



Universidade Federal de Uberlândia

Instituto de Química

Programa de Pós Graduação em Química – PPGQUI

Izadora de Sá Andrade

Desenvolvimento de um método eletroanalítico para a determinação de
sibutramina em amostras biológicas e forenses utilizando folha de grafite como
eletrodo de trabalho

Uberlândia – MG

2026

Izadora de Sá Andrade

Desenvolvimento de um método eletroanalítico para a determinação de
sibutramina em amostras biológicas e forenses utilizando folha de grafite como
eletrodo de trabalho

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em
Química da Universidade Federal de Uberlândia (PPGQUI –
UFU) como pré-requisito para obtenção do título de Mestra em
Química

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Alejandro Abarza Muñoz

Co-orientadora: Dr^a. Mariana Cardoso Marra

Área de concentração: Química Analítica

Uberlândia – MG

2026

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

A553
2026

Andrade, Izadora de Sá, 1998-
Desenvolvimento de um método eletroanalítico para a
determinação de sibutramina em amostras biológicas e forenses
utilizando folha de grafite como eletrodo de trabalho [recurso
eletrônico] / Izadora de Sá Andrade. - 2026.

Orientador: Rodrigo Alejandro Abarza Muñoz.

Coorientadora: Mariana Cardoso Marra.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,
Pós-graduação em Química.

Modo de acesso: Internet.

DOI <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2026.599>

Inclui bibliografia.

Inclui ilustrações.

1. Química. I. Muñoz, Rodrigo Alejandro Abarza, 1980-, (Orient.).
II. Marra, Mariana Cardoso, 1988-, (Coorient.). III. Universidade
Federal de Uberlândia. Pós-graduação em Química. IV. Título.

CDU: 54

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:

Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091

Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
 Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Química
 Av. João Naves de Ávila, 2121, Bloco 5I - Bairro Santa Mônica, Uberlândia-MG, CEP 38400-902
 Telefone: (34) 3239-4385 - www.cpgquimica.iq.ufu.br - cpgquimica@ufu.br



ATA

Programa de Pós-Graduação em:	Química				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Acadêmico, 414, PPGQUI				
Data:	Dezenove de maio de dois mil e vinte e seis	Hora de início:	14h00	Hora de encerramento:	17h30
Matrícula do Discente:	12412QMI002				
Nome do Discente:	Izadora de Sá Andrade				
Título do Trabalho:	“Desenvolvimento de método eletroanalítico para determinação de Sibutramina em amostras biológicas e forenses utilizando folha de grafite pirolítico como eletrodo de trabalho”				
Área de concentração:	Química				
Linha de pesquisa:	Eletroquímica Aplicada				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	“Dispositivos analíticos de baixo custo visando aplicações forenses em campo”				
ODS 3 e 9	ODS 3 - Saúde e bem-estar: assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todos, em todas as idade / ODS 9 - Indústria, inovação e infraestrutura: construir infraestrutura resiliente, promover a industrialização inclusiva e sustentável, e fomentar a inovação				

Reuniu-se, por webconferência, no *link*: <https://meet.google.com/cwx-gors-pvm>, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Química, assim composta pelos professores doutores: **Djenaine de Souza**, da Universidade Federal de Uberlândia - UFU/IQUFU; **Tiago Almeida Silva**, da Universidade Federal de Viçosa - UFV; e **Rodrigo Alejandro Abarza Muñoz**, orientador(a) do candidato(a).

Iniciando os trabalhos o presidente da mesa, Dr(a). **Rodrigo Alejandro Abarza Muñoz**, apresentou a Comissão Examinadora e o(a) candidato(a), agradeceu a presença do público, e concedeu ao(à) Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do(a) 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):

Aprovada.

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

O discente compromete-se a acatar as sugestões de correção da banca examinadora e depositar a versão final da dissertação no repositório da UFU em até 30 (trinta) dias.

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 **Rodrigo Alejandro Abarza Munoz, Professor(a) do Magistério Superior**, em 19/05/2026, às 17:27, 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 **Djenaine de Souza, Professor(a) do Magistério Superior**, em 19/05/2026, às 17:31, 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 20/05/2026, às 06:45, 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 **6858183** e o código CRC **380DBE71**.

Agradecimentos

À Deus, aos Orixás, e à família eu agradeço. Agradeço aos meus pais Erlaine e Marcos, a minha irmã Luiza, por todo apoio e suporte que precisei durante toda essa trajetória acadêmica, graduação e mestrado. Aos meus pais que muito se abdicaram para dar a mim e minha irmã uma faculdade, uma profissão, e uma perspectiva de futuro, com todo meu amor e minha gratidão, o meu mais profundo obrigada.

Ao meu namorado, amigo, companheiro Jadison, quem aguentou cada momento de ansiedade, cada lágrima que por você foi afagada, cada vitória que por nós foi comemorada, com muito amor, companheirismo e afeto, muito obrigada.

À minha casa de axé, Casa de Umbanda Rosa Maria, onde mora minha família que o mundo espiritual me presenteou, a cada momento de desespero, a cada momento de aflição eu tive não só um, mas o colo de uma família para me recompor. Ao meu Babalorixá Diego de Bará, o presente de uma rosa não é o suficiente para agradecer o presente que foi me dado quando na sua casa eu encontrei a fé que por muito tempo eu busquei. Com muita fé e muito amor, muito obrigada.

Aos meus amigos e colegas do Núcleo de Pesquisa em Eletroanalítica – NuPE, agradeço por cada ajuda, cada discussão, e cada ensinamento recebido. Ciência não se constrói sozinha, Mariana, Raquel e Marina, meu profundo agradecimento por todo auxílio para a conclusão desse trabalho.

Ao professor Rodrigo, agradeço a oportunidade, a orientação e por muito a paciência. Agradeço a essa oportunidade de conhecer o mundo acadêmico, me permitir correr em busca dos meus maiores sonhos e a oportunidade de me conhecer melhor e no caminho descobrir quem eu quero ser como profissional. Muito Obrigada.

Aos órgãos de fomento, CAPES, CNPq, FAPEMIG, obrigada pelo financiamento dessa pesquisa. À Rede de Laboratório Multiusuários (RELAM) da UFU pelo suporte em análises cromatográficas.

“A verdadeira viagem de descobrimento não consiste em procurar novas paisagens, mas em ter novos olhos”. (Marcel Proust)

RESUMO

A detecção de sibutramina (SIB) em diferentes matrizes é de grande relevância devido ao seu uso irregular em suplementos alimentares e produtos clandestinos para emagrecimento, representando riscos à saúde pública e implicações em análises forenses e antidoping. Nesse contexto, métodos eletroquímicos destacam-se como alternativas atrativas aos métodos convencionais, por apresentarem baixo custo, rapidez, elevada sensibilidade e potencial de aplicação *in situ*. Este trabalho teve como objetivo o desenvolvimento de um método eletroanalítico para a determinação de SIB utilizando folha de grafite (GS) como eletrodo de trabalho. Diferentes estratégias de modificação da superfície foram avaliadas, sendo o tratamento eletroquímico selecionado devido ao melhor desempenho analítico. A caracterização do eletrodo tratado foi realizada por voltametria cíclica (CV) e espectroscopia de impedância eletroquímica (EIS), evidenciando aumento da área eletroativa e melhoria na cinética de transferência de carga. O comportamento eletroquímico da SIB foi investigado, indicando um processo de oxidação predominantemente controlado por adsorção. As técnicas de voltametria de pulso diferencial (DPV) e voltametria de onda quadrada (SWV) foram avaliadas, sendo a SWV selecionada devido à maior sensibilidade analítica. Após otimização dos parâmetros experimentais, foram obtidas duas faixas lineares de resposta: a primeira no intervalo de 0,1 a 5,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ ($R^2 = 0,993$) e a segunda entre 7,5 a 45,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ ($R^2 = 0,994$). Os limites de detecção (LOD) foram de 0,01 $\mu\text{mol L}^{-1}$ para a primeira faixa e 1,89 $\mu\text{mol L}^{-1}$ para a segunda, enquanto os limites de quantificação (LOQ) foram de 0,03 $\mu\text{mol L}^{-1}$ e 6,32 $\mu\text{mol L}^{-1}$, respectivamente. O método desenvolvido foi aplicado com sucesso na determinação de SIB em amostras de urina sintética, multivitamínico e amostras apreendidas, apresentando bons resultados de recuperação. A validação foi realizada por comparação com método de referência por HPLC-UV/Vis, demonstrando boa concordância entre os resultados. Os resultados obtidos evidenciam que o eletrodo de folha de grafite tratado eletroquimicamente constitui uma alternativa promissora, de baixo custo e fácil preparo, para a determinação de SIB em diferentes matrizes, com potencial aplicação em análises forenses, controle sanitário e antidoping.

Palavras-chave: eletroanálise; voltametria de onda quadrada; sensores eletroquímicos; tratamento de superfície.

ABSTRACT

The detection of sibutramine in different matrices is of significant importance due to its irregular use in dietary supplements and illicit weight-loss products, posing risks to public health and implications for forensic and antidoping analyses. In this context, electrochemical methods stand out as attractive alternatives to conventional techniques, offering low cost, rapid analysis, high sensitivity, and potential for in situ applications. This study aimed to develop an electroanalytical method for the determination of sibutramine (SIB) using a graphite sheet as the working electrode. Different surface modification strategies were evaluated, and electrochemical treatment was selected due to its superior analytical performance. The treated electrode was characterized by cyclic voltammetry (CV) and electrochemical impedance spectroscopy (EIS), demonstrating an increase in electroactive area and improved charge transfer kinetics. The electrochemical behavior of SIB was investigated, indicating a predominantly adsorption-controlled oxidation process. Differential pulse voltammetry (DPV) and square wave voltammetry (SWV) were evaluated, with SWV selected due to its higher analytical sensitivity. After optimization, two linear response ranges were obtained: 0.1–5.0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ ($R^2 = 0.993$) and 7.5–45.0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ ($R^2 = 0.994$). The limits of detection (LOD) were 0.01 $\mu\text{mol L}^{-1}$ for the first range and 1.89 $\mu\text{mol L}^{-1}$ for the second, while the limits of quantification (LOQ) were 0.03 $\mu\text{mol L}^{-1}$ and 6.32 $\mu\text{mol L}^{-1}$, respectively. The developed method was successfully applied to the determination of SIB in synthetic urine, multivitamin samples, and seized materials, showing satisfactory recovery results. Validation was performed through comparison with an HPLC-UV/Vis reference method, demonstrating good agreement between the results. The findings indicate that the electrochemically treated graphite sheet electrode is a promising, low-cost, and easy-to-prepare alternative for the determination of SIB in different matrices, with potential applications in forensic analysis, sanitary control, and antidoping.

Keywords:: electroanalysis; square wave voltammetry; electrochemical sensors; surface treatment.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura molecular da SIB.	15
Figura 2. Forma estrutural do grafite.	25
Figura 3. Imagem dos componentes da célula impressa 3D. (A) Corpo da célula; (B) base da célula com os parafusos que fixam a célula pelas extremidades; (C) tampa da célula; (D) chapa de aço; (E) eletrodo de trabalho, folha de grafite; (F) o-ring utilizado para delimitar a área geométrica (d = 5mm).	38
Figura 4. Estudo de comparação dos tratamentos no eletrodo GS. (A) Voltamogramas cíclicos na presença de $50 \mu\text{mol L}^{-1}$ em tampão BR pH 7, usando o eletrodo GS com diferentes tratamentos (B) Corrente de pico (I_p / μA) e potencial de pico (E_p / V) para os diferentes tratamentos.	44
Figura 5. Resposta de voltametria cíclica (CV) obtida na presença de 1 mmol L^{-1} de $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-/4-}$ em solução de KCl $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ a 50 mV s^{-1} . (B) Diagrama de Nyquist registrado na presença da sonda de ferricianeto (1 mmol L^{-1}) em solução de KCl $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ aplicando $+0,2165$ e $+0,2417 \text{ V vs. Ag AgCl KCl(sat.)}$ para o GS não tratado e tratado eletroquimicamente, respectivamente. A faixa de frequência utilizada foi entre 50 kHz e $0,1 \text{ Hz}$. As curvas em vermelho correspondem aos eletrodos de GS não tratados (puros), enquanto as curvas em azul correspondem aos eletrodos de GS tratados eletroquimicamente. (C, D) Circuito de Randles proposto para o sistema estudado para GS (C) e GSE (D).	46
Figura 6. Voltamogramas cíclicos para 1 mmol L^{-1} $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_6]\text{Cl}_3$, variando a velocidade de varredura de $10 - 200 \text{ mV s}^{-1}$ nos eletrodos GS e GSE.	48
Figura 7. (A) Análise da densidade de corrente elétrica (ΔJ / $\mu\text{A cm}^{-2}$) com a variação da velocidade de varredura de $5 - 30 \text{ mV s}^{-1}$ para as superfícies dos eletrodos GS (linha azul) e GS E (linha laranja), conforme indicado na Figura. (B) Voltamogramas cíclicos obtidos na presença de $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ de KCl.	50
Figura 8. Investigação do comportamento eletroquímico da SIB pelo estudo de velocidade de varredura. (A) Voltamogramas cíclicos para $200 \mu\text{mol L}^{-1}$ de SIB em tampão BR pH 7, variando a velocidade de varredura $10 - 200 \text{ mV s}^{-1}$. (B) Relação linear entre I_p e v , (C) entre I_p e $v^{1/2}$ e (D) entre I_p e $\log v$	53
Figura 9. Estudo de pH. (A) Voltamogramas cíclicos para $100 \mu\text{mol L}^{-1}$ de SIB, variando pH do tampão BR 4 - 7. (B) Relação I_p vs pH vs E_p	54

Figura 10. Estudo de eletrólitos. (A) Voltamogramas cíclicos para 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de SIB, variando o eletrólito entre tampão BR, tampão fosfato e tampão citrato, todos em pH = 7. (B) Relação entre I_p e E_p para cada tampão.55

Figura 11. Otimização SWV - Amplitude. (A) Voltamogramas de onda quadrada de 5 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de SIB variando amplitude 10 - 70 mV. (B) Relação entre I_p e $W_{1/2}$ com a variação da amplitude. Condições SWV: $f = 25 \text{ Hz}$; $\Delta E = 5 \text{ mV}$57

Figura 12. Otimização SWV - Frequência. (A) Voltamogramas de onda quadrada de 5 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de SIB variando frequência de 10 - 60 Hz. (B) Relação entre I_p e $W_{1/2}$ para cada valor de frequência estudado. Condições SWV: $a = 40 \text{ mV}$; $\Delta E = 5 \text{ mV}$58

Figura 13. Otimização SWV - Incremento de potencial (ΔE). (A) Voltamogramas de onda quadrada de 5 $\mu\text{mol L}^{-1}$ variando incremento de potencial de 1 - 10 mV. (B) Relação entre I_p e $W_{1/2}$ para cada valor de incremento de potencial estudado. Condições SWV: $a = 40$; $f = 20 \text{ Hz}$59

Figura 14. Otimização DPV - Tempo de modulação. (A) Voltamogramas de pulso diferencial para 5 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de SIB variando tempo de modulação de 10 - 90 ms. (B) Relação de I_p e $W_{1/2}$ para cada valor de t_{mod} estudado. Condições DPV: $a = 50 \text{ mV}$; $\Delta E = 8 \text{ mV}$60

Figura 15. Otimização DPV - Amplitude. (A) Voltamogramas de pulso diferencial para 5 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de SIB variando amplitude de 10 - 90 mV. (B) Relação de I_p e $W_{1/2}$ para cada valor de amplitude estudado. Condições DPV: $t_{\text{mod}} = 40 \text{ mV}$; $\Delta E = 8 \text{ mV}$61

Figura 16. Otimização DPV - Incremento de potencial (ΔE). (A) Voltamogramas de pulso diferencial para 5 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de SIB variando ΔE de 1 - 10 mV. (B) Relação entre I_p e $W_{1/2}$ para cada valor de incremento de potencial estudado. Condições DPV: $t_{\text{mod}} = 40 \text{ ms}$; $a = 60 \text{ mV}$62

Figura 17. Comparação entre SWV (linha vermelha) e DPV (linha azul) para análise de 5 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de Sibutramina. Condições otimizadas SWV: $a = 40 \text{ mV}$; $f = 20 \text{ Hz}$; $\Delta E = 6 \text{ mV}$. Condições otimizadas DPV: $t_{\text{mod}} = 40 \text{ ms}$; $a = 60 \text{ mV}$; $\Delta E = 7 \text{ mV}$63

Figura 18. (A) Voltamogramas obtidos para concentrações crescentes de SIB variando de 0,1 - 45 $\mu\text{mol L}^{-1}$ em BR 7 utilizando o GSE (linha vermelha) em comparação com os voltamogramas obtidos para GS sem tratamento (linha verde). (B) Gráfico de calibração da análise de SIB utilizando GSE (linha vermelha) e GS sem tratamento (linha verde). Condições SWV: $a = 40 \text{ mV}$; $f = 20 \text{ Hz}$; $\Delta E = 6 \text{ mV}$64

Figura 19. Voltamogramas obtidos para estudo de repetibilidade para 5 e 15 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de SIB em eletrólito suporte tampão BR 7 utilizando GSE por SWV. Condições SWV: $a = 40 \text{ mV}$; $f = 20 \text{ Hz}$; $\Delta E = 6 \text{ mV}$66

Figura 20. Voltamogramas realizados em cinco eletrodos em A, B, C, D e E, estudo realizado em triplicata para 5 $\mu\text{mol L}^{-1}$ em eletrólito suporte tampão BR7. Variação das intensidades de corrente obtidas pelos três eletrodos em D. Condições SWV; $a = 40 \text{ mV}$; $f = 20 \text{ Hz}$; $\Delta E = 6 \text{ mV}$67

Figura 21. Influência de cada espécie interferente na resposta eletroquímica da sibutramina, utilizando relação sibutramina/interferente (1:1) na concentração de 5 $\mu\text{mol L}^{-1}$ em eletrólito suporte tampão BR 7 por SWV. Condições SWV: $a = 40 \text{ mV}$; $f = 20 \text{ Hz}$; $\Delta E = 6 \text{ mV}$69

Figura 22. Influência de cada espécie interferente na resposta eletroquímica da sibutramina, utilizando relação sibutramina/interferente (1:2) na concentração de 5 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de SIB e 10 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de interferente em eletrólito suporte tampão BR 7 por SWV. Condições SWV: $a = 40 \text{ mV}$; $f = 20 \text{ Hz}$; $\Delta E = 6 \text{ mV}$70

Figura 23. Voltamogramas obtidos para análise de (A) amostras de urina, (C) amostra apreendida (PCMG) e (E) multivitamínico composto com adição de padrão. Em B, D e F curvas respectivas obtidas para análise por adição de padrão.72

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Comparação entre métodos não eletroquímicos já reportados na literatura para detecção de SIB	31
Tabela 2. Comparação entre métodos eletroquímicos encontrados na literatura para detecção de SIB	34
Tabela 3. Reagentes utilizados para preparação de soluções para realização dos experimentos, com seus respectivos teores e procedência.	36
Tabela 4. Resumo dos parâmetros eletroquímicos entre os eletrodos folha de grafite não tratada (GS) e folha de grafite tratada eletroquimicamente (GSE).	51
Tabela 5. Valores resumidos da otimização da SWV para análise de 5 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de SIB.....	59
Tabela 6. Valores resumidos da otimização da DPV para análise de 5 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de SIB.	62
Tabela 7. Parâmetros analíticos obtidos para o estudo de SIB utilizando GS E por SWV.....	65
Tabela 8. Resultados (média $\pm$ DP) para a determinação de SIB em urina sintética, amostras apreendidas (PCMG) e multivitamínico usando o método proposto e GS tratado como eletrodos de trabalho.....	72
Tabela 9. Comparação dos resultados da determinação de SIB obtidos por SWV e HPLC em amostras apreendidas (PCMG) e multivitamínico.....	75

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ΔE – Incremento de potencial

a – Amplitude de pulso

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Cdl – Capacitância da dupla camada, do inglês, *Capacitance double layer*

CV – Voltametria Cíclica, do inglês *Cyclic Voltammetry*

DPV – Voltametria de Pulso Diferencial, do inglês *Differential Pulse Voltammetry*

E_a – Potencial de pico anódico

E_c – Potencial de pico Catódico

E_p – Potencial de pico

EIS – Espectroscopia de Impedância Eletroquímica, do inglês, *Electrochemical Impedance Spectroscopy*

f – Frequência

GC/MS – Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas, do inglês, *Gas chromatograph-mass spectrometer*

GS – Eletrodo folha de grafite, do inglês, *grafite sheet*

GSE – Eletrodo folha de grafite tratado eletroquimicamente, do inglês, *grafite sheet electrochemistry treated*

HPLC – UV-Vis – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com detecção Ultravioleta-Visível, do inglês, *High-Performance Liquid Chromatography coupled with UV-Visible detection*

HPTLC – Cromatografia em Camada Delgada de Alta Eficiência, do inglês, *High-Performance Thin-Layer Chromatography*

I_{p_a} – Corrente de pico anódica

I_{p_c} – Corrente de pico catódica

I_p – Corrente de pico

PCMG – Polícia Civil de Minas Gerais

PF – Polícia Federal

R_{ct} – Resistência à transferência de carga

R_s – Resistência da solução

RDC - Resolução da Diretoria Colegiada (ANVISA)

SCOUT – do inglês, *Sibutramine Cardiovascular outcomes trial*

SIB – Cloridrato de Sibutramina

SWV – Voltametria de Onda Quadrada, do inglês, *Square Wave Voltammetry*

UV-Vis – Espectrofotometria UV-Vis

WADA – World Anti-Doping Agency

SUMÁRIO

1. Introdução	15
1.1. Sibutramina	15
1.2. Métodos eletroanalíticos	19
1.2.1 Voltametria Cíclica	20
1.2.2 Voltametria de Pulso Diferencial	21
1.2.3. Voltametria de Onda Quadrada	22
1.3. Eletrodos de carbono	23
1.3.1 Folhas de Grafite (<i>Graphite sheet, GS</i>)	26
1.3.1.1 Tratamentos de superfície	27
1.4. Métodos analíticos para determinação de sibutramina	28
2. Objetivo	35
2.1. Objetivo Geral	35
2.2. Objetivos Específicos	35
3. Procedimento experimental	35
3.1. Reagentes e soluções	35
3.2. Amostras	37
3.3. Instrumentação e materiais	37
3.4. Tratamento das folhas de grafite	38
3.4.1. Tratamento eletroquímico	38
3.4.2. Tratamento com Caneta de Plasma	39
3.4.3. Tratamento com Plasma de O ₂	39
3.5. Medidas eletroquímicas	39
3.5.1. Comparação entre tratamentos	40

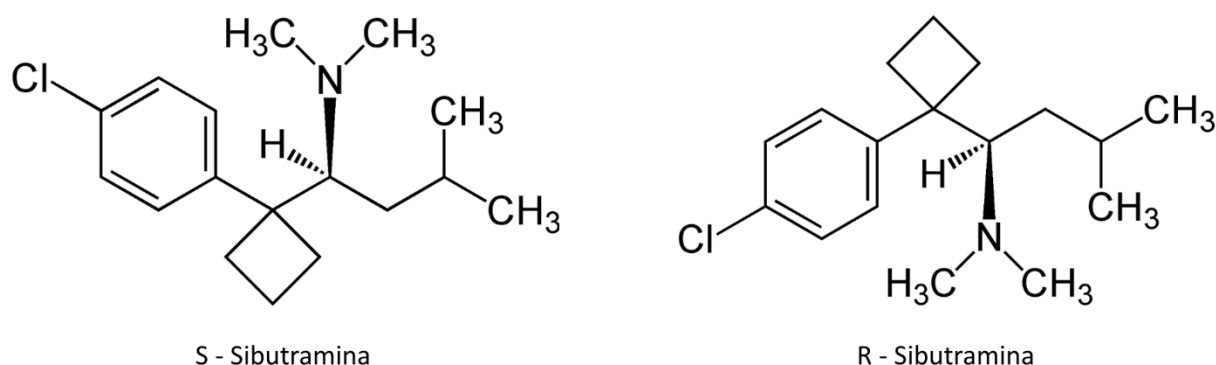
3.5.2. Caracterização eletroquímica	40
3.5.3. Comportamento eletroquímico da sibutramina, otimização e curva analítica ...	40
3.6 Método HPLC com detecção por espectrofotometria na região do UvVis	41
3.6.1. Metodologia e condições experimentais	41
3.6.2. Fase móvel e soluções	41
4. Resultados e Discussão	42
4.1. Comparação entre tratamentos	42
4.2. Caracterização eletroquímica do eletrodo folha de grafite com tratamento eletroquímico	45
4.3. Comportamento eletroquímico da sibutramina	52
4.4 Escolha da técnica de análise e otimizações	55
4.5 Curva de calibração	63
4.6 Estudo de repetibilidade e reprodutibilidade	66
4.7. Estudo de interferentes	68
4.8 Análise das amostras	71
5. Conclusões	75
6. Bibliografia	76
6.1 Declaração de uso de inteligência artificial	76
6.2 Referências bibliográfica	76

1. Introdução

1.1. Sibutramina

A sibutramina (SIB) é um fármaco sintético estruturalmente relacionado às anfetaminas, originalmente desenvolvido para o tratamento da depressão, que atua como inibidor da recaptação de monoaminas, principalmente serotonina e noradrenalina, e em menor grau dopamina. Quimicamente, a SIB é uma amina terciária sintética derivada das feniletilaminas, comercializada na forma de cloridrato monoidratado de N-{1-[1-(4-clorofenil)cicloexil]-3-metilbutil}-N,N-dimetilamina. A molécula apresenta um centro quiral, sendo comercializada como uma mistura racêmica de dois enantiômeros (Figura 1). Seu mecanismo farmacológico baseia-se na inibição da recaptação de serotonina, noradrenalina e dopamina nas fendas sinápticas, promovendo aumento da saciedade e do gasto energético, o que justifica sua aplicação clínica no tratamento da obesidade (MARCON et al., 2025; JAMES et al., 2010; SAICHANAPAN; PROMSUWANB; LIMBUT, 2020).

Figura 1. Estrutura molecular da SIB.



Apesar de sua eficácia terapêutica, diversos estudos têm demonstrado riscos associados ao uso prolongado da SIB. O estudo multicêntrico “SCOUT” (nome atribuído ao estudo

realizado por James et. al, do inglês *Sibutramine Cardiovascular outcomes trial*), foi realizado envolvendo mais de 10.000 pacientes, evidenciou um aumento significativo na incidência de eventos cardiovasculares graves, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral não fatal, especialmente em indivíduos com doença cardiovascular preexistente ou diabetes mellitus tratados com doses entre 10 e 15 mg por dia (JAMES et al., 2010; RODRIGUEZ-GUERRA et al., 2021).

No contexto regulatório brasileiro, a SIB é o medicamento anorexígeno com registro válido mais antigo junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), tendo sido aprovada em março de 1998. Atualmente, há diversos fabricantes autorizados a produzi-la no país. Entretanto, devido aos seus potenciais efeitos adversos, especialmente cardiovasculares, o fármaco passou por sucessivas reavaliações regulatórias. Em 2010, por meio da RDC nº 13/2010, a SIB foi remanejada da Lista C1 para a Lista B2 de substâncias controladas. Posteriormente, a RDC nº 52/2011 iniciou formalmente sua reavaliação de segurança, culminando em atualizações normativas como a RDC nº 50/2014 e a RDC nº 133/2016, que estabeleceu o limite máximo de prescrição de 15 mg por dia e restringiu sua dispensação à apresentação de notificação de receita B2, emitida por profissionais médicos habilitados (BRASIL, Ministério da Saúde, ANVISA).

Apesar do controle regulatório, a SIB tem sido frequentemente detectada de forma irregular em suplementos alimentares, produtos fitoterápicos e formulações clandestinas para emagrecimento, muitas vezes sem qualquer controle de qualidade ou informação adequada ao consumidor. Essa prática ilegal tem resultado em um aumento significativo de apreensões por órgãos de fiscalização e segurança pública, configurando não apenas infrações sanitárias, mas também um grave problema de saúde pública, devido aos riscos associados ao consumo inadvertido ou não monitorado do fármaco. (CASCARDO, 2024)

Nesse contexto, em 2022, a ANVISA determinou a apreensão e a inutilização de um medicamento falsificado denominado SIBUTONIC, supostamente comercializado como SIB 15 mg, após denúncia envolvendo a empresa Accord Farmacêutica Ltda., que declarou não produzir nem deter registro do referido produto (“Anvisa determina apreensão de sibutramina falsificada”, 2022; “Accord Farma – Empresa Biofarmacêutica”, 2025). A decisão foi fundamentada na constatação de comercialização irregular por meio de sites estrangeiros, conforme descrito no comunicado oficial:

Anvisa determinou a apreensão e a inutilização do medicamento SIBUTONIC (sibutramina 15 mg), 100 cápsulas, lote TYU69852, supostamente fabricado por Accord Farmacêutica Ltda. A empresa desconhece a existência do produto, já que não o produz e nem detém o registro junto à Anvisa. A falsificação foi identificada pela Accord após contato de uma consumidora revelar a comercialização do produto por meio dos sites estrangeiros...

(“Anvisa determina apreensão de sibutramina falsificada”, 2022)

De forma semelhante, em 2024, a Polícia Civil do Estado do Rio de Janeiro (PCRJ) deflagrou uma operação contra a comercialização de medicamentos ilegais voltados ao emagrecimento, amplamente divulgados em redes sociais como produtos “naturais” e de efeito rápido (CASCARDO, 2024). Entre os produtos apreendidos destacava-se o denominado “Seca Máximo”, cuja composição não informava a presença de sibutramina, apesar de esta ter sido identificada em análise pericial, conforme relatado:

As investigações apontam que Marcelly Neves de Lima chefiava uma quadrilha, formada por pelo menos mais cinco pessoas, que usava as redes sociais para vender um produto chamado “Seca Máximo”. Os anúncios afirmavam que se tratava de produto 100% natural, fitoterápico, com o qual seria possível um emagrecimento “milagroso”, perdendo-se até 10 kg em menos de duas semanas. Os kits eram vendidos por R\$ 110,00. Segundo a Polícia, a investigação começou após uma vítima, que pediu anonimato, informar ter adquirido o produto e, logo após o uso, passou a ter fortes efeitos colaterais, como tonturas, vômitos, tremores, sudorese, dentre outros. A vítima levou o produto até a polícia. O remédio foi apreendido e enviado para a perícia, que identificou substâncias como Sibutramina (inibidor de apetite que atua no sistema nervoso central e precisa de receita médica de controle especial para ser adquirido) e Bisacodil (um laxante).

(CASCARDO, 2024)

Mais recentemente, em 2025, a Polícia Civil do Paraná (PCPR) realizou a prisão de três indivíduos suspeitos de integrar uma associação criminosa responsável pela falsificação e comercialização de medicamentos sem registro na ANVISA, incluindo produtos destinados ao emagrecimento (“PCPR prende 3 pessoas por falsificar medicamentos e canetas emagrecedoras”, 2025). Entre os itens apreendidos encontravam-se substâncias de uso controlado e proibido, algumas com prazo de validade vencido, conforme noticiado:

A Polícia Civil do Paraná (PCPR) prendeu em flagrante três homens, de 41, 26 e 30 anos, suspeitos de integrarem uma associação criminosa responsável pela comercialização de medicações falsificadas. As prisões aconteceram terça-feira (26), nos bairros Sítio Cercado e Pinheirinho, em Curitiba. Entre os itens comercializados estavam toxina botulínica (usado para procedimentos estéticos, como eliminação de rugas), semaglutida (canetas usadas para tratamento de diabetes e emagrecimento), enzimas injetáveis, lipostabil (proibido pela Anvisa), canabidiol, oximetolona e sibutramina sem registro na Anvisa, inclusive com data de validade vencida.

(“PCPR prende 3 pessoas por falsificar medicamentos e canetas emagrecedoras”, 2025)

Além dos riscos sanitários associados ao uso indiscriminado e clandestino, a SIB apresenta relevância adicional no contexto esportivo, uma vez que é classificada como

substância proibida pela World Anti-Doping Agency (WADA). De acordo com a Lista de Substâncias Proibidas, a sibutramina encontra-se incluída na Seção S6.B – Estimulantes Especificados, sendo proibida em competição, devido ao seu potencial de alterar o estado de alerta, reduzir a sensação de fadiga e conferir vantagem competitiva indevida, além dos reconhecidos riscos à saúde. A presença desse fármaco em suplementos alimentares, multivitamínicos ou produtos comercializados de forma fraudulenta configura um problema particularmente crítico, pois pode resultar em testes antidoping positivos não intencionais, acarretando consequências esportivas, éticas e legais para atletas e usuários. Esse cenário evidencia a necessidade de métodos analíticos sensíveis, seletivos e confiáveis capazes de detectar e quantificar a sibutramina em diferentes matrizes, mesmo em baixas concentrações (Código Mundial Antidopagem – Padrão Internacional – Lista Proibida, WADA, 2026).

Diante desse contexto, torna-se fundamental o desenvolvimento e a aplicação de métodos analíticos adequados que permitam a identificação segura da SIB em amostras complexas, como suplementos alimentares, formulações farmacêuticas e matrizes biológicas. Entre as diferentes abordagens disponíveis, os métodos eletroanalíticos destacam-se como ferramentas promissoras, devido à sua elevada sensibilidade, rapidez de análise, baixo custo instrumental e potencial para aplicação em análises *in situ*. (TEJASHWINI et al., 2024)

1.2. Métodos eletroanalíticos

A eletroquímica é o ramo da química que se dedica ao estudo da inter-relação entre fenômenos elétricos e químicos, abrangendo tanto as transformações químicas induzidas pela passagem de corrente elétrica quanto a geração de energia elétrica a partir de reações químicas (BARD; FAULKNER, 2001). Nesse contexto, a eletroquímica forense tem se destacado como uma área em rápida expansão, impulsionada pela crescente demanda por métodos analíticos sensíveis, rápidos e aplicáveis em diferentes cenários. As aplicações da eletroquímica forense abrangem diversos setores, incluindo as áreas alimentícia, ambiental, biomédica, agrícola, petrolífera e criminal, com destaque para o uso de dispositivos portáteis e de baixo custo para a detecção de analitos. Nesse sentido, a voltametria tem ganhado destaque como uma ferramenta eficiente para a identificação e quantificação de diferentes substâncias químicas, permitindo a determinação de analitos por meio da medição da corrente resultante de processos

eletroquímicos sob aplicação controlada de potencial (TEJASHWINI et al., 2024; OLIVEIRA et al., 2018; DE ARAUJO et al., 2018; SINGH et al., 2024).

Os métodos voltamétricos baseiam-se na medida da corrente elétrica em função do potencial aplicado a um sistema eletroquímico. Em condições de polarização, a resposta de corrente está frequentemente associada à transferência de massa do analito até a superfície do eletrodo, a qual controla a velocidade dos processos de oxidação ou redução (SKOOG et al., 2005; BARD; FAULKNER, 2001; RICHARD GUY COMPTON et al., 2020). Dessa forma, a voltametria permite não apenas a quantificação de espécies eletroativas, mas também a investigação de mecanismos eletroquímicos.

Do ponto de vista fundamental, os processos eletroanalíticos ocorrem na interface entre o eletrodo e o eletrólito, região na qual há transferência de carga entre espécies químicas e o material condutor. Nessa interface, a condução elétrica ocorre por mecanismos distintos: no eletrodo, o transporte de carga se dá pelo movimento de elétrons, enquanto na solução eletrolítica ocorre pelo deslocamento de íons. A aplicação de um potencial elétrico externo promove uma diferença de energia entre essas fases, controlando a direção e a velocidade das reações de oxidação e redução. Dessa forma, o controle preciso do potencial aplicado constitui um dos aspectos mais importantes da eletroquímica experimental, uma vez que determina a ocorrência dos processos de transferência de carga e influencia diretamente a resposta de corrente medida. Além disso, a região interfacial é caracterizada pela presença da dupla camada elétrica, cuja estrutura e propriedades afetam significativamente os fenômenos de adsorção, cinética eletroquímica e transporte de massa, sendo, portanto, determinantes no desempenho de sensores eletroanalíticos (BARD; FAULKNER, 2001; RICHARD GUY COMPTON et al., 2020).

Dentre as técnicas voltamétricas, a voltametria de varredura linear (LSV, do inglês *linear sweep voltammetry*) e a voltametria cíclica (CV, do inglês *cyclic voltammetry*) destacam-se pela simplicidade experimental e pela capacidade de fornecer informações qualitativas sobre o sistema eletroquímico. Por outro lado, as técnicas de pulso foram desenvolvidas com o objetivo de melhorar a sensibilidade analítica, por meio da minimização da contribuição da corrente não faradaica associada ao carregamento da dupla camada elétrica. Nessas técnicas, a corrente é geralmente medida ao final de cada pulso de potencial aplicado, reduzindo a interferência do sinal de fundo. Entre os métodos de pulso, destacam-se a voltametria de pulso diferencial (DPV, do inglês *differential pulse voltammetry*) e a voltametria de onda quadrada (SWV, do inglês

square wave voltammetry), amplamente empregadas em análises quantitativas devido à sua elevada sensibilidade e melhor definição de picos. Nessas técnicas, a aplicação de pulsos de potencial e o tratamento diferencial do sinal permitem a redução significativa das correntes capacitivas, resultando em voltamogramas com maior relação sinal/ruído e melhor resolução analítica (RICHARD GUY COMPTON et al., 2020).

1.2.1 Voltametria Cíclica

A CV é uma das técnicas eletroanalíticas mais amplamente utilizadas para a investigação de sistemas eletroquímicos, sendo particularmente valiosa na elucidação de mecanismos de transferência de carga e na caracterização de processos redox. Sua ampla aplicação deve-se à capacidade de fornecer, de forma relativamente simples e rápida, informações tanto termodinâmicas quanto cinéticas, além de permitir a identificação de reações químicas acopladas ao processo eletroquímico (HEINZE, 1984; RICHARD GUY COMPTON et al., 2020; BARD; FAULKNER, 2001).

Na CV, o potencial aplicado ao eletrodo de trabalho é variado linearmente com o tempo, seguindo uma forma de onda triangular. Inicialmente, o potencial é varrido em um sentido (direto) até um valor previamente definido, denominado potencial de inversão, após o qual o sentido da varredura é revertido, retornando ao potencial inicial. Durante esse processo, a corrente resultante é registrada em função do potencial aplicado, originando o voltamograma cíclico (SKOOG et al., 2005; HEINZE, 1984).

A resposta de corrente obtida em experimentos de CV é composta por duas contribuições principais: a corrente faradaica, associada às reações de oxidação e redução das espécies eletroativas, e a corrente não faradaica, decorrente do carregamento da dupla camada elétrica na interface eletrodo/eletrólito. A separação entre essas contribuições é fundamental, uma vez que a corrente capacitiva está diretamente relacionada às propriedades interfaciais do eletrodo, como área ativa e estrutura da dupla camada, podendo influenciar significativamente a resposta experimental (BARD; FAULKNER, 2001; HEINZE, 1984).

A forma e as características dos voltamogramas obtidos fornecem informações relevantes sobre o comportamento do sistema eletroquímico, funcionando como uma “impressão digital” do processo investigado. A análise de parâmetros como corrente de pico

(I_p), potencial de pico (E_p) e sua dependência com a velocidade de varredura (v) permite distinguir diferentes regimes de controle do processo eletroquímico (BARD; FAULKNER, 2001).

Do ponto de vista mecanístico, a CV permite ainda classificar os sistemas eletroquímicos quanto à sua reversibilidade. Em sistemas reversíveis, a transferência de carga é suficientemente rápida para manter o equilíbrio na interface eletrodo/solução, resultando em picos bem definidos e separação de potencial característica. Já em sistemas quase-reversíveis ou irreversíveis, a cinética de transferência de carga é mais lenta, refletindo-se em alterações na forma do voltamograma, deslocamento dos potenciais de pico e aumento da separação entre os picos anódico e catódico (BARD; FAULKNER, 2001).

Dessa forma, a CV constitui uma ferramenta fundamental na caracterização de sistemas eletroquímicos, permitindo a obtenção de informações detalhadas sobre mecanismos de reação, transporte de massa e fenômenos interfaciais.

1.2.2 Voltametria de Pulso Diferencial

A aplicação de técnicas voltamétricas de pulso, como a DPV, baseia-se na imposição de perturbações discretas de potencial ao eletrodo de trabalho, com posterior amostragem da corrente em intervalos de tempo controlados. A utilização de pulsos de potencial foi inicialmente proposta por Barker, com o objetivo de melhorar a resposta analítica em comparação às técnicas de varredura contínua. Essa abordagem promove um aumento significativo na razão entre corrente faradaica e corrente capacitiva, uma vez que a corrente faradaica decai com o tempo segundo uma dependência do tipo $1/t^{1/2}$, enquanto a corrente capacitiva decai exponencialmente ($e^{-t/RC}$), sendo rapidamente suprimida após a aplicação do pulso (STOJEK Z. et.al, 2010; BARD; FAULKNER, 2001; SOUZA et al., 2003).

Como consequência direta desse comportamento temporal distinto, as técnicas de pulso apresentam maior sensibilidade e menores limites de detecção quando comparadas à LSV ou CV. A melhoria na razão sinal/ruído está associada à minimização da contribuição da corrente de carregamento da dupla camada elétrica, fenômeno amplamente descrito na teoria da interface

eletrodo/solução (BARD; FAULKNER, 2001; RICHARD GUY COMPTON et al., 2020; STOJEK Z. et.al, 2010).

Na DPV, pulsos de potencial de amplitude constante são superpostos a uma rampa linear de potencial. A corrente é medida em dois instantes distintos: imediatamente antes da aplicação do pulso e ao final do pulso. O sinal analítico é obtido pela diferença entre essas correntes, sendo que a primeira está associada predominantemente à corrente capacitiva, enquanto a segunda contém majoritariamente a contribuição faradaica. Essa operação diferencial resulta na supressão eficiente da corrente de fundo, permitindo a obtenção de voltamogramas com elevada definição de pico e maior sensibilidade analítica (SOUZA et al., 2003; STOJEK Z. et.al, 2010).

Do ponto de vista operacional, a resposta obtida em DPV é fortemente dependente dos parâmetros experimentais empregados, tais como amplitude de pulso (a), tempo de modulação (t_{mod} , do inglês *modulation time*) e incremento de potencial (ΔE), os quais influenciam diretamente a intensidade do sinal, a resolução dos picos e a razão sinal/ruído. O ajuste adequado desses parâmetros permite otimizar a resposta analítica e adaptar a técnica para diferentes aplicações, especialmente na determinação de analitos em níveis traço (MOLINA; JOAQUÍN GONZÁLEZ, 2015).

Além disso, a forma do voltamograma obtido em DPV apresenta tipicamente um perfil gaussiano, no qual a corrente de pico é proporcional à concentração da espécie eletroativa, enquanto o potencial de pico está relacionado às propriedades termodinâmicas do sistema redox. Essa característica torna a técnica particularmente adequada para aplicações quantitativas e para a análise de espécies em baixas concentrações (SOUZA et al., 2003; RICHARD GUY COMPTON et al., 2020; BARD; FAULKNER, 2001).

1.2.3. Voltametria de Onda Quadrada

A SWV é uma técnica eletroanalítica altamente versátil, podendo ser considerada uma combinação dos principais aspectos de diferentes métodos voltamétricos de pulso. Essa técnica reúne a elevada sensibilidade e a eficiente supressão da corrente de fundo observadas na DPV, o caráter diagnóstico da voltametria de pulso normal e a capacidade de investigar diretamente

espécies eletroativas geradas durante o experimento, de forma semelhante à voltametria de pulso reverso (BARD; FAULKNER, 2001; LOVRIC M., 2010).

A forma de aplicação do potencial na SWV ocorre quando uma onda quadrada é superposta a uma escada de potencial. Nesse método, os pulsos de potencial de amplitude, são aplicados sobre incrementos sucessivos de potencial (ΔE), com duração total de um ciclo igual a τ . A largura de cada semiciclo ($\tau/2$) é definida como t , sendo a frequência de aplicação dos pulsos dada por $f = 1/t$ (SOUZA et al., 2003; MIRČESKI; GULABOSKI, 2014). Durante cada ciclo, a corrente é amostrada duas vezes: ao final do pulso direto, no sentido da varredura de potencial, e ao final do pulso reverso, no sentido oposto. Essas correntes são denominadas corrente direta e corrente reversa, respectivamente. A partir dessas medições, são obtidos três sinais distintos: os voltamogramas de corrente direta, corrente reversa e corrente diferencial (resultante), sendo este último definido pela diferença entre as correntes direta e reversa (BARD; FAULKNER, 2001; SOUZA et al., 2003; SCHOLTZ/Milivoj Lovric).

1.3. Eletrodos de carbono

Os eletrodos desempenham um papel fundamental nos processos eletroanalíticos, uma vez que a interface eletrodo/solução é o local onde ocorrem as reações de transferência de carga e os fenômenos interfaciais que governam a resposta eletroquímica, portanto a seleção de um material condutor adequado é uma parte importante do desenvolvimento de um método eletroanalítico. (MARRA et al., 2025)

Na superfície do eletrodo, íons eletroativos dissolvidos alteram suas cargas trocando um ou mais elétrons com o material condutor. A reação eletroquímica na superfície do eletrodo causa gradientes de concentração perpendiculares à superfície do eletrodo. A corrente é proporcional a esses gradientes de concentração. Essa relação depende da geometria do eletrodo, das condições hidrodinâmicas da solução (se há agitação ou não) e da técnica voltamétrica. No entanto, em todos os casos, a corrente atinge um máximo, ou um valor limite, que é proporcional à concentração da solução reagente. Isso é chamado de polarização de concentração do eletrodo de trabalho. É a base de todas as aplicações analíticas da voltametria (KOMORSKY S., LOVRIC M., 2010).

Nesse contexto, os materiais de carbono têm se destacado amplamente como eletrodos de trabalho devido às suas propriedades físico-químicas favoráveis, tais como: ampla janela de potencial devido a cinética lenta da oxidação do carbono, baixa corrente de fundo, elevada estabilidade química, boa condutividade elétrica e baixo custo. Além disso, a versatilidade estrutural do carbono, que pode ser encontrado em diferentes formas alotrópicas e graus de organização, permite a modificação de sua superfície e o ajuste de suas propriedades electrocatalíticas, favorecendo a interação com espécies eletroativas e a melhoria da sensibilidade analítica (BARD; FAULKNER, 2001; KOMORSKY S., LOVRIC M., 2010; KANGMENNA; RICHARD BAFFOUR FORKUO; ERIC SELORM AGORKU, 2024).

Os eletrodos de carbono são feitos de diversos materiais, como grafite de pureza espectral, carbono vítreo, pó de grafite com ligantes líquidos ou sólidos, fibras de carbono, grafite pirolítico, nanotubos de carbono, diamante dopado com boro e carbetos de titânio (BARD; FAULKNER, 2001; KOMORSKY S., LOVRIC M., 2010; USLU; OZKAN, 2007; KANGMENNA; RICHARD BAFFOUR FORKUO; ERIC SELORM AGORKU, 2024).

Os eletrodos de pasta de carbono são misturas preparadas a partir de pó de grafite e vários líquidos orgânicos imiscíveis em água, de caráter não eletrolítico. Esse tipo de eletrodo de pasta de carbono é classificado como eletrodo de carbono puro ou não modificado. (USLU; OZKAN, 2007; ŠVANCARA et al., 2001) Na literatura encontra-se diversas aplicações desse eletrodo na eletroquímica, Mbokou e colaboradores realizaram um estudo sobre a aplicação de eletrodos de pasta de carbono para detecção de acetaminofeno. Javanbakht e colaboradores utilizaram eletrodos de pasta de carbono modificados com gel de sílica nanoporoso organofuncionalizado para detecção de íons de Cobre (II) (Cu^{2+}) (SERGE FOUKMENIOK MBOKOU et al., 2016; MEHRAN JAVANBAKHT et al., 2007).

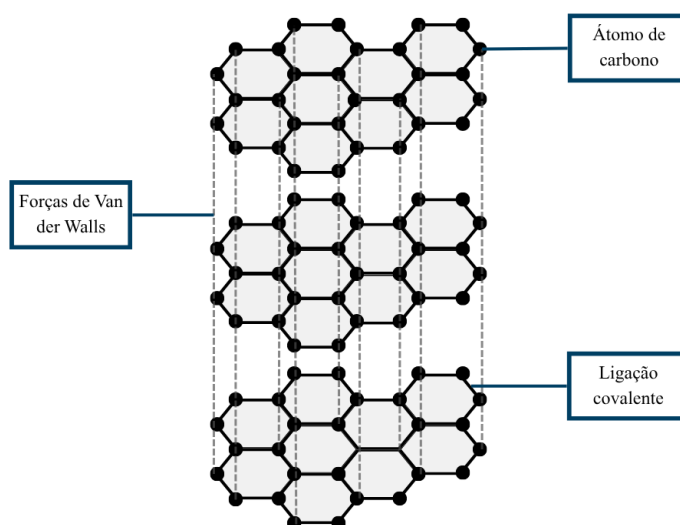
O carbono vítreo é uma classe de carbono não grafitizante amplamente utilizada como material de eletrodo em eletroquímica. (USLU; OZKAN, 2007) Na literatura são encontradas diversas aplicações desse eletrodo na eletroanalítica, Tysczuk-Rotko e colaboradores utilizaram o carbono vítreo para detecção de diclofenaco em amostras farmacêuticas, modificando a superfície com tratamento eletroquímico realizando cinco varreduras voltamétricas cíclicas de $-1,5$ a $2,5$ V a uma taxa de varredura (v) de 100 mV/s em $\text{NaOH } 0,1 \text{ mol L}^{-1}$ (TYSZCZUK-ROTKO; KELLER; LIWAK, 2025). Engin e colaboradores utilizaram o eletrodo de carbono vítreo para detecção de paracetamol, e Li e colaboradores utilizaram este eletrodo modificado covalentemente com poli (álcool vinílico) (PVA), fabricado por meio de

um procedimento de oxidação eletroquímica para detecção de dopamina, ácido ascórbico e ácido úrico (C. ENGIN et al., 2015; LI; LIN, 2006).

O diamante é um polimorfo do elemento carbono, na forma dopada é condutora de eletricidade. O eletrodo de diamante dopado com boro é caracterizado por uma ampla janela de trabalho, corrente de fundo baixa e estável e resistência à corrosão. (KONDO, 2022; KOMORSKY S., LOVRIC M., 2010; USLU; OZKAN, 2007) Moreira e colaboradores utilizando o BDD para a determinação de colchicina (CO) em formulações farmacêuticas e urina por amperometria de pulso múltiplo (MPA) com sistema de análise por injeção em fluxo (FIA) (MOREIRA et al., 2018).

Como apresentado nesta seção, eletrodos de carbono possuem uma alta versatilidade, por exemplo, um grafite de ponta de lápis pode ser usado como substrato para eletrodo de filme de bismuto para a determinação de metais traço. (KOMORSKY S., LOVRIC M., 2010) O grafite é um polimorfo do elemento carbono. Possui uma estrutura lamelar onde os átomos se encontram em um plano e estão fracamente ligados às camadas de grafite adjacentes. Estruturalmente, o grafite apresenta planos lamelares de carbono sp^2 organizados em hexágonos, conforme mostrado na Figura 2, com um alto grau de deslocalização dos elétrons, o que lhe confere boa condutividade elétrica. As camadas são mantidas unidas por fracas forças de Van der Waals. (USLU; OZKAN, 2007)

Figura 2. Forma estrutural do grafite.



Fonte: A autora

1.3.1 Folhas de Grafite (*Graphite sheet*, GS)

A GS é um material produzido artificialmente. Na literatura é reportado que sua produção ocorre por deposição de vapor, produzido pela pirólise de hidrocarbonetos leves em uma plataforma aquecida seguida de tratamento térmico a temperaturas mais elevadas. Durante o tratamento em alta temperatura, as camadas sp^2 se orientam paralelamente umas às outras com espaçamento intercamadas, resultando em um material composto por camadas orientadas paralelamente empilhadas de grafeno. (USLU; OZKAN, 2007; FERNÁNDEZ-SOLER et al., 2023; NAKAMURA et al., 2017)

Grisdale e colaboradores, em 1951, reportaram que existem duas formas de realizar a pirólise: manter constante a pressão de vapor do hidrocarboneto em um forno, ou empregando um gás de arraste adequado para diluir e transportar o hidrocarboneto através do forno com pressão constante. De acordo com os autores, não existem diferenças nas propriedades dos filmes obtidos pelas duas formas de produção. (GRISDALE; PFISTER; VAN ROOSBROECK, 1951; PEREIRA et al., 2019)

As GS são conhecidas por apresentar forte anisotropia em suas propriedades mecânicas, elétricas e térmicas, sendo empregadas em capacitores, baterias, condutores térmicos, e de forma mais recente, sensores e bio-sensores (CERMAK et al., 2020; WEN; HUANG, 2008; USLU; OZKAN, 2007)

Wei Liu e colaboradores desenvolveram um sensor baseado em nanoestruturas verticais de NiO suportadas em uma GS para detecção de peróxido de hidrogênio. O grupo relatou um procedimento simples para o crescimento direto de nanoestruturas de NiO alinhadas verticalmente sobre o substrato condutor de grafite por meio de um processo simples e eficaz, ou seja, o método de molde com surfactante. (LIU et al., 2015)

Limei Fan e colaboradores utilizaram GS para detecção de catecol e hidroquinona. O grupo utilizou um papel de grafite esfoliado como eletrodo de suporte para a eletrodeposição de nanopartículas de ouro na fabricação do sensor. Os resultados de microscopia eletrônica de varredura e CV revelaram que o sensor foi preparado com sucesso, apresentando estrutura multicamadas e capacidade de transferência de elétrons aprimorada. (FAN; LI; KAN, 2016)

Embora na literatura os autores demonstrem que a GS é um material acessível para a construção de sensores e bio-sensores, a grande maioria relaciona a necessidade de tratamento superficial prévio para melhorar sua atividade eletroanalítica. Uma das estratégias relatadas na literatura envolve a utilização de uma fita adesiva comum aderida à superfície basal e removida para a obtenção de várias camadas de grafite no eletrodo, porém essa técnica é pouco reprodutível principalmente por depender do operador. (USLU; OZKAN, 2007; MARRA et. al, 2025; HONG; CHUNG, 2015)

1.3.1.1 Tratamentos de superfície

A modificação da superfície de eletrodos de grafite constitui uma estratégia amplamente empregada para ajustar propriedades interfaciais e melhorar o desempenho eletroanalítico desses materiais. As modificações atuam principalmente sobre a densidade de defeitos e sítios de borda, a natureza e quantidade de grupos funcionais superficiais, a rugosidade e área superficial, o que resulta em alteração da hidrofobicidade/hidrofiliicidade da superfície e na cinética de transferência de carga, parâmetros que afetam diretamente a sensibilidade, a seletividade e a reprodutibilidade dos sensores eletroquímicos. (OLIVEIRA L.S et al., 2018; BANKS; COMPTON, 2005; SILVA et al., 2019)

A superfície do grafite não deve ser entendida apenas em termos de composição química global. Banks e Compton destacam que os sítios de borda e defeitos são os principais responsáveis pela atividade eletroquímica do grafite. Além disso, procedimentos abrasivos de modificação superficial, como o polimento sobre alumina ou a fixação abrasiva de partículas, aumentam a densidade de defeitos, o que reduz sobretensões e acelera a transferência eletrônica. (BANKS; COMPTON, 2005)

Além da criação de defeitos e exposição de bordas, as modificações superficiais do grafite também estão fortemente associadas à introdução, remoção ou reorganização de grupos funcionais oxigenados. Oliveira et al. avaliaram pós de grafite comerciais e verificaram que diferenças relativamente pequenas na morfologia ou na área superficial não explicavam, por si só, as diferenças de desempenho eletroquímico observadas entre os materiais. Segundo os autores, a variável decisiva era a química superficial, especialmente a natureza e a quantidade de grupos funcionais superficiais. (OLIVEIRA L.S et al., 2018)

No caso específico das GS comerciais, Silva et al. mostraram que o material pode apresentar excelente desempenho eletroanalítico mesmo na condição sem pré-tratamento, desde que se escolha adequadamente o tipo de folha. Os autores verificaram grande variação entre diferentes grafites comerciais, relacionada à composição, homogeneidade e condutividade do substrato de forma que o estudo evidencia que a escolha do substrato é, por si só, uma forma de “modificação” estratégica do sistema sensor, já que materiais comercialmente distintos respondem de maneira bastante diferente. (SILVA et al., 2019)

As modificações da superfície do grafite podem ser agrupadas em quatro grandes classes: (i) modificações mecânicas, como polimento e rugosificação, que aumentam a exposição de planos de borda; (ii) tratamentos químicos, especialmente ácidos, que alteram grupos funcionais, defeitos e até mesmo a topografia por delaminação localizada; (iii) tratamentos térmicos, que influenciam a dessorção de grupos funcionais e o grau de organização estrutural; e (iv) tratamentos eletroquímicos, capazes de promover oxidação, esfoliação superficial e formação de estruturas grafênicas diretamente sobre o eletrodo. Embora os mecanismos específicos variem de um sistema para outro, o efeito comum é a modulação das propriedades interfaciais do material, com impacto direto sobre a transferência de carga, adsorção de analitos, seletividade e intensidade do sinal analítico. (EMIR BOULEGHLIMAT et al., 2013; OLIVEIRA L.S et al., 2018; SILVA et al., 2019)

1.4. Métodos analíticos para determinação de sibutramina

A determinação de SIB envolve desafios analíticos relevantes, especialmente quando associada a matrizes complexas e à necessidade de métodos rápidos e sensíveis. Diversas técnicas analíticas têm sido reportadas na literatura para a determinação de SIB.

A Tabela 1 apresenta os principais métodos não eletroquímicos empregados na determinação de SIB em diferentes matrizes. De modo geral, observa-se a predominância de técnicas cromatográficas, como a cromatografia gasosa acoplada ao detector por espectrometria de massas (GC-MS, do inglês *Gas Chromatography coupled with Mass Spectrometry*) e a cromatografia líquida de alto desempenho (CLAE ou HPLC, do inglês *High Performance Liquid Chromatography*), bem como métodos espectrofotométricos e colorimétricos, amplamente utilizados devido à sua confiabilidade analítica e capacidade de

identificação em matrizes complexas (VANYA RANGELOV KOZHUHAROV et al., 2023; ARIBURNU et al., 2012; CHORILLI et al., 2011; IMRAN; PARAG PATHADE, 2011; CHAISIWAMONGKHOL et al., 2020).

Dentre essas abordagens, a GC-MS destaca-se pela elevada seletividade e sensibilidade, sendo frequentemente aplicada na análise de suplementos adulterados. O método desenvolvido por Kozhuharov et al. apresentou limite de detecção de $0,181 \mu\text{g mL}^{-1}$ e possibilitou a identificação de SIB em produtos comercializados para emagrecimento, evidenciando concentrações elevadas do fármaco em suplementos adulterados, o que reforça os riscos associados ao consumo desses produtos (VANYA RANGELOV KOZHUHAROV et al., 2023).

Os métodos baseados em HPLC e cromatografia de camada delgada de alto desempenho (HPTLC, do inglês, *high-performance thin-layer chromatography*) também são amplamente empregados, apresentando boa linearidade, precisão e aplicabilidade em formulações farmacêuticas e produtos comerciais. Trabalhos como os de Ariburnu et al. e Chorilli et al. demonstram a viabilidade dessas técnicas para a quantificação de sibutramina, com desempenho analítico adequado para análises de rotina e controle de qualidade (ARIBURNU et al., 2012; CHORILLI et al., 2011).

Por outro lado, técnicas espectrofotométricas, como UV-vis, oferecem alternativas mais simples e de menor custo, embora apresentem limitações em termos de seletividade, especialmente em matrizes complexas. O método proposto por Imran e Pathade apresenta boa precisão e aplicabilidade em formulações farmacêuticas, porém sua utilização pode ser restrita em análises de amostras mais complexas devido à possibilidade de interferências (IMRAN; PARAG PATHADE, 2011).

Mais recentemente, abordagens alternativas, como métodos colorimétricos baseados em nanopartículas e detecção por smartphone, têm sido exploradas com o objetivo de proporcionar maior portabilidade e rapidez analítica. O método desenvolvido por Chaisiwamongkhhol et al. permite a detecção de SIB por mudança de cor visível, com boa precisão e aplicabilidade em campo, embora apresente limitações em relação à faixa linear e à sensibilidade quando comparado às técnicas cromatográficas (CHAISIWAMONGKHOL et al., 2020).

De maneira geral, embora os métodos não eletroquímicos apresentem elevada confiabilidade e sensibilidade, muitos deles requerem instrumentação sofisticada, maior tempo de análise e etapas de preparo de amostra mais elaboradas, o que pode limitar sua aplicação em

análises rápidas e *in situ* (VANYA RANGELOV KOZHUHAROV et al., 2023; CHORILLI et al., 2011; CHAISIWAMONGKHOL et al., 2020).

Tabela 1. Comparação entre métodos não eletroquímicos já reportados na literatura para detecção de SIB

Método	Faixa linear / $\mu\text{mol L}^{-1}$ ^(a)	Amostras	LOD / $\mu\text{mol L}^{-1}$	Ref *
GC-MS	0.54 – 0.64	Suplementos adulterados	0,54	(1)
HPTLC	250 – 2000 ng/spot ⁻¹ ^(b)	Produtos para emagrecimento	77.34 ng	(2)
Smartphone-colorimétrico	5,00 – 15,00	Suplementos adulterados	1,15	(3)
RP-HPLC	13,46 – 58,32	Suplementos adulterados	1,99	(4)
UV-Vis	4,95 – 74,78	Formulação farmacêutica	0,39	(5)
RP-HPLC	29,91 – 299,10	Formulação farmacêutica	0,27	(6)
CG/MS	2,99 – 1495,53	Formulação farmacêutica	2,99	(7)

^(a) Os valores de concentração foram convertidos para $\mu\text{mol L}^{-1}$ considerando a massa molar da SIB 334,33 g mol⁻¹ (com exceção do método HPTLC). ^(b) A unidade de medida ng/spot⁻¹ se refere a uma unidade específica do método HPTLC. (1) (VANYA RANGELOV KOZHUHAROV et al., 2023) (2) (ARIBURNU et al., 2012) (3) (CHASIWAMONGKHOL et al., 2020) (4) (CHORILLI et al., 2011) (5) (IMRAN; PARAG PATHADE, 2011) (6) (SUTHAR; DUBEY; PATEL, 2009) (7) (KHAZAN et al., 2014)

A Tabela 2 apresenta os principais avanços no desenvolvimento de estratégias eletroanalíticas para a determinação de SIB, evidenciando o crescente interesse no uso de sensores eletroquímicos baseados em materiais de carbono modificados. De modo geral, observa-se que a modificação da superfície do eletrodo desempenha um papel fundamental na melhoria do desempenho analítico, especialmente em termos de sensibilidade, seletividade e limite de detecção (ANANYA KONGSUWAN et al., 2023; JHONYS MACHADO FREITAS et al., 2019; JENJIRA SAICHANAPAN; KIATTISAK PROMSUWAN; WARAKORN LIMBUT, 2020; TERADAL; NARAYAN; JALADAPPAGARI, 2013; PRAOBOON et al., 2023). Dentre os materiais empregados, destacam-se os eletrodos modificados com nanomateriais de carbono, como nanotubos de carbono dopados, grafeno e óxido de grafeno reduzido, que promovem aumento da área superficial ativa e melhoria na cinética de transferência de carga. Ananya Kongsuwan et al., demonstrou que a modificação com nanotubos de carbono dopados com sódio e fósforo resultou em maior atividade eletrocatalítica, permitindo a obtenção de baixos limites de detecção e boa resposta analítica para sibutramina em produtos para emagrecimento (ANANYA KONGSUWAN et al., 2023).

De maneira semelhante, eletrodos baseados em grafeno e suas derivações têm sido amplamente explorados, devido à sua elevada condutividade elétrica e grande área superficial. O uso de tinta de grafeno poroso, por exemplo, possibilitou aumento significativo da sensibilidade analítica, atribuído à maior interação entre o analito e a superfície do eletrodo, bem como a processos de adsorção que contribuem para a amplificação do sinal eletroquímico (JENJIRA SAICHANAPAN; KIATTISAK PROMSUWAN; WARAKORN LIMBUT, 2020).

Eletrodos modificados com filmes de óxido de grafeno eletroquimicamente reduzido também apresentam excelente desempenho, evidenciando comportamento eletrocatalítico favorável e permitindo a determinação de sibutramina em matrizes biológicas, como urina e soro. Esses sistemas frequentemente apresentam múltiplos processos de oxidação, associados a diferentes mecanismos de transporte de massa, incluindo regimes controlados por difusão e adsorção (TERADAL; NARAYAN; JALADAPPAGARI, 2013).

Outro aspecto relevante é a utilização de técnicas voltamétricas de alta sensibilidade, como a SWV, que possibilita análises rápidas e com preparo de amostra simplificado. Freitas et al. demonstra a viabilidade do uso de eletrodos de diamante dopado com boro (BDD) para a detecção rápida de SIB em suplementos e multivitamínicos, com potencial aplicação em análises portáteis e triagem em campo (JHONYS MACHADO FREITAS et al., 2019).

Mais recentemente, abordagens integradas têm sido propostas, combinando dispositivos microfluídicos, impressão 3D e técnicas eletroquímicas avançadas, como eletroquimioluminescência, permitindo a obtenção de limites de detecção extremamente baixos e alta sensibilidade analítica. Praofoon et al. exemplifica essa tendência, demonstrando a aplicação de um sistema portátil com excelente desempenho analítico para determinação de sibutramina em suplementos alimentares (PRAOFOON et al., 2023).

De forma geral, os métodos eletroanalíticos apresentam vantagens significativas em relação às técnicas tradicionais, incluindo menor custo, rapidez de análise, possibilidade de miniaturização e aplicação em campo. No entanto, muitos dos trabalhos reportados dependem do uso de materiais modificadores complexos ou processos de fabricação mais elaborados, o que pode limitar sua reprodutibilidade e aplicabilidade em larga escala. Nesse contexto, o desenvolvimento de eletrodos simples, eficientes e de fácil preparação, como aqueles baseados em GS tratadas eletroquimicamente, surge como uma alternativa promissora para a determinação de SIB.

Tabela 2. Comparação entre métodos eletroquímicos encontrados na literatura para detecção de SIB.

Material condutor	Tratamento superfície	Faixa Linear / $\mu\text{mol L}^{-1}$	LOD / $\mu\text{mol L}^{-1}$	Amostras	Ref *
Nanotubos de carbono	Dopagem com sódio e fósforo	0,075 – 59 e 59 – 179	0,03	Produtos para emagrecimento	(1)
BDD	Tratamento eletroquímico catódico (H_2SO_4 0,1 mol L^{-1})	0,015 – 0,15	0,0002 – 0,005	Suplementos naturais e multivitamínicos	(2)
Carbono Vítreo	Tinta de grafeno porosa	0,045 – 29 e 29 – 149	0,014	Medicamento e produtos para emagrecimento	(3)
Carbono Vítreo	Filme de grafeno eletro-reduzido	0,250 – 20,0	0,05	Urina e plasma	(4)
Pasta de carbono grafeno	Nanotubos de carbono suportados por nanopartículas bimetalicas de Au-Pt	$1,49 \times 10^{-5}$ – 0,003	$8,97 \times 10^{-6}$	Produtos para emagrecimento	(5)

Os valores da faixa linear e LOD foram convertidos para considerando a massa molar de SIB 334,33. *(1) (ANANYA KONGSUWAN et al., 2023) (2) (JHONY MACHADO FREITAS et al., 2019) (3) (JENJIRA SAICHANAPAN; KIATTISAK PROMSUWAN; WARAKORN LIMBUT, 2020) (4) (TERADAL; NARAYAN; JALADAPPAGARI, 2013) (5) (PRAOBOON et al., 2023)

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Desenvolver e aplicar um sensor eletroanalítico baseado em folha de grafite tratada eletroquimicamente (GSE) para a determinação sensível, seletiva e reprodutível de SIB, utilizando técnicas voltamétricas, com ênfase na SWV, visando sua aplicação em diferentes matrizes de interesse analítico.

2.2. Objetivos Específicos

Avaliar e comparar diferentes tratamentos de superfície da GS, selecionando aquele que proporcione melhor desempenho eletroanalítico para a determinação da SIB;

Investigar o comportamento eletroquímico da SIB na superfície do eletrodo GSE, avaliando os efeitos da velocidade de varredura, do pH do meio e do eletrólito suporte, visando a compreensão do mecanismo de oxidação do analito;

Otimizar os parâmetros da técnica de SWV com o intuito de obter um melhor sinal voltamétrico para SIB;

Demonstrar a viabilidade do eletrodo GSE como sensor eletroanalítico para a determinação de SIB, considerando aplicações em controle sanitário, forense e antidoping.

3. Procedimento experimental

3.1. Reagentes e soluções

Todas as soluções aquosas foram preparadas utilizando água deionizada de alta pureza e resistividade $\geq 18 \text{ M}\Omega \text{ cm}$, obtida através de um sistema de purificação Milli Q (Millipore Direct-Q3, Bedford, MA, USA).

O padrão de cloridrato de sibutramina foi adquirido através do laboratório de perícia da Polícia Federal. Uma solução estoque de 10 mmol L^{-1} foi preparada a partir da dissolução em água deionizada. Para realização dos estudos, alíquotas dessa solução foram diluídas em

eletrólito suporte até a concentração desejada. Como eletrólito suporte foi utilizado tampão Britton-Robinson (BR) preparado pela mistura de ácido bórico, ácido acético e ácido fosfórico (BRITTON, H. T. S.; ROBINSON, R. A. LXI, 1931) todos a $0,04 \text{ mol L}^{-1}$, e o pH foi ajustado utilizando uma solução de hidróxido de sódio 1 mol L^{-1} . Todas as soluções utilizadas nos experimentos foram preparadas com reagentes de grau analítico. A Tabela 3 apresenta os reagentes utilizados, bem como seus respectivos teores de pureza e fabricantes.

Tabela 3. Reagentes utilizados para preparação de soluções para realização dos experimentos, com seus respectivos teores e procedência.

Reagente	Teor	Empresa
Ácido Acético	98% m/v	Vetec (Rio de Janeiro, Brasil)
Ácido Bórico	99,8% m/m	AppliChem Panreac (Barcelona, Espanha)
Ácido Fosfórico	85% m/v	Labsynth (São Paulo, Brasil)
Ácido cítrico	98% m/m	Vetec (Rio de Janeiro, Brasil)
Citrato de Sódio	98% m/m	Reagen (Paraná, Brasil)
Hidróxido de Sódio	98 % m/m	AppliChem Panreac (Barcelona, Espanha)
Trietilamina	99,5 %	SigmaAldrich® (St. Louis, MO, EUA)
Metanol	$\geq 99,9 \%$	SigmaAldrich® (St. Louis, MO, EUA)
Ferricianeto de Potássio	99% m/m	Labsynth (São Paulo, Brasil)
Ferrocianeto de Potássio	99% m/m	Labsynth (São Paulo, Brasil)
Cloreto de Hexaamino rutenio (III)	99% m/v	SigmaAldrich® (St. Louis, MO, EUA)
Ácido Ascórbico (AA)	99% m/m	Vetec (Rio de Janeiro, Brasil)
Cafeína (CAF)	99% m/m	Synth (Diadema, Brasil)
Cocaína (COC)	99% m/m	Polícia Federal
Paracetamol (PAR)	99% m/m	Synth (Diadema, Brasil)
Ureia (URE)	99% m/m	SigmaAldrich® (St. Louis, MO, EUA)
Nicotinamida (NIC)	99% m/m	SigmaAldrich® (St. Louis, MO, EUA)
Piridoxina (PIR)	99% m/m	SigmaAldrich® (St. Louis, MO, EUA)
Riboflavina (RIB)	99% m/m	Vetec (Rio de Janeiro, Brasil)

3.2. Amostras

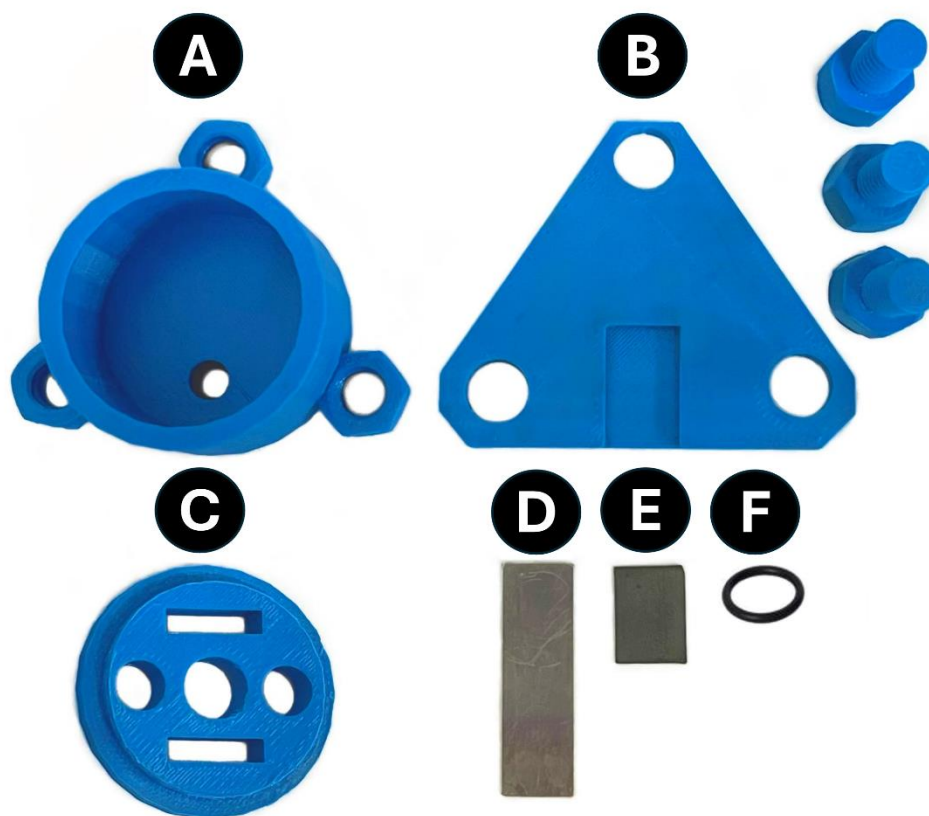
As amostras analisadas foram definidas com base nas problemáticas envolvendo o medicamento. Foram analisadas uma amostra de urina sintética produzida em laboratório fortificada com SIB, um multivitamínico composto adquirido em farmácias locais e uma amostra de entorpecente apreendido fornecida pelo Laboratório de perícia de Uberlândia – PCMG (PCMG), a qual foi detectado SIB em sua composição. A urina sintética foi preparada conforme descrito na literatura (BROOKS; KEEVIL, 1997) usando $0,37 \text{ g L}^{-1}$ de ácido ascórbico, $0,04 \text{ g L}^{-1}$ de cloreto de cálcio, $2,10 \text{ g L}^{-1}$ de bicarbonato de sódio, $0,07 \text{ g L}^{-1}$ de ácido úrico, $9,99 \text{ g L}^{-1}$ de ureia, $0,40 \text{ g L}^{-1}$ de ácido cítrico, $1,41 \text{ g L}^{-1}$ de sulfato de sódio, $5,20 \text{ g L}^{-1}$ de cloreto de sódio, $0,95 \text{ g L}^{-1}$ de sulfato de magnésio, $0,95 \text{ g L}^{-1}$ de fosfato monopotássico e $1,30 \text{ g L}^{-1}$ de cloreto de amônio. Amostras de urina sintética foram enriquecidas com sibutramina em três níveis de concentração (25 , 50 e $75 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$) e posteriormente analisadas após simples diluição em eletrólito suporte, com fatores de diluição de 50 vezes. Amostras farmacêuticas foram obtidas em uma farmácia local (Uberlândia, Minas Gerais, Brasil). Para isso, dez comprimidos ($n = 10$) contendo sibutramina foram pulverizados com um almofariz e pistilo. Uma quantidade adequada dessa amostra foi dissolvida e diluída em eletrólitos suporte antes da análise. Amostras apreendidas obtidas pela PCMG na forma de comprimidos foram preparadas seguindo o mesmo procedimento descrito para as amostras farmacêuticas.

3.3. Instrumentação e materiais

As medidas eletroquímicas foram realizadas no potenciostato (Metrohm Autolab, Utrecht, Holanda) com agitador magnético 728 (Metrohm Autolab, Utrecht, Holanda), controlado pelo programa NOVA 2.1.6, o qual também foi utilizado para aquisição e tratamento dos dados. Todos os experimentos eletroquímicos foram efetuados em temperatura ambiente na presença de oxigênio dissolvido.

Os experimentos foram realizados utilizando uma célula eletroquímica impressa em 3D desenvolvida no próprio grupo de pesquisa (CARDOSO et al., 2018). A célula eletroquímica de 10 ml foi impressa utilizando a impressora GTMax3D Core (GTMax3D, Brasil) e um filamento comercial de ABS (acrilonitrila butadieno estireno). Os componentes da célula são mostrados na Figura 3.

Figura 3. Imagem dos componentes da célula impressa 3D. (A) Corpo da célula; (B) base da célula com os parafusos que fixam a célula pelas extremidades; (C) tampa da célula; (D) chapa de aço; (E) eletrodo de trabalho, folha de grafite; (F) o-ring utilizado para delimitar a área geométrica ($d = 5\text{mm}$).



Fonte: A autora

As GS pirolisadas (condutividade elétrica = $55,6 \text{ S cm}^{-1}$; espessura = $0,07 \text{ mm}$) foram adquiridas da Panasonic (Mansfield, TX, EUA). Como eletrodo de referência e auxiliar foram utilizados o eletrodo de $\text{Ag}|\text{AgCl}|\text{KCl}_{(\text{sat.})}$ construído em laboratório (PEDROTTI; ANGNES; GUTZ, 1996) e um fio de platina, respectivamente.

3.4. Tratamento das folhas de grafite

3.4.1. Tratamento eletroquímico

Os eletrodos de GS são cortados de uma folha de grafite (1 cm^2), o eletrodo é posicionado sob a chapa de aço encaixada na base da célula e então a base é encaixada com o corpo da célula e fechada pelos 3 parafusos. A área geométrica do eletrodo é definida por um anel de borracha com diâmetro de 5 mm. Enfim, antes do uso para as medidas eletroquímicas, o eletrodo passa pela ativação eletroquímica a qual consiste na aplicação de +5,0 V (vs. $\text{Ag}|\text{AgCl}|\text{KCl}_{(\text{sat.})}$) por 10 s em uma solução de $\text{NaOH } 0,5\text{ mol L}^{-1}$ (MARRA et. al., 2025).

3.4.2. Tratamento com Caneta de Plasma

Os eletrodos de GS são cortados de uma folha de grafite (1 cm^2), e antes de serem posicionados sob a chapa de aço, os eletrodos passam pelo tratamento com uma caneta de plasma de ar atmosférico (PLASMAX - modelo EHF 2204, KLD Biosistemas, São Paulo, Brasil) operando em modo contínuo, a distância entre a ponta da caneta de plasma e a superfície do eletrodo GS foi menor que 1 mm. As seguintes condições de tratamento com o plasma foram usadas para tratar a superfície do eletrodo GS: modo de aplicação (linhas horizontais), tempo de aplicação (2 min) e potência do plasma (3000 mW), conforme descrito por Marra e colaboradores. (MARRA et. al, 2025) Após o tratamento o eletrodo é posicionado sobre a chapa de aço e a célula é montada, para o início das medidas eletroquímicas.

3.4.3. Tratamento com Plasma O_2

As GS tratadas por plasma frio de O_2 foi obtido através do Departamento de Física Aplicada da Universidade Federal do Triângulo Mineiro. A GS foi tratada usando um sistema de deposição química de vapor aprimorado por plasma de micro-ondas projetado sob medida. Descargas com plasmas de O_2 foram feitas para modificar as superfícies. Em ambos os casos, argônio foi adicionado na câmara de vácuo para obter a descarga de plasma à temperatura ambiente. Detalhes sobre a configuração do plasma é citado por Pereira e colaboradores. (PEREIRA et al., 2019)

3.5. Medidas eletroquímicas

3.5.1. Comparação entre tratamentos

Foi realizada a comparação entre três tratamentos aplicados à GS — tratamento eletroquímico, caneta de plasma e plasma de O₂ — e a folha sem tratamento, na presença de 50 µmol L⁻¹ de SIB em tampão BR pH 7. A partir da avaliação dos resultados obtidos, foi definido o tratamento mais adequado para a continuidade do trabalho, sendo selecionado o tratamento eletroquímico.

3.5.2. Caracterização eletroquímica

As caracterizações por espectroscopia de impedância eletroquímica (EIS) dos eletrodos GS e GSE foram realizadas na presença de 1,0 mmol L⁻¹ de [Fe(CN)₆]^{3-/4-}, utilizando KCl 0,1 mol L⁻¹ como eletrólito suporte. A sonda redox foi empregada para avaliar o comportamento interfacial do eletrodo no intervalo de frequência de 50.000 a 0,1 s⁻¹. Os dados experimentais foram ajustados por meio do circuito equivalente de Randles, permitindo a obtenção da resistência de transferência de carga (R_{ct}) entre a superfície do eletrodo GS e a sonda redox. A constante heterogênea de transferência de elétrons (k₀) da superfície do GS e GSE foi investigada por CV utilizando 1,0 mmol L⁻¹ de [Ru(NH₃)₆]^{2+/3+} em solução de KCl 0,1 mol L⁻¹ como sonda redox. As medidas foram realizadas com variação da velocidade de varredura (v) entre 10 e 200 mV s⁻¹.

A análise eletroquímica da superfície do eletrodo também foi conduzida por meio da determinação da capacitância da dupla camada elétrica (C_{dl}), empregando voltametria cíclica na presença de KCl 0,1 mol L⁻¹, com velocidades de varredura variando de 5 a 30 mV s⁻¹.

3.5.3. Comportamento eletroquímico da sibutramina, otimização e curva analítica

O comportamento eletroquímico da SIB foi investigado por meio do estudo da influência da velocidade de varredura, utilizando CV na presença de 200 µmol L⁻¹ de SIB em tampão BR pH 7, com velocidades de varredura variando entre 10 e 200 mV s⁻¹.

O efeito do pH sobre o comportamento eletroquímico da SIB foi avaliado variando-se o pH em incrementos de 0,5 unidades, na faixa de pH 4 a 7. Após a definição do valor de pH mais adequado para o desenvolvimento do método, foi realizada a escolha do eletrólito suporte, comparando-se os tampões BR, citrato e fosfato. Ambos os estudos foram conduzidos por CV na presença de 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de SIB.

A comparação entre as técnicas de DPV e SWV foi realizada após a otimização dos parâmetros experimentais de ambas as técnicas. As análises foram conduzidas na presença de 5 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de SIB em tampão BR pH 7. Após a etapa de otimização, foi construída a curva analítica e determinados os parâmetros analíticos do método. Posteriormente, foram realizados estudos de interferentes e a aplicação do método em três tipos de amostras: urina sintética fortificada, um multivitamínico composto (amostra complexa) e comprimidos fornecidos pela PCMG, o método de adição de padrão foi adotado para realizar a análise das amostras e obter os valores de recuperação. O método de adição de padrão foi adotado para realização das análises e obtenção dos valores de recuperação.

3.6 Método HPLC com detecção por espectrofotometria na região do UvVis

3.6.1. Metodologia e condições experimentais

O método de HPLC empregado foi adaptado da literatura (SEGALL et al., 2011). As análises cromatográficas foram realizadas em um sistema de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) da marca Shimadzu, composto por desgaseificador (DGU-20A5R), bomba quaternária de gradiente de baixa pressão (LC-10ADvp + FCV-ALvp) acoplada a um misturador de quatro canais, controlador do sistema (CBM-20A), forno (CTO-40C) e detector de arranjo de diodos (DAD, SPD-M40), sendo o controle operacional realizado pelo software LabSolutions. A separação foi conduzida utilizando coluna de fase reversa C18, em modo isocrático, com vazão de 1,1 mL min^{-1} , tempo total de análise de 10 min e temperatura ambiente. A detecção dos analitos foi realizada por espectrofotometria de absorção na região do ultravioleta, em comprimento de onda de 225 nm.

3.6.2. Fase móvel e soluções

A fase móvel utilizada foi composta por metanol, água e trietilamina, na proporção volumétrica de 80:20:0,3 (% v/v), respectivamente. O pH da fase móvel foi ajustado para 4,5 com ácido fosfórico a 85%.

Uma solução padrão de SIB, com concentração de 10 mmol L⁻¹, foi preparada em metanol. A partir dessa solução, uma alíquota foi utilizada para o preparo da solução estoque, consistindo em uma solução de SIB 1 mmol L⁻¹ preparada na fase móvel. A curva de calibração foi construída com base no trabalho de Segall e colaboradores, sendo estabelecida na faixa de concentração de 30 a 96 µg mL⁻¹. A conversão desses valores para unidades molares resultou em uma faixa de concentração de 89,7 a 287,2 µmol L⁻¹.

As amostras de urina sintética, comprimidos fornecidos pela PCMG e multivitamínico composto foram preparadas seguindo os mesmos procedimentos adotados para o preparo das soluções estoque. Inicialmente, as amostras foram solubilizadas em metanol e, posteriormente, diluídas na fase móvel até as concentrações adequadas para análise por HPLC–UV/Vis.

4. Resultados e Discussão

4.1. Comparação entre tratamentos

Com o objetivo de avaliar a influência de diferentes tratamentos de superfície no desempenho eletroanalítico da GS, foram comparados os sinais voltamétricos obtidos para o eletrodo não tratado e para os eletrodos submetidos a diferentes estratégias de modificação. Essa comparação permite identificar a condição mais adequada para a determinação de SIB, considerando a magnitude da resposta de corrente.

Analizando os voltamogramas referentes aos diferentes tratamentos e ao eletrodo não tratado (linha azul-marinho: tratamento eletroquímico; linha verde: plasma de O₂; linha vermelha: caneta de plasma; linha azul-claro: eletrodo não tratado), apresentados na Figura 4A, observa-se que o eletrodo tratado eletroquimicamente (GSE) apresenta maior resposta de corrente para a análise de SIB quando comparado aos demais tratamentos e ao eletrodo não tratado. Esse comportamento é evidenciado pelo aumento expressivo da corrente de pico associada à oxidação da SIB em aproximadamente +0,62 V (vs. Ag|AgCl|KCl(sat.)) aumentou

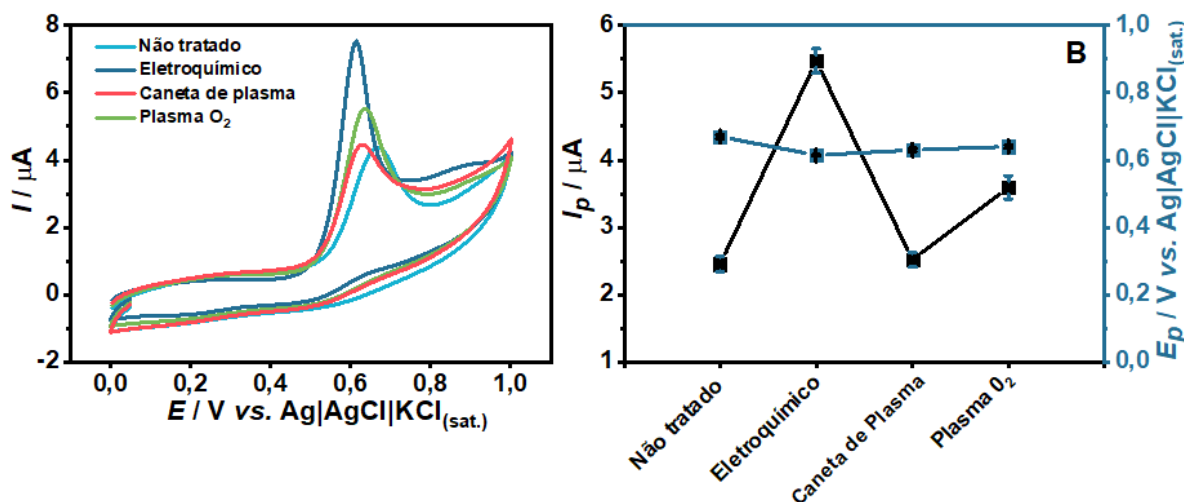
de $2,5 \pm 0,1 \mu\text{A}$ para $5,2 \pm 0,3 \mu\text{A}$, indicando um aumento substancial na atividade eletrocatalítica para a detecção de SBM.

Embora esses tratamentos de superfície tenham sido relatados na literatura como eficazes no aprimoramento das respostas eletroquímicas, particularmente quando testados com sondas redox comuns, como ferricianeto e hexaaminorutênio, seu impacto real na detecção da molécula-alvo também deve ser considerado. O comportamento eletroquímico de analitos reais pode diferir significativamente do de sondas padrão devido a variações em tamanho, distribuição de carga, afinidade de adsorção e mecanismo redox (MCCARLEY, 2012; KUBANNEK; KREWER, 2020). Portanto, avaliar a influência de cada tratamento na resposta eletroquímica específica do SBM é essencial para selecionar a modificação de superfície mais adequada para fins analíticos.

O tratamento por plasma de O_2 também promove um aumento de corrente em relação à folha de grafite não tratada (GS), embora em menor magnitude em relação ao tratamento eletroquímico. Por outro lado, o tratamento utilizando caneta de plasma não apresenta alterações significativas na corrente de pico em comparação ao GS, sendo observada apenas uma ligeira diminuição no potencial de pico, sem impacto relevante na resposta analítica.

A Figura 4B apresenta a relação entre I_p e E_p em função do tipo de tratamento aplicado. Observa-se o maior ganho de corrente obtido para a GS tratada eletroquimicamente em comparação aos demais eletrodos, bem como o melhor desempenho do plasma de O_2 em relação à caneta de plasma. Além disso, verifica-se a similaridade entre os valores de corrente de pico obtidos para o eletrodo não tratado e aquele tratado com caneta de plasma. Observa-se ainda uma discreta diferença nos valores de potencial de pico do GS em relação às folhas tratadas; entretanto, não se observam variações significativas de E_p entre os diferentes tratamentos aplicados.

Figura 4. Estudo de comparação dos tratamentos no eletrodo GS. (A) Voltamogramas cíclicos na presença de $50 \mu\text{mol L}^{-1}$ em tampão BR pH 7, usando o eletrodo GS com diferentes tratamentos (B) Corrente de pico ($I_p / \mu\text{A}$) e potencial de pico (E_p / V) para os diferentes tratamentos.



Fonte: A autora

O efeito do tratamento eletroquímico pode ser compreendido a partir dos resultados reportados por Marra et. al, que, por meio de microscopia eletrônica de varredura, observaram que a rugosidade quadrática média do GS sem tratamento foi de 11,6 nm, indicando uma superfície mais lisa e compacta. Em contrapartida, o GS tratado eletroquimicamente apresentou rugosidade quadrática média de 24,8 nm, aproximadamente duas vezes superior à do GS não tratado, evidenciando um aumento significativo da rugosidade superficial e da densidade de defeitos na superfície do eletrodo (MARRA et al., 2025). Esses resultados estão em consonância com estudos previamente publicados sobre tratamentos eletroquímicos aplicados à superfície de GS, os quais indicam que a energia aplicada durante o processo pode penetrar nas camadas internas do GS, promovendo a geração de sítios ativos adicionais (J.M. MUNUERA et al., 2017; ABDELKADER et al., 2015).

Durante a aplicação de um potencial eletroquímico elevado (+5,0 V por 10 s) em meio básico, diversas espécies reativas ionizadas podem ser geradas, incluindo $\bullet\text{O}_2$, $\bullet\text{OH}$, $\bullet\text{O}$ e $\text{HO}_2\bullet$, resultando no aumento da quantidade de grupos funcionais contendo oxigênio associados à formação de defeitos estruturais na superfície do eletrodo (WANG et al., 2017). De modo geral, a modificação da superfície do GS pode ser atribuída a diferentes mecanismos, tais como: (i) a eletrólise da água na superfície do eletrodo, com formação de radicais hidroxila e oxigênio; (ii) a ação de radicais de oxigênio, que promovem a exfoliação superficial do GS e

a criação de sítios de defeitos; e (iii) processos de anodização que podem gerar O_3 e O_2 , os quais se intercalam entre as camadas de grafite nos sítios defeituosos, iniciando a expansão estrutural do eletrodo GS (ABDELKADER et al., 2015; WANG et al., 2017).

A comparação entre os resultados obtidos por Pereira e colaboradores, por meio de espectroscopia Raman aplicada ao tratamento de GS com plasma frio de O_2 , e aqueles reportados por Marra e colaboradores para o tratamento eletroquímico permite compreender o melhor desempenho observado para o GS tratado eletroquimicamente. Embora ambos os tratamentos promovam a incorporação de grupos oxigenados na superfície do eletrodo, a densidade de defeitos gerada difere significativamente entre os métodos. A razão entre as intensidades das bandas D ($\approx 1353\text{ cm}^{-1}$), associada a defeitos estruturais e às hibridizações sp^3 e sp^2 da rede de carbono, e G ($\approx 1579\text{ cm}^{-1}$), relacionada às vibrações de átomos de carbono sp^2 , expressa pelo parâmetro ID/IG, é amplamente utilizada como indicador do grau de defeitos em materiais carbonáceos. Valores mais elevados de ID/IG indicam maior densidade de defeitos estruturais. (BOKOBZA et al., 2014; PATIL et al., 2016)

Marra e colaboradores reportaram valores de ID/IG de 0,05 e 0,56 para o GS e GSE, respectivamente, enquanto Pereira e colaboradores obtiveram valores aproximados de 0,17 para a GS tratada com plasma de O_2 . Esses resultados indicam que a superfície do GS tratado eletroquimicamente apresenta uma densidade significativamente maior de sítios defeituosos quando comparada à superfície tratada com plasma de O_2 , justificando o melhor desempenho eletroquímico observado para o GSE na detecção da SIB.

4.2. Caracterização eletroquímica do eletrodo folha de grafite com tratamento eletroquímico

A técnica EIS baseia-se na aplicação de um estímulo de pequena amplitude, de tensão ou corrente alternada, geralmente sobreposto a um sinal de corrente contínua (CC), a um sistema eletroquímico, seguida da medição da resposta resultante (corrente ou tensão, respectivamente) em uma ampla faixa de frequência (LAZANAS; PRODRONIDIS, 2023).

Inicialmente, varreduras de CV foram realizadas a uma taxa de varredura de 50 mV s^{-1} em uma solução contendo $1,0\text{ mmol L}^{-1}$ de $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$ em solução de KCl $0,10\text{ mol L}^{-1}$, utilizando os eletrodos GS e GSE. Como mostrado na Figura 5A, os eletrodos não tratados exibiram uma resposta eletroquimicamente menor, caracterizada por uma separação pico a pico

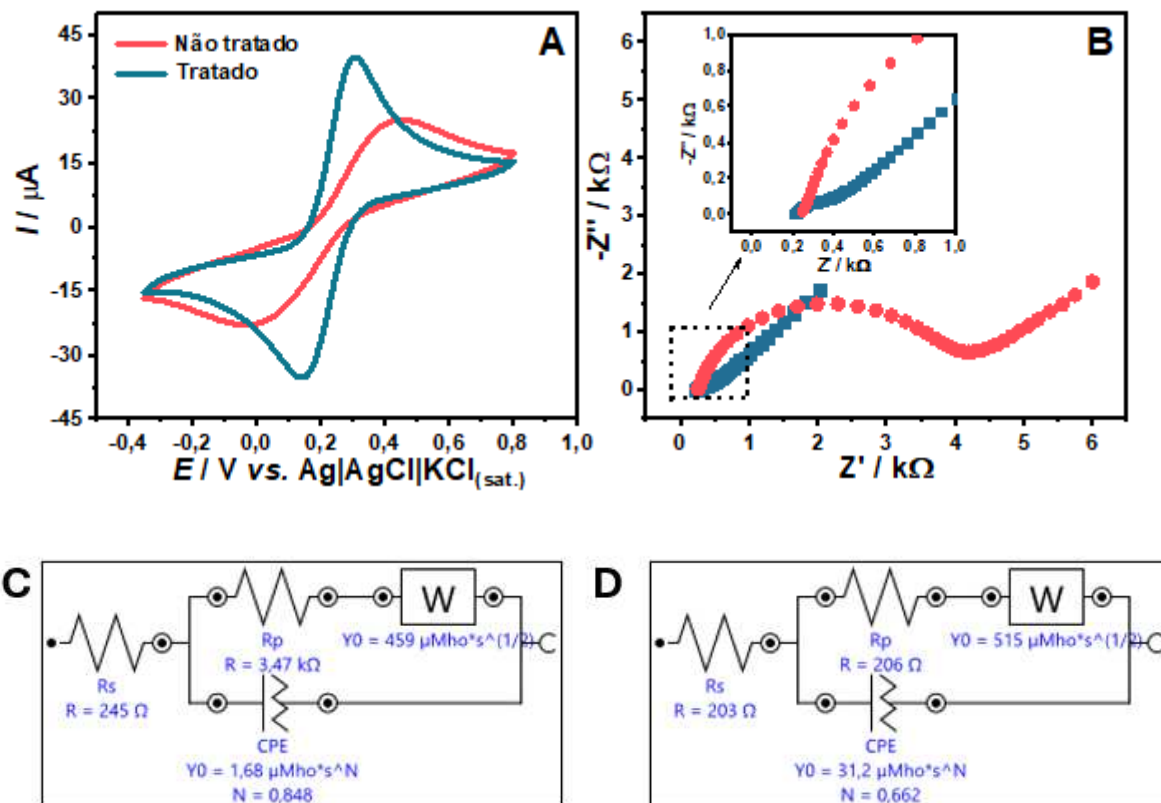
(ΔEp) de 403 ± 10 mV e uma corrente de pico catódica (Ip_c) de $18,2 \pm 0,3$ μ A. Em contraste, observou-se uma melhoria significativa no comportamento voltamétrico após o pré-tratamento ($\Delta Ep = 156 \pm 6$ mV e $Ip_c = 38,2 \pm 0,8$ μ A). Esses resultados destacam a eficácia do método de pré-tratamento simples e rápido proposto neste estudo. De fato, o ferricianeto é uma sonda redox bem estabelecida, cuja resposta eletroquímica é altamente sensível às terminações da superfície, tornando-o particularmente adequado para a caracterização da superfície no contexto deste estudo (MCCREERY; MCDERMOTT, 2012; TANIMOTO; ICHIMURA, 2013).

O diagrama de Nyquist obtido por EIS é apresentado na Figura 5B para o eletrodo de grafite não tratado (GS, linha azul) e para o eletrodo tratado eletroquimicamente (GSE, linha laranja). Observa-se que o semicírculo na região de altas frequências para o GS apresenta diâmetro significativamente maior em relação ao do GSE, indicando que a resistência à transferência de carga na superfície do eletrodo não tratado é superior àquela observada para o eletrodo tratado eletroquimicamente.

A extrapolação do semicírculo para o eixo da impedância real permite a determinação da resistência à transferência de carga (R_{ct}), parâmetro diretamente relacionado à cinética do processo eletroquímico heterogêneo de transferência de elétrons na interface eletrodo/eletrólito. Esse processo pode ser eletricamente representado por uma resistência associada em paralelo a um capacitor, associado à capacitância da dupla camada elétrica formada na interface eletrodo/solução. O circuito elétrico equivalente mais comumente utilizado para descrever esse comportamento é o circuito de Randles, inclui, além da R_{ct} e da capacitância da dupla camada, a impedância de Warburg (W), responsável por representar a limitação difusional associada ao transporte de massa das espécies redox até a superfície do eletrodo, sob regime de difusão linear semi-infinita. Esse circuito constitui uma representação adequada do comportamento observado no diagrama de Nyquist. Os circuitos ajustados aos dados experimentais para os eletrodos GS e GSE são apresentados nas Figuras 5C e 5D, respectivamente. Dessa forma, os diferentes elementos do circuito e suas respostas em função da frequência representam, de maneira integrada, o comportamento eletroquímico global do sistema (LAZANAS; PRODROMIDIS, 2023; CARVALHO; ANDRADE; BUENO, 2006).

Figura 5. Resposta de voltametria cíclica (CV) obtida na presença de 1 mmol L^{-1} de $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-/4-}$ em solução de KCl $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ a 50 mV s^{-1} . (B) Diagrama de Nyquist registrado na presença da sonda de

ferricianeto (1 mmol L^{-1}) em solução de KCl $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ aplicando $+0,2165$ e $+0,2417 \text{ V}$ vs. Ag|AgCl|KCl(sat.) para o GS não tratado e tratado eletroquimicamente, respectivamente. A faixa de frequência utilizada foi entre 50 kHz e $0,1 \text{ Hz}$. As curvas em vermelho correspondem aos eletrodos de GS não tratados (puros), enquanto as curvas em azul correspondem aos eletrodos de GS tratados eletroquimicamente. (C, D) Circuito de Randles proposto para o sistema estudado para GS (C) e GSE (D).

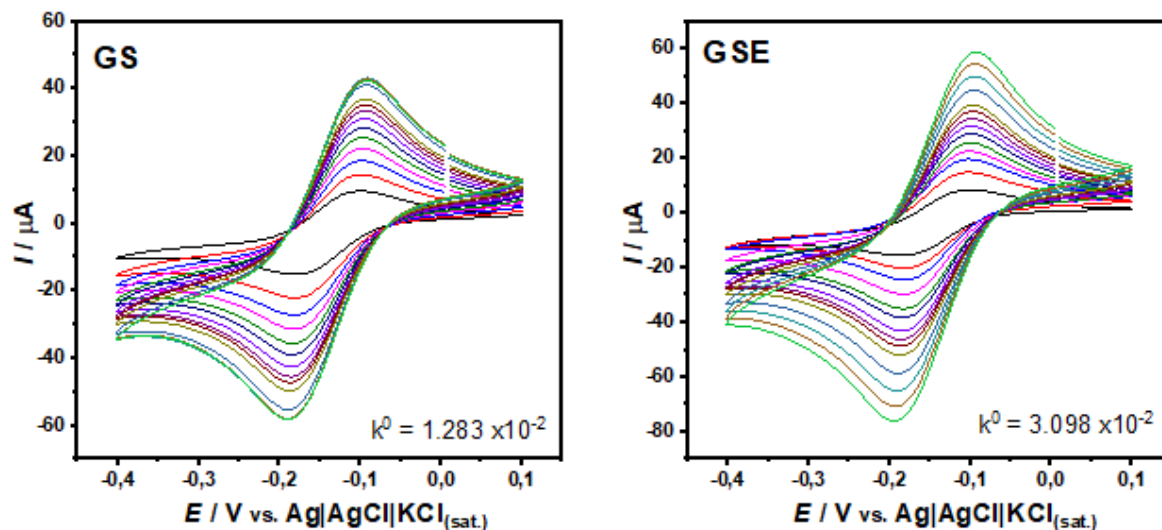


Fonte: A autora

Observa-se que o valor de R_{ct} determinado para o GS foi de $3,7 \Omega \text{ cm}^{-2}$, enquanto para o GSE foi obtido um valor significativamente menor, de $0,21 \Omega \text{ cm}^{-2}$, evidenciando a melhoria substancial na cinética de transferência de carga promovida pelo tratamento eletroquímico.

Os resultados obtidos para a constante heterogênea de transferência de elétrons (k^0), determinados por CV na presença de $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ de $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_6]^{2+/3+}$ em solução de KCl $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ como sonda redox, com variação da velocidade de varredura (v) de 10 a 200 mV s^{-1} , são apresentados na Figura 6 para os eletrodos GS e GSE, respectivamente. A análise dos voltamogramas evidencia que o GSE apresenta um aumento significativo da I_p em comparação ao GS, indicando uma melhoria na eficiência da transferência eletrônica na interface eletrodo/solução após o tratamento.

Figura 6. Voltamogramas cíclicos para 1 mmol L⁻¹ [Ru(NH₃)₆]Cl₃, variando a velocidade de varredura de 10 – 200 mV s⁻¹ nos eletrodos GS e GSE.



Fonte: A autora

Essa abordagem permite a estimativa do parâmetro cinético, k^0 , uma vez que os valores de separação de picos (ΔE_p) obtidos em diferentes velocidades de varredura podem ser usados para calcular o parâmetro cinético adimensional (Ψ) em cada condição, como demonstrado pelas equações abaixo. Posteriormente, o k^0 pode ser estimado graficamente por regressão linear, conforme descrito por Lavagnini e colaboradores. (LAVAGNINI et.al, 2004)

$$\Psi = \frac{(-0,6288 + 0,0021\Delta E_p)}{(1 - 0,016\Delta E_p)} \quad (1)$$

$$\Psi = k^0 \left[\frac{\pi D n F v}{RT} \right]^{-1/2} \quad (2)$$

onde D é o coeficiente de difusão do [Ru(NH₃)₆]^{2+/3+}, n é o número de elétrons transferidos na reação eletroquímica, $R = 8,314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$, $T = 298 \text{ K}$, e F (constante de Faraday) = $96.485 \text{ C mol}^{-1}$.

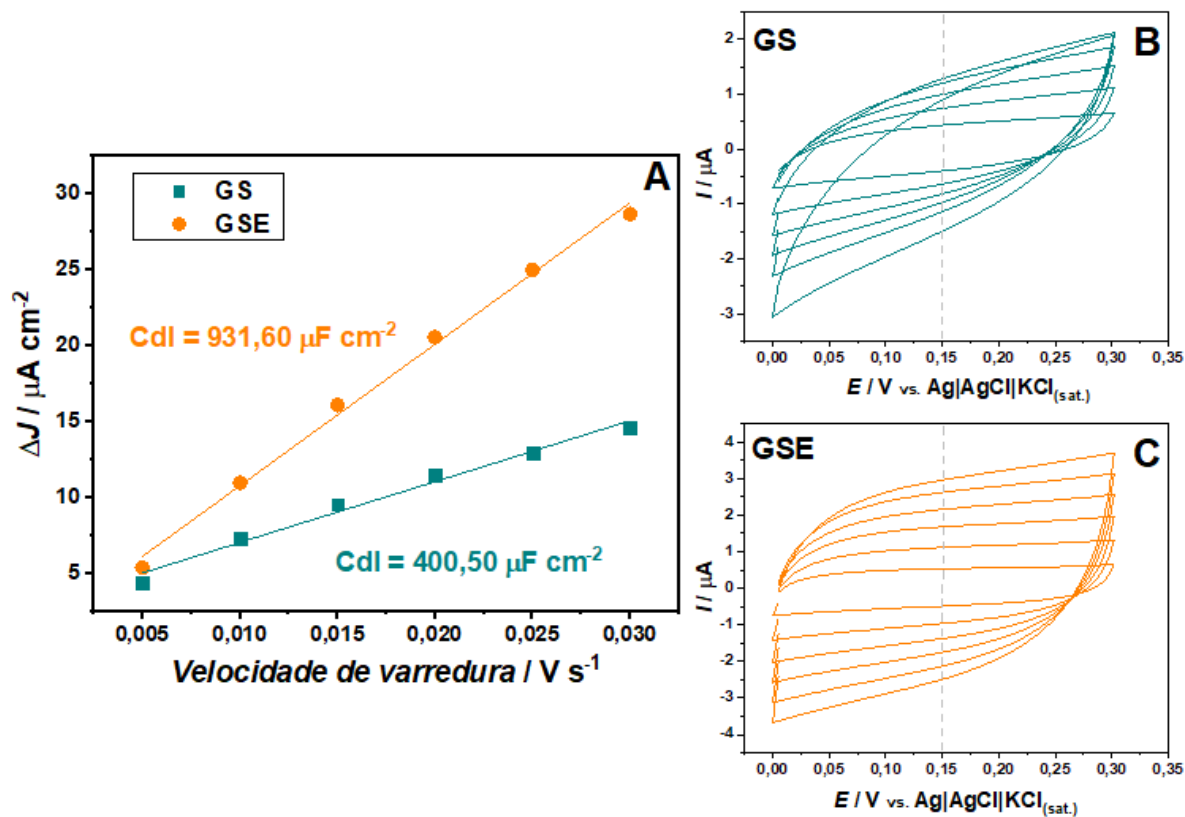
O aumento do valor do k^0 observado para o GSE é significativamente expressivo, correspondendo a um incremento de aproximadamente 2,4 vezes em relação ao eletrodo não

tratado. Esse resultado evidencia que o tratamento eletroquímico promove uma modificação substancial na cinética de transferência eletrônica da interface eletrodo/solução, não se tratando apenas de uma variação experimental marginal. Esse comportamento está em plena concordância com os resultados obtidos por EIS, nos quais foi observada uma redução significativa da resistência à transferência de carga (R_{ct}) para o eletrodo GSE em comparação ao GS. A correlação direta entre o aumento de k^0 e a diminuição de R_{ct} confirma que o tratamento eletroquímico favorece processos de transferência de carga mais rápidos e eficientes, reforçando a melhoria das propriedades eletroativas da superfície do eletrodo após a modificação.

A análise eletroquímica da superfície do eletrodo por meio da determinação da capacitância da dupla camada elétrica (C_{dl}) permite avaliar a formação da dupla camada na interface eletrodo/solução e inferir alterações na área eletroquimicamente ativa do material. A análise da densidade de corrente em função da velocidade de varredura fornece informações relevantes sobre o comportamento eletroquímico da superfície do eletrodo em regiões de potencial dominadas por processos capacitivos.

Na Figura 7B e C é apresentado os voltamogramas cíclicos obtidos para os eletrodos GS e GSE na presença de KCl $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ respectivamente com variação da velocidade de varredura entre 5 e 30 mV s^{-1} . Observa-se que os voltamogramas obtidos para o eletrodo tratado eletroquimicamente apresentam maior separação entre as correntes anódica e catódica, indicando uma resposta capacitiva mais pronunciada em comparação ao eletrodo não tratado. A Figura 7A apresenta o estudo realizado da densidade de corrente elétrica ($\Delta J / \mu\text{A cm}^{-2}$) em função da velocidade de varredura.

Figura 7. (A) Análise da densidade de corrente elétrica ($\Delta J / \mu\text{A cm}^{-2}$) com a variação da velocidade de varredura de 5 - 30 mV s^{-1} para as superfícies dos eletrodos GS (linha azul) e GS E (linha laranja), conforme indicado na Figura. (B) Voltamogramas cíclicos obtidos na presença de 0,1 mol L^{-1} de KCl.



Fonte: A autora

A partir das densidades de corrente anódica (J_a) e catódica (J_c), expressas em $\mu\text{A cm}^{-2}$, foi calculada a variação da densidade de corrente (ΔJ), conforme as Equações 1 e 2:

$$J_{a/c} = \frac{i_{a/c}}{A_{\text{geo}}} \quad (3)$$

$$\Delta J = J_a - J_c \quad (4)$$

onde $i_{a/c}$ corresponde às correntes anódica e catódica, respectivamente, e A_{geo} representa a área geométrica do eletrodo. Como pode ser visto na Figura 7A, a plotagem de ΔJ em função da velocidade de varredura apresenta comportamento linear para ambos os eletrodos, sendo o coeficiente angular das respectivas retas diretamente associado ao valor de Cdl . Os valores de Cdl determinados foram de $400,50 \mu\text{F cm}^{-2}$ para o eletrodo GS (linha azul) e de $931,60 \mu\text{F cm}^{-2}$ para o eletrodo GSE (linha laranja), evidenciando um aumento significativo da capacitância por

área após o tratamento. A comparação quantitativa desses resultados demonstra que o tratamento eletroquímico promoveu um incremento de aproximadamente 2,3 vezes no valor de Cdl em relação ao GS.

Esse aumento expressivo da Cdl indica uma ampliação efetiva da área eletroquimicamente ativa do material, uma vez que, conforme descrito pela equação da área eletroativa (Equação 5), a Cdl é diretamente proporcional à A_{ele} . Esse comportamento está associado à geração de sítios de defeitos e ao aumento da rugosidade superficial induzidos pelo tratamento eletroquímico, os quais favorecem a formação de uma interface eletrodo/eletrolito mais extensa e eletroquimicamente reativa.

$$A_{ele} = Cdl \left(\frac{A_{geo}}{C_s} \right) \quad (5)$$

onde C_s corresponde à capacitância específica do material.

A Tabela 4 apresenta, de forma resumida, a comparação dos principais parâmetros eletroquímicos obtidos para os eletrodos GS e GSE.

Tabela 4. Resumo dos parâmetros eletroquímicos entre os eletrodos folha de grafite não tratada (GS) e folha de grafite tratada eletroquimicamente (GSE).

Parâmetro	GS	GSE
$I_{p_c} / \mu A / [Fe(CN)_6]^{3-/4-}$	$18,2 \pm 0,3$	$38,2 \pm 0,8$
$\Delta E_p / mV / [Fe(CN)_6]^{3-/4-}$	403 ± 10	156 ± 6
$R_s / \Omega / [Fe(CN)_6]^{3-/4-}$	246	206
$R_{ct} / \Omega \text{ cm}^2 / [Fe(CN)_6]^{3-/4-}$	$3,72 \pm 0,21$	$0,21 \pm 0,05$
$k^0 / \text{cm s}^{-1} / [Ru(NH_3)_6]Cl_3$	$1,283 \times 10^{-2}$	$3,098 \times 10^{-2}$
$Cdl / \mu F \text{ cm}^{-2}$	400,50	931,60

A partir da seleção do eletrodo apresentada no tópico 4.1 e da avaliação conjunta dos parâmetros obtidos na caracterização eletroquímica, deu-se continuidade ao desenvolvimento do trabalho utilizando o GSE. Essa escolha se justifica não apenas pela melhor resposta analítica observada para a SIB em comparação aos demais tratamentos avaliados, mas também pelo desempenho eletroquímico superior evidenciado pelos parâmetros cinéticos e interfaciais

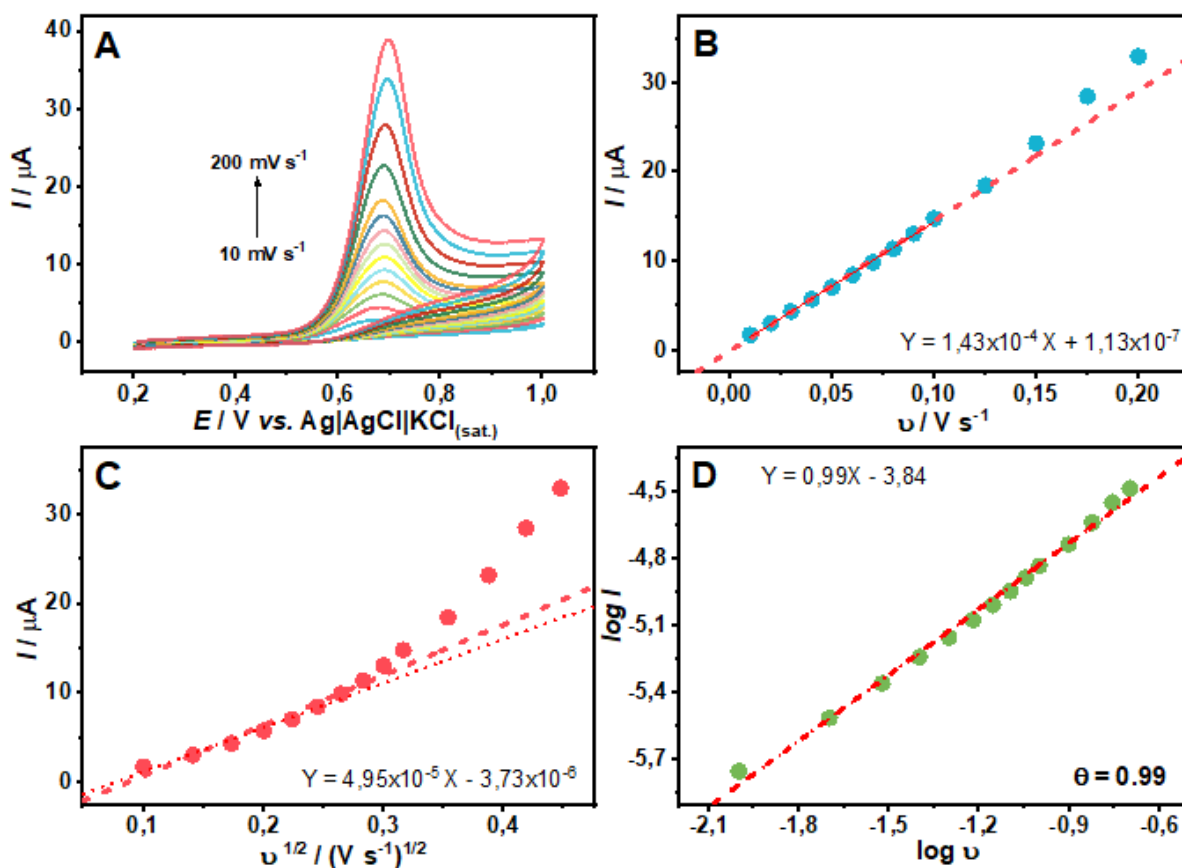
determinados, tais como menor R_{ct} , maior k^0 e maior C_{dl} . Em conjunto, esses resultados confirmam o melhor desempenho do eletrodo GSE para a execução do método eletroanalítico proposto para a determinação de SIB.

4.3. Comportamento eletroquímico da sibutramina

Após a seleção do eletrodo GSE, procedeu-se ao estudo do comportamento eletroquímico da SIB com o objetivo de compreender os aspectos cinéticos e mecanísticos do processo de oxidação do analito na superfície do eletrodo.

A Figura 8A apresenta os voltamogramas cíclicos obtidos para a SIB utilizando o eletrodo GSE, na presença de $200 \mu\text{mol L}^{-1}$ de SIB em tampão BR pH 7, com variação da velocidade de varredura entre 10 e 200 mV s^{-1} . Observa-se um aumento progressivo da corrente de pico anódica com o incremento da velocidade de varredura, acompanhado de um ligeiro deslocamento do E_p para valores mais positivos, comportamento típico de processos eletroquímicos irreversíveis ou quase-irreversíveis. As Figuras 8B e 8C apresentam as relações entre I_p vs v e I_p vs. $v^{1/2}$, respectivamente. A dependência linear observada para I_p em função de v ($R^2 = 0,998$), indica que a etapa limitante do processo é predominantemente controlada por adsorção. Esse comportamento é corroborado pela relação linear entre $\log I_p$ vs. $\log v$, apresentada na Figura 8D, cujo coeficiente angular foi de 0,99.

Figura 8. Investigação do comportamento eletroquímico da SIB pelo estudo de velocidade de varredura. (A) Voltamogramas cíclicos para 200 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de SIB em tampão BR pH 7, variando a velocidade de varredura 10 - 200 mV s^{-1} . (B) Relação linear entre I_p e v , (C) entre I_p e $v^{1/2}$ e (D) entre I_p e $\log v$.



Fonte: A autora

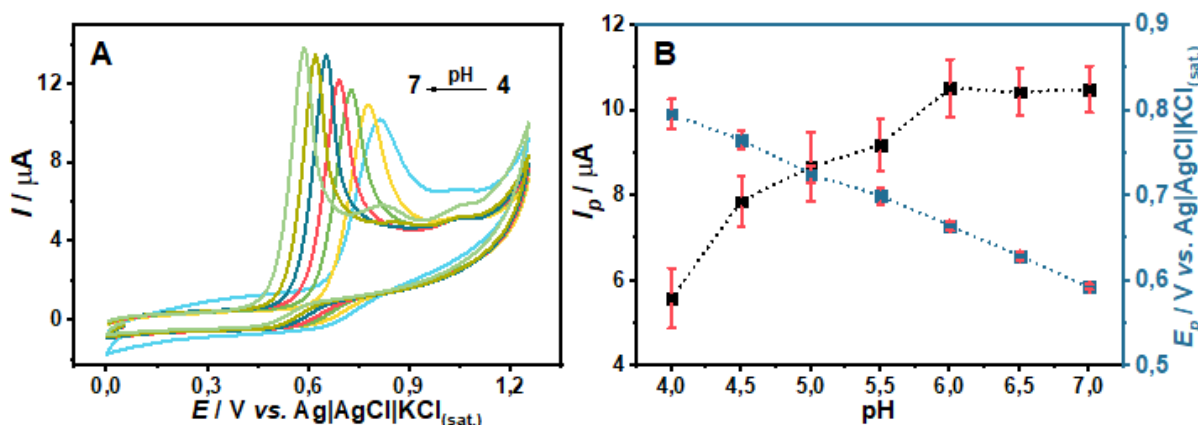
O estudo da influência do pH foi realizado por CV utilizando tampão BR como eletrólito suporte, com variação do pH na faixa de 4,0 a 7,0, em intervalos de 0,5 unidade. Valores de pH superiores a 7 não foram investigados devido à diminuição significativa da solubilidade da SIB, evidenciada pela formação de turbidez na solução. Esse comportamento está em concordância com estudos previamente reportados na literatura sobre a solubilidade da base SIB e do cloridrato de SIB em função do pH, bem como com trabalhos voltados à análise eletroquímica desse fármaco (BORJA et al., 2017; FREITAS et al., 2019). Ressalta-se que não foi empregado solvente orgânico a fim de evitar alterações nas propriedades interfaciais do sistema eletroquímico, bem como garantir condições mais próximas às matrizes de interesse analítico.

A Figura 9A apresenta os voltamogramas cíclicos obtidos para a SIB em diferentes valores de pH. Observa-se um aumento significativo da resposta eletroquímica com o

incremento do pH, acompanhado de um deslocamento do potencial de pico anódico para valores menos positivos. Esse deslocamento indica um ganho cinético do processo eletroquímico, uma vez que potenciais menores são necessários para promover a oxidação da SIB em meios menos ácidos. Em meio ácido, o grupo amina da SIB é protonado e a barreira de energia para sua oxidação excede a janela de solvente do eletrodo de GS. Entretanto, em valores de pH acima de 4,0, um pico de oxidação atribuído a esse grupo foi observado. Além disso, o pico deslocou-se para potenciais mais positivos com a diminuição do pH, apresentando uma inclinação de $68 \pm 1 \text{ mV pH}^{-1}$. Esse comportamento indica um mecanismo de oxidação dependente de prótons envolvendo um número igual de prótons e elétrons, conforme também relatado na literatura. Adicionalmente, observa-se que, para valores de pH inferiores a 7, ocorre a presença de um segundo processo de oxidação, evidenciado pelo surgimento de um sinal adicional nos voltamogramas. Esse comportamento também foi reportado na literatura para a análise eletroquímica da SIB e pode estar relacionado a diferentes estados de protonação da molécula ou a processos oxidativos envolvendo diferentes sítios ativos. (SAICHANAPAN; PROMSUWANB; LIMBUT, 2020)

A Figura 9B apresenta a variação da I_p e do E_p em função do pH. Observa-se claramente o aumento da I_p com o incremento do pH, bem como uma relação linear entre o E_p e o pH da solução, evidenciando a diminuição de E_p com o aumento do pH. Esse comportamento reforça a hipótese de que a oxidação da SIB ocorre por um mecanismo acoplado à transferência de prótons. (BARD; FAULKNER, 2001; COMPTON; BANKS, 2011)

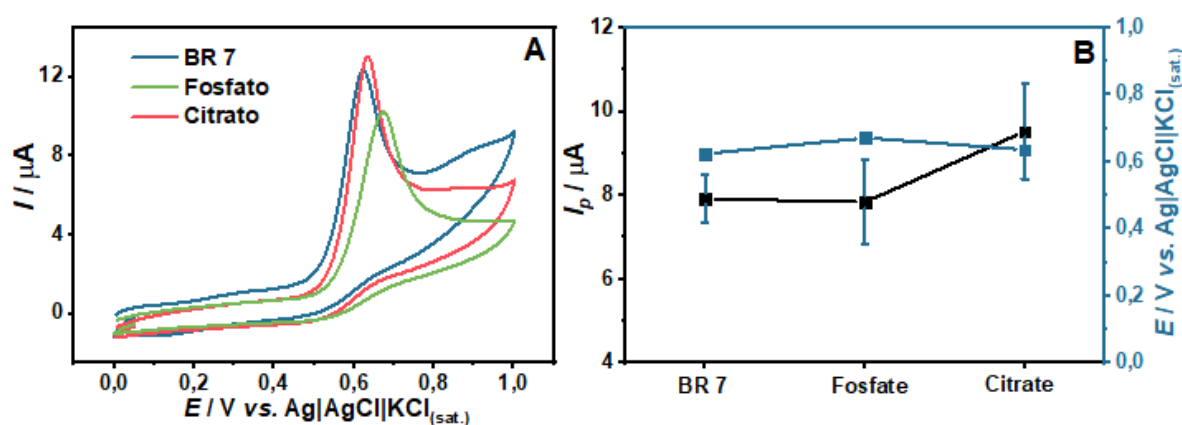
Figura 9. Estudo de pH. (A) Voltamogramas cíclicos para $100 \mu\text{mol L}^{-1}$ de SIB, variando pH do tampão BR 4 - 7. (B) Relação I_p vs pH vs E_p .



Fonte: A autora

Após a definição do valor de pH, avaliou-se a influência do eletrólito suporte por meio de CV utilizando três diferentes eletrólitos: tampão BR, tampão fosfato e tampão citrato, todos ajustados para pH 7. Os voltamogramas obtidos nessas condições são apresentados na Figura 10A, enquanto a variação da corrente de pico (I_p) e do potencial de pico (E_p) em função do eletrólito suporte é mostrada na Figura 10B. A partir da análise dos voltamogramas, observa-se que a resposta eletroquímica da SIB no tampão fosfato foi inferior àquelas obtidas nos demais eletrólitos avaliados. Em contrapartida, os voltamogramas registrados em tampão BR e em tampão citrato apresentaram perfis semelhantes. Ao analisar quantitativamente os valores de I_p , verifica-se que o tampão citrato apresentou, em média, valores de I_p ligeiramente superiores aos obtidos em tampão BR. No entanto, apesar do ganho de corrente observado para o tampão citrato, os resultados apresentaram maior dispersão experimental, conforme evidenciado pelo desvio padrão associado às medidas. Considerando-se, portanto, o compromisso entre intensidade de sinal, reprodutibilidade e estabilidade analítica, optou-se pela utilização do tampão BR em pH 7 para a continuidade do trabalho.

Figura 10. Estudo de eletrólitos. (A) Voltamogramas cíclicos para 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de SIB, variando o eletrólito entre tampão BR, tampão fosfato e tampão citrato, todos em pH = 7. (B) Relação entre I_p e E_p para cada tampão.



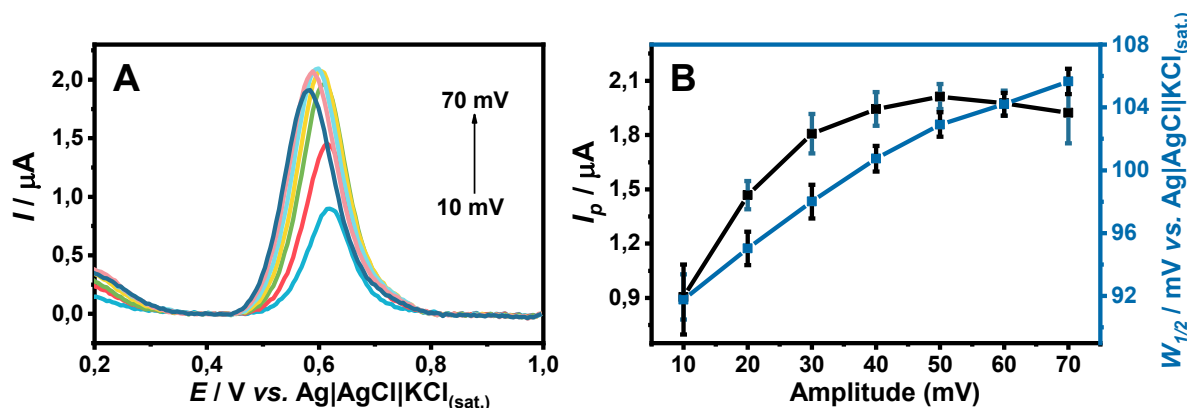
Fonte: A autora

4.4 Escolha da técnica de análise e otimizações

Após a definição das condições experimentais ideais relacionadas ao GSE, ao pH do meio e ao eletrólito suporte, procedeu-se à otimização dos parâmetros instrumentais das técnicas de SWV e DPV, visando maximizar a sensibilidade, a definição do sinal analítico e a razão sinal/ruído para a determinação de SIB. A otimização adequada desses parâmetros é fundamental para garantir a reprodutibilidade e robustez do método analítico.

Os parâmetros da SWV — amplitude (a), frequência (f) e incremento de potencial (ΔE) — foram avaliados de forma sistemática, sendo os experimentos realizados em triplicata ($n = 3$), utilizando solução contendo $5 \mu\text{mol L}^{-1}$ de SIB. Inicialmente, avaliou-se a influência da amplitude da onda quadrada, variando-se esse parâmetro na faixa de 10 a 70 mV, mantendo-se constantes a frequência e o incremento de potencial. A Figura 11A apresenta os voltamogramas obtidos nessas condições, nos quais se observa um aumento progressivo da resposta eletroquímica com o incremento da amplitude até o valor de 50 mV. A partir desse ponto, verifica-se uma diminuição da I_p , comportamento evidenciado de forma mais clara na Figura 11B. Além da variação da I_p , avaliou-se o efeito da amplitude sobre a largura de meia-altura do pico ($W_{i/2}$), parâmetro diretamente relacionado à resolução e à definição do sinal analítico. Observa-se que o aumento da amplitude resulta em um alargamento progressivo do pico, indicando perda de resolução em amplitudes mais elevadas. Considerando conjuntamente o ganho de corrente e a definição do pico, verificou-se que a amplitude de 40 mV proporciona o melhor compromisso entre sensibilidade e resolução. Para valores superiores a esse, não se observa um ganho significativo de corrente que justifique o aumento de $W_{i/2}$, o qual pode comprometer a seletividade e a precisão analítica. Dessa forma, a amplitude de 40 mV foi selecionada para as análises subsequentes por SWV.

Figura 11. Otimização SWV - Amplitude. (A) Voltamogramas de onda quadrada de 5 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de SIB variando amplitude 10 - 70 mV. (B) Relação entre I_p e $W_{1/2}$ com a variação da amplitude. Condições SWV: $f = 25 \text{ Hz}$; $\Delta E = 5 \text{ mV}$.



Fonte: A autora

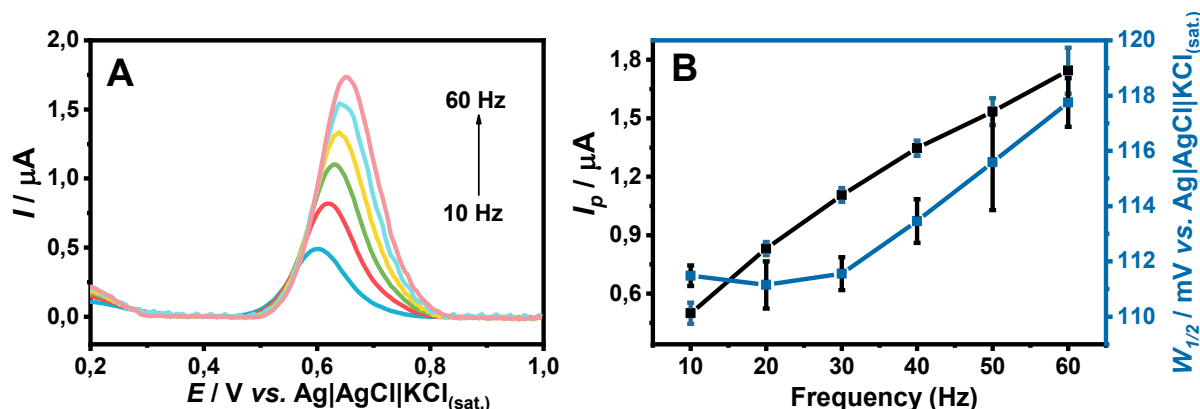
O segundo parâmetro avaliado na otimização da SWV foi a frequência dos pulsos, a qual foi variada na faixa de 10 a 60 Hz. Os experimentos foram realizados em triplicata ($n = 3$), mantendo-se constantes os valores de amplitude e incremento de potencial previamente otimizados. O aumento da frequência de aplicação dos pulsos de potencial é uma estratégia comumente empregada para intensificar a resposta da SWV. (MACHADO, AVACA, 2003)

Os voltamogramas obtidos para as diferentes frequências são apresentados na Figura 12A. Observa-se um aumento progressivo da resposta eletroquímica com o incremento da frequência, acompanhado de um deslocamento do potencial de pico para valores mais positivos. Esse comportamento é consistente com o aumento da taxa de varredura efetiva do potencial, o que pode influenciar a cinética do processo eletroquímico.

A Figura 12B apresenta a variação da I_p e $W_{1/2}$ em função da frequência aplicada. Verifica-se um ganho significativo de corrente ao longo da faixa estudada e como esperado a I_p apresenta uma relação linear com a frequência de aplicação do pulso de potencial, para neste caso, uma reação irreversível. (MACHADO, AVACA, 2003) Em relação à largura de meia-altura, observa-se que, na faixa de frequência entre 10 e 30 Hz, não ocorre variação significativa de $W_{1/2}$, indicando manutenção da resolução do pico voltamétrico. Entretanto, para frequências superiores a 30 Hz, é observado um aumento expressivo da largura de meia-altura, evidenciando um alargamento do pico e consequente perda de resolução. Considerando-se o compromisso entre o ganho de corrente e a preservação da resolução do sinal analítico, a frequência de 20 Hz foi selecionada como a condição ótima para a continuidade do trabalho, uma vez que

proporciona uma resposta eletroquímica adequada, com picos bem definidos e largura de meia-altura reduzida.

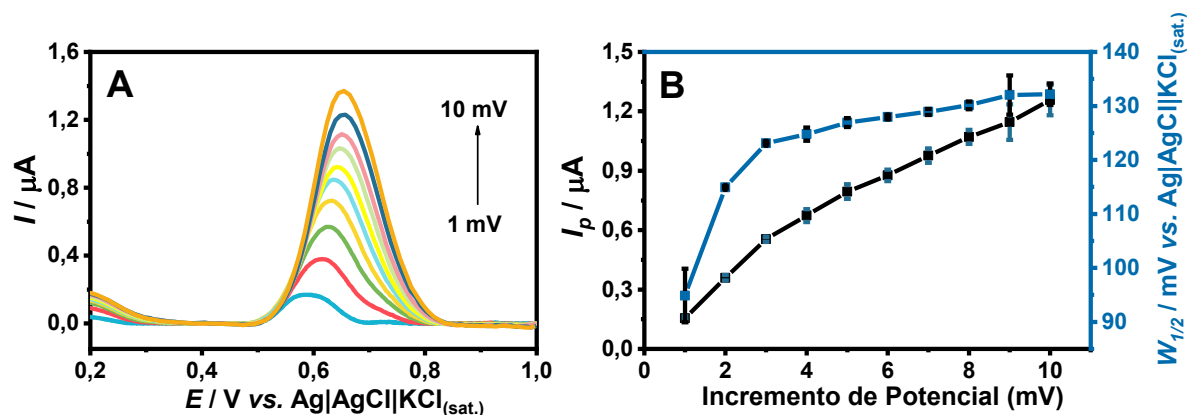
Figura 12. Otimização SWV - Frequência. (A) Voltamogramas de onda quadrada de 5 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de SIB variando frequência de 10 - 60 Hz. (B) Relação entre I_p e $W_{1/2}$ para cada valor de frequência estudado. Condições SWV: $a = 40 \text{ mV}$; $\Delta E = 5 \text{ mV}$.



Fonte: A autora

O último parâmetro avaliado na otimização da SWV foi o ΔE , o qual foi variado na faixa de 1 a 10 mV. Os experimentos foram realizados em triplicata ($n = 3$), mantendo-se constantes os valores de amplitude e frequência previamente otimizados. Os voltamogramas obtidos para os diferentes incrementos de potencial são apresentados na Figura 13A. A partir da análise dessas curvas, observa-se um aumento da resposta eletroquímica com o incremento do potencial aplicado. A Figura 13B apresenta a variação da I_p e da $W_{1/2}$ em função do incremento de potencial. Verifica-se que, na faixa de 1 a 3 mV, ocorre um aumento expressivo da I_p . A partir de incrementos superiores a aproximadamente 3 mV, o ganho de corrente torna-se menos significativo, indicando uma tendência à saturação da resposta. Em contrapartida, observa-se um aumento progressivo da $W_{1/2}$ com o incremento do potencial, evidenciando o alargamento do pico voltamétrico e a consequente redução da resolução em valores mais elevados.

Figura 13. Otimização SWV - Incremento de potencial (ΔE). (A) Voltamogramas de onda quadrada de 5 $\mu\text{mol L}^{-1}$ variando incremento de potencial de 1 - 10 mV. (B) Relação entre I_p e $W_{1/2}$ para cada valor de incremento de potencial estudado. Condições SWV: $a = 40$; $f = 20$ Hz.



Fonte: A autora

Considerando-se simultaneamente a intensidade do sinal, a resolução do pico e os valores de $W_{1/2}$, o incremento de potencial de 6 mV foi selecionado como condição ótima para as análises subsequentes. Esse valor confere à técnica uma taxa de varredura efetiva de aproximadamente 119 mV s^{-1} , permitindo a obtenção de voltamogramas em cerca de 7 s por análise, o que representa uma vantagem adicional em termos de rapidez analítica, sem prejuízo da qualidade do sinal. A Tabela 5 apresenta resumidamente as faixas analisadas bem como o resultado otimizados dos parâmetros da SWV.

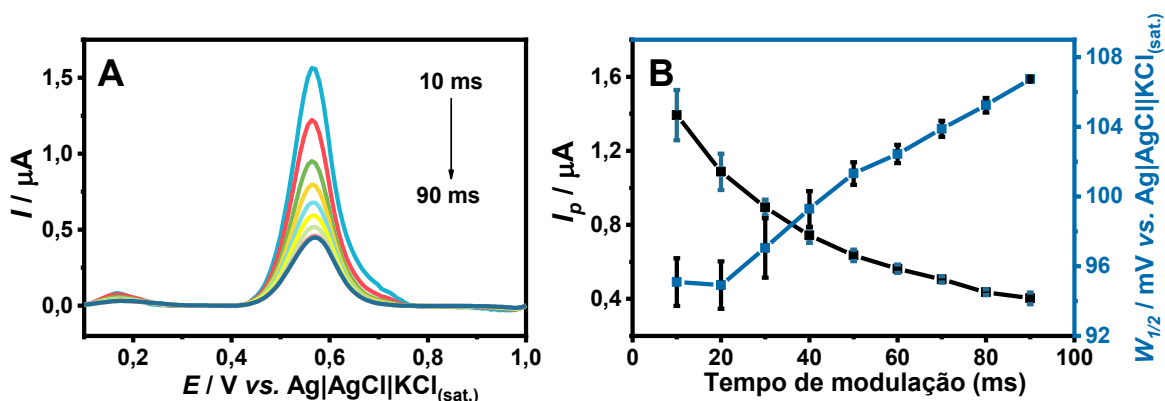
Tabela 5. Valores resumidos da otimização da SWV para análise de 5 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de SIB.

Parâmetro	Faixa analisada	Resultado Otimizado
Amplitude / mV	10 – 70	40
Frequência / Hz	10 – 60	20
Incremento de Potencial / mV	1 – 10	6

Após a otimização dos parâmetros da SWV, procedeu-se à avaliação e otimização dos parâmetros instrumentais da DPV, com o objetivo de comparar o desempenho analítico das duas técnicas na determinação de SIB utilizando o GSE.

Os parâmetros da DPV — tempo de modulação (t_{mod}), amplitude (a) e incremento de potencial (ΔE) — foram otimizados empregando-se solução de SIB a $5 \mu\text{mol L}^{-1}$, sendo todos os experimentos realizados em triplicata ($n = 3$). Inicialmente, avaliou-se o efeito do tempo de modulação, variando-se esse parâmetro entre 10 e 90 ms. A Figura 14A apresenta os voltamogramas obtidos, nos quais se observa uma diminuição progressiva da resposta eletroquímica com o aumento do tempo de modulação. Essa tendência é corroborada pela análise apresentada na Figura 14B, que mostra a I_p e da $W_{1/2}$ em função do tempo de modulação. Além da redução da I_p , verifica-se que a largura de meia-altura permanece praticamente constante para tempos de modulação até 20 ms, passando a aumentar de forma significativa a partir desse valor, o que indica perda de resolução do sinal analítico. Dessa forma, considerando conjuntamente os critérios de intensidade de corrente, resolução do pico, $W_{1/2}$ e reprodutibilidade dos resultados (erro experimental), o tempo de modulação de 40 ms foi selecionado como a condição ótima para a continuidade do estudo por DPV.

Figura 14. Otimização DPV - Tempo de modulação. (A) Voltamogramas de pulso diferencial para $5 \mu\text{mol L}^{-1}$ de SIB variando tempo de modulação de 10 - 90 ms. (B) Relação de I_p e $W_{1/2}$ para cada valor de t_{mod} estudado. Condições DPV: $a = 50 \text{ mV}$; $\Delta E = 8 \text{ mV}$.

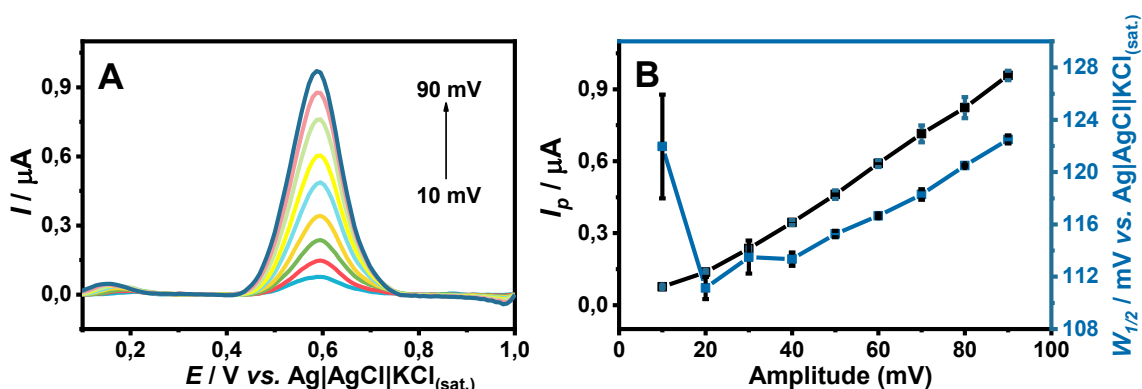


Fonte: A autora

Posteriormente, investigou-se a influência da amplitude de pulso na resposta da DPV, variando esse parâmetro entre 10 e 90 mV, enquanto o tempo de modulação e o incremento de potencial foram mantidos constantes. Os voltamogramas obtidos são apresentados na Figura 15A, nos quais se observa um aumento progressivo da I_p da SIB com o incremento da amplitude. Esse comportamento é confirmado pela análise quantitativa apresentada na Figura 15B, que mostra a variação de I_p e $W_{1/2}$ em função da amplitude. Conforme evidenciado, o

aumento da amplitude resulta em um ganho significativo de corrente, porém acompanhado por um alargamento progressivo do pico voltamétrico. Dessa forma, considerando-se conjuntamente a I_p , a resolução do sinal voltamétrico e o desvio associado às medidas, a amplitude de 60 mV foi selecionada para os estudos subsequentes.

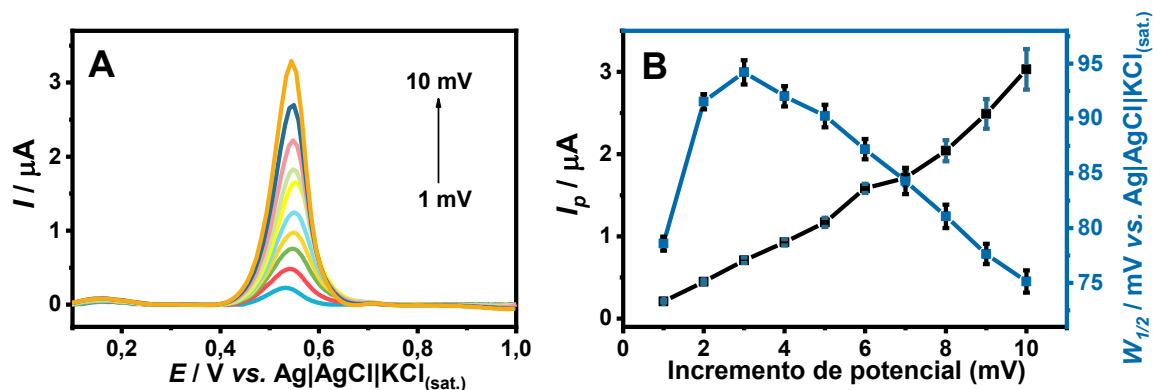
Figura 15. Otimização DPV - Amplitude. (A) Voltamogramas de pulso diferencial para 5 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de SIB variando amplitude de 10 - 90 mV. (B) Relação de I_p e $W_{1/2}$ para cada valor de amplitude estudado. Condições DPV: $t_{\text{mod}} = 40$ mV; $\Delta E = 8$ mV.



Fonte: A autora

O último parâmetro avaliado na otimização da voltametria de pulso diferencial (DPV) foi o ΔE com variação de 1 a 10 mV, mantendo constantes os demais parâmetros previamente otimizados. Os voltamogramas obtidos são apresentados na Figura 16A, nos quais se observa um aumento progressivo da I_p à medida que o ΔE é elevado. Esse comportamento indica que valores maiores de ΔE favorecem a amplificação do sinal analítico. A análise quantitativa apresentada na Figura 16B, que relaciona I_p e $W_{1/2}$ com o ΔE , permite uma avaliação mais detalhada do efeito desse parâmetro sobre a resposta voltamétrica. Observa-se que, na faixa de 1 a 3 mV, ocorre um aumento da $W_{1/2}$, seguido de um comportamento aproximadamente constante. A partir de 3 mV, verifica-se uma diminuição expressiva da $W_{1/2}$ com o aumento do ΔE , indicando uma melhoria na definição do pico voltamétrico. Considerando-se conjuntamente o ganho de corrente, a resolução do pico e a $W_{1/2}$, o ΔE de 7 mV foi selecionado como condição ótima para a continuidade do trabalho, por proporcionar um equilíbrio adequado entre sensibilidade e resolução analítica.

Figura 16. Otimização DPV - Incremento de potencial (ΔE). (A) Voltamogramas de pulso diferencial para 5 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de SIB variando ΔE de 1 - 10 mV. (B) Relação entre I_p e $W_{1/2}$ para cada valor de incremento de potencial estudado. Condições DPV: $t_{\text{mod}} = 40$ ms; $a = 60$ mV.



Fonte: A autora

A Tabela 6 apresenta de forma resumida os parâmetros instrumentais avaliados durante a etapa de otimização da voltametria de pulso diferencial (DPV) para a determinação de sibutramina na concentração de 5 $\mu\text{mol L}^{-1}$. A seleção das condições ótimas foi realizada com base na análise conjunta da corrente de pico (I_p), da largura de meia-altura ($W_{1/2}$), da resolução do sinal analítico e da reprodutibilidade das medidas.

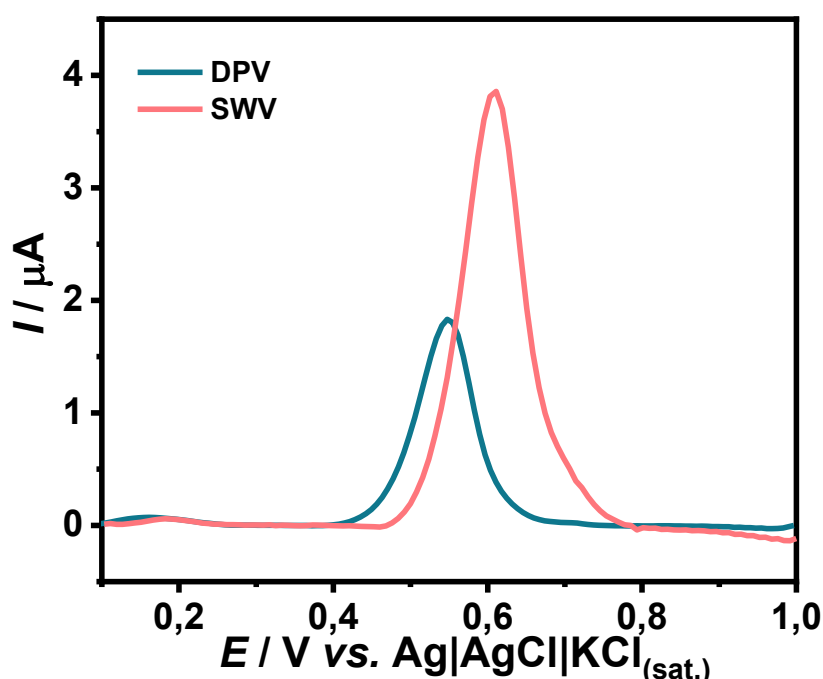
Tabela 6. Valores resumidos da otimização da DPV para análise de 5 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de SIB.

Parâmetro	Faixa analisada	Resposta Otimizada
Tempo de modulação / ms	10 – 90	40
Amplitude / mV	10 – 90	60
Incremento de Potencial / mV	1 – 10	7

Após a otimização individual dos parâmetros instrumentais das técnicas de SWV e DPV, procedeu-se à comparação do desempenho eletroanalítico de ambas para a determinação de SIB, com o objetivo de selecionar a técnica mais adequada para a continuidade dos estudos. A Figura 17 apresenta os voltamogramas obtidos para a SWV (linha vermelha) e para a DPV (linha azul), sob as respectivas condições otimizadas. Conforme observado, a técnica de SWV

apresentou uma resposta eletroquímica significativamente superior, caracterizada por maior corrente de pico e melhor definição do sinal analítico quando comparada à DPV. Esse comportamento pode ser atribuído às características intrínsecas da SWV, que promove uma aquisição de sinal mais rápida e sensível.

Figura 17. Comparação entre SWV (linha vermelha) e DPV (linha azul) para análise de $5 \mu\text{mol L}^{-1}$ de Sibutramina. Condições otimizadas SWV: $\alpha = 40 \text{ mV}$; $f = 20 \text{ Hz}$; $\Delta E = 6 \text{ mV}$. Condições otimizadas DPV: $t_{\text{mod}} = 40 \text{ ms}$; $\alpha = 60 \text{ mV}$; $\Delta E = 7 \text{ mV}$.



Fonte: A autora

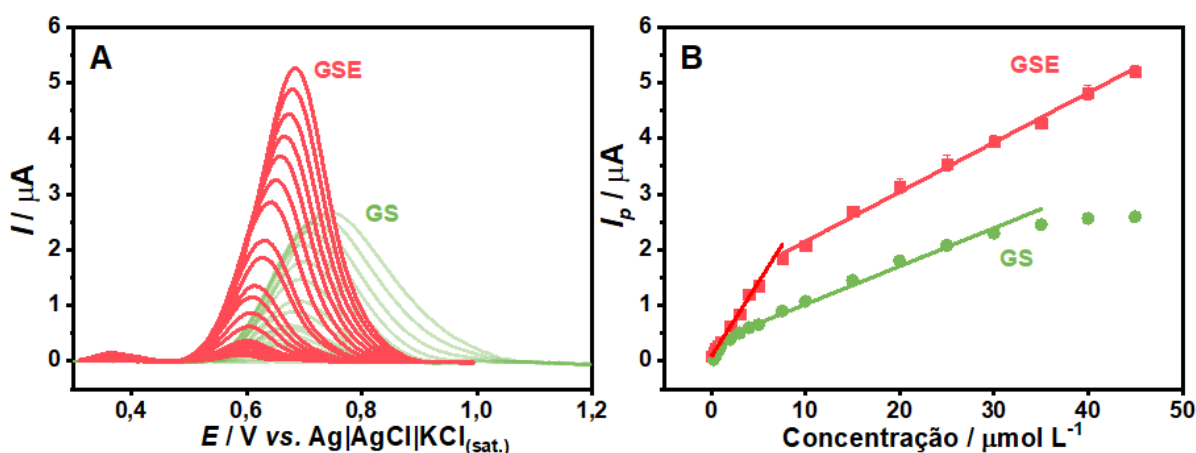
4.5 Curva de calibração

Após a otimização da técnica de SWV, a capacidade do GSE para a determinação de SIB foi avaliada sob as condições experimentais ideais, possibilitando a construção da curva de calibração. As análises foram realizadas em triplicata ($n = 3$), em uma faixa de concentração de $0,1$ a $45,0 \mu\text{mol L}^{-1}$, comparando o desempenho do GSE (linha vermelha) com o GS (linha verde). Os voltamogramas obtidos, apresentados na Figura 18A, evidenciam de forma clara o desempenho superior do GSE, caracterizado por maior I_p e melhor definição do sinal analítico em relação ao GS. Além do aumento de sensibilidade, observou-se o deslocamento do potencial de pico para valores menos positivos no GSE quando comparado ao GS. Esse comportamento

está diretamente associado às modificações induzidas pelo tratamento eletroquímico na superfície do eletrodo, como o aumento da área eletroquimicamente ativa e da densidade de sítios de defeitos, que favorecem a transferência de carga entre o analito e a interface eletrodo/solução.

A Figura 18B apresenta as curvas de calibração obtidas a partir da relação linear entre a corrente de pico (I_p) e a concentração de SIB ($\mu\text{mol L}^{-1}$) para os eletrodos GSE (linha vermelha) e GS (linha verde). Para o eletrodo GSE, foram observadas duas faixas lineares distintas: a primeira no intervalo de 0,1 a 5,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ ($R^2 = 0,993$) e a segunda entre 7,5 e 45,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ ($R^2 = 0,994$). A presença de duas regiões lineares pode ser atribuída à saturação progressiva da superfície do eletrodo em concentrações mais elevadas de analito, associada à formação de multicamadas de moléculas de sibutramina adsorvidas.

Figura 18. (A) Voltamogramas obtidos para concentrações crescentes de SIB variando de 0,1 - 45 $\mu\text{mol L}^{-1}$ em BR 7 utilizando o GSE (linha vermelha) em comparação com os voltamogramas obtidos para GS sem tratamento (linha verde). (B) Gráfico de calibração da análise de SIB utilizando GSE (linha vermelha) e GS sem tratamento (linha verde). Condições SWV: $a = 40 \text{ mV}$; $f = 20 \text{ Hz}$; $\Delta E = 6 \text{ mV}$.



Fonte: A autora.

Em concentrações mais baixas, a interação entre o analito e a superfície eletródica é favorecida, uma vez que os sítios ativos estão mais acessíveis e há menor competição por esses sítios, resultando em maior sensibilidade analítica. Em concentrações mais elevadas, a saturação progressiva da superfície do eletrodo, associada à formação de multicamadas do analito, pode levar à alteração da inclinação da curva analítica (GAO et al., 2014). Esse padrão de resposta tem sido amplamente descrito para materiais carbonáceos modificados e é

consistente com estudos previamente reportados para a determinação eletroquímica da SIB (SAICHANAPAN; PROMSUWANB; LIMBUT, 2020; ANANYA KONGSUWAN et al., 2023).

Os limites teóricos de detecção (LOD) e de quantificação (LOQ) foram calculados de acordo com as recomendações da IUPAC (MILLER; MILLER, 2010) utilizando as Equações 6 e 7, respectivamente:

$$LOD = 3 \frac{\sigma}{S} \quad (6)$$

$$LOQ = 10 \frac{\sigma}{S} \quad (7)$$

em que σ corresponde ao desvio padrão do intercepto da curva analítica e S representa a inclinação da reta, associada à sensibilidade do método. Os valores de LOD e LOQ obtidos para as diferentes faixas lineares determinadas estão apresentados na Tabela 7, juntamente com os demais parâmetros analíticos avaliados, permitindo uma análise comparativa do desempenho do método nas distintas regiões de concentração.

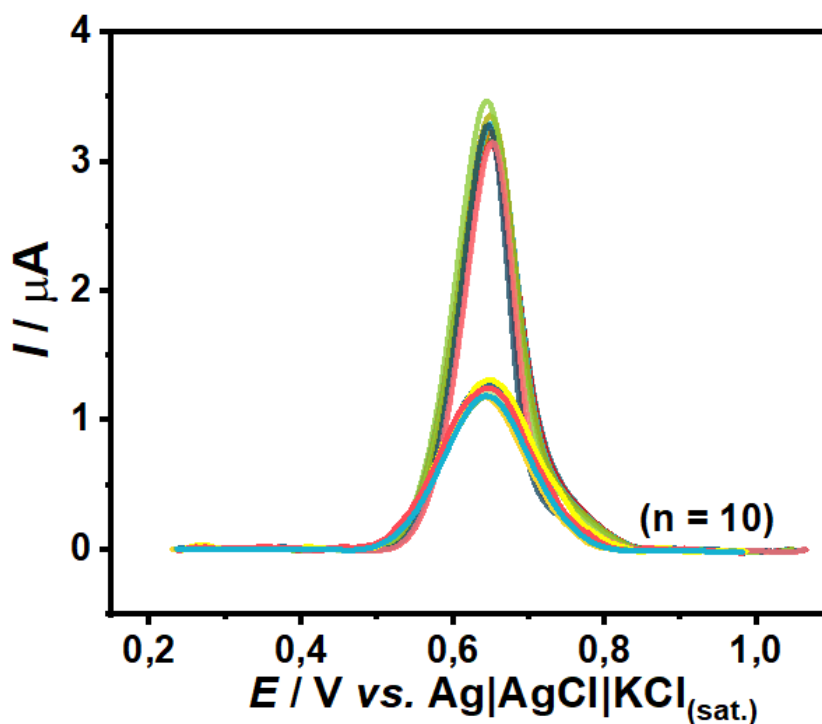
Tabela 7. Parâmetros analíticos obtidos para o estudo de SIB utilizando GS E por SWV.

GS		
Faixa Linear / $\mu\text{mol L}^{-1}$	2,0 – 25,0	
R ²	0,994	
Intercepto / $\mu\text{mol L}^{-1}$	0,3 $\pm$ 0,02	
Sensibilidade / $\mu\text{mol L}^{-1} \mu\text{A}$	0,076 $\pm$ 0,002	
LOD / $\mu\text{mol L}^{-1}$	0,87	
LOQ / $\mu\text{mol L}^{-1}$	2,61	
GSE		
Faixa Linear	0,1 – 5,0	7,5 – 45,0
R ²	0,993	0,994
Intercepto / $\mu\text{mol L}^{-1}$	0,077 $\pm$ 0,007	1,257 $\pm$ 0,006
Sensibilidade / $\mu\text{mol L}^{-1} \mu\text{A}$	0,275 $\pm$ 0,005	0,089 $\pm$ 0,002
LOD / $\mu\text{mol L}^{-1}$	0,03	1,89
LOQ / $\mu\text{mol L}^{-1}$	0,08	6,32

4.6 Estudo de repetibilidade e reprodutibilidade

A precisão do método utilizando o GSE foi avaliada por meio de estudos de repetibilidade (intra-eletrodo) e reprodutibilidade (inter-eletrodo), conforme recomendações de validação de métodos analíticos. Inicialmente, a repetibilidade foi investigada realizando dez varreduras consecutivas ($n = 10$), com 5 e 15 $\mu\text{mol L}^{-1}$. A Figura 19 apresenta os voltamogramas obtidos para ambas as concentrações. Os valores de desvio padrão relativo (RSD, do inglês *Relative Standard Deviation*) obtidos foram de 4,9% para 5 $\mu\text{mol L}^{-1}$ e 3,2% para 15 $\mu\text{mol L}^{-1}$, valores considerados satisfatórios, uma vez que se encontram abaixo do limite de 5% estabelecido como aceitável para métodos analíticos, de acordo com as diretrizes da AOAC International (2016).

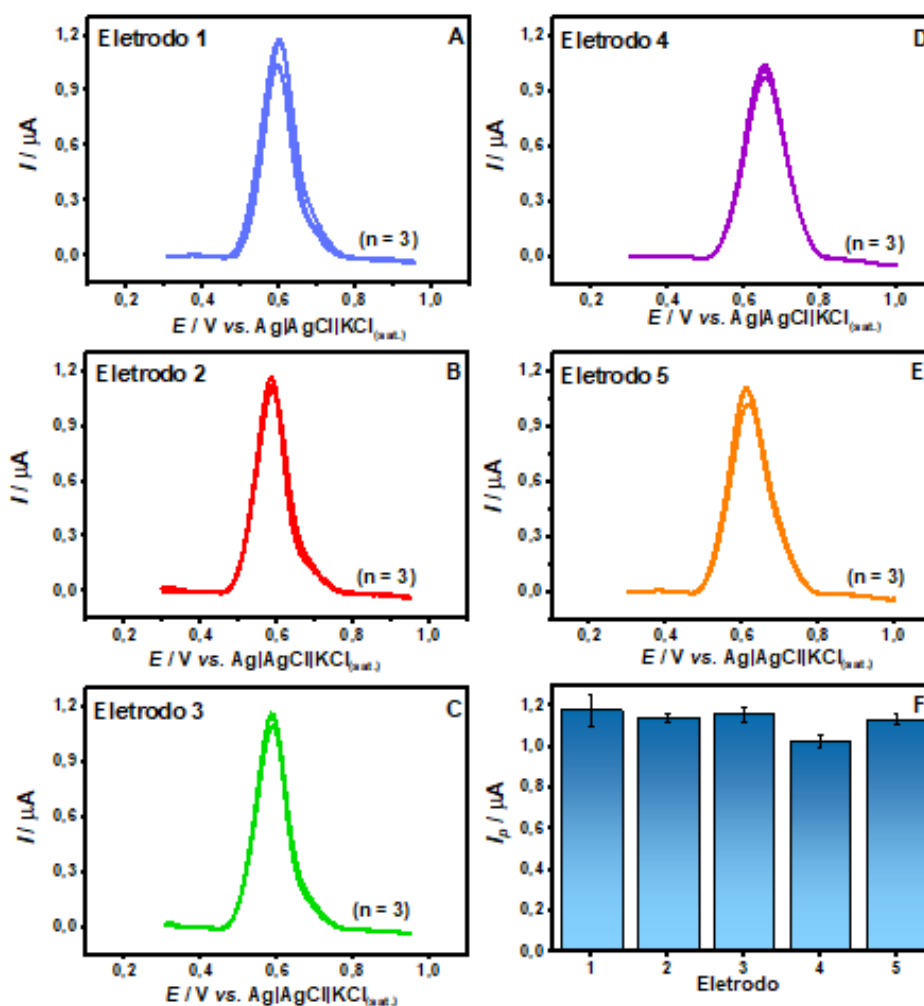
Figura 19. Voltamogramas obtidos para estudo de repetibilidade para 5 e 15 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de SIB em eletrólito suporte tampão BR 7 utilizando GSE por SWV. Condições SWV: $a = 40 \text{ mV}$; $f = 20 \text{ Hz}$; $\Delta E = 6 \text{ mV}$.



Fonte: A autora

A reprodutibilidade do tratamento eletroquímico também foi avaliada por meio da análise de cinco eletrodos distintos ($n = 5$), preparados de forma independente, sendo cada eletrodo analisado em triplicata na presença de $5 \mu\text{mol L}^{-1}$ de SIB. As Figuras 20 (A - E) apresentam os voltamogramas obtidos para cada eletrodo, evidenciando baixa variação entre as varreduras e boa concordância entre os sinais registrados. A Figura 20F apresenta a comparação das I_p obtidas para os diferentes eletrodos, juntamente com seus respectivos desvios padrão. O RSD obtido foi de 3,83%, valor considerado adequado para avaliação da reprodutibilidade do método.

Figura 20. Voltamogramas realizados em cinco eletrodos em A, B, C, D e E, estudo realizado em triplicata para $5 \mu\text{mol L}^{-1}$ em eletrólito suporte tampão BR7. Variação das intensidades de corrente obtidas pelos três eletrodos em D. Condições SWV; $a = 40 \text{ mV}$; $f = 20 \text{ Hz}$; $\Delta E = 6 \text{ mV}$.



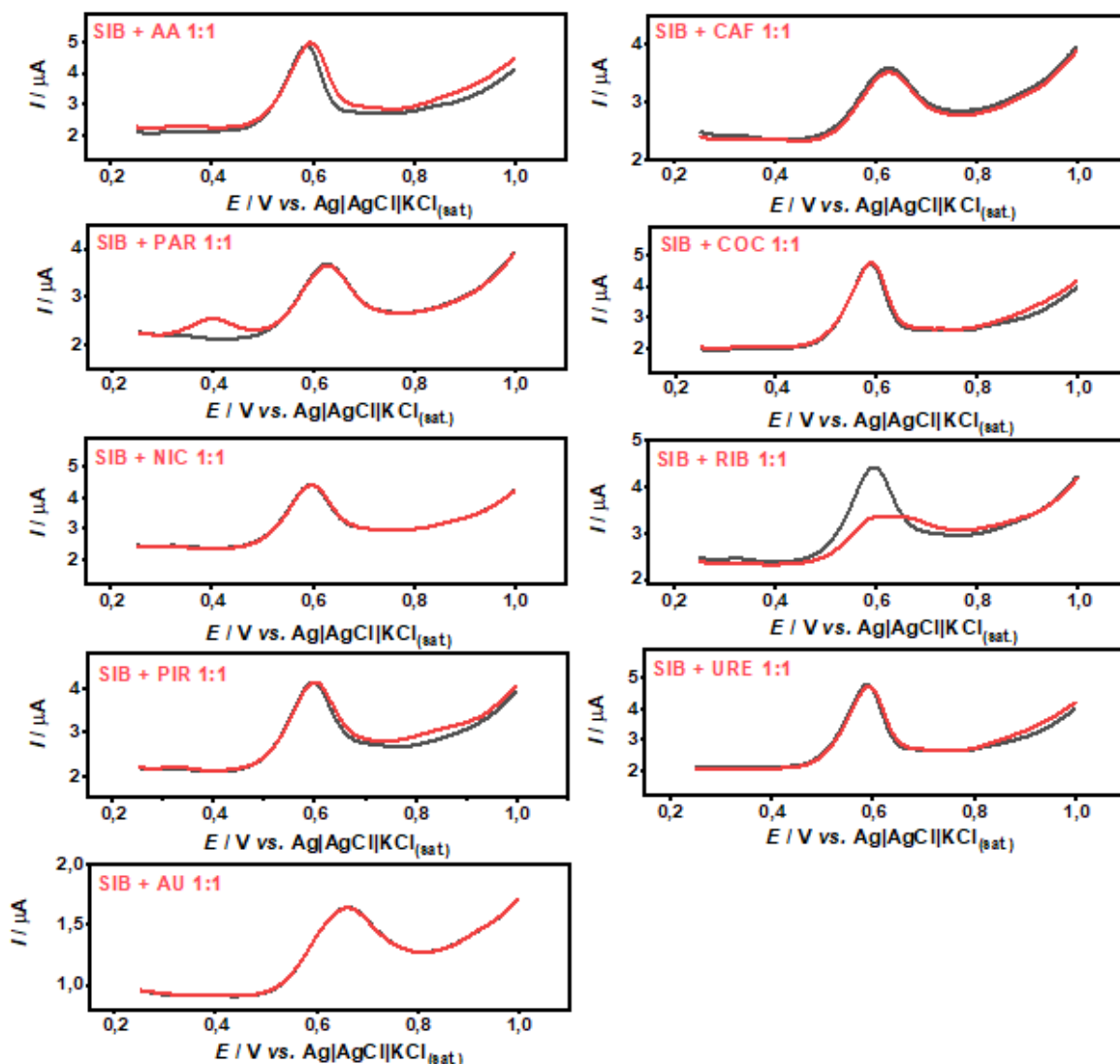
Fonte: A autora

4.7. Estudo de interferentes

A seletividade do método proposto foi avaliada por meio da investigação da influência de possíveis interferentes comumente associados às matrizes de interesse e ao contexto de uso indevido da SIB. A escolha das espécies interferentes considerou os objetivos deste trabalho e os cenários nos quais a SIB pode ser encontrada, incluindo suplementos alimentares e multivitamínicos adulterados, misturas de drogas de abuso e aplicações em contextos forenses e antidoping. Os interferentes avaliados foram: ácido ascórbico (AA), cafeína (CAF), cocaína (COC), nicotinamida (NIC, vitamina B3), paracetamol (PAR), piridoxina (PIR, vitamina B6), riboflavina (RIB, vitamina B2), ureia (URE) e ácido úrico (AU). Dentre essas substâncias, a cocaína consta na lista de substâncias proibidas pela WADA (2025), classificada como estimulante.

O estudo foi conduzido em duas razões de concentração entre SIB e interferente: 1:1 (5 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de SIB e 5 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de interferente) e 1:2 (5 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de SIB e 10 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de interferente). A Figura 21 apresenta os voltamogramas obtidos para a razão 1:1. A análise dos resultados indica que, para AA, CAF, COC, NIC, PIR, URE e AU, as variações observadas na corrente de pico da SIB permanecem dentro do desvio experimental, não caracterizando interferência significativa no sinal analítico. A RIB foi a única espécie que promoveu interferência relevante no sinal da sibutramina, possivelmente devido à sua atividade eletroquímica na mesma região de potencial e à interação com a superfície do eletrodo. No caso do PAR, não foi observada interferência no sinal da SIB; adicionalmente, o potencial de oxidação do PAR ocorre em valores mais negativos em relação ao da SIB, permitindo a visualização de dois picos bem definidos e indicando a possibilidade de determinação simultânea das duas espécies.

Figura 21. Influência de cada espécie interferente na resposta eletroquímica da sibutramina, utilizando relação sibutramina/interferente (1:1) na concentração de $5 \mu\text{mol L}^{-1}$ em eletrólito suporte tampão BR 7 por SWV. Condições SWV: $a = 40 \text{ mV}$; $f = 20 \text{ Hz}$; ΔE

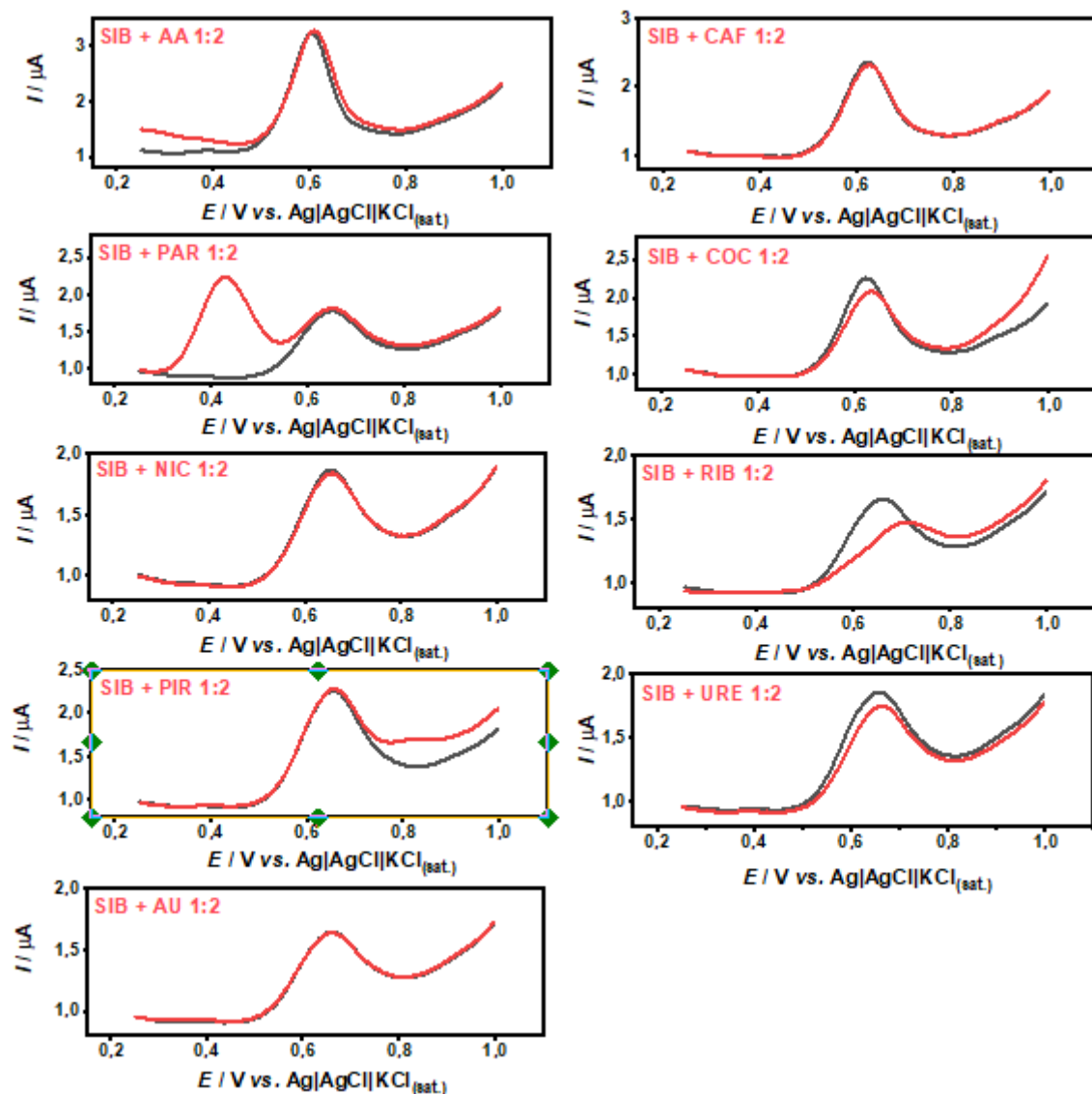


Fonte: A autora

Na razão 1:2 (Figura 22), observou-se uma leve alteração no comportamento eletroquímico da SIB na presença de COC e URE. Esse efeito pode ser atribuído à competição entre as moléculas dos interferentes e da SIB pelos sítios ativos da superfície do eletrodo, resultando em modificações na resposta da SIB em maiores concentrações do interferente. Para a PIR, observou-se o surgimento de um novo sinal à direita do pico de oxidação da SIB. A adição de $10 \mu\text{mol L}^{-1}$ adicionais de PIR resultou no aumento da intensidade desse sinal, confirmando sua atribuição à oxidação da PIR. Esse comportamento indica que, assim como observado para o PAR, a PIR apresenta processo de oxidação em potencial distinto daquele da

SIB, sem interferir significativamente em seu sinal eletroquímico, evidenciando a possibilidade de determinação simultânea das espécies em condições adequadas.

Figura 22. Influência de cada espécie interferente na resposta eletroquímica da sibutramina, utilizando relação sibutramina/interferente (1:2) na concentração de $5 \mu\text{mol L}^{-1}$ de SIB e $10 \mu\text{mol L}^{-1}$ de interferente em eletrólito suporte tampão BR 7 por SWV. Condições SWV: $a = 40 \text{ mV}$; $f = 20 \text{ Hz}$; $\Delta E = 6 \text{ mV}$.

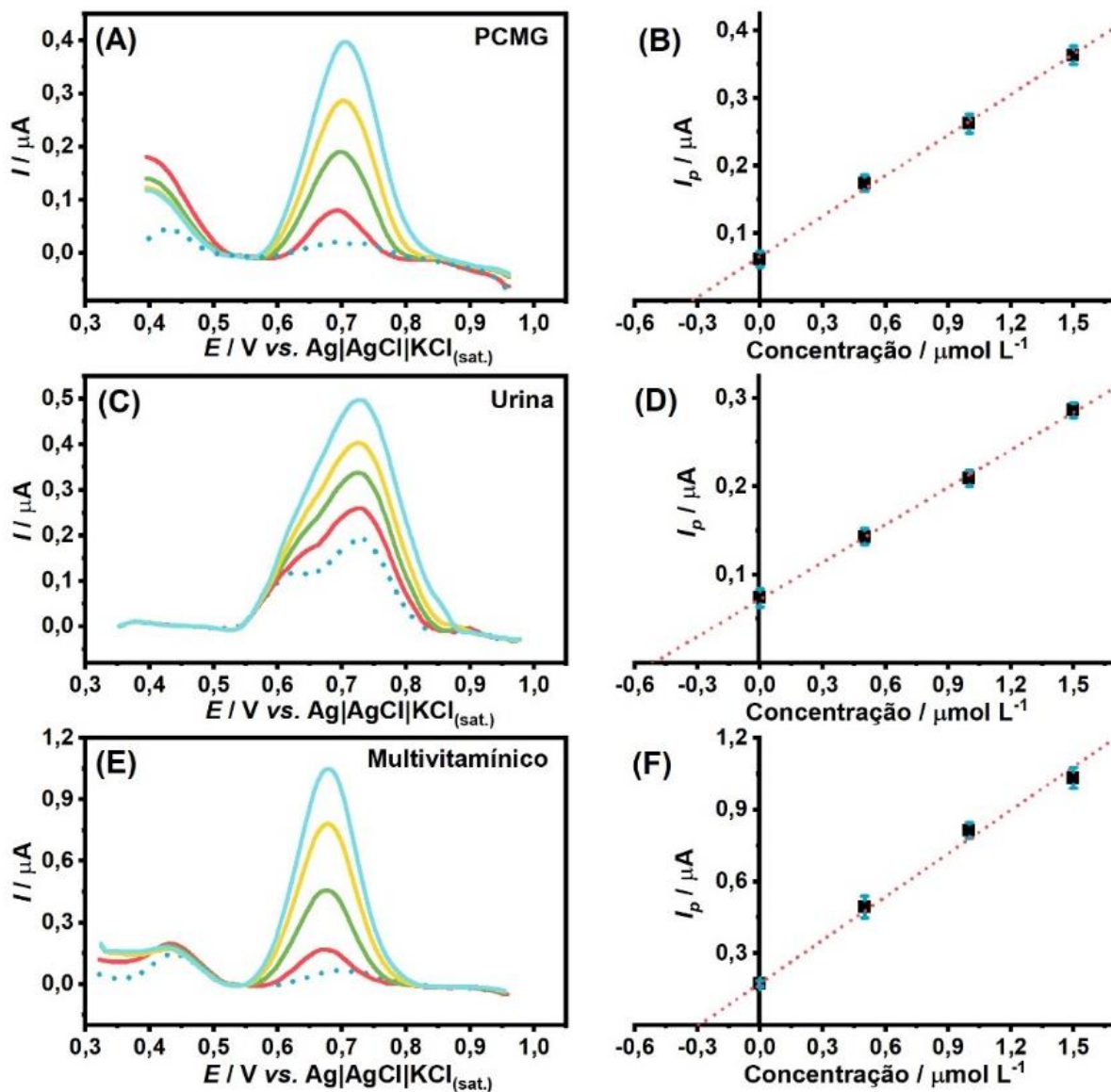


Fonte: A autora

4.8 Análise das amostras

Após a otimização do método e investigação de interferentes, procedeu-se à avaliação da aplicabilidade do método, foram analisadas três amostras: multivitamínico composto, amostra apreendida e urina sintética. O método de adição padrão foi empregado para minimizar os potenciais efeitos da matriz e o estudo foi realizado em três níveis de concentração. A Figura 23 apresenta os voltamogramas obtidos para amostra apreendida (PCMG), urina e multivitamínico em (A), (C) e (E), bem como as curvas obtidas pelo método de adição de padrão em (B), (D) e (F), respectivamente. Os desvios que podem ser observados no formato do pico dos voltamogramas obtidos para a urina podem ser justificados pelo fato de ser uma amostra biológica complexa sem comprometer significativamente a resposta eletroquímica da SIB. A apresentação dos valores de recuperação variou de 97 a 111% para todos os tipos de amostra. Esses resultados demonstram a exatidão do método proposto para a determinação de SIB em matrizes biológicas, apreendidas e farmacêuticas. Os resultados são apresentados na Tabela 8.

Figura 23. Voltamogramas obtidos para análise de (A) amostras de urina, (C) amostra apreendida (PCMG) e (E) multivitamínico composto com adição de padrão. Em B, D e F curvas respectivas obtidas para análise por adição de padrão.



Fonte: A autora

Tabela 8. Resultados (média $\pm$ DP) para a determinação de SIB em urina sintética, amostras apreendidas (PCMG) e multivitamínico usando o método proposto e GS tratado como eletrodos de trabalho.

Amostras	Adicionada / $\mu\text{mol L}^{-1}$	Recuperada / $\mu\text{mol L}^{-1}$	Recuperação / %
PCMG	0	$0,33 \pm 0,01$	-

Urina sintética	1,00	$0,97 \pm 0,03$	97 ± 2
	1,50	$1,57 \pm 0,04$	105 ± 3
	0	< LOD	-
	0,50	$0,51 \pm 0,01$	102 ± 2
	1,00	$1,08 \pm 0,03$	108 ± 3
	1,50	$1,67 \pm 0,06$	111 ± 4
Multivitamínico composto	0	$0,29 \pm 0,03$	-
	1,00	$1,06 \pm 0,03$	106 ± 3
	1,50	$1,56 \pm 0,04$	104 ± 3

Para validação do método, soluções contendo cloridrato de SIB em concentrações variando de 89,7 a 287,2 $\mu\text{mol L}^{-1}$ foram analisadas por HPLC acoplada a um detector UV-Vis, a separação cromatográfica foi monitorada por detecção ultravioleta em um comprimento de onda de 225 nm. A curva da área do pico *versus* concentração mostrou-se linear ($y = 11392,42 + 182794,69x$), apresentando um coeficiente R^2 de 0,998 com um tempo de retenção de $3,437 \pm 0,002$ min. Para avaliar a concordância entre os métodos analíticos, a Tabela 9 apresenta uma comparação dos resultados da determinação de SIB em amostras apreendidas e farmacêuticas obtidos por SWV e HPLC.

A comparação entre os resultados obtidos pelo método proposto baseado em voltametria de onda quadrada (SWV) e o método de referência por HPLC-UV-vis foi realizada por meio do teste t de Student, com o objetivo de avaliar a existência de diferenças estatisticamente significativas entre as médias obtidas para as amostras analisadas. Esse teste é amplamente empregado na validação de métodos analíticos para verificar a exatidão de um método alternativo em relação a um método consagrado, considerando um determinado nível de confiança (SKOOG et al., 2005; MILLER; MILLER, 2010).

O cálculo do t estatístico foi realizado através das seguintes equações:

$$t = \frac{\bar{x}_1 + \bar{x}_2}{S_p \sqrt{2/N}} \quad (8)$$

$$S_p = \sqrt{\frac{S_{x_1}^2 + S_{x_2}^2}{2}} \quad (9)$$

onde, $\bar{x}_i$ é o valor da média dos resultados obtidos através do método, N é o valor das medidas realizadas, no caso ambas as técnicas foram realizadas em triplicata, S_{x_i} é o valor do desvio dos resultados obtidos. E o t crítico é obtido através dos graus de liberdade o qual segue a seguinte relação com o número (N) de medidas realizadas:

$$\text{Graus de liberdade} = N_1 + N_2 - 2 \quad (10)$$

a partir do valor de graus de liberdade o valor de t é obtido através de tabelas estatísticas de acordo com os níveis de probabilidade. (SKOOG et al., 2005)

Para a amostra proveniente da PCMG, o valor de t estatístico calculado foi de 1,52, enquanto para a amostra de multivitamínico foi de 0,76. Em ambos os casos, esses valores são inferiores ao valor de t crítico ($t = 2,78$), indicando que não há diferença estatisticamente significativa entre os resultados obtidos pelos dois métodos ao nível de confiança adotado. De acordo com o critério do teste t , quando t calculado $< t$ crítico, as médias são consideradas estatisticamente equivalentes, o que demonstra que o método proposto apresenta exatidão comparável ao método de referência (MILLER; MILLER, 2010).

Além disso, observa-se que os valores médios obtidos por SWV e HPLC são bastante próximos entre si, com diferenças relativas pequenas quando comparadas aos respectivos desvios padrão, o que reforça a boa concordância entre os métodos. No caso da amostra da PCMG, os valores foram $4,0 \pm 0,2$ mg/cápsula (SWV) e $4,2 \pm 0,1$ mg/cápsula (HPLC), enquanto para o multivitamínico foram $6,9 \pm 0,3$ mg/cápsula (SWV) e $6,8 \pm 0,1$ mg/cápsula (HPLC). Essas variações estão dentro da incerteza experimental, evidenciando a confiabilidade do método eletroanalítico desenvolvido. De modo geral, a SWV proporciona desempenho analítico comparável ao método de referência. A baixa variação entre os resultados reforça a precisão da abordagem eletroanalítica, destacando seu potencial como uma alternativa rápida e de baixo custo para a determinação de SIB em diferentes matrizes.

Tabela 9. Comparação dos resultados da determinação de SIB obtidos por SWV e HPLC em amostras apreendidas (PCMG) e multivitamínico.

Amostra	SWV (mg / cápsula)	HPLC (mg / cápsula)	t estatístico^a
PCMG	4,0 ± 0,2	4,2 ± 0,1	1,52
Multivitamínico C.	6,9 ± 0,3	6,8 ± 0,1	0,76

^aValor de t crítico= 2,78.

5. Conclusões

O presente trabalho descreve o desenvolvimento e a aplicação de um sensor eletroquímico baseado em GSE para a determinação de SIB em diferentes matrizes. A partir da abordagem proposta, foi possível demonstrar que o tratamento eletroquímico da superfície do eletrodo promoveu melhorias significativas na resposta analítica, resultando em aumento da sensibilidade e melhor desempenho eletroquímico em comparação ao eletrodo não tratado.

A otimização dos parâmetros instrumentais das técnicas voltamétricas evidenciou que a SWV apresentou melhor desempenho em relação à DPV, destacando-se pela maior razão sinal/ruído, melhor definição de pico e maior sensibilidade. A aplicação da técnica otimizada permitiu a construção de uma curva analítica com boa linearidade, além da obtenção de limites de detecção e quantificação adequados para a determinação do analito em níveis de interesse.

Os estudos de repetibilidade e reprodutibilidade indicaram que o método apresenta boa precisão, com valores RSD inferiores a 5%, evidenciando a confiabilidade do procedimento experimental e a uniformidade do tratamento aplicado aos eletrodos. Adicionalmente, o estudo de seletividade demonstrou que a maioria dos possíveis interferentes avaliados não apresentou influência significativa no sinal da SIB, indicando boa seletividade do método proposto.

Os resultados obtidos evidenciam que o sensor desenvolvido apresenta características promissoras para aplicações analíticas, especialmente em análises rápidas, de baixo custo e com potencial uso em campo. Em comparação com métodos tradicionais descritos na literatura, o método proposto destaca-se pela simplicidade de preparo do eletrodo, rapidez de análise e desempenho analítico satisfatório.

Por fim, os resultados obtidos contribuem para o desenvolvimento de sensores eletroquímicos baseados em materiais de carbono, demonstrando que estratégias simples de modificação superficial podem promover melhorias significativas na resposta analítica.

Como perspectivas, sugere-se a aplicação do sensor em amostras reais mais complexas, bem como a exploração de estratégias adicionais de modificação do eletrodo visando ainda maior sensibilidade e seletividade.

6. Bibliografia

6.1 Declaração de uso de inteligência artificial

Declaro uso de ferramenta de inteligência artificial (ChatGPT) para suporte na revisão gramatical, estrutural e aprimoramento da coesão textual de forma pontual.

6.2 Referências bibliográfica

ABDELKADER, A. M. et al. How to get between the sheets: a review of recent works on the electrochemical exfoliation of graphene materials from bulk graphite. *Nanoscale*, v. 7, n. 16, p. 6944–6956, 2015. <https://doi.org/10.1039/C4NR06942K>

ADETAYO, A.; RUNSEWE, D. Synthesis and Fabrication of Graphene and Graphene Oxide: A Review. *Open Journal of Composite Materials*, v. 09, n. 02, p. 207–229, 2019. <https://doi.org/10.4236/ojcm.2019.92012>

ANANYA KONGSUWAN et al. Sibutramine detection in weight-loss products using a sodium/phosphorus dual-doped carbon nanotubes modified electrode. *Microchemical Journal*, v. 190, p. 108668–108668, 21 mar. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2023.108668>

Anvisa determina apreensão de sibutramina falsificada. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2016/anvisa-determina-apreensao-de-sibutramina-falsificada>>.

ARIBURNU, E. et al. Comparative determination of sibutramine as an adulterant in natural slimming products by HPLC and HPTLC densitometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 64-65, p. 77–81, maio 2012.

BANKS, C. E.; COMPTON, R. G. Edge Plane Pyrolytic Graphite Electrodes in Electroanalysis: An Overview. *Analytical Sciences*, v. 21, n. 11, p. 1263–1268, 2005. <https://doi.org/10.2116/analsci.21.1263>

BANKS, C. E.; COMPTON, R. G. New electrodes for old: from carbon paste to edge plane pyrolytic graphite. *Analyst*, v. 131, p. 15–21, 2006.

BARD, A. J.; FAULKNER, L. R.; BAGOTSKY, V. S. *Electrochemical Methods Fundamentals of Electrochemistry*, Austin, 2001.

BOKOBZA, L. et al. Raman spectroscopy as a tool for the analysis of carbon-based materials (highly oriented pyrolytic graphite, multilayer graphene and multiwall carbon nanotubes) and of some of their elastomeric composites. *Vibrational Spectroscopy*, v. 74, p. 57–63, set. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.vibspec.2014.07.009>

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução – RDC nº 13, de 26 de março de 2010. Dispõe sobre o controle dos medicamentos anorexígenos. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/rdc0013_26_03_2010.html.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 50, de 25 de setembro de 2014. Estabelece critérios para comercialização de medicamentos. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0050_25_09_2014.pdf.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução – RDC nº 52, de 6 de outubro de 2011. Proíbe a comercialização de medicamentos à base de sibutramina. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/res0052_06_10_2011.html.

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

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

BRITTON, H. T. S.; ROBINSON, R. A. LXI.—The use of the antimony–antimonous oxide electrode in the determination of the concentration of hydrogen ions and in potentiometric titrations. The Prideaux–Ward universal buffer mixture. J. Chem. Soc., p. 458–473, 1931. <https://doi.org/10.1039/JR9310000458>.

BROOKS, T.; KEEVIL, C. W. A simple artificial urine for the growth of urinary pathogens. **Letters in Applied Microbiology**, v. 24, n. 3, p. 203–206, mar. 1997. <https://doi.org/10.1046/j.1472-765X.1997.00378.x>

CABAS RODRIGUEZ, J. A. et al. Electrochemical sensor based on a glassy carbon electrode modified with a 3D carbon nanoporous composite for the detection of paracetamol in pharmaceutical samples. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, v. 973, p. 118689, nov. 2024. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2024.118689>

CARDOSO, R. et al. 3D printing for electroanalysis: From multiuse electrochemical cells to sensors. *Analytica Chimica Acta*, v. 1033, p. 49–57, 29 nov. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2018.06.021>

CARVALHO, L. A. DE; ANDRADE, A. R. DE; BUENO, P. R. Espectroscopia de impedância eletroquímica aplicada ao estudo das reações heterogêneas em ânodos dimensionalmente estáveis. *Química Nova*, v. 29, n. 4, p. 796–804, jul. 2006. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422006000400029>

CASCARDO, R. Emagrecimento milagroso: polícia do RJ faz operação contra venda de remédios. Disponível em: <<https://www.cnnbrasil.com.br/nacional/emagrecimento-milagroso-policia-do-rj-faz-operacao-contravenda-de-remedios/>>.

CHAI SIWAMONGKHOL, K. et al. Smartphone-based colorimetric detection using gold nanoparticles of sibutramine in suspected food supplement products. *Microchemical Journal*, v. 158, p. 105273, nov. 2020.

CHORILLI, M. et al. Development and validation of an analytical method by RP-HPLC for quantification of sibutramine hydrochloride in pharmaceutical capsules. *Analytical Methods*, v. 3, n. 4, p. 985, 2011.

DE ARAUJO, W. R. et al. Portable analytical platforms for forensic chemistry: A review. *Analytica Chimica Acta*, v. 1034, p. 1–21, 30 nov. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2018.06.014>

DJENAINÉ DE SOUZA et al. Voltametria de onda quadrada. Segunda parte: aplicações. *Química Nova*, v. 27, n. 5, p. 790–797, 1 out. 2004.

EMIR BOULEGHLIMAT et al. The effect of acid treatment on the surface chemistry and topography of graphite. *Carbon*, v. 61, p. 124–133, 1 set. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbon.2013.04.076>

FAN, L.; LI, X.; KAN, X. Disposable graphite paper based sensor for sensitive simultaneous determination of hydroquinone and catechol. *Electrochimica Acta*, v. 213, p. 504–511, set. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2016.06.096>

FERNÁNDEZ-SOLER, A. et al. Study of pyrolytic graphite sheet potential as thermal passive element in CubeSats. *Advances in Space Research*, v. 71, n. 11, p. 4431–4442, 1 jun. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.asr.2023.03.019>

FLORENTIN, M.; LIBEROPOULOS, E. N.; ELISAF, M. S. Sibutramine-associated adverse effects: a practical guide for its safe use. *Obesity Reviews*, v. 9, n. 4, p. 378–387, 2008. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2007.00408.x. JAMES et al., 2010

GAO, Y. et al. Overoxidized polypyrrole/graphene nanocomposite with good electrochemical performance as novel electrode material for the detection of adenine and guanine. v. 62, p. 261–267, 15 dez. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2014.06.044>

IMRAN, M. D.; PARAG PATHADE. Development and validation of stability indicating UV Spectrophotometric method for the estimation of... *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, v. 3, n. 4, p. 53–56, 2011.

J.M. MUNUERA et al. A simple strategy to improve the yield of graphene nanosheets in the anodic exfoliation of graphite foil. *Carbon*, v. 115, p. 625–628, 17 jan. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2017.01.038>

JAMES, W. P. T. et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *New England Journal of Medicine*, v. 363, n. 10, p. 905–917, 2010. DOI: 10.1056/NEJMoa1003114.

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

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

KANGMENNA, A.; RICHARD BAFFOUR FORKUO; ERIC SELORM AGORKU. Carbon-based electrode materials for sensor application: a review. *Sensing Technology*, v. 2, n. 1, 16 maio 2024. <https://doi.org/10.1080/28361466.2024.2350174>

KHAZAN, M. et al. Identification and Determination of Synthetic Pharmaceuticals as Adulterants in Eight Common Herbal Weight Loss Supplements. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, v. 16, n. 3, 5 mar. 2014.

KOMORSKY S., LOVRIC M., Chapter III.1 Working Electrodes In: SCHOLZ, F. et al. (EDS.). *Electroanalytical Methods*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2010. p. 273-288.

KONDO, T. Recent electroanalytical applications of boron-doped diamond electrodes. *Current Opinion in Electrochemistry*, v. 32, p. 100891, abr. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.coelec.2021.100891>

KRULIC, D.; FATOUROS, N. Square wave voltammetry of concentrated analytes in fully supported solutions – Cd(II)/Cd(Hg) couple in NaNO₃ medium. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, v. 655, n. 2, p. 116–119, 7 mar. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2011.02.030>

KUBANNEK, F.; KREWER, U. Studying the Interaction of Mass Transport and Electrochemical Reaction Kinetics by Species Frequency Response Analysis. *Journal of The Electrochemical Society*, v. 167, n. 14, p. 144510, 1 nov. 2020. <https://doi.org/10.1149/1945-7111/abc76e>

- LAZANAS, A. CH.; PRODRONIDIS, M. I. Electrochemical Impedance Spectroscopy—A Tutorial. *ACS Measurement Science Au*, v. 3, n. 3, p. 162–193, 8 mar. 2023. <https://doi.org/10.1021/acsmeasuresciau.2c00070>
- LAVAGNINI, I.; ANTIOCHIA, R.; MAGNO, F. Extended Method for the Practical Evaluation of the Standard Rate Constant from Cyclic Voltammetric Data. *Electroanalysis* 2004, 16 (6), 505–506. <https://doi.org/10.1002/elan.200302851>
- LIU, W. et al. A non-enzymatic hydrogen peroxide sensor based on vertical NiO nanosheets supported on the graphite sheet. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, v. 749, p. 62–67, jul. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2015.04.037>
- LOVRIC M., Chapter II.3 Square-Wave Voltammetry In: SCHOLZ, F. et al. (EDS.). *Electroanalytical Methods*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2010. p. 121-143.
- MARCON, G. M. et al. Medicines for the management of overweight and obesity: A systematic review with network meta-analysis. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 61, 1 jan. 2025. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902025e24177>
- MARKEN F., NEUDECK A., BOND A. M., Chapter II.1 Cyclic Voltammetry. In: SCHOLZ, F. et al. (EDS.). *Electroanalytical Methods*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2010. p. 57-102.
- MARRA, M. C. et al. Fast electrochemical treatment of graphite sheet flexible electrodes towards improved morphine detection in biological samples. *Electrochimica Acta*, v. 521, p. 145894, maio 2025. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2025.145894>
- MARRA, M. C. et al. Handheld-pen plasma treatment of graphite sheet electrodes for highly sensitive detection of emerging pollutants in waters. *Journal of environmental chemical engineering*, p. 117002–117002, 1 maio 2025. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2025.117002>
- MCCARLEY, R. L. Redox-Responsive Delivery Systems. **Annual Review of Analytical Chemistry**, v. 5, n. 1, p. 391–411, 19 jul. 2012. <https://doi.org/10.1146/annurev-anchem-062011-143157>
- MCCREERY, R. L.; MCDERMOTT, M. T. Comment on Electrochemical Kinetics at Ordered Graphite Electrodes. **Analytical Chemistry**, v. 84, n. 5, p. 2602–2605, 10 fev. 2012. <https://doi.org/10.1021/ac2031578>

MEHRAN JAVANBAKHT et al. Use of organofunctionalized nanoporous silica gel to improve the lifetime of carbon paste electrode for determination of Copper (II) ions. v. 601, n. 2, p. 172–182, 1 out. 2007. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2007.08.038>

MILLER, J.; MILLER, J. C. **Statistics and Chemometrics for Analytical Chemistry**. [s.l.] Pearson Education, 2018.

MOCÁK, J. et al. 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 (Technical Report). v. 69, n. 2, p. 297–328, 28 fev. 1997. <https://doi.org/10.1351/pac199769020297>

MOLINA, Á.; JOAQUÍN GONZÁLEZ. Pulse Voltammetry in Physical Electrochemistry and Electroanalysis. [s.l.] Springer, 2015.

NAKAMURA, S. et al. Low temperature transport properties of pyrolytic graphite sheet. *Cryogenics*, v. 86, p. 118–122, set. 2017.

OLIVEIRA, L. S. et al. The effect of surface functional groups on the performance of graphite powders used as electrodes. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 818, p. 106–113, jun. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2018.04.022>

OLIVEIRA, R. B. et al. Electroanalytical determination of drugs in pharmaceutical and biological samples: A review. *Analytica Chimica Acta*, v. 1010, p. 1–17, 2018.

PACHECO, W. F. et al. Voltametrias: Uma Breve Revisão Sobre os Conceitos. *Revista Virtual de Química*, v. 5, n. 4, 2013. <https://doi.org/10.5935/1984-6835.20130040>

PATIL, C. A. et al. Combined Raman spectroscopy and optical coherence tomography device for tissue characterization. *Optics Letters*, v. 33, n. 10, p. 1135, 14 maio 2008. <https://doi.org/10.1364/OL.33.001135>

PCPR prende 3 pessoas por falsificar medicamentos e canetas emagrecedoras. Paraná – Governo do Estado, 2025. Disponível em: <<https://www.parana.pr.gov.br/aen/Noticia/PCPR-prende-3-pessoas-por-falsificar-medicamentos-e-canetas-emagrecedoras>>.

PEDROTTI, J. J.; LÚCIO ANGNES; GUTZ, R. Miniaturized reference electrodes with microporous polymer junctions. v. 8, n. 7, p. 673–675, 1 jul. 1996. <https://doi.org/10.1002/elan.1140080713>

PEREIRA, J. F. S. et al. Improved electrochemical performance of pyrolytic graphite paper: Electrochemical versus reactive cold-plasma activation. *Electrochemistry Communications*, v. 105, p. 106497–106497, 19 jul. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.elecom.2019.106497>

PRAOBOON, N. et al. Fabrication of a simple 3D-printed microfluidic device with embedded electrochemiluminescence detection for rapid determination of sibutramine in dietary supplements. *Microchimica Acta*, v. 190, n. 4, 21 mar. 2023. <https://doi.org/10.1007/s00604-023-05725-y>

RASSAEI, L. et al. Nanoparticles in electrochemical sensors for environmental monitoring. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, v. 30, n. 11, p. 1704–1715, dez. 2011.

RODRIGUEZ-GUERRA, M. et al. Sibutramine as a Cause of Sudden Cardiac Death. **Case Reports in Cardiology**, v. 2021, p. 8896932, 6 fev. 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/8896932>

SEGALL, A. I. et al. Reversed-Phase HPLC Determination of Sibutramine Hydrochloride in the Presence of its Oxidatively-Induced Degradation Products. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, v. 26, n. 6, p. 977–986, abr. 2003. <http://dx.doi.org/10.1081/JLC-120018897>

SERGE FOUKMENIOK MBOKOU et al. Electroanalytical Performance of a Carbon Paste Electrode Modified by Coffee Husks for the Quantification of Acetaminophen in Quality Control of Commercialized Pharmaceutical Tablets. *International Journal of Electrochemistry*, v. 2016, p. 1–10, 1 jan. 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/1953278>

SHAW, L.; DENNANY, L. Applications of electrochemical sensors: Forensic drug analysis. *Current opinion in electrochemistry*, v. 3, n. 1, p. 23–28, 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.coelec.2017.05.001>

SILVA, L. A. J. et al. Evaluation of graphite sheets for production of high-quality disposable sensors. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 833, p. 560–567, jan. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2018.12.029>

SINGH, R. et al. A Review on Recent Trends and Future Developments in Electrochemical Sensing. **ACS omega**, v. 9, n. 7, 6 fev. 2024. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c08060>

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

SOUZA, D. DE; MACHADO, S. A. S.; AVACA, L. A. Voltametria de onda quadrada. Primeira parte: aspectos teóricos. Química Nova, v. 26, p. 81–89, 1 jan. 2003. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422003000100015>

STOJEK Z., Chapter II.2 Pulse Voltammetry. In: SCHOLZ, F. et al. (EDS.). Electroanalytical Methods. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2010. p. 107-119.

STOJEK Z; SHOLTZ F.; INZELT G., Chapter I. The Electrical Double Layer and Its Structure. In: SCHOLZ, F. et al. (EDS.). Electroanalytical Methods. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2010. p. 3-53.

SUTHAR, A. P.; DUBEY, S. A.; PATEL, S. R. A Validated Specific Reverse Phase Liquid Chromatographic Method for the estimation of Sibutramine Hydrochloride Monohydrate in bulk drug and capsule dosage forms. International Journal of ChemTech Research, v. 1, n. 4, 1 jan. 2009.

ŠVANCARA, I. et al. Carbon Paste Electrodes in Modern Electroanalysis. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v. 31, n. 4, p. 311–345, 1 out. 2001. <https://doi.org/10.1080/20014091076785>

TANIMOTO, S.; ICHIMURA, A. Discrimination of Inner- and Outer-Sphere Electrode Reactions by Cyclic Voltammetry Experiments. **Journal of Chemical Education**, v. 90, n. 6, p. 778–781, 26 abr. 2013. <https://doi.org/10.1021/ed200604m>

TEJASHWINI, D. M. et al. An Introduction to Forensic Electrochemistry. ACS Symposium Series, p. 1–23, 30 set. 2024. <http://dx.doi.org/10.1021/bk-2024-1481.ch001>

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

TYSZCZUK-ROTKO, K.; KELLER, A.; LIWAK, A. An Activated Glassy Carbon Electrode for Rapid, Simple, and Sensitive Voltammetric Analysis of Diclofenac in Tablets. Molecules, v. 30, n. 12, p. 2530, 10 jun. 2025. <https://doi.org/10.3390/molecules30122530>

VANYA RANGELOV KOZHUHAROV et al. Development and Validation of Gas Chromatography–Mass Spectrometry Method for Quantification of Sibutramine in Dietary Supplements. Processes, v. 11, n. 8, p. 2337–2337, 3 ago. 2023.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS. Capítulo 1: Introdução histórica e teórica dos métodos eletroanalíticos. São Carlos: Editora da Universidade Federal de São Carlos, [s.d]. Disponível em: <https://edufscar.com.br/index.php?route=account/download/download_pdf&download_id=28&acao=download>. Acesso em: 5 Março 2026.

USLU B.; OZKAN, S. A. Electroanalytical Application of Carbon Based Electrodes to the Pharmaceuticals. *Analytical Letters*, v. 40, n. 5, p. 817–853, 4 abr. 2007. <http://dx.doi.org/10.1080/00032710701242121>

WADA. Prohibited List. Montreal: World Anti-Doping Agency, 2024. Disponível em: <https://www.wada-ama.org/en/prohibited-list>.

WANG, H. et al. Preparation of Graphene Sheets by Electrochemical Exfoliation of Graphite in Confined Space and Their Application in Transparent Conductive Films. *ACS Applied Materials & Interfaces*, v. 9, n. 39, p. 34456–34466, 22 set. 2017. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b09891>

X. HONG, D.D.L. CHUNG, Exfoliated graphite with relative dielectric constant reaching 360, obtained by exfoliation of acid-intercalated graphite flakes without subsequent removal of the residual acidity, *Carbon N. Y.* 91 (2015) 1–10, <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2015.04.042>

ZAMPIERI, A. F.; PAIXÃO, T. R. L. C.; BERTOTTI, M. Voltammetric techniques for the determination of sibutramine in seized slimming products. *Electrochimica Acta*, v. 251, p. 378–384, 2017.