

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
GRADUAÇÃO EM QUÍMICA INDUSTRIAL

PEDRO HENRIQUE DE SOUZA BORGES

**SÍNTESE ELETROQUÍMICA DE NANOCOMPÓSITOS DO TIPO
HEXACIANOFERRATO DE PRATA/ÓXIDO DE GRAFENO REDUZIDO VISANDO
À APLICAÇÃO EM SENSORES**

UBERLÂNDIA
2017

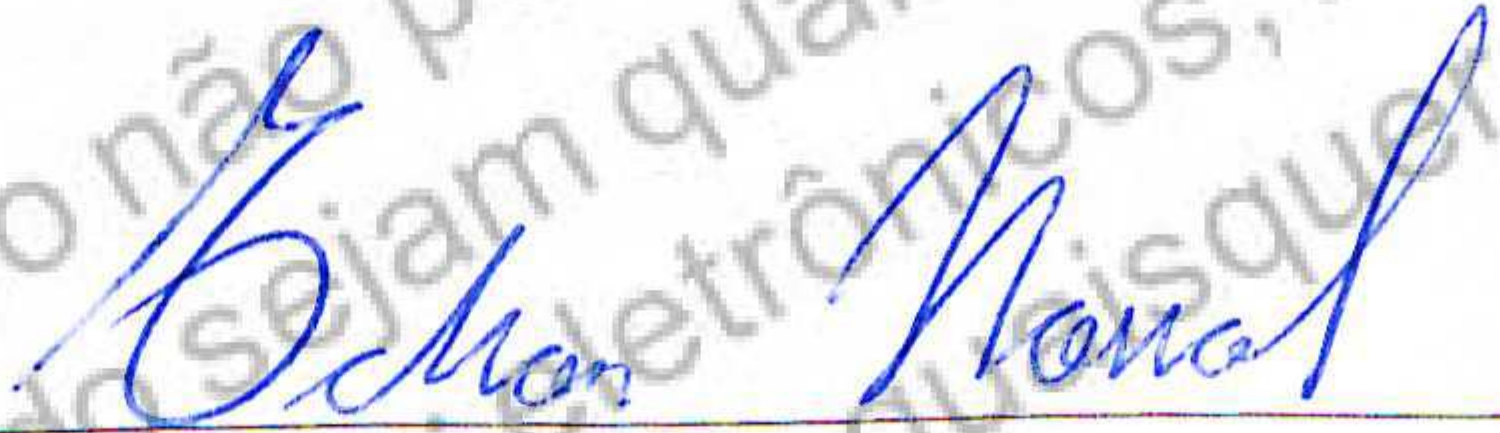
PEDRO HENRIQUE DE SOUZA BORGES

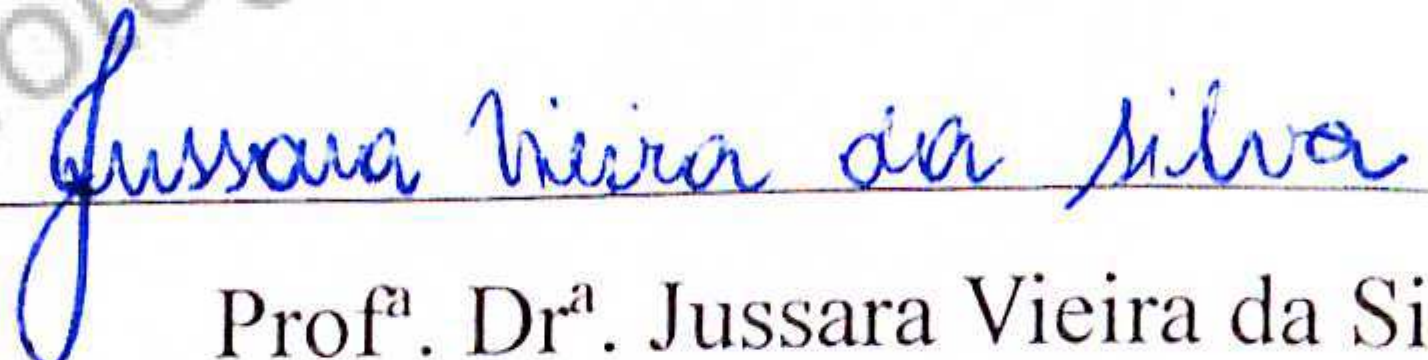
**SÍNTESE ELETROQUÍMICA DE NANOCOMPÓSITOS DO TIPO
HEXACIANOFERRATO DE PRATA/ÓXIDO DE GRAFENO REDUZIDO VISANDO
À APLICAÇÃO EM SENSOES**

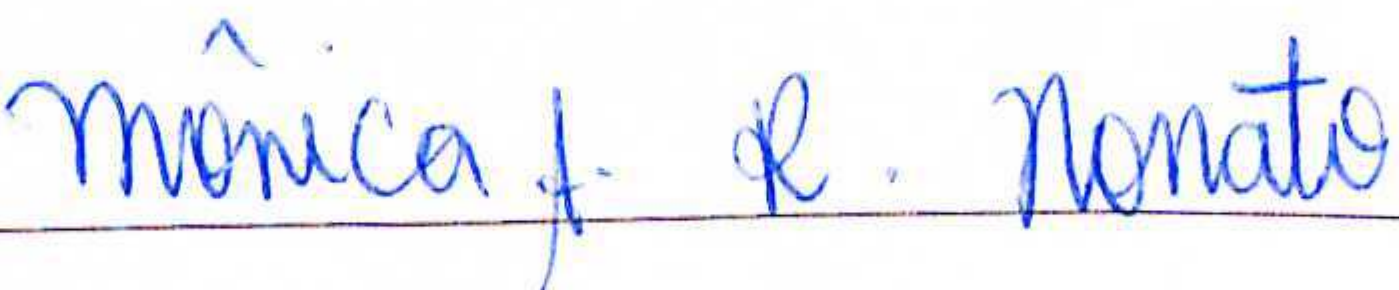
Trabalho de conclusão de curso
apresentado à Graduação do Instituto de Química
da Universidade Federal de Uberlândia como
requisito parcial para obtenção do título de
bacharel em Química Industrial.

Uberlândia, 11 de Julho de 2017.

Banca examinadora:


Prof. Dr. Edson Nossol
(Orientador – UFU)


Profª. Drª. Jussara Vieira da Silva


Mª. Mônica Aparecida Rodrigues Nonato

UBERLÂNDIA

2017

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus que me concedeu o dom da vida e conhecimento para percorrê-la com vigor;

Aos meus pais, Eduardo e Maria Terezinha, que me apoiaram durante toda vida e me ensinaram os preceitos que levo e levarei adiante, até que não possa mais;

Ao meu irmão Eduardo Filho, meus avós paternos Saulo (*in memoriam*) e Simone, Divino (*in memoriam*) e Estelita e meus sobrinhos Vito e Arthur;

À minha namorada e fiel companheira Bruna que me conforta e me guia ao caminho do êxito;

Ao meu orientador Edson por me aceitar e orientar, além da clareza e paciência nos momentos de ensino;

À companheira de laboratório Laiz que me ajudou em todos os momentos, nunca negando tal pedido seja dentro, seja fora do recinto de trabalho;

Aos demais companheiros de laboratório Denise, Mônica, Juliane, Fernanda, Bruna Gabrielle, Murillo, Diego, Samuel, Thiago e Pedro Henrique por terem me acolhido de braços abertos e me ajudarem sempre que necessário;

À todos os meus amigos por estarem sempre presentes;

À minha equipe Uberlândia Rugby por me ensinar os valores desse esporte fenomenal e me apoiar dentro e fora dos gramados;

À 3ª turma de Química Industrial da UFU, a melhor de todas.

“Seguir em frente é simples, difícil é o que deixamos para trás.”

Dave Mustaine

RESUMO

Neste trabalho foram sintetizados filmes finos de óxido de grafeno reduzido (OGr) modificados com hexacianoferrato de prata (HCFAg) sobre um eletrodo de carbono vítreo (CV) e posterior avaliação de seu desempenho frente a oxidação de paracetamol (PA). A síntese foi realizada a partir da eletrorredução de uma dispersão aquosa de óxido de grafeno contendo AgNO_3 em Na_2HPO_4 . Posteriormente, o eletrodo passou por ciclagem eletroquímica em hexacianoferrato de potássio ($1,0 \text{ mmol L}^{-1}$) em eletrólito de suporte K_2SO_4 $0,1 \text{ mol L}^{-1}$. Os diferentes filmes foram caracterizados através de técnicas eletroquímicas como testes de velocidade de varredura e efeito do valor de pH. E também outras técnicas como microscopia eletrônica de varredura, espectroscopia de energia dispersiva e espectroscopia Raman. A aplicação frente à detecção do fármaco paracetamol foi realizada com sucesso, obtendo-se um valor de sensibilidade de $0,0164 \mu\text{A } \mu\text{mol L}^{-1}$, limite de detecção de $2,38 \mu\text{mol L}^{-1}$ e limite de quantificação de $7,16 \mu\text{mol L}^{-1}$.

Palavras-chave: Óxido de grafite; Eletroanálise; Nanopartículas; Acetaminofeno.

ABSTRACT

In this work, reduced graphene oxide (rGO) modified with silver hexacyanoferrate (AgHCF) thin films were synthesized on a glassy carbon electrode (GCE) and posterior performance evaluation compared to paracetamol (PA) evaluation. The synthesis was executed by electroreduction of a graphene oxide aqueous dispersion containing AgNO_3 in Na_2HPO_4 . After, the electrode was electrochemically cycled in potassium hexacyanoferrate (1.0 mmol L^{-1}) with K_2SO_4 0.1 mol L^{-1} as a support electrolyte. The different films were characterized through electrochemical techniques as scanning speed and pH effect tests. And also other techniques as scanning electron microscopy, energy dispersive spectroscopy and Raman spectroscopy. The application in the detection of the paracetamol drug was successfully executed, obtaining sensibility of $0.0164 \mu\text{A } \mu\text{mol L}^{-1}$, detection limit of $2.38 \mu\text{mol L}^{-1}$ and quantification limit of $7.16 \mu\text{mol L}^{-1}$.

Keywords: Graphite oxide; Electroanalysis; Nanoparticles; Acetaminophen;

Sumário

1. Introdução	9
1.1. Grafeno.....	9
1.2. Nanopartículas metálicas	11
1.3. Hexacianoferratos metálicos	11
1.4. Técnicas eletroquímicas	12
1.4.1. Voltametria cíclica	13
1.4.2. Amperometria	14
1.5. Análise por Injeção em Batelada.....	14
1.6. Paracetamol	15
2. Objetivos.....	16
2.1. Objetivos específicos	16
3. Parte experimental	17
3.1. Reagentes	17
3.2. Instrumentação	17
3.3. Síntese dos filmes de OGr.....	18
3.4. Síntese dos filmes nanocompósitos de OGr/Ag.....	18
3.5. Síntese dos filmes nanocompósitos de OGr/HCFAg	19
3.6. Determinação cronoamperométrica de PA nos eletrodos modificados	19
4. Resultados e discussão.....	20
4.1. Eletrossíntese	20
4.1.1. Filme de OGr	20
4.1.2. Filme de OGr/Ag	21
4.1.3. Filme de OGr/HCFAg.....	22
4.2. Caracterizações	24
4.2.1. Microscopia eletrônica de varredura	24
4.2.2. Espectroscopia de energia dispersiva	26

4.2.3. Espectroscopia Raman	27
4.3. Estudos eletroquímicos	28
4.3.1. Velocidade de varredura.....	28
4.3.2. Efeito do valor de pH.....	29
4.4. Aplicação dos filmes de OGr/HCFAg na detecção de paracetamol.....	30
4.4.1. Estudo do eletrólito de suporte	30
4.4.2. Determinação amperométrica de paracetamol.....	32
5. Conclusões	34
6. Referências	36

1. INTRODUÇÃO

Eletrodos modificados, química ou eletroquimicamente, têm sido muito estudados visto que essa modificação pode melhorar alguns parâmetros como sensibilidade e seletividade quando comparado com eletrodos convencionais.¹

A modificação utilizando materiais carbonáceos vem sendo estudada visando a sua utilização em sensores eletroquímicos que transformam reações em sinais úteis para melhor resposta e menor tempo de análise.²

A toxicidade de alguns fármacos é conhecida e o paracetamol não é exceção. Este medicamento é barato e de fácil acesso: sua ingestão acima de 4g ao dia já é prejudicial ao fígado.³ Motivo pelo qual é necessário o desenvolvimento de métodos eficazes de detecção e quantificação como os que são descritos na literatura.⁴⁻⁶ Dessa maneira, este trabalho apresenta um método simples, rápido e ambientalmente favorável de síntese de sensores modificados com óxido de grafeno reduzido e hexacianoferrato de prata, seguido de sua caracterização e posteriormente, sua aplicação frente a detecção do fármaco paracetamol.

1.1. Grafeno

O grafeno é um alótropo do carbono que consiste em átomos de carbono sp^2 compactados em formatos hexagonais ao longo de uma camada plana. Sua obtenção ocorreu no ano de 2004 por Geim e Novoselov,⁷ onde o isolamento da folha de grafeno ocorreu por sucessivas etapas de *peeling*, descascando o grafite utilizando fita adesiva. Estudos pioneiros buscavam estudar suas propriedades eletrônicas e encontraram nesse material uma capacidade impressionante de transportar correntes bidimensionais em distâncias micrométricas, recorrente de sua espessura de nível atômico.⁷ Esta característica também interfere em suas propriedades óticas, cuja transparência pode ser acima de 95% para filmes com 2 nanômetros de espessura.⁸ É importante citar também suas propriedades mecânicas, como o módulo de Young (grandeza proporcional à rigidez de um material submetido à uma tensão de tração ou compressão externas), que pode atingir uma magnitudes de 1 TPa.⁹

Depois da primeira forma de obtenção do grafeno por esfoliação mecânica do grafite, outros métodos foram desenvolvidos com a finalidade de sintetizar esse material em um maior grau de pureza.

Atualmente, a síntese de grafeno se divide em dois tipos: via seca e via úmida. A via seca utiliza de técnicas como *peeling*,⁷ deposição química por vapor,¹⁰ e crescimento

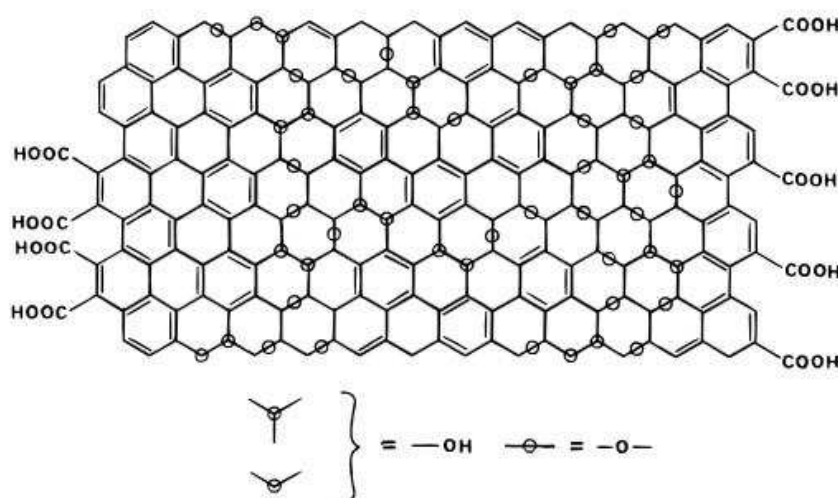
epitaxial.¹¹ No *peeling*, o rendimento é baixo e há a dificuldade de transferência do material obtido. A deposição química por vapor requer elevadas temperaturas, e o crescimento epitaxial em torno de SiC requer isolamento complexo do material obtido. A via úmida propõe métodos como a esfoliação e oxidação químicas^{12, 13} que envolvem o uso de reagentes nocivos, e a redução eletroquímica do óxido de grafeno,¹⁴ método utilizado neste trabalho, e que apresenta simples manuseio, baixa toxicidade ao ambiente e de rápido processamento.

Devido às suas excepcionais propriedades, o grafeno pode ser aplicado em diferentes áreas, como sensores,¹⁵ capacitores,¹⁶ eletrocatalisadores¹⁷ e dispositivos eletrônicos.¹⁸

O óxido de grafeno, derivado do grafeno, constitui-se do plano basal de carbonos, porém com grupos funcionais oxigenados na sua estrutura: carbonilas, hidroxilas, epóxis e carboxilas. Ele é obtido pela esfoliação química do óxido de grafite. As propriedades primitivas do grafeno podem ser alcançadas com a redução eletroquímica dos grupos oxigenados, gerando o óxido de grafeno reduzido. O fato é que alguns grupos funcionais são dificilmente reduzidos e remanescem na estrutura, como os epóxis e hidroxilas (redução em valores mais negativos que -1,5 V), e os que reduzem, como as carbonilas (-1,3 V), podem deixar defeitos no plano.^{19, 20}

A importância de obter-se o óxido de grafeno reduzido se dá pelas interações e transporte de elétrons, que são essenciais quando se trata de adsorção molecular. Isso ocorre graças aos átomos que se arranjam em filmes finos de estrutura 2D na modificação de eletrodos para detecção de espécies eletroativas, tais como o fármaco deste trabalho.²¹

Figura 1: Fórmula estrutural do óxido de grafeno.



Fonte: Adaptado de Lerfet al.²²

1.2. Nanopartículas metálicas

A nanociência e o uso de nanopartículas vêm crescendo rapidamente nos últimos anos na busca de materiais que compõem características e propriedades aprimoradas quando comparadas ao material estruturado em escala *bulk*. As nanopartículas metálicas se destacam visto que suas aplicações são amplas e versatilizam as propriedades dos materiais carbonáceos.

Dentre os métodos de síntese de nanocompósitos de óxido de grafeno reduzido e metais podem-se citar as reduções químicas, termais e eletroquímicas. Os dois primeiros envolvem vários passos, com uso de reagentes tóxicos e altas temperaturas. Já o último consiste em apenas um passo, é barato, simples, rápido e ambientalmente viável. A eletrodeposição para modificação do eletrodo consiste na imersão deste em uma solução constituinte do cátion metálico de interesse seguido da aplicação de um potencial elétrico ou de uma corrente elétrica.²³ A aplicação desses parâmetros controlam a morfologia e tamanho das nanopartículas na síntese. O uso das nanopartículas intervém na resposta eletroquímica visto que elas podem aumentar o transporte de massa.²⁴

A prata tem sido utilizada cada vez mais em eletroanálise. Além de ser mais barato que o ouro, suas condutividades (térmica e elétrica) e atividade catalítica apresentam ótimo desempenho.

Na preparação de eletrodos modificados, a obtenção eletroquímica de nanopartículas de prata não apresenta boa distribuição e homogeneidade na superfície se comparado à química. Porém o método envolvendo a aplicação de potencial tem a capacidade de suportar agentes modificadores, que mediam reações de oxirredução e pré-concentram as espécies de interesse.^{25, 26}

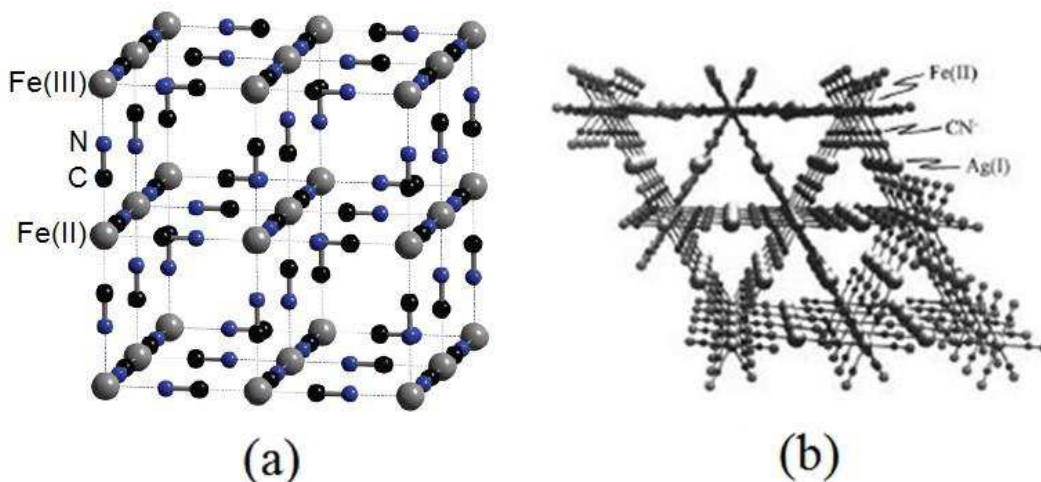
1.3. Hexacianoferratos metálicos

Os hexacianoferratos de metais (HCFM) são compostos polinucleares de valência mista que apresentam ótimas propriedades eletroquímicas e óticas.²⁷

Com estrutura cúbica de face centrada, o azul da Prússia (AP) é o hexacianoferrato mais estudado, e pode ser considerado uma estrutura modelo para os outros HCFM. O AP apresenta íons Fe^{3+} coordenados octaetricamente por átomos de nitrogênio e íons Fe^{2+} ligados a átomos de carbono. O método eletroquímico mais utilizado para a obtenção dos HCFM como agente modificador é o potenciostático, que executa varreduras cíclicas de potencial.

Nos diferentes HCFM ou análogos do AP ocorre a troca do metal que se liga ao nitrogênio, como o hexacianoferrato de prata ($\text{Fe}^{2+}\text{-CN-Ag}^+$), utilizado neste trabalho. A Figura 2 representa as estruturas dos HCFM citados.²⁶

Figura 2: Estruturas do (a) azul da Prússia e (b) hexacianoferrato de prata.



Fonte: Adaptado de ChemTube e Oliveira et al.²⁶

Geralmente os hexacianoferratos de metais são insolúveis e seus metais podem ser usados como centros de oxirredução ativos, nos quais são capazes de sofrer oxidação ou redução sem a dissolução do sólido. Se a solução contém íons metálicos (K^+ , Ag^+ , Cd^{2+} , Ni^{2+} , entre outros), estes podem difundir através da estrutura zeolítica para manter a eletroneutralidade do sistema.²⁸

1.4. Técnicas eletroquímicas

Métodos analíticos associados a propriedades elétricas de um analito em contato com uma célula eletroquímica, sendo aquele componente de uma solução, basicamente definem a química eletroanalítica.

Suas características proporcionam relações diretas da concentração do analito com suas propriedades elétricas como corrente, potencial, carga, resistência, etc.

Geralmente, três eletrodos compõem a célula eletroanalítica: o eletrodo de trabalho (ET), o eletrodo de referência (ER) e o contra-eletrodo (CE) ou auxiliar. No ET ocorre a variação do potencial, O ER mantém o potencial constante e o CE conduz eletricidade da fonte de sinal através da solução. Esse sistema de eletrodos é imerso em uma solução

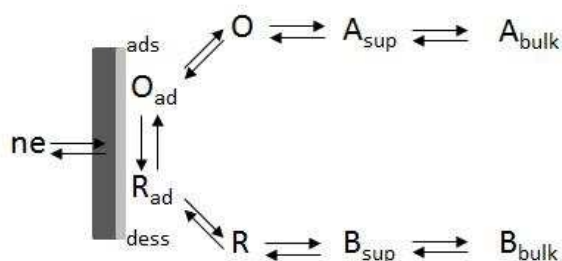
composta pelo analito e um eletrólito suporte não-reativo, o qual se encontra em quantidade excessiva para manter os coeficientes de atividade praticamente constantes, aproximar de zero o número de transporte das espécies eletroativas e também, além de outras funções, diminuir a espessura da dupla camada elétrica. Esse processo tem como base os fenômenos ocorridos na interface entre a solução e a superfície do eletrodo.²⁹ O resultado eletroanalítico é observado de diversos fatores e processos ocorridos entre o eletrodo e o eletrólito quando aplicado um potencial, gerando uma corrente elétrica.³⁰

1.4.1. Voltametria cíclica

A voltametria cíclica é comumente usada na determinação de potenciais redox de espécies eletroativas e avaliações sobre efeitos do meio onde se encontra o analito. Ela funciona aplicando-se um potencial de varredura até um valor pré-determinado e em seguida, aplica-se o potencial no sentido inverso até o valor inicial ou outro valor pré-estabelecido.

Quando um potencial é aplicado, uma corrente elétrica é gerada, sendo registrados por um gráfico denominado voltamograma. A magnitude da corrente pode estar relacionada com a quantidade de analito na superfície do eletrodo. Mas para isso é necessário que o analito esteja sujeito à reação de oxirredução na janela de potencial estudada. Deste modo, a reação ocorrerá em uma série de etapas constituídas pela transferência de massa, transferência de carga e reações de precedem ou sucedem a transferência eletrônica. A Figura 3 mostra uma representação esquemática dessas diferentes etapas.

Figura 3. Conjunto de etapas que resulta em medida voltamétrica.



Fonte: Adaptado de Pacheco et al.³¹

Variando-se os parâmetros da medida voltamétrica, como velocidade de varredura e janela de potencial, o perfil voltamétrico gerado pode nos mostrar informações importantes referentes ao mecanismo de reação, reversibilidade do sistema e fatores cinéticos.^{30, 31}

1.4.2. Amperometria

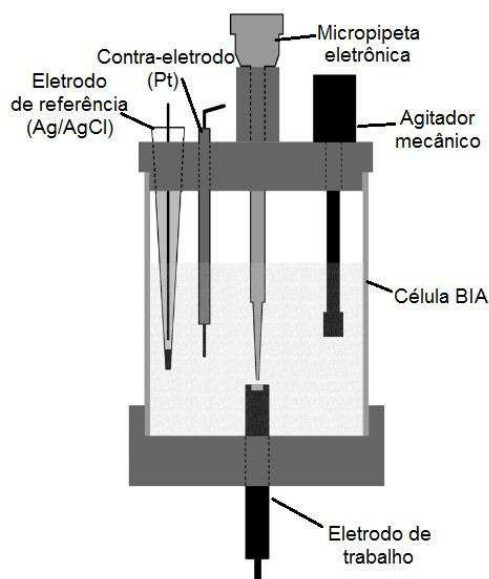
Essa técnica consiste na medida de corrente a partir de um potencial fixo, em um ou mais degraus, onde a corrente decai rapidamente com o tempo quando a concentração das espécies eletroativas na superfície é diminuída.³²

Quando acoplada a métodos de alta velocidade como as análises por injeção em batelada (BIA – *do inglês Batch Injection Analysis*) e por injeção em fluxo (FIA – *do inglês Flow Injection Analysis*), ela se torna bem mais interessante. A corrente é medida em função do tempo e a diferença entre os sinais do analito e eletrólito de suporte deve ser proporcional à concentração da espécie ativa.³³

1.5. Análise por Injeção em Batelada

A técnica de BIA constitui-se em injeções de pequenos volumes de analito diretamente na superfície de um eletrodo fixado extremamente próximo à ponta de uma pipeta, configuração conhecida como “*wall-jet*”. É importante salientar que a célula compõe um volume grande do eletrólito suporte com finalidade de diluir o analito após a obtenção do sinal. O esquema da célula pode ser observado na Figura 4:

Figura 4: Representação esquemática da célula de análise por injeção em batelada.



Fonte: Adaptado de Wang et al.³⁴

A resposta das injeções apresentam picos de magnitude proporcional à concentração de analito oxidado, com alta taxa de queda. Isso devido à dispersão da espécie injetada em direção ao eletrodo. Dentre as características que envolvem o uso do sistema BIA estão: simplicidade, boas sensibilidade e repetibilidade, rapidez e uso de pouca quantidade de amostras e reagentes.^{34, 35}

1.6. Paracetamol

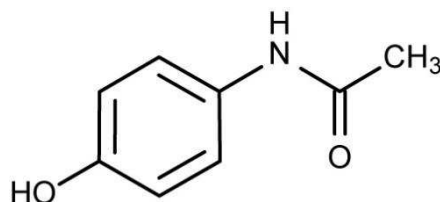
O paracetamol (N-acetil-aminophenol ou acetaminofeno) é uma amida aromática acilada que age como um fármaco analgésico e antipirético. Introduzido em 1893 por Von Mering, tem sido utilizado para tratamentos de resfriado, gripe, dor e febre em adultos e crianças.

Em quantidades normais o fármaco é metabolizado rápida e completamente. Entretanto, com a livre venda, é comum encontrar casos de overdose, já que o paracetamol apresenta toxicidade ao fígado e rins.³⁶

Sua determinação por métodos eletroquímicos têm se destacado quanto à precisão, sensibilidade e custo reduzido. Considerando também a rapidez da análise, essas técnicas são altamente usadas na determinação do paracetamol em preparações farmacêuticas.³⁶

Como várias outras substâncias, o paracetamol é oxidado em uma faixa de 0,6 a 0,8 V em eletrodos de carbono vítreo e pasta de carbono. Este trabalho aborda a análise do fármaco em soluções aquosas: tanto em fórmulas farmacêuticas quanto em amostras de águas, haja visto que o mesmo pode ser descartado pelas indústrias como parte dos efluentes gerados.³⁷ A Figura 5 mostra a estrutura do paracetamol.

Figura 5. Estrutura molecular do paracetamol



Fonte: O autor

2. OBJETIVOS

Dentre os objetivos do presente trabalho estão a síntese, caracterização e aplicação de eletrodos modificados com filmes finos a base de óxido de grafeno reduzido eletroquimicamente e hexacianoferrato de prata através de diversas técnicas, visando sua possível aplicação em sensores para determinação de paracetamol.

2.1. Objetivos específicos

- Síntese eletroquímica de filmes nanocompósitos do tipo OGr/Ag;
- Utilização dos filmes preparados na etapa anterior na preparação do hexacianoferrato de prata;
- Caracterização elementar, microscópica, espectroscópica e eletroquímica dos filmes preparados;
- Estudo da potencialidade de sua aplicação em sensores para determinação de paracetamol.

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. Reagentes

Todos os reagentes usados no trabalho possuem pureza analítica (PA) e as soluções foram preparadas com água destilada de um sistema de purificação.

Ácido sulfúrico e ácido fosfórico (85% m/v) foram obtidos da Synth, assim como o hidróxido de potássio e o analito paracetamol. Hidróxido de sódio e sulfato de sódio foram obtidos da Quimex e Biotec, respectivamente. Hidrogenofosfato de sódio e sulfato de potássio, da Sigma. O óxido de grafeno, nitrato de prata e ferricianeto de potássio foram obtidos da CN Shanghai, Merck e Proquimios, respectivamente.

3.2. Instrumentação

Todas as medidas eletroquímicas foram feitas utilizando o potenciostato AutoLab PGSTAT 302 e as informações foram obtidas no software computacional NOVA 2.0.

O eletrodo de referência de Ag/AgCl e o pseudoeletrodo de referência de Ag/AgNO₃ foram produzidos em laboratório. Já o eletrodo auxiliar utilizou-se um fio de platina.

O eletrodo de trabalho utilizado foi de carbono vítreo. Sua limpeza foi realizada todas as vezes antes de realizar as medidas. Utilizou-se alumina com 0,3 µm de granulometria para polimento e, após vários enxágues com água destilada, foi levado ao ultrassom em uma solução 50/50% água/etanol para eliminação de resquícios da alumina.

A célula eletroquímica de análise por injeção em batelada foi projetada com capacidade para 200 mL de eletrólito e com cinco orifícios, sendo estes para o: eletrodo de trabalho, eletrodo auxiliar, eletrodo referência, agitador mecânico (construído em laboratório) e para a pipeta eletrônica (Eppendorf® Multipette Stream). A ponteira da pipeta possui capacidade para 1,0 mL e controle de injeção de 10 a 1000 µL. A velocidade de despejamento utilizada neste trabalho foi de 193 µL s⁻¹.

As medidas de espectroscopia Raman foram obtidas em um espectrômetro LabRAM HR evolution da Horiba Scientific, através do software LabSpec 6. O laser utilizado foi de He-Ne (632,8 nm) com potência de incidência de 2,0 mW. Os espectros foram obtidos para amostras na forma de filme depositados em placas de FTO (OGr, OGr/Ag e OGr/HCFaAg). As medidas foram realizadas no Laboratório de Novos Materiais Isolantes e Semicondutores -

LNMIIS do Departamento de Física da Universidade Federal de Uberlândia. Foram realizadas 5 acumulações com tempo de 10 s para cada espectro na região de 200 a 3500 cm^{-1} .

Os filmes de OGr, OGr/Ag e OGr/HCFAg foram analisados em um microscópio Vega 3 TESCAN operado a 5 kV usando um detector de elétrons secundários. Este equipamento está locado no Laboratório Multiusuário (LMIQ- UFU) do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia.

A análise elementar dos filmes foi realizada através de um espectrômetro de energia dispersiva modelo INCA X-ACT Oxford.

3.3. Síntese dos filmes de OGr

A formação do filme de OGr foi realizada utilizando uma dispersão de óxido de grafeno ($1,0 \text{ mg mL}^{-1}$) em solução de Na_2HPO_4 $0,05 \text{ mol L}^{-1}$. A célula eletroquímica foi constituída por um eletrodo de referência miniaturizado de Ag/AgCl ($\text{KCl } 3 \text{ mol L}^{-1}$)³⁸ um fio de platina como contra-eletrodo e diferentes eletrodos de trabalho, como eletrodo de carbono vítreo (ECV), cd de ouro (CD-Au) e óxido de estanho dopado com flúor (FTO) dependendo da técnica de caracterização a ser empregada. O método eletroquímico utilizado foi a voltametria cíclica, com janela de potencial -0,5 a -1,5 V, velocidade de varredura de 10 mV s^{-1} e aplicação de 10 ciclos voltamétricos. Com o intuito de maximizar o processo de eletrodeposição, a dispersão precursora permaneceu sob agitação magnética constante durante todo o experimento. O eletrólito também foi purgado com N_2 por 15 minutos antes do início da eletrossíntese. Terminado esse tempo, o sistema permaneceu sobre pressão positiva até o final do experimento.

3.4. Síntese dos filmes nanocompósitos de OGr/Ag

A eletrodeposição do filme de OGr/Ag ocorreu utilizando as mesmas condições descritas no item anterior, apenas com a adição de $5,0 \text{ mmol L}^{-1}$ de AgNO_3 . Também foi utilizado um pseudo eletrodo de referência composto por um fio de prata em solução $3,0 \text{ mol L}^{-1}$ de KNO_3 . Esse eletrodo foi calibrado contra um eletrodo de Ag/AgCl ($\text{KCl } 3,0 \text{ mol L}^{-1}$) usando uma solução $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ de $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ em $\text{KCl } 0,1 \text{ mol L}^{-1}$. A utilização do pseudo eletrodo ocorreu para evitar a precipitação dos íons prata na forma de AgCl na solução precursora.

3.5. Síntese dos filmes nanocompósitos de OGr/HCFAg

Após a síntese eletroquímica do filme de OGr/Ag, o eletrodo modificado passou por lavagem com imersão do mesmo em um béquer contendo água destilada por três vezes, com posterior secagem por 15 minutos. Posteriormente, o eletrodo foi ciclado em uma solução contendo 10 mmol L^{-1} de ferricianeto de potássio e $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ de sulfato de potássio em janela de potencial de 0,0 a 1,0 V. A velocidade de varredura foi de 25 mV s^{-1} durante 6 ciclos voltamétricos.

3.6. Determinação cronoamperométrica de PA nos eletrodos modificados

A determinação cronoamperométrica de paracetamol foi realizada em tampão fosfato pH 2 preparado com solução $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ de paracetamol com pH corrigido com ácido fosfórico concentrado e KOH 3 mol L^{-1} quando necessário. As soluções padrões dos analitos foram feitas em tampão fosfato. As detecções foram feitas acopladas a uma célula BIA. O potencial utilizado foi 0,70 V para os filmes de OGr/HCFAg.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

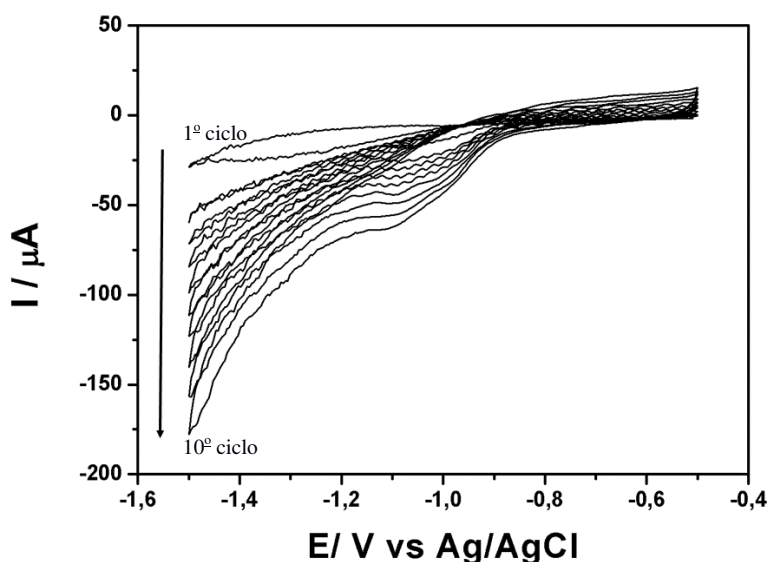
4.1. Eletrossíntese

4.1.1. Filme de OGr

Os testes iniciaram com a síntese do filme de OGr, a partir de uma dispersão aquosa de GO, em eletrólito de suporte (Na_2HPO_4), na superfície do eletrodo de carbono vítreo numa faixa de 0,0 a -1,5 V com 10 ciclos à 10 mV s^{-1} .

A Figura 6 apresenta o voltamograma de eletrodeposição do óxido de grafeno reduzido, onde observa-se um aumento significativo nos valores de corrente a cada ciclo. Isso decorre devido a deposição do material condutor (OGr) na superfície do eletrodo. Também é possível observar a presença de picos catódicos na região de -0,9 V que caracterizam a redução eletroquímica irreversível dos diferentes grupos funcionais presentes no OG.²¹

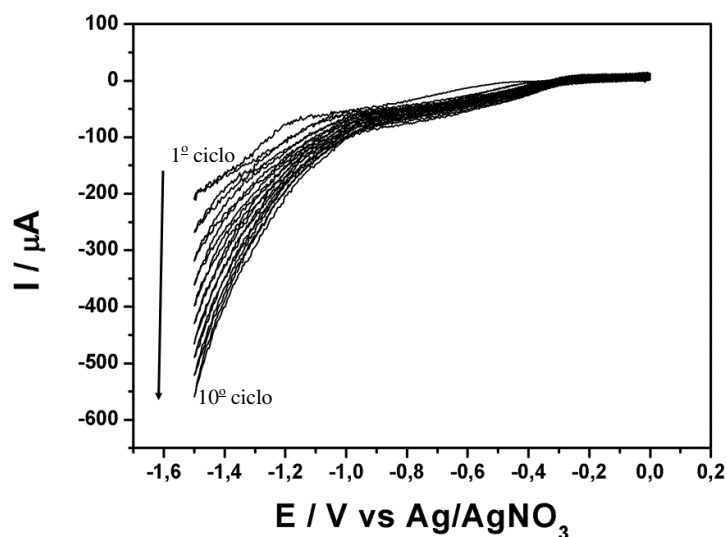
Figura 6. Voltamograma de eletrodeposição de $1,0 \text{ mg mL}^{-1}$ de OGr em $0,05 \text{ mmol L}^{-1}$ de Na_2HPO_4 na superfície de um eletrodo de carbono vítreo com a aplicação de 10 ciclos, à 10 mV s^{-1} numa janela de -0,5 a -1,5 V.



4.1.2. Filme de OGr/Ag

A eletrossíntese do OGr juntamente com as nanopartículas de prata foi realizada em uma dispersão de GO com o eletrólito suporte e uma solução de AgNO_3 , seguindo as mesmas condições utilizadas na síntese do filme de OGr, o processo gerou um voltamograma ilustrado na Figura 7.

Figura 7. Voltamograma de eletrodeposição em dispersão $1,0 \text{ mg mL}^{-1}$ de OGr e $0,1 \text{ mmol mL}^{-1}$ de AgNO_3 contidos em $0,05 \text{ mmol L}^{-1}$ de Na_2HPO_4 na superfície de um eletrodo de carbono vítreo com 10 ciclos, à 10 mV s^{-1} numa janela de 0,0 a -1,5 V.



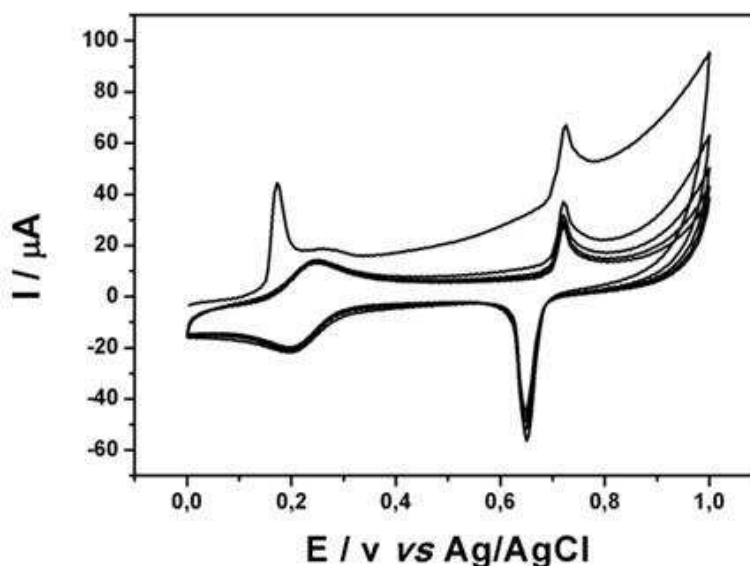
O sinal em torno de -0,4 V pode ser definido como o pico catódico que representa a redução de íons Ag^+ para formar Ag metálico na superfície do eletrodo.³⁹

Como no eletrodo modificado com OGr, esse apresenta também um ganho significativo na corrente pelo mesmo motivo anteriormente citado. Porém pode-se afirmar que a condutividade do filme de OGr/Ag é maior justamente pela presença das nanopartículas metálicas, o que pode ser comprovado pela corrente final do processo superior neste caso.

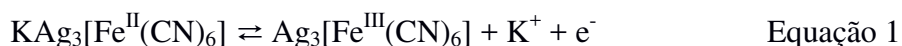
4.1.3. Filme de OGr/HCFAg

O filme precursor de OGr/Ag foi modificado com hexacianoferrato através da imersão desse eletrodo em solução de 1,0 mmol L⁻¹ de ferricianeto de potássio em K₂SO₄ 0,1 mol L⁻¹, aplicando-se uma varredura de potencial de 0,0 a 1,0 V por 10 ciclos, à 25 mV s⁻¹. O voltamograma obtido pode ser visualizado na Figura 8.

Figura 8. Voltamograma de eletrodeposição do HCFAg em solução 1,0 mmol L⁻¹ de K₃[Fe(CN)₆] com 0,1 mol L⁻¹ de eletrólito de suporte K₂SO₄ sobre o precursor de OGr/Ag previamente sintetizado na superfície de um eletrodo de carbono vítreo. Parâmetros: 6 ciclos, $v = 25 \text{ mV s}^{-1}$, janela de potencial: 0,0 a 1,0 V.



Um par redox é claramente visto entre 0,60 e 0,80 V. Os picos referem-se ao processo redox do hexacianoferrato de prata, com a incorporação/saída de íons K⁺ na rede cristalina do nanocompósito, com simultânea oxidação/redução dos sítios de ferro, como mostram as equações 1 e 2:



A boa definição dos picos confere a formação e deposição homogênea do HCFAg na superfície do eletrodo.^{28, 40}

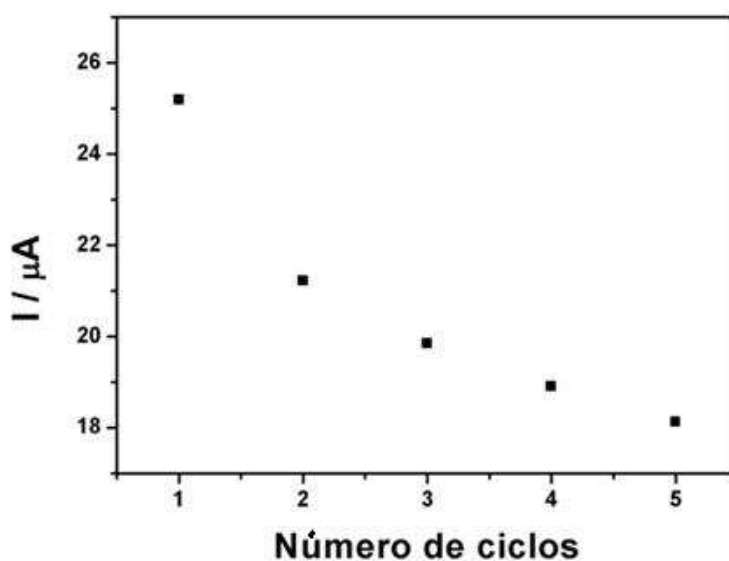
Em torno de 0,2 V aparecem outros dois picos, estes estão relacionados com a oxidação e redução do par ferri/ferro, vide equação 3:



Também é observado, durante o primeiro ciclo, um pico em 0,17 V, que pode ser atribuído à oxidação das nanopartículas de prata presentes no filme de OGr/Ag.

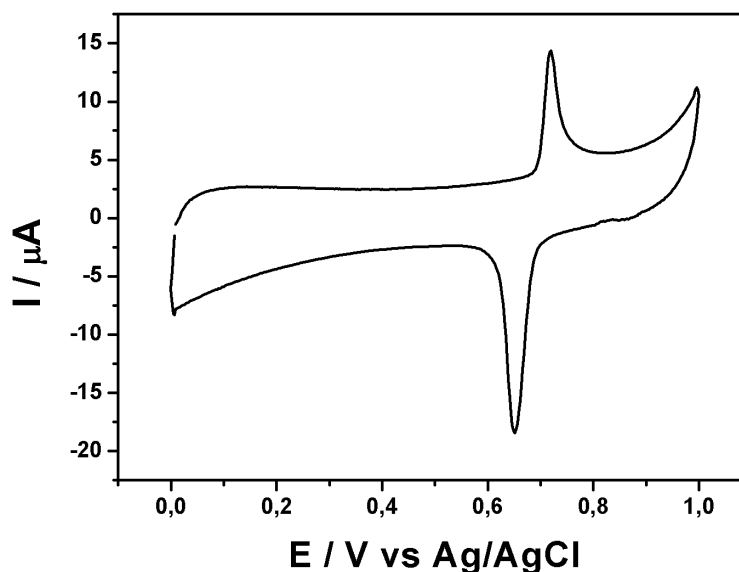
O número de ciclos necessários para a deposição de hexacianoferrato de prata também foi estudado, como mostrado na Figura 9. Pode-se observar que os valores de corrente sofrem uma diminuição considerável ao longo dos ciclos voltamétricos: as nanopartículas saem com facilidade das folhas de grafeno, indicando que o processo possui rapidez já que devem ser realizados 2 ciclos para a manutenção das nanopartículas.

Figura 9. Estudo dos valores de corrente em relação ao número de ciclos.



Também foi registrado um voltamograma cíclico do eletrodo modificado com OGr/HCFAg frente a 0,1 mol L⁻¹ de K₂SO₄. A Figura 10 mostra com clareza o par de picos referentes ao processo redox representado nas equações 1 e 2 supracitadas.⁴⁰

Figura 10. Voltamograma cíclico referente ao segundo ciclo do eletrodo modificado de OGr/HCFAg em 0,1 mol L⁻¹ de K₂SO₄ à 25 mV s⁻¹, em janela de 0,0 a 1,0 V e 2 ciclos.



4.2. Caracterizações

4.2.1. Microscopia eletrônica de varredura

Foi realizada a análise de microscopia eletrônica de varredura (MEV) para obter imagens dos filmes finos sintetizados. Os mesmos foram depositados em CD de ouro. As imagens obtidas para os diferentes filmes estão mostradas na Figura 11.

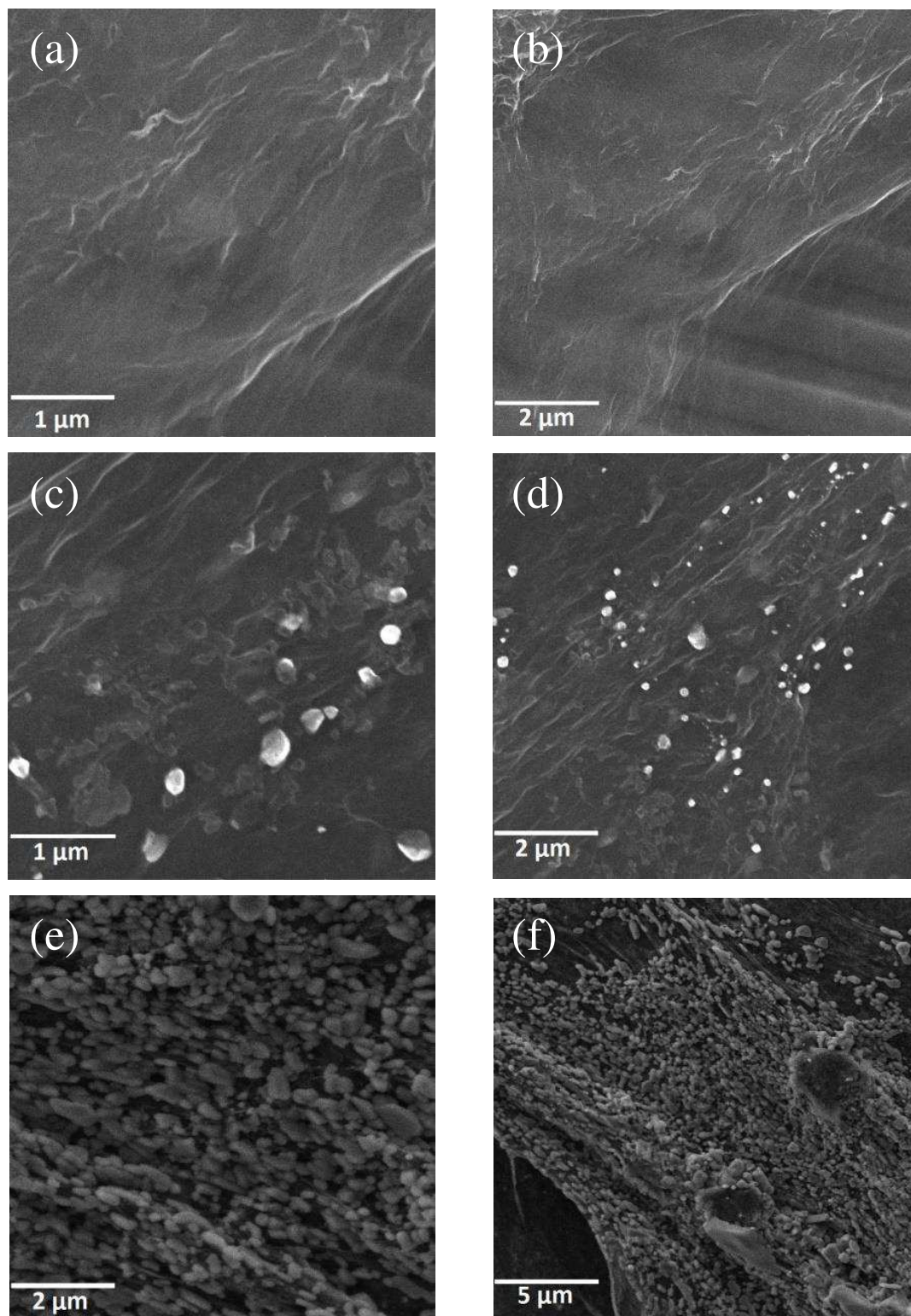
As Figuras 11-a e 11-b, referentes ao filme de OGr, mostram a presença de folhas de óxido de grafeno reduzido ao longo do eletrodo. A superfície rugosa altamente pode ser característica do aumento da área superficial do eletrodo pelo material carbonáceo condutor depositado.

As imagens do filme OGr/Ag (Figuras 11-c e 11-d) revelam a presença de nanopartículas de prata decorando a superfície das folhas de óxido de grafeno reduzido. A presença das espécies metálicas é claramente confirmada através da MEV, visto que as mesmas se destacam pelo contraste com as camadas de OGr.²¹

Após a aplicação dos ciclos voltamétricos em ferricianeto de potássio no eletrodo mostrado anteriormente, as imagens de MEV revelam uma grande quantidade de nanopartículas de hexacianoferrato de prata decorando as folhas de OGr (Figura 11-e e 11-f). As imagens em menor e maior magnificação para o filme OGr/HCFAg mostram que as

nanopartículas se distribuem de forma homogênea ao longo das folhas de OGr, com diâmetro médio de 200 nm.

Figura 11. Imagens de MEV das superfícies dos eletrodos; (a) e (b) OGr; (c) e (d) OGr/Ag, e (e) e (f) OGr/HCFAG.

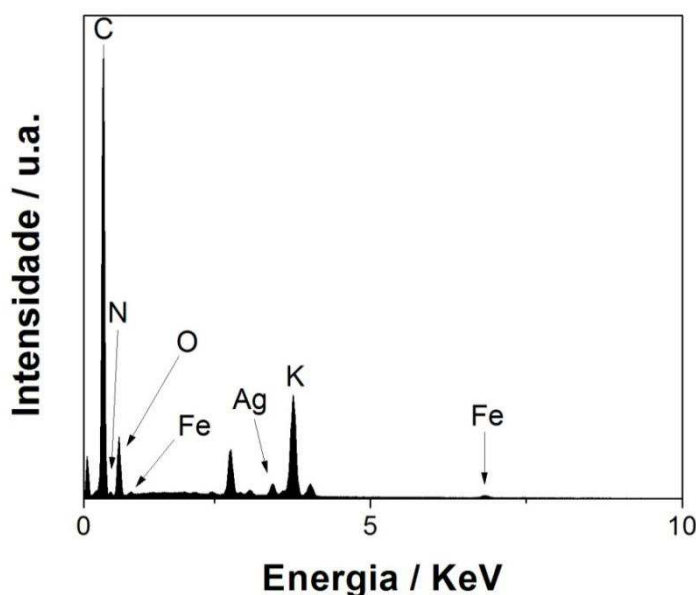


4.2.2. Espectroscopia de energia dispersiva

Para analisar a composição química do filme de OGr/HCFAg foi executada a análise de espectroscopia de energia dispersiva. A técnica envolve o bombardeamento de um feixe de elétrons de alta energia na superfície da amostra, o que gera a ejeção de elétrons dos átomos bombardeados. As vacâncias deixadas pela ausência dos elétrons são ocupadas por elétrons de energia maior e então o equilíbrio é feito pela emissão de raios X. A energia liberada é característica de cada elemento.

A Figura 12 representa o espectro do filme OGr/HCFAg, onde pode-se observar os elementos constituintes do mesmo.²⁶

Figura 12: Espectro de energia dispersiva referente à composição química do filme de OGr/HCFAg.



É confirmada a presença de todos os elementos esperados haja visto na figura acima. O método é incapaz de quantificar, porém vê-se que o carbono se encontra mais abundante pela predominância do mesmo nas folhas de óxido de grafeno reduzido. Alguns grupos oxigenados ainda são remanescentes, dado a presença do oxigênio na análise.

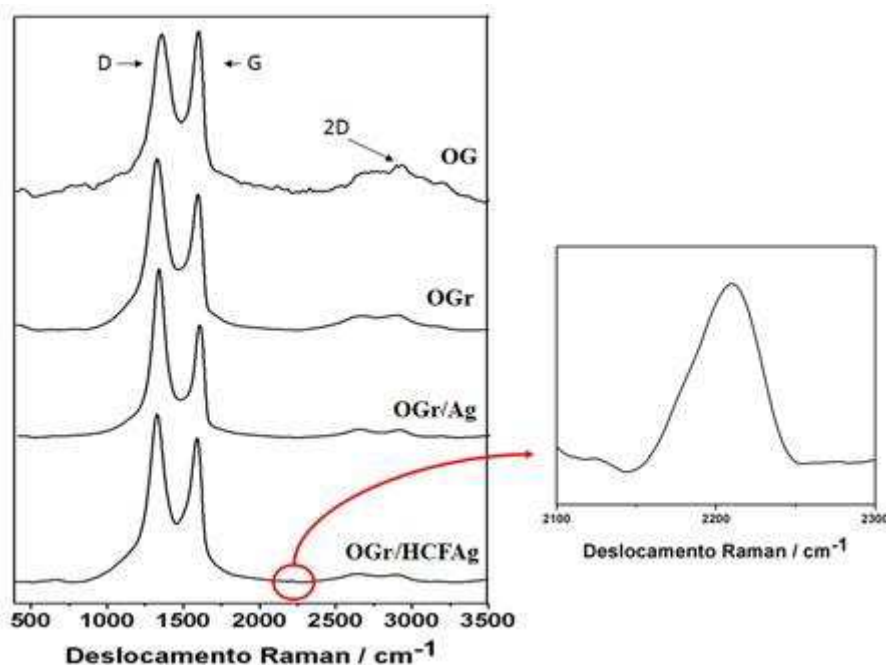
A prata é claramente visível e os elementos constituintes do hexacianoferrato também: o carbono citado anteriormente, o nitrogênio e o ferro. Potássio também é encontrado, pois o mesmo pode estar incorporado à rede cristalina do nanocompósito.⁴⁰

4.2.3. Espectroscopia Raman

A técnica na qual envolve o espalhamento de luz de um material a partir de uma fonte monocromática é conhecida como espectroscopia Raman. A luz espalhada pode ser de mesma (elástica) ou diferente (inelástica) energia. Este último fenômeno está relacionado com a geração do sinal: a diferença entre a energia incidente e a espalhada inelasticamente corresponde à energia dos átomos presentes que vibram na superfície estudada.²⁶

Os espectros Raman para os filmes de OG, OGr, OGr/Ag e OGr/HCFaAg estão apresentados na Figura 13.

Figura 13. Espectro Raman para os filmes de OG, OGr, OGr/Ag e OGr/HCFaAg.



No filme preparado apenas com óxido de grafeno reduzido observam-se duas bandas predominantes: a banda D, em torno de 1380 cm^{-1} e a banda G, em aproximadamente 1578 cm^{-1} . A banda 2D também é encontrada em torno de 2910 cm^{-1} . A primeira banda está relacionada com os defeitos ao longo da folha de OGr, inclusive pela retirada dos grupos funcionais e incapacidade de recuperar as ligações entre os carbonos. A segunda consiste na vibração dos carbonos sp^2 no decorrer na estrutura. A banda 2D constitui a ressonância de segunda ordem da banda D e depende da energia de excitação. Esta está sempre presente em materiais carbonáceos.²⁸

O aumento da banda D em relação à banda G pode ser percebido nos filmes que sofreram redução na síntese. Esse fenômeno confirma a redução dos grupos funcionais oxigenados.³⁹

A modificação produziu uma nova banda no espectro em torno de 2210 cm^{-1} . Ela é característica do hexacianoferrato e envolve a vibração dos grupos $\text{C}\equiv\text{N}$ coordenados na estrutura cristalina. Sua presença confirma a existência do modificador no filme produzido.²⁶

4.3. Estudos eletroquímicos

4.3.1. Velocidade de varredura

O teste relativo à velocidade de varredura foi realizado de 10 a 100 mV s^{-1} para analisar o processo de transferência de elétrons no eletrodo modificado com OGr/HCFAg, como pode ser verificado na Figura 15.

Nas Figuras 16 (a) e (b) observa-se a variação da intensidade de corrente para os picos anódicos e catódicos de acordo com a raiz quadrada da velocidade de varredura. O gráfico mostrado na Figura 16 mostra uma relação linear para ambos os picos anódicos e catódicos, com coeficientes de correlação linear de 0,995 e 0,998, respectivamente. Esse resultado indica que o processo redox envolvendo o HCFAg é controlado por difusão do K^+ dentro e fora da estrutura.⁴¹

Figura 15. Teste de velocidade de varredura em K_2SO_4 $0,1\text{ mol L}^{-1}$ de 10 a 100 mV s^{-1} .

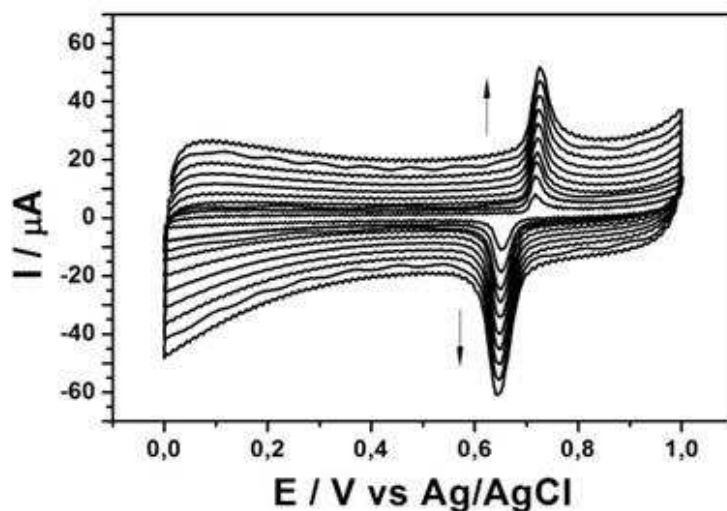
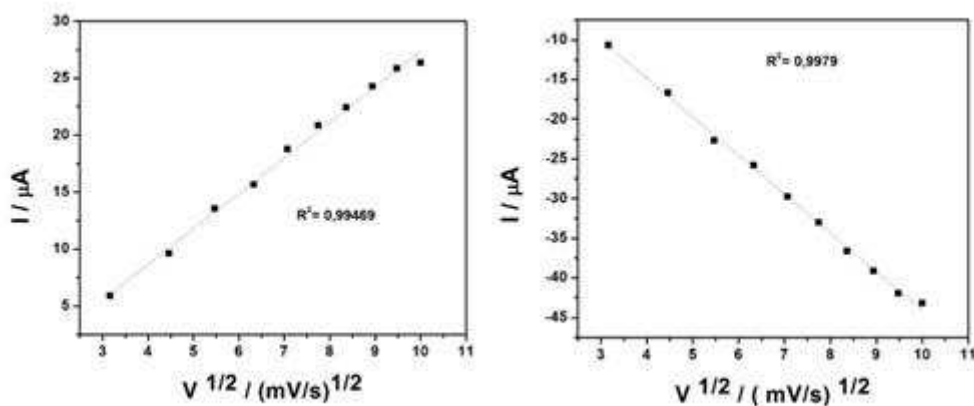


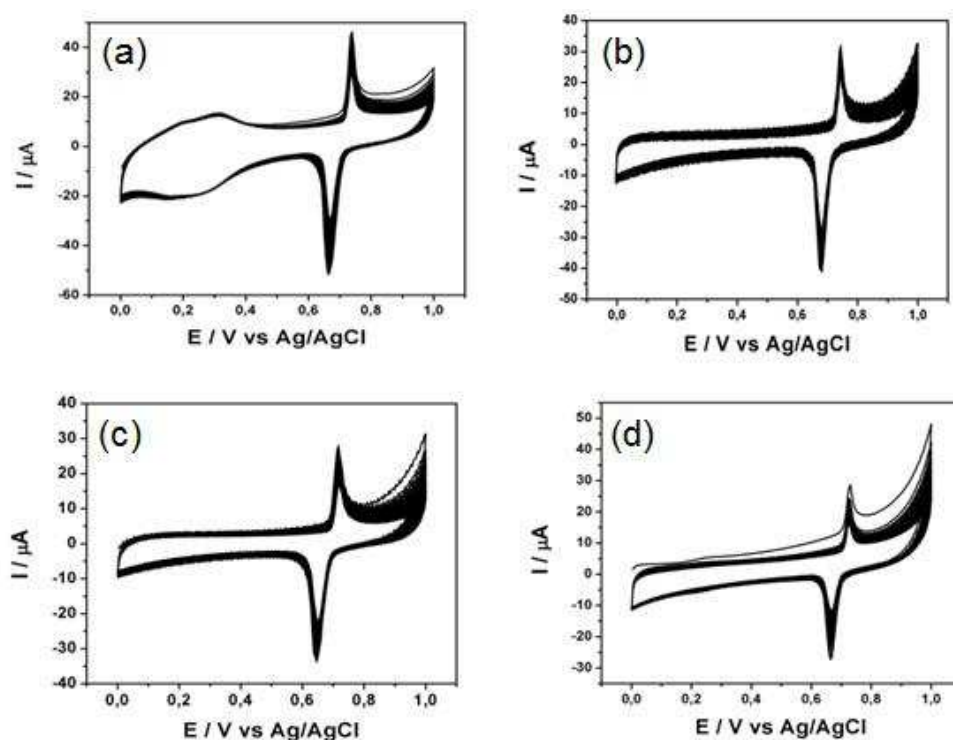
Figura 16. Relação das correntes com as velocidades de varredura dos picos catódico (a) e anódico (b).



4.3.2. Efeito do valor de pH

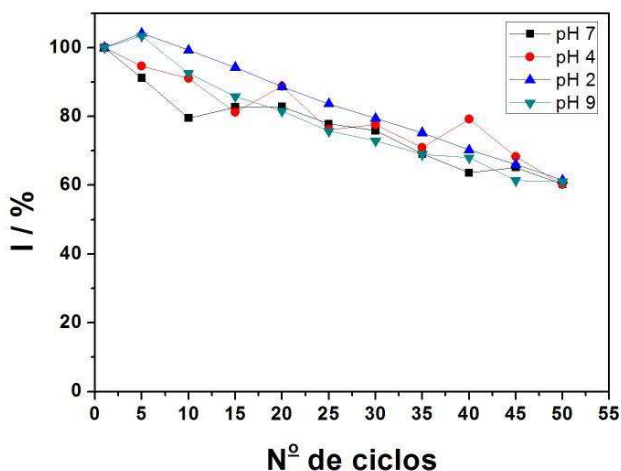
Testes relacionados à estabilidade do eletrodo modificado frente a diferentes valores de pH foram exercidos. Os valores escolhidos foram 2, 4, 7 e 9, e seus voltamogramas à 25 mV s^{-1} durante a aplicação de 50 ciclos voltamétricos em numa janela de 0,0 a 1,0 V podem ser observados na Figura 17.

Figura 17. Voltamogramas obtidos para o eletrodo modificado com OGr/HCFaG nos valores de pH 2 (a), 4 (b), 7 (c) e 9 (d).



Em todos os voltamogramas há diminuição dos valores de corrente ao longo dos ciclos, porém o de valor de pH = 2 apresentou maior corrente de pico. Para que essa variação seja mais bem analisada foi plotado um gráfico dos distintos valores de pH e correspondente variação da intensidade de corrente anódica no decorrer dos ciclos. O mesmo é mostrado na Figura 18.

Figura 18. Gráfico de porcentagem de corrente vs número de ciclos para cada pH estudado.



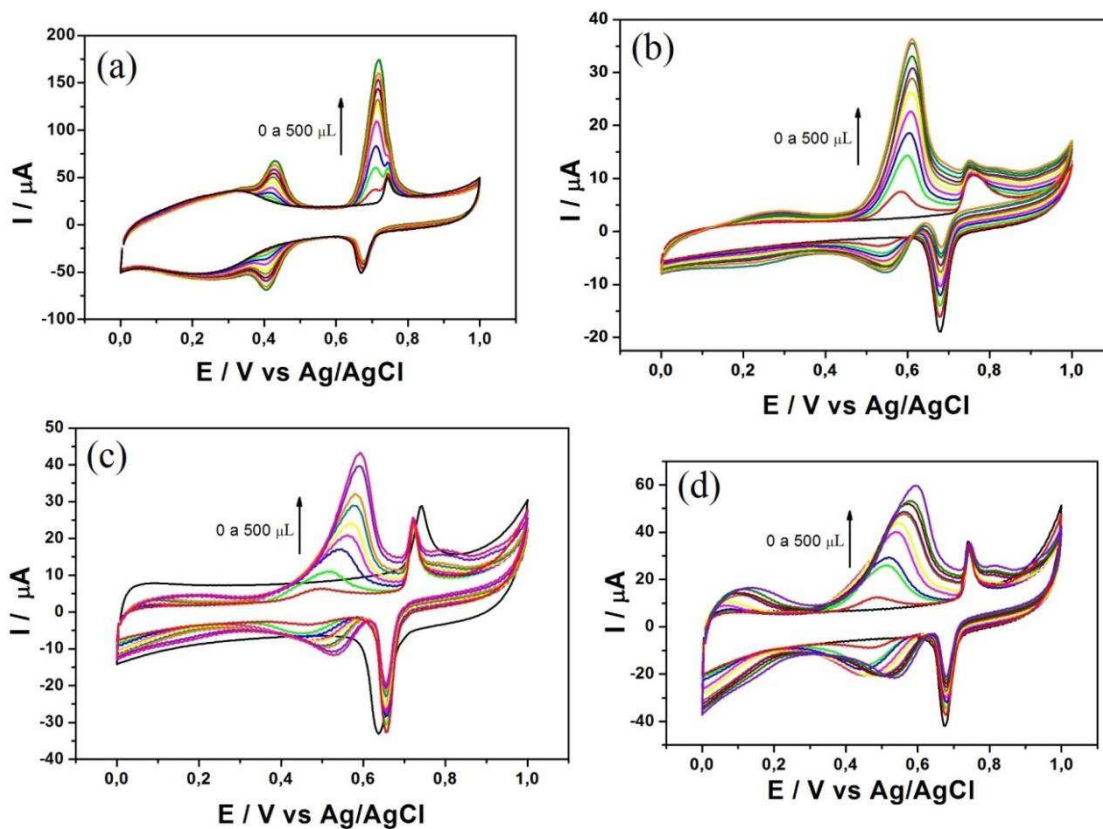
Os filmes apresentaram boa estabilidade frente aos diferentes valores de pH visto que após 50 ciclos a intensidade de corrente relativa diminuiu em torno de 40 %, com melhor desempenho frente ao pH = 2.

4.4. Aplicação dos filmes de OGr/HCFAg na detecção de paracetamol

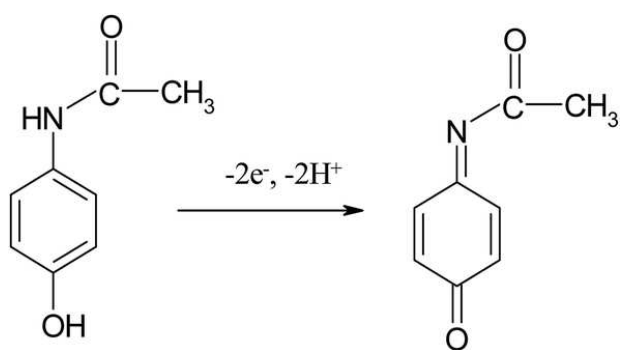
4.4.1. Estudo do eletrólito de suporte

Para avaliação do comportamento do eletrodo nanocompósito em diferentes valores de pH, foram obtidos voltamogramas com adições sucessivas de $50 \mu\text{mol L}^{-1}$ de paracetamol até uma concentração final de $500 \mu\text{mol L}^{-1}$. A Figura 19 representa essas medidas em variações de valores de pH 2 (a), 4 (b), 7 (c) e 9 (d).

Figura 19. Voltamogramas obtidos para adições sucessivas de $50 \mu\text{mol L}^{-1}$ de paracetamol, em eletrodo de CV modificado com OGr/HCFAg nos seguintes valores de pH: 2 (a), 4 (b), 7 (c) e 9 (d).



A Figura 19-a mostra os dados obtidos em $\text{pH} = 2$, onde observa-se um pico na região anódica em $0,70 \text{ V}$, que é atribuído à oxidação do paracetamol, e pode ser representado pela equação 4:



Equação 4

Fonte: Gowda, et al.⁴²

A Figura 19-b apresenta os resultados obtidos para pH = 4. O pico referente ao paracetamol está centrado em 0,61 V e o pico na região catódica do voltamograma, referente ao sinal do HCF sofre diminuição gradativa com as adições. O mesmo ocorre no caso das Figuras 19-c e 19-d referentes aos pH 7 e 9, respectivamente. Também é possível observar através dos voltamogramas que o valor de $E_{\text{anódico}}$ desloca-se para valores mais negativos a medida que o valor de pH aumenta. Esse comportamento está de acordo com o mecanismo de oxidação do paracetamol apresentado na Equação 4, o qual envolve a transferência de dois prótons e dois elétrons.

4.4.2. Determinação amperométrica de paracetamol

Por meio da técnica de amperometria foi obtida a curva de calibração para a detecção do paracetamol pelo eletrodo modificado. Foram injetadas em triplicata concentrações crescentes (2,5; 5,0; 7,5; 10; 25; 50; 75; 100; 250; 500 e 750 $\mu\text{mol L}^{-1}$) em uma solução sobre agitação em tampão fosfato pH 2. O potencial aplicado foi de 0,70 V, que foi o valor obtido através do voltamograma cíclico do eletrodo OGr/HCFAg presente na Figura 19. As Figuras 20 e 21 apresentam o amperograma das injeções e a curva analítica, respectivamente. Esta foi construída com valores iniciais que constituíam três vezes o valor do branco, no caso, a concentração de 25 $\mu\text{mol L}^{-1}$.

Figura 20. Amperograma referente às injeções sucessivas de PA (2,5; 5,0; 7,5; 10; 25; 50; 75; 100; 250; 500 e 750 $\mu\text{mol L}^{-1}$) em eletrodo modificado com OGr/HCFAg em tampão fosfato pH 2 como eletrólito suporte e aplicação de 0,70 V.

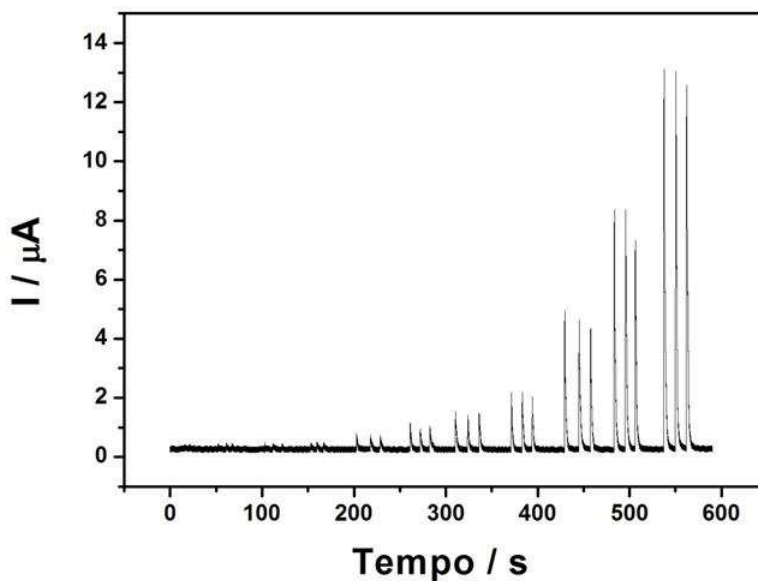
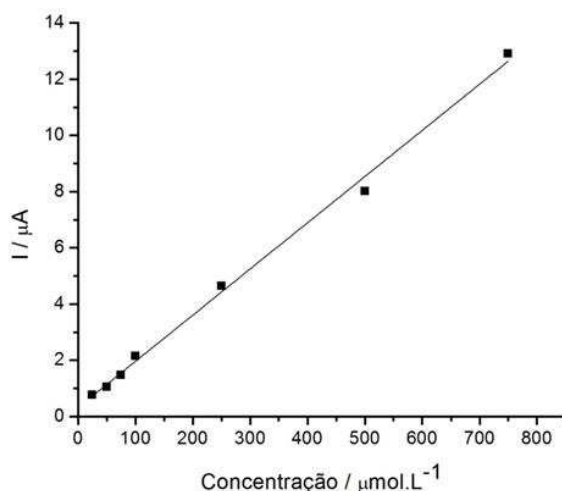


Figura 21. Curva analítica obtida para as concentrações crescentes de PA (a partir de 25 $\mu\text{mol L}^{-1}$).



A curva apresentou boa linearidade ($R = 0,996$) garantindo um bom desempenho do eletrodo frente ao fármaco. O coeficiente angular da curva representa a sensibilidade do material. Esta consiste na variação do sinal de resposta pela variação unitária dos valores de concentração. A partir do gráfico originado, pôde-se encontrar o valor de tal parâmetro: $0,0164 \mu\text{A } \mu\text{mol L}^{-1}$.

Outros parâmetros analíticos também foram estudados, como os limites de detecção e quantificação. O primeiro consiste no menor valor de concentração em que a espécie analítica pode ser detectada por tal método. O mesmo pôde ser encontrado pela seguinte equação:

$$LD = \frac{3,3 \times S_b}{a} \quad \text{Equação 5}$$

As variáveis contidas são a inclinação da curva, representado por “a” e o desvio padrão do branco (S_b), o qual foi obtido pela medida de 10 pontos referentes à linha base.

Na posse dos valores, o limite de detecção foi calculado: $2,38 \mu\text{mol L}^{-1}$.

O segundo parâmetro, limite de quantificação, é conceituado como a menor concentração da espécie analítica determinada com aceitáveis níveis de exatidão e precisão. Esta pode ser calculada a partir do limite de detecção:

$$LQ = \frac{10 \times S_b}{a} \quad \text{Equação 6}$$

A partir da equação acima se pôde inferir o limite de quantificação: $7,16 \mu\text{mol L}^{-1}$.^{30,43}

Para efeitos de comparação, foi montada uma tabela de diferentes eletrodos modificados para detecção eletroquímica de paracetamol. Seus parâmetros podem ser visualizados na Tabela 1.

Tabela 1. Comparação de sensores eletroquímicos e seus desempenhos frente ao paracetamol.

Eletrodo	Faixa linear ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	Limite de detecção ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	Referência
OGr/HCFAg/ECV	2,5 – 750,0	2,38	-
HCFCu/EPC	284,0 – 2590,0	63,9	⁴⁴
Nafion/TiO ₂ -grafeno/ECV	1,0 – 100,0	0,21	⁴⁵
C ₆₀ /ECV	50,0 – 1500,0	50,0	⁴⁶

5. CONCLUSÕES

A modificação do eletrodo de carbono vítreo com óxido de grafeno reduzido e hexacianoferrato de prata apresentaram bons resultados quanto à sua síntese via voltametria cíclica. Além dos voltamogramas que comprovam a eletrodeposição dos componentes, pôde-se analisar com convicção a estrutura formada através das técnicas de caracterização executadas.

Com o sucesso da modificação, foram feitos testes para comprovar a estabilidade do eletrodo. O controle do sistema foi comprovado pelo teste de velocidade de varredura, concluindo-o como um processo de difusão dos íons K⁺. Verificou-se também que o pH 2 foi o de melhor performance do eletrodo modificado.

A técnica de amperometria acoplada ao sistema de análise por injeção em batelada se mostrou viável para a detecção e quantificação do fármaco paracetamol. Os resultados apresentaram uma faixa linear de 25 a 750 $\mu\text{mol L}^{-1}$ em tampão fosfato pH = 2. Através da construção da curva analítica, alguns parâmetros analíticos foram definidos:

- Sensibilidade: $0,0164 \mu\text{A } \mu\text{mol L}^{-1}$;
- Limite de detecção: $2,38 \mu\text{mol L}^{-1}$;
- Limite de quantificação: $7,16 \mu\text{mol L}^{-1}$.

Portanto, conclui-se que a metodologia proposta possui simplicidade tanto na modificação do eletrodo quanto na sua aplicação eletroquímica, visto que a eletrodeposição

do material condutor no eletrodo e seus diagnósticos foram de fácil execução. A rapidez da análise também foi um ponto chave deste trabalho sendo que, além do número de ciclos da deposição poder ser controlado, a inserção do agente modificador é ligeira. Ainda pode-se exaltar a viabilidade ambiental do método proposto tendo em vista a utilização de pequenas quantidades de reagentes nocivos, isto quando utilizado.

6. REFERÊNCIAS

- [1] Souza, M.d.F.B., *Eletrodos quimicamente modificados aplicados à eletroanálise: uma breve abordagem*. Química Nova, 1997. **20**: p. 191-195.
- [2] Nunes, L.O., *Síntese, caracterização e aplicação do óxido de grafite e grafeno em estudos eletroquímicos envolvendo ácido ascórbico, ácido úrico, dopamina e epinefrina*. 2013, UFVJM.
- [3] Lopes, J. and M.E. Matheus, *Risco de hepatotoxicidade do Paracetamol (Acetaminofem)*. Rev. Bras. Farm, 2012. **93**(4): p. 411-414.
- [4] Bartolome, J.P. and A. Fragoso, *Electrochemical detection of nitrite and ascorbic acid at glassy carbon electrodes modified with carbon nano-onions bearing electroactive moieties*. Inorganica Chimica Acta, 2017.
- [5] Karthik, R., et al., *Voltammetric determination of the anti-cancer drug nilutamide using a screen-printed carbon electrode modified with a composite prepared from β -cyclodextrin, gold nanoparticles and graphene oxide*. Microchimica Acta, 2017. **184**(2): p. 507-514.
- [6] Silva, W.P.d., *Determinação simultânea de propifenazona, paracetamol e cafeína utilizando eletrodo de diamante dopado com boro*. 2017. p. 98.
- [7] Novoselov, K.S., et al., *Electric field effect in atomically thin carbon films*. Science, 2004. **306**(5696): p. 666-9.
- [8] Blake, P., et al., *Graphene-based liquid crystal device*. Nano Lett, 2008. **8**(6): p. 1704-8.
- [9] Lee, C., et al., *Measurement of the elastic properties and intrinsic strength of monolayer graphene*. Science, 2008. **321**(5887): p. 385-8.
- [10] Brown, L., et al., *Twinning and twisting of tri- and bilayer graphene*. Nano Lett, 2012. **12**(3): p. 1609-15.
- [11] Emtsev, K.V., et al., *Towards wafer-size graphene layers by atmospheric pressure graphitization of silicon carbide*. Nat Mater, 2009. **8**(3): p. 203-7.
- [12] Eda, G. and M. Chhowalla, *Chemically derived graphene oxide: towards large-area thin-film electronics and optoelectronics*. Adv Mater, 2010. **22**(22): p. 2392-415.
- [13] Shao, G., et al., *Graphene oxide: the mechanisms of oxidation and exfoliation*. Journal of Materials Science, 2012. **47**(10): p. 4400-4409.
- [14] Zhou, M., et al., *Controlled synthesis of large-area and patterned electrochemically reduced graphene oxide films*. Chemistry, 2009. **15**(25): p. 6116-20.
- [15] Raj, M.A. and S.A. John, *Simultaneous determination of uric acid, xanthine, hypoxanthine and caffeine in human blood serum and urine samples using electrochemically reduced graphene oxide modified electrode*. Analytica Chimica Acta, 2013. **771**(1873-4324 (Electronic)): p. 14-20.
- [16] Chang, H.-H., et al., *Electrochemically synthesized graphene/polypyrrole composites and their use in supercapacitor*. Carbon, 2012. **50**(6): p. 2331-2336.
- [17] Wang, D., et al., *Electrochemically reduced graphene oxide–nickel nanocomposites for urea electrolysis*. Electrochimica Acta, 2013. **89**: p. 732-736.
- [18] Schwierz, F., *Graphene transistors*. Nat Nano, 2010. **5**(7): p. 487-496.
- [19] Compton, O.C. and S.T. Nguyen, *Graphene oxide, highly reduced graphene oxide, and graphene: versatile building blocks for carbon-based materials*. Small, 2010. **6**(6): p. 711-23.
- [20] Toh, S.Y., et al., *Graphene production via electrochemical reduction of graphene oxide: Synthesis and characterisation*. Chemical Engineering Journal, 2014. **251**: p. 422-434.
- [21] Chen, L., et al., *Direct electrodeposition of reduced graphene oxide on glassy carbon electrode and its electrochemical application*. Electrochemistry Communications, 2011. **13**(2): p. 133-137.
- [22] Lerf, A., et al., *Structure of Graphite Oxide Revisited*. The Journal of Physical Chemistry B, 1998. **102**(23): p. 4477-4482.

- [23] Guo, H., et al., *Electrodeposition one-step preparation of silver nanoparticles/carbon dots/reduced graphene oxide ternary dendritic nanocomposites for sensitive detection of doxorubicin*. Sensors and Actuators B: Chemical, 2017. **253**: p. 50-57.
- [24] Liu, C., et al., *Direct electrodeposition of graphene enabling the one-step synthesis of graphene-metal nanocomposite films*. Small, 2011. **7**(9): p. 1203-6.
- [25] Melo Jr., M.A., et al., *Preparação de nanopartículas de prata e ouro: um método simples para a introdução da nanociência em laboratório de ensino*. Química Nova, 2012. **35**: p. 1872-1878.
- [26] Oliveira, P.R.d., *Construção e avaliação de eletrodos modificados com hexacianoferrato de prata para a determinação amperométrica de isoniazida*. 2013.
- [27] Yang, S., et al., *One step controllable electrochemical deposition of silver hexacyanoferrate nanoparticles/multi-wall carbon nanotubes/Nafion modified electrode for the sensing of phenol*. Journal of Analytical Chemistry, 2015. **70**(9): p. 1116-1122.
- [28] Kahlert, H. and F. Scholz, *A graphite silver(I) hexacyanoferrate(III) composite electrode for the determination of iron (III) ions*. Electroanalysis, 1997. **9**(12): p. 922-925.
- [29] Holler, F.J., D.A. Skoog, and S.R. Crouch, *Princípios de análise instrumental*. 2009: Bookman.
- [30] Bard, A.J., et al., *Electrochemical methods: fundamentals and applications*. Vol. 2. 1980: wiley New York.
- [31] Pacheco, W.F. and U.F. Fluminense, *Voltametrias: Uma Breve Revisão Sobre os Conceitos*, ed. S.S. Felipe, et al. 2013: SBQ.
- [32] Brett, A.M.C.F.O. and C.M.A. Brett, *Electroquímica: princípios, métodos e aplicações*. Vol. 1. 1996: Almedina Coimbra.
- [33] Tormin, T.F., *Análise por injeção em batelada associada à detecção amperométrica: desenvolvimento de métodos rápidos para a determinação de antioxidantes em biodiesel*. 2012.
- [34] Wang, J. and Z. Taha, *Batch injection analysis*. Analytical Chemistry, 1991. **63**(10): p. 1053-1056.
- [35] Stefano, J.S., *Utilização de análise por injeção em fluxo e em batelada com detecção amperométrica e eletrodos impressos para a determinação de ciprofloxacina*. 2016.
- [36] Kang, X., et al., *A graphene-based electrochemical sensor for sensitive detection of paracetamol*. Talanta, 2010. **81**(3): p. 754-9.
- [37] Espinosa Bosch, M., et al., *Determination of paracetamol: historical evolution*. J Pharm Biomed Anal, 2006. **42**(3): p. 291-321.
- [38] Pedrotti, J.J., L. Angnes, and I.G.R. Gutz, *Miniaturized reference electrodes with microporous polymer junctions*. Electroanalysis, 1996. **8**(7): p. 673-675.
- [39] Moradi Golsheikh, A., et al., *One-step electrodeposition synthesis of silver-nanoparticle-decorated graphene on indium-tin-oxide for enzymeless hydrogen peroxide detection*. Carbon, 2013. **62**: p. 405-412.
- [40] Fenga, P.G., N.R. Stradiotto, and M.I. Pividori, *Silver nanocomposite electrode modified with hexacyanoferrate. Preparation, characterization and electrochemical behaviour towards substituted anilines*. Electroanalysis, 2011. **23**(5): p. 1100-1106.
- [41] Oliveira, P.R.d., et al., *Flow injection amperometric determination of isoniazid using a screen-printed carbon electrode modified with silver hexacyanoferrates nanoparticles*. Sensors and Actuators B: Chemical, 2012. **171**: p. 795-802.
- [42] Gowda, J.I., et al., *MWCNT-CTAB modified glassy carbon electrode as a sensor for the determination of paracetamol*. RSC Advances, 2015. **5**(61): p. 49045-49053.
- [43] Guideline, I.H.T., *Validation of analytical procedures: text and methodology*. Q2 (R1), 2005. **1**.
- [44] Teixeira, M.F., et al., *Determination of Analgesics (dipyrone and acetaminophen) in pharmaceutical preparations by cyclic voltammetry at a copper (II) hexacyanoferrate (III) Modified carbon paste electrode*. Current Analytical Chemistry, 2009. **5**(4): p. 303-310.

- [45] Fan, Y., et al., *Electrochemical behavior and voltammetric determination of paracetamol on Nafion/TiO₂–graphene modified glassy carbon electrode*. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2011. **85**(2): p. 289-292.
- [46] Goyal, R.N. and S.P. Singh, *Voltammetric determination of paracetamol at C 60-modified glassy carbon electrode*. Electrochimica Acta, 2006. **51**(15): p. 3008-3012.