moderately boron doped diamond electrodes: effect of annealing. *Diamond & Related Materials*, v. 17, p. 1371-1375, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.diamond.2008.03.003>

SINGH, Ankit Kumar; AGRAHARI, Shreanshi; GAUTAM, Ravindra Kumar; TIWARI, Ida. Fabrication of a novel screen-printed carbon electrode based disposable sensor for sensitive determination of an endocrine disruptor BPSIP in environmental and biological matrices. *Microchemical Journal*, v. 193, p. 109031, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2023.109031>

SIQUEIRA, Gilvana P.; ROCHA, Raquel G.; NASCIMENTO, Amanda B.; RICHTER, Eduardo M.; MUÑOZ, Rodrigo A. A. Portable atmospheric air plasma jet pen for the surface treatment of three-dimensionally (3D)-printed electrodes. *Analytical Chemistry*, v. 96, p. 15852-15858, 2024. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.4c02785>

SOPAJ, Flamur; RODRIGO, Manuel A.; OTURAN, Nihal; PODVORICA, Fetah I.; PINSON, Jean; OTURAN, Mehmet A. Influence of the anode materials on the electrochemical oxidation efficiency: application to oxidative degradation of the pharmaceutical amoxicillin. *Chemical Engineering Journal*, v. 262, p. 286-294, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2014.09.100>

SOUZA, Cristine D.; BRAGA, Otoniel C.; VIEIRA, Iolanda C.; SPINELLI, Almir. Electroanalytical determination of sulfadiazine and sulfamethoxazole in pharmaceuticals using a boron-doped diamond electrode. *Sensors and Actuators B: Chemical*, v. 135, p. 66-73, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2008.07.020>

SOUZA, Maria de Fátima Brito. Eletrodos quimicamente modificados aplicados à eletroanálise: uma breve abordagem. *Química Nova*, v. 20, n. 2, p. 191-195, 1997. <https://doi.org/10.1590/S0100-40421997000200011>

SQUISSATO, André L.; MUÑOZ, Rodrigo A. A.; BANKS, Craig E.; RICHTER, Eduardo M. An overview of recent electroanalytical applications of utilizing screen-printed electrodes within flow systems. *ChemElectroChem*, v. 7, n. 10, p. 1-25, 2020. <https://doi.org/10.1002/celec.202000175>

STANLEY Jr., Samuel L. Antiparasitic agents. In: BRUNTON, L. L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMANN, B. C. (Ed.). *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12. ed. New York: McGraw-Hill, 2010. cap. 150.

STANLEY, Samuel L. Jr. Antiparasitic agents. In: MANDSELL, Gerald L.; BENNETT, John E.; DOLIN, Raphael (ed.). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7. ed. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier, 2010. cap. 150, p. 1490-1494.

STEFANO, Jéssica Santos; KALINKE, Cristiane; ROCHA, Raquel Gomes da; ROCHA, Diego Pessoa; SILVA, Vinicius Aparecido Oliani Pedro da; BONACIN, Juliano Alves; AGNES, Lúcio; RICHTER, Eduardo Mathias; JANEGITZ, Bruno Campos; MUÑOZ, Rodrigo Alejandro Abarza. Electrochemical (bio)sensors enabled by fused deposition modeling-based 3D printing: a guide to selecting designs, printing parameters, and post-treatment protocols. *Analytical Chemistry*, v. 94, p. 6417-6429, 2022. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.1c05523>

SUFFREDINI, Hugo B.; PEDROSA, Valber A.; CODOGNOTO, Lúcia; MACHADO, Sérgio A. S.; ROCHA-FILHO, Romeu C.; AVACA, Luis A. Enhanced electrochemical response of boron-doped diamond electrodes brought on by a cathodic surface pre-treatment. *Electrochimica Acta*, v. 49, p. 4021-4026, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2004.01.082>

SUN, Na; WU, Shengli; CHEN, Huaixia; ZHENG, Daijun; XU, Junwen; YE, Yong. Determination of sulfamethoxazole in milk using molecularly imprinted polymer monolith microextraction coupled to HPLC. *Microchimica Acta*, v. 179, p. 33-40, 2012. <https://doi.org/10.1007/s00604-012-0862-x>

SUN, Yifan; LI, Dunzhu; SHI, Yunhong; WANG, Zeena; OKEKE, Saviour I.; YANG, Luming; ZHANG, Wen; ZHANG, Zihan; SHI, Yanqi; XIAO, Liwen. Application of 3D printing technology in sensor development for water quality monitoring. *Sensors*, v. 23, n. 5, p. 2366, 2023. <https://doi.org/10.3390/s23052366>

SWAIN, Greg M. The use of CVD diamond thin films in electrochemical systems. *Advanced Materials*, v. 6, n. 5, p. 388-391, 1994. <https://doi.org/10.1002/adma.19940060511>

SWAIN, Greg M.; RAMESHAM, Rajeshuni. The electrochemical activity of boron-doped polycrystalline diamond thin film electrodes. *Analytical Chemistry*, v. 65, n. 4, p. 345-351, 1993. <https://doi.org/10.1021/ac00052a007>

SWAIN, Matthew. chemicalize.org. *Journal of Chemical Information and Modeling*, v. 52, n. 2, p. 613-615, 2012. <https://doi.org/10.1021/ci300046g>

TAKEMURA, K.; IWASAKI, W.; MORITA, N.; OHMAGARI, S. High-density and monodisperse electrochemical gold nanoparticle synthesis utilizing the properties of boron-doped diamond electrodes. *Nanomaterials*, v. 12, n. 1741, p. 1-11, 2022. <https://doi.org/10.3390/nano12101741>

TAN, Cavin; NASIR, Muhammad Zafir Mohamad; AMBROSI, Adriano; PUMERA, Martin. 3D printed electrodes for detection of nitroaromatic explosives and nerve agents. *Analytical Chemistry*, v. 89, n. 17, p. 8995-9001, 2017. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.7b01614>

TANG, Liu; TONG, Yan; ZHENG, Rongfeng; LIU, Weilu; GU, Yue; LI, Cong; CHEN, Ruixue; ZHANG, Zhiqian. Ag nanoparticles and electrospun CeO₂-Au composite nanofibers

modified glassy carbon electrode for determination of levofloxacin. *Sensors and Actuators B: Chemical*, v. 203, p. 95-101, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2014.06.089>

TENNE, R.; PATEL, K.; HASHIMOTO, K.; FUJISHIMA, A. Efficient electrochemical reduction of nitrate to ammonia using conductive diamond film electrodes. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, v. 347, p. 409-415, 1993. [https://doi.org/10.1016/0022-0728\(93\)80105-Q](https://doi.org/10.1016/0022-0728(93)80105-Q)

TERASHIMA, C.; RAO, Tata N.; SARADA, B. V.; KUBOTA, Y.; FUJISHIMA, A. Direct electrochemical oxidation of disulfides at anodically pretreated boron-doped diamond electrodes. *Analytical Chemistry*, v. 75, n. 7, p. 1564-1572, 2003. <https://doi.org/10.1021/ac020583q>

TESHIMA, Daisuke; OTSUBO, Kaori; MAKINO, Kazutaka; ITOH, Yoshinori; OISHI, Ryozo. Simultaneous determination of sulfamethoxazole and trimethoprim in human plasma by capillary zone electrophoresis. *Biomedical Chromatography*, v. 18, n. 1, p. 51-54, 2004. <https://doi.org/10.1002/bmc.291>

THAMBAVITA, Dhanusha; GALAPPATTY, Priyadarshani; MANNAPPERUMA, Uthpali; JAYAKODY, Lal; CRISTOFOLETTI, Rodrigo; ABRAHAMSSON, Bertil; GROOT, Dirk W.; LANGGUTH, Peter; MEHTA, Mehul; PARR, Alan; POLLI, James E.; SHAH, Vinod P.; DRESSMAN, Jennifer. Biowaiver monograph for immediate-release solid oral dosage forms: amoxicillin trihydrate. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 106, n. 11, p. 2930-2945, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.04.068>

THIBODEAU, Alexandre J.; BARRET, Maialen; MOUCHET, Florence; NGUYEN, Van Xuan; PINELLI, Eric. The potential contribution of aquatic wildlife to antibiotic resistance dissemination in freshwater ecosystems: a review. *Environmental Pollution*, v. 350, p. 123894, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2024.123894>

TORMIN, Thiago F.; CUNHA, Rafael R.; RICHTER, Eduardo M.; MUNOZ, Rodrigo A. A. Fast simultaneous determination of BHA and TBHQ antioxidants in biodiesel by batch injection analysis using pulsed-amperometric detection. *Talanta*, v. 99, p. 527-531, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2012.06.024>

TORMIN, Thiago Faria; CUNHA, Rafael Rodrigues; SILVA, Rodrigo Amorim Bezerra da; MUNOZ, Rodrigo Alejandro Abarza; RICHTER, Eduardo Mathias. Combination of screen-printed electrodes and batch injection analysis: a simple, robust, high-throughput, and portable electrochemical system. *Sensors and Actuators B: Chemical*, v. 202, p. 93-98, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2014.04.096>

VAN BAMBEKE, Françoise; MINGEOT-LECLERCQ, Marie-Paule; GLUPCZYNSKI, Youri; TULKENS, Paul M. Mechanisms of action. In: *Anti-infective therapy. [Livro/Seção de referência médica]*. [S.l.: s.n.], 2017. p. 137-168. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6285-8.00137-4>

VINOKUR, N.; MILLER, B.; AVYIGAL, Y.; KALISH, R. Electrochemical behavior of boron-doped diamond electrodes. *Journal of The Electrochemical Society*, v. 143, n. 10, p. L238-L240, 1996. <https://doi.org/10.1149/1.1837157>

WANG, Hui; XU, Yang; SONG, Weitao; ZHAO, Qi; ZHANG, Xiaopan; ZENG, Qinglei; CHEN, Haiyan; DING, Lan; REN, Nanqi. Automatic sample preparation of sulfonamide antibiotic residues in chicken breast muscle by using dynamic microwave-assisted extraction coupled with solid-phase extraction. *Journal of Separation Science*, v. 34, n. 18, p. 2489-2497, 2011. <https://doi.org/10.1002/jssc.201100310>

WANG, Joseph; BONAKDAR, Mojtaba; PACK, Marty M. Glassy carbon electrodes coated with cellulose acetate for adsorptive stripping voltammetry. *Analytica Chimica Acta*, v. 192, p. 215-223, 1987. [https://doi.org/10.1016/S0003-2670\(00\)85706-2](https://doi.org/10.1016/S0003-2670(00)85706-2)

WANG, Joseph; FREIHA, Bassam A. Subtractive differential pulse voltammetry following adsorptive accumulation of organic compounds. *Talanta*, v. 30, n. 11, p. 837-840, 1983. [https://doi.org/10.1016/0039-9140\(83\)80193-3](https://doi.org/10.1016/0039-9140(83)80193-3)

WANG, Xin; JIANG, Man; ZHOU, Zuowan; GOU, Jihua; HUI, David. 3D printing of polymer matrix composites: a review and prospective. *Composites Part B: Engineering*, v. 110, p. 442-458, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.compositesb.2016.11.034>

WANG, Zhibing; HE, Mengyu; JIANG, Chunzhu; ZHANG, Fengqing; DU, Shanshan; FENG, Wennan; ZHANG, Hanqi. Matrix solid-phase dispersion coupled with homogeneous ionic liquid microextraction for the determination of sulfonamides in animal tissues using high-performance liquid chromatography. *Journal of Separation Science*, v. 38, n. 23, p. 4127-4135, 2015. <https://doi.org/10.1002/jssc.201500777>

WATKINSON, A. J.; MURBY, E. J.; KOLPIN, D. W.; COSTANZO, S. D. The occurrence of antibiotics in an urban watershed: from wastewater to drinking water. *Science of the Total Environment*, v. 407, n. 8, p. 2711-2723, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2008.11.059>

WEISSHAAR, Duane E.; PORTER, Marc D. Site-specific voltage control of adsorption on glassy carbon electrodes. *Electrochemistry Communications*, v. 3, n. 12, p. 758-761, 2001. [https://doi.org/10.1016/S1388-2481\(01\)00262-4](https://doi.org/10.1016/S1388-2481(01)00262-4)

WHO Report on Surveillance of Antibiotic Consumption: 2016-2018 early implementation. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241514880>, 2018 (accessed 2 January 2025).

WIRTH, Denise M.; SHEAFF, Marjorie J.; WALDMAN, Julia V.; SYMCOX, Miranda P.; WHITEHEAD, Heather D.; SHARP, James D.; DOERFLER, Jacob R.; LAMAR, Angus A.; LEBLANC, Gabriel. Electrolysis activation of fused-filament-fabrication 3D-printed electrodes for electrochemical and spectroelectrochemical analysis. *Analytical Chemistry*, v. 91, n. 9, p. 5553-5557, 2019. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.9b01331>

WONG, Ademar; SANTOS, Anderson M.; CINCOTTO, Fernando H.; MORAES, Fernando C.; FATIBELLO-FILHO, Orlando; SOTOMAYOR, Maria D. P. T. A new electrochemical platform based on low cost nanomaterials for sensitive detection of the amoxicillin antibiotic in different matrices. *Talanta*, v. 206, p. 120252, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.120252>

YAGI, Ichizo; NOTSU, Hideo; KONDO, Takeshi; TRYK, Donald A.; FUJISHIMA, Akira. Electrochemical selectivity for redox systems at oxygen-terminated diamond electrodes. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, v. 473, p. 173-178, 1999. [https://doi.org/10.1016/S0022-0728\(99\)00027-3](https://doi.org/10.1016/S0022-0728(99)00027-3)

- YANG, Cong; WANG, Langrun; YU, Yuqing; WU, Peng; WANG, Fen; LIU, Shilin; LUO, Xiaogang. Highly efficient removal of amoxicillin from water by Mg-Al layered double hydroxide/cellulose nanocomposite beads synthesized through in-situ coprecipitation method. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 149, p. 93-100, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.01.096>
- YANG, Nianjun; YU, Siyu; MACPHERSON, Julie V.; EINAGA, Yasuaki; ZHAO, Hongying; ZHAO, Guohua; SWAIN, Greg M.; JIANG, Xin. Conductive diamond: synthesis, properties, and electrochemical applications. *Chemical Society Reviews*, v. 48, n. 1, p. 157-204, 2019. <https://doi.org/10.1039/C7CS00757D>
- YANG, Xiaoyun; KIRSCH, Jeffrey; FERGUS, Jeffrey; SIMONIAN, Aleksandr. Modeling analysis of electrode fouling during electrolysis of phenolic compounds. *Electrochimica Acta*, v. 94, p. 259-268, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2013.01.019>
- YARI, Abdollah; SHAMS, Azim. Silver-filled MWCNT nanocomposite as a sensing element for voltammetric determination of sulfamethoxazole. *Analytica Chimica Acta*, v. 1039, p. 51-58, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2018.07.061>
- YİĞİT, Aydın; YARDIM, Yavuz; ŞENTÜRK, Zühre. Voltammetric sensor based on boron-doped diamond electrode for simultaneous determination of paracetamol, caffeine and aspirin in pharmaceutical formulations. *IEEE Sensors Journal*, v. 16, n. 6, p. 1361-1369, 2016. <https://doi.org/10.1109/JSEN.2015.2503436>
- YIN, Zhifu; CHEN, Shi; HU, Cong; LI, Jinzhe; YANG, Xue. The fabrication of wearable sensors based on laser-induced graphene. *Optics & Laser Technology*, v. 176, p. 110998, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.optlastec.2024.110998>
- ZHANG, Caiyun; ZENG, Jiaxiong; XIONG, Wenguang; ZENG, Zhenling. Rapid determination of amoxicillin in porcine tissues by UPLC-MS/MS with internal standard. *Journal of Food Composition and Analysis*, v. 92, p. 103578, 2020a. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2020.103578>
- ZHANG, Chenyu; DENG, Yaocheng; ZHENG, Jiangfu; ZHANG, Yang; YANG, Lihua; LIAO, Chanjuan; SU, Long; ZHOU, Yaoyu; GONG, Daoxin; CHEN, Ling; LUO, Ao. The application of the QuEChERS methodology in the determination of antibiotics in food: A review. *Trends in Analytical Chemistry*, v. 118, p. 517-537, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2019.06.012>
- ZHANG, Di; CHI, Baihong; LI, Bowen; GAO, Zewen; DU, Yao; GUO, Jinbao; WEI, Jie. Fabrication of highly conductive graphene flexible circuits by 3D printing. *Synthetic Metals*, v. 217, p. 79-86, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.synthmet.2016.03.014>
- ZHANG, Guorui; ZHANG, Chao; LIU, Jie; ZHANG, Yixiang; FU, Wenjie. Occurrence, fate, and risk assessment of antibiotics in conventional and advanced drinking water treatment systems: From source to tap. *Journal of Environmental Management*, v. 358, p. 120746, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2024.120746>
- ZHANG, Xin; REN, Yingkun; JI, Zhen; FAN, Jun. Sensitive detection of amoxicillin in aqueous solution with novel fluorescent probes containing boron-doped carbon quantum dots.

Journal of Molecular Liquids, v. 311, p. 113278, 2020b.
<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.113278>

ZHOU, Yanli; ZHI, Jinfang. The application of boron-doped diamond electrodes in amperometric biosensors. *Talanta*, v. 79, p. 1189-1196, 2009.
<https://doi.org/10.1016/j.talanta.2009.05.026>

ZHU, Wei; MA, Xuanyi; GOU, Maling; MEI, Deqing; ZHANG, Kang; CHEN, Shaochen. 3D printing of functional biomaterials for tissue engineering. *Current Opinion in Biotechnology*, v. 40, p. 103-112, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2016.03.014>

ZHU, Yuan-Hai; ZHANG, Zhi-Ling; PANG, Dai-Wen. Electrochemical oxidation of theophylline at multi-wall carbon nanotube modified glassy carbon electrodes. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, v. 581, p. 303-309, 2005.
<https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2005.05.004>

ZRIBI, Bacem; DRAGOE, Diana; SCORSONE, Emmanuel. BDD electrodes modified with metal nano-catalysts for coffee discrimination in real samples. *Sensors and Actuators B: Chemical*, v. 290, p. 147-154, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2019.03.127>

RESUMO DO CURRÍCULO

Artigos publicados

BOANE, Anastácio A.; FARIA, Lucas V. de; RAMOS, David R.; MARRA, Mariana C.; SOUSA, Raquel M. F.; MUÑOZ, Rodrigo A. A.; RICHTER, Eduardo M. Fast sequential determination of amoxicillin and clavulanate in pharmaceutical samples using batch injection analysis with amperometric detection. *Electroanalysis*, v. 36, e202300332, 2024. DOI: 10.1002/elan.202300332.

BOANE, Anastácio A.; ARAÚJO, Diele A. G.; MUÑOZ, Rodrigo A. A.; PAIXÃO, Thiago R. L. C.; RICHTER, Eduardo M. Sulfamethoxazole detection in milk using a carbon-based printed electrode: enhanced selectivity and response stability by pulse-amperometry. *Journal of The Electrochemical Society*, v. 172, n. 2, p. 027504, 2025. DOI: 10.1149/1945-7111/adafe2.

BOANE, Anastácio A.; ROCHA, Raquel G.; MUÑOZ, Rodrigo A. A.; SANTOS, André L. dos; RICHTER, Eduardo M. Indirect determination of trace concentrations of amoxicillin in environmental samples using a low-cost, disposable additively manufactured sensor. *Electrochimica Acta*, v. 526, p. 146175, 2025. DOI: 10.1016/j.electacta.2025.146175.

Trabalhos apresentados em congressos:

Título: Simultaneous determination of amoxicillin and clavulanate in pharmaceutical samples using BIA with amperometric detection.

Evento: 46º Encontro Nacional da Sociedade Brasileira de Química (46º ENSBQ)

Modalidade: Pôster

Título: Development of an antifouling strategy for the detection of a molecule with high adsorptive capacity using lab-made screen-printed electrodes.

Evento: XXIV Simpósio Brasileiro de Eletroquímica e Eletroanalítica (XXIV SBEE)

Modalidade: Pôster

Título: Amperometric and simultaneous determination of amoxicillin and clavulanate in pharmaceutical samples

Evento: VI Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química Região Centro-Oeste (VI ERSBQ-Centro-Oeste)

Modalidade: Pôster

Título: Indirect electrochemical determination of total phenol content in water.

Evento: 21º Encontro Nacional de Química Analítica – ENQA – 2014

Modalidade: Pôster

Título: Determination of sulfamethoxazole in milk samples using lab-made disposable electrochemical devices

Evento: 36º Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química _ Minas Gerais

Modalidade: Pôster