Rafael de Jesus Deflon

Desenvolvimento de sensores eletroquímicos de grafite de lápis modificado com complexos do tipo $[M(salen)]$ ($M= Cu, Mn$ e Ni)/óxido de grafeno para a quantificação de acetaminofeno

São Carlos - SP

2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Assinatura: *Rafael de J. Deflon*
Data: 01/02/22

Ficha Catalográfica elaborada pela Seção de Referência e Atendimento ao Usuário do SBI/IQSC

Deflon, Rafael de Jesus

Desenvolvimento de sensores eletroquímicos de grafite de lápis modificado com complexos do tipo [M(salen)] (M= Cu, Mn e Ni)/óxido de grafeno para a quantificação de acetaminofeno / Rafael de Jesus Deflon. — São Carlos, 2021. 63 f.

Dissertação (Mestrado em Química Analítica e Inorgânica) — Instituto de Química de São Carlos / Universidade de São Paulo, 2021.

Orientador: Prof. Dr. Sergio Antônio Spinola Machado

1. Sensores químicos. 2. Complexos metálicos. 3. Óxido de grafeno. 4. Sensores eletroquímicos. 5. Acetaminofeno. I. Título.

Rafael de Jesus Deflon

Desenvolvimento de sensores eletroquímicos de grafite de lápis modificado com complexos do tipo [M(salen)] (M= Cu, Mn e Ni)/óxido de grafeno para a quantificação de acetaminofeno

Dissertação apresentada ao Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos do título de Mestre em Química.

Área de concentração: Química Analítica e Inorgânica

Orientador: Sergio Antônio Spinola Machado

São Carlos - SP

2021

*Este trabalho é dedicado aos meus pais,
obrigado por tudo.
“(...)Pois quem espera sempre alcança(...)”*

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Ana Paula de Jesus Deflon e Victor Marcelo Deflon, e avós, que sempre me apoiam e sempre estão do meu lado. Há uma gratidão indescritível em mim por tê-los em minha vida, amo muito todos vocês.

Ao professor Dr. Sergio Spinola Machado pela oportunidade, apoio e confiança nesses anos de trabalho.

Ao meu amigo e colega Higor Mazza e Silva, por toda ajuda, conselhos, conversas e cafés.

Ao meu amigo e colega Thiago Serafim Martins, por toda a paciência, ajuda, ensinamentos e conversas que tanto me ajudaram.

À professora Dra. Livia Flório Sgobbi, ao professor Dr. Wendell Andrade Alves e ao Dr. Paulo Augusto Raymundo Pereira, por participarem das bancas de avaliação do meu exame de qualificação e de conclusão do trabalho, suas contribuições foram de grande valor.

Aos queridos João Tiego e Marcelo Luiz Calegari, por todo o apoio no laboratório, temos muita sorte em tê-los conosco.

A todos os colegas e amigos do GMEME, pela amizade e ajuda por todos estes anos.

Ao Instituto de Química de São Carlos, a Universidade de São Paulo, a FAPESP, ao Governo do Estado de São Paulo, a Universidade de Brasília, ao CNPq, a CAPES e ao Governo Federal, que direta ou indiretamente participaram da minha formação. Lutemos sempre pelo investimento público na pesquisa científica.

A farmacêutica Valeria Bruel Wellichan e a farmácia Rosário de São Carlos por gentilmente cederem o paracetamol utilizado no trabalho.

A todos os funcionários e professores dos institutos pelos quais passei, que participaram da minha formação.

Aos meus amigos Matheus Pereira de Jesus, Eduardo Mizobuchi e Tharik Azis Castrequini Dahwache, por toda a ajuda e risadas, especialmente neste tempo pandêmico, vocês fizeram muita diferença.

Aos meus grandes amigos Bruno Ribas de Andrade Blanco e Arthur Leandro da Silva Maurício por tantos anos de amizade e companheirismo.

Aos meus amigos do grupo *Baco* de Brasília, por todo o carinho e amizade por todos esses anos.

A todas os meus amigos, amigas e familiares, amo todos vocês.

Ao Fluminense Football Club por ser o que é, graças a Deus sou tricolor.

Resumo

Complexos do tipo salen e materiais baseados em grafeno são amplamente estudados em diversas áreas, incluindo sensores eletroquímicos. Neste trabalho, estudou-se materiais preparados pela aplicação de complexos do tipo $[M(\text{salen})]$ em óxido de grafeno (GO, do inglês *graphene oxide*) na confecção de sensores eletroquímicos de baixo custo para detecção de acetaminofeno (fármaco com potencial hepatotóxico). Para tanto, o GO e os complexos $[M(\text{salen})]$ ($M = \text{Cu}$, Mn e Ni) foram sintetizados, caracterizados por espectroscopia de absorbância na região do ultravioleta-visível, espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier e difração de raios-X, e então depositados sobre as superfícies de grafite de lápis, os quais também foram devidamente caracterizados. O comportamento eletroquímico dos eletrodos preparados foi caracterizado por métodos eletroquímicos e por espectroscopia de espalhamento Raman *in situ*, técnica na qual constatou-se a preservação da integridade química da superfície do material depositado, mesmo em exposição a meio ácido e a aplicação de potencial elétrico de interesse (0,62 V). A faixa de concentração de trabalho estudada foi de 0,66 a 7,89 $\mu\text{mol L}^{-1}$, de paracetamol em sistema aquoso contendo HCl 0,01 mol L^{-1} . Os sensores desenvolvidos a partir de eletrodos de grafite modificado (EGMs) por GO, $[\text{Cu}(\text{salen})]/\text{GO}$, $[\text{MnCl}(\text{salen})]/\text{GO}$ e $[\text{Ni}(\text{salen})]/\text{GO}$ apresentaram limites de detecção iguais a 0,672, 0,470, 0,440 e 0,506 $\mu\text{mol L}^{-1}$, respectivamente. Os valores obtidos são condizentes com a literatura, para sensores similares. A repetibilidade dos EGMs foi de 2,767% (GO), 1,185% ($[\text{Cu}(\text{salen})]/\text{GO}$), 0,888% ($[\text{MnCl}(\text{salen})]/\text{GO}$) e 1,678% ($[\text{Ni}(\text{salen})]/\text{GO}$) e reprodutibilidade igual a 31,931% (GO), 8,204% ($[\text{Cu}(\text{salen})]/\text{GO}$), 12,586% ($[\text{MnCl}(\text{salen})]/\text{GO}$) e 7,712% ($[\text{Ni}(\text{salen})]/\text{GO}$). Os valores de recuperação em duas concentrações distintas “A” (2 $\mu\text{mol L}^{-1}$) e “B” (6 $\mu\text{mol L}^{-1}$) dos sensores desenvolvidos em amostra de urina sintética variaram entre 129,12 e 168,09% e em amostra de água de abastecimento entre 58,77 e 91,64%.

Palavras-chave: complexos metálicos, óxido de grafeno, sensores eletroquímicos, acetaminofeno

Abstract

Salen-type complexes and graphene-based materials are extensively studied in several areas, including electrochemical sensors. In this work, materials prepared by applying complexes of the type $[M(\text{salen})]$ to graphene oxide (GO) in the manufacture of low-cost electrochemical sensors for the detection of acetaminophen (a drug with hepatotoxic potential) were studied. For this purpose, GO and the complexes $[M(\text{salen})]$ ($M = \text{Cu}$, Mn and Ni) were synthesized, characterized by Ultraviolet-visible (UV-Vis) absorption spectroscopy, Fourier-transform infrared spectroscopy and X-ray diffraction, then deposited on the pencil lead surfaces, which were also duly characterized. The electrochemical behavior of the prepared electrodes was characterized by electrochemical methods and *in situ* Raman scattering spectroscopy, a technique in which the preservation of the chemical integrity of the surface of the deposited material was observed, even in exposure to acidic solution and the application of electrical potential of interest (0.62V). The working concentration range studied was from 0.66 to 7.89 $\mu\text{mol L}^{-1}$ of paracetamol in an aqueous system containing 0.01 mol L^{-1} HCl. Sensors developed from graphite electrodes modified (EGMs) by GO, $[\text{Cu}(\text{salen})]/\text{GO}$, $[\text{MnCl}(\text{salen})]/\text{GO}$ and $[\text{Ni}(\text{salen})]/\text{GO}$ had detection limits equal to 0.672, 0.470, 0.440 and 0.506 $\mu\text{mol L}^{-1}$, respectively. The values obtained are consistent with the literature for similar sensors. The repeatability of the EGMs was 2.767% (GO), 1.185% ($[\text{Cu}(\text{salen})]/\text{GO}$), 0.888% ($[\text{MnCl}(\text{salen})]/\text{GO}$) and 1.678% ($[\text{Ni}(\text{salen})]/\text{GO}$) and reproducibility equal to 31.931% (GO), 8.204% ($[\text{Cu}(\text{salen})]/\text{GO}$), 12.586% ($[\text{MnCl}(\text{salen})]/\text{GO}$) and 7.712% ($[\text{Ni}(\text{salen})]/\text{GO}$). The recovery values at two different concentrations “A” (2 $\mu\text{mol L}^{-1}$) and “B” (6 $\mu\text{mol L}^{-1}$) of the sensors developed in a synthetic urine sample varied between 129.12 and 168.09% and in a sample of water supply between 58.77 and 91.64%.

Keywords: metal complexes, graphene oxide, electrochemical sensors, acetaminophen.

Lista de Ilustrações

Figura 1. Estrutura molecular do paracetamol.....	13
Figura 2. Esquema farmacocinético do paracetamol.....	14
Figura 3. Esquema geral de funcionamento de um sensor eletroquímico.	15
Figura 4. Esquema da reação de eletrooxidação do acetaminofeno.	16
Figura 5. Estrutura simplificada e reduzida do óxido de grafeno.....	18
Figura 6. Esquema simplificado da síntese do óxido de grafeno.	19
Figura 7. Esquema de síntese de um ligante do tipo salen.	20
Figura 8. Estrutura genérica de um complexo formado por um centro metálico “M” e um ligante salen.	20
Figura 9. Complexos salen com cobre (II), manganês (III) e níquel (II).	20
Figura 10. Estrutura genérica de um complexo de salen, com centro metálico M, no qual possíveis posições de substituição estruturais estão indicadas como R.	21
Figura 12. Esquema simplificado da cela eletroquímica utilizada.	27
Figura 13. Ilustração do sistema do eletrodo de grafite utilizado para o estudo <i>in situ</i> , antes da vedação.	28
Figura 14. Espectros de absorbância na região do UV-vis do ligante salen, dos complexos [Cu(salen)], [MnCl(salen)], [Ni(salen)].	30
Figura 16. Espectros de FTIR do ligante e dos complexos de cobre (II), manganês (III) e níquel (II).....	32
Figura 17. Espectros de FTIR do GO, [Cu(salen)]/GO, [MnCl(salen)]/GO e [Ni(salen)]/GO.	33
Figura 18. Espectros de espalhamento Raman do grafite e materiais sintetizados.	34
Figura 19. Deconvolução pelo método de gaussiana das bandas D e G dos materiais preparados.....	35
Figura 20. Espectros de espalhamento Raman da superfície dos eletrodos de grafite preparados com os materiais sintetizados.	36
Figura 21. Estudo espectroscópico da superfície do eletrodo modificado	37

Figura 22. Difratomogramas referentes a amostra de [Cu(salen)], [MnCl(salen)] e [Ni(salen)].....	38
Figura 23. Difratomogramas de DRX referentes as amostras de grafite, GO, [Cu(Salen)]/GO, [MnCl(Salen)]/GO e [Ni(Salen)]/GO	39
Figura 24. Imagens de microscopia eletrônica de transmissão	40
Figura 25. VCs dos eletrodos de grafite não modificado (Grafite) e modificado	41
Figura 27. VCs dos EGMs em HCl 0,01 mol L ⁻¹ na presença de 200 µmol L ⁻¹ de paracetamol dos eletrodos de grafite modificados	43
Figura 28. Diagramas de Nyquist obtidos em 5 mmol L ⁻¹ de [Fe(CN) ₆] ^{4-/3-}	45
Figura 29. Curvas de calibração e DPVs de oxidação do paracetamol sob a presença de diferentes concentrações para os EGMs	46
Figura 30. Estudo de repetibilidade	49
Figura 31. Estudo de reprodutibilidade	50
A- Espectros Raman da superfície dos EGMs em água ultrapura.....	61
B- Espectros Raman da superfície dos EGMs em solução aquosa de HCl	61
C- Imagem de microscopia eletrônica de transmissão do material [Cu(salen)]/GO (a). Imagens de mapeamento por EDX da amostra de [Cu(salen)]/GO para: b- carbono (em branco) e c- cobre (em vermelho).....	62
D- Imagem de microscopia eletrônica de transmissão do material [MnCl(salen)]/GO (a). mapeamento por EDX da amostra de [MnCl(salen)]/GO para: b- carbono (em branco) e c- manganês (em rosa).....	63

Lista de Tabelas

Tabela 1. Desempenho de diferentes sensores eletroquímicos para detecção de acetaminofeno, incluindo faixa linear e limite de detecção (LD).....	17
Tabela 2. Diferença relativa entre a intensidade das bandas D e G dos espectros Raman.	34
Tabela 3. Retas de calibração dos sensores de EGMs preparados ($N = 3$).	45
Tabela 4. Resultados do tratamento estatístico das curvas analíticas dos EGMs.....	48
Tabela 5. Recuperação dos EGM para amostra de paracetamol em urina sintética nas concentrações de $2 \mu\text{mol L}^{-1}$ ([A]) e $6 \mu\text{mol L}^{-1}$ ([B]) e o respectivo RSD.....	51
Tabela 6. Recuperação dos EGM para amostra de paracetamol em água de abastecimento nas concentrações de $2 \mu\text{mol L}^{-1}$ ([A]) e $6 \mu\text{mol L}^{-1}$ ([B]) e o respectivo RSD.	52

Lista de Abreviaturas e Símbolos

λ	Comprimento de onda
Abs	Absorbância
DMF	N,N-dimetilformamida
DRX	Difratometria de raios-X
EA	Eletrodo Auxiliar
EDX	Espectroscopia Dispersiva de Raios-x
EG	Eletrodo de grafite comercial para lapiseira
EGM	Eletrodo de grafite comercial modificado
EIE	Espectroscopia de impedância eletroquímica
ER	Eletrodo de referência
ET	Eletrodo de trabalho
FTIR	Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier
IUPAC	<i>Internacional Union of Pure and Applied Chemistry</i> (União Internacional de Química Pura e Aplicada)
LD	Limite de Detecção
LQ	Limite de Quantificação
MET	Microscopia eletrônica de transmissão
RSD	Desvio padrão relativo
salen	N,N'-bis(salicilideno)etilenodiamina
UV-Vis	Espectroscopia no ultravioleta-visível
VC	Voltametria Cíclica

Sumário

Resumo	vii
Abstract.....	viii
Lista de Ilustrações	ix
Lista de Tabelas	xi
Lista de Abreviaturas e Símbolos	xii
1 MOTIVAÇÃO.....	12
1.1 Introdução ao objeto de estudo	12
1.1.1 Acetaminofeno	12
1.1.2 Sensores eletroquímicos para o acetaminofeno	14
1.1.3 Óxido de grafeno.....	18
1.1.4 Complexos do tipo [M(salen)]	19
2 OBJETIVOS	22
3 SEÇÃO EXPERIMENTAL	23
3.1 Materiais e reagentes	23
3.2 Equipamentos.....	23
3.3 Síntese dos complexos [M(salen)] (M= Cu, Mn e Ni)	24
3.4 Síntese do óxido de grafeno.....	25
3.5 Preparo dos materiais [M(salen)]/GO	26
3.6 Medidas eletroquímicas	26
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
4.1 Caracterização dos [M(salen)]/GO	30
4.2 Comportamento eletroquímico dos sensores	41
4.3 Curvas analíticas	45
4.4 Reprodutibilidade e repetibilidade.....	48
4.5 Recuperação em amostras de urina sintética e água de abastecimento	50
5 CONCLUSÕES	53
6 REFERÊNCIAS	54
ANEXO	61

1 MOTIVAÇÃO

Atualmente, na pandemia global de COVID-19, a Organização Mundial da Saúde inclui o acetaminofeno (conhecido também por paracetamol) na lista de fármacos recomendados no alívio de sintomas causados pela infecção do coronavírus, uma vez que não há tratamento direto para combater a infecção. (WHO, 2020) Todavia, quadros de intoxicação por este medicamento são recorrentes. O número de casos tem crescido principalmente em crianças de países com baixo acesso a tratamentos médicos de qualidade, como o sudeste asiático e subcontinente indiano, locais nos quais a população utiliza o fármaco barato sem qualquer acompanhamento médico, para tratar várias enfermidades. (BUCKLEY; DAWSON; ISBISTER, 2016; FERNER; DEAR; BATEMAN, 2011; LALL; PAUL, 1998; PAUDYAL, 2005; PENNA; BUCHANAN, 1991; SHIHANA et al., 2010)

Parte do paracetamol consumido (até 5%) é eliminado do corpo na forma não metabolizada via urina. (FORREST; CLEMENTS; PRESCOTT, 1982) Somando-se a isso o Brasil não possui controle e regulamentação específica quanto a presença de paracetamol em água tratada e/ou de abastecimento, havendo vários trabalhos científicos de detecção deste fármaco, devido à preocupação com o descarte irregular deste composto. (F. F. SODRÉ, C. C. MONTAGNER, 2007; KRAMER et al., 2015)

Com isso, o desenvolvimento de métodos analíticos para detecção e quantificação de paracetamol é de extrema importância devido, principalmente a sua utilização indiscriminada e seu potencial como poluente emergente.

1.1 Introdução ao objeto de estudo

1.1.1 Acetaminofeno

O acetaminofeno (**Figura 1**), massa molecular 151,163 g/mol, popularmente chamado como paracetamol e de nome IUPAC N-(4-hidroxifenil)etanamida, é um fármaco com propriedades antipirética e analgésica, sendo amplamente utilizado para tratamento de quadros leves de febre e/ou dores em caso de infecções ou lesões. Embora tenha sido sintetizado pela primeira vez no final do século XIX, pelo químico estadunidense Harmon Northrop Morse, o acetaminofeno passou a ser utilizado para fins medicinais apenas no século seguinte. (MORSE, 1878; SPOONER; HARVEY, 1976)

Trata-se de um composto analgésico “não-opioide”. Diferentemente de medicamentos opioides, o paracetamol não apresenta quadros de dependência química, além de uma série outras complicações e riscos. A droga também é classificada como “não-corticoide” (grupo de fármacos não presentes no conjunto de corticoides), ou seja, não é derivada de hormônios esteroides, assim, não apresenta os possíveis efeitos colaterais desta classe, que inclui alterações nas taxas hormonais, desequilibrando o metabolismo do paciente. (WHO, 2015)

Figura 1. Estrutura molecular do paracetamol.

Fonte: Autoria própria.

A farmacodinâmica, o mecanismo de ação do paracetamol, é incerta. Há teorias da ação do fármaco pela inibição de prostaglandinas (estruturas intracelulares lipídicas com função sinalizadora), e na ação direta nos neurotransmissores. Contudo, ainda não há estudos conclusivos comprovando sua atuação/e ou a de seus metabólitos.(HODGMAN; GARRARD, 2012)

Entretanto a farmacocinética, a via metabólica (**Figura 2**), deste medicamento é conhecida. Podendo ser ministrado tanto em via oral quanto como retal, o composto é absorvido pelo organismo no sistema gastrointestinal e levado ao fígado. Cerca de 80-90% do fármaco é processado via ácido glicurônico (~60%) ou sulfonação (~30%), nestes casos é formada uma ligação no oxigênio ligado ao anel aromático.(WARD; ALEXANDER-WILLIAMS, 1999) O restante do composto sofre o processo oxidativo, produzindo o intermediário *N*-acetil-*p*-benzoquinonamina, potencialmente tóxico. Parte deste produto é hidrolisado, formando um derivado de catecol e parte é neutralizado via glutadiona. (WARD; ALEXANDER-WILLIAMS, 1999) Caso haja deficiência de glutadiona ou superdosagem de paracetamol, a imina produzida reagirá com moléculas intracelulares, causando danos às células hepáticas, potencialmente levando ao quadro de cirrose hepática e até à morte.(WARD; ALEXANDER-WILLIAMS, 1999)

Aproximadamente, entre 85 e 95% do fármaco é eliminado via sistema excretor, pela urina, em até 24 horas, na forma dos metabólitos e uma porção não metabolizada de paracetamol – cerca de apenas 2 a 5% da dose consumida. (FORREST; CLEMENTS; PRESCOTT, 1982)

Figura 2. Esquema farmacocinético do paracetamol.

Fonte: Adaptado de Hodgman *et al.* e Ward *et al.* (HODGMAN; GARRARD, 2012; WARD; ALEXANDER-WILLIAMS, 1999)

1.1.2 Sensores eletroquímicos para o acetaminofeno

Sensores eletroquímicos são ferramentas desenvolvidas para realizar análises químicas através da manipulação e exploração de sinais eletroquímicos, como: corrente elétrica, potencial, entre outros. (DOUGLAS A. SKOOG, F. JAMES HOLLER, 2016)

Havendo vários fenômenos eletroquímicos diferentes, com mecanismos e características próprios, desenvolve-se sensores e detectores igualmente singulares e específicos, para quantificar e qualificar analitos da maneira mais precisa e exata possível. Estas ferramentas podem ser classificadas como: biosensores eletroquímicos; sensores

eletroquímicos de gases; sensores/detectores eletroquímicos em sistemas fluídos (não estáticos); sensores potenciométricos; sensores amperométricos/voltamétricos.

Os sensores amperométricos, em especial, trabalham com a corrente em uma célula eletroquímica em valores determinados de potencial elétrico, sendo possível, em certos sistemas, aferir a concentração de um analito, caso a presença deste altere os valores de corrente. As análises voltamétricas podem ser realizadas variando-se o potencial aplicado ao sistema eletroquímico de diversas técnicas. O resultado deste tipo de análise chama-se voltamograma - uma representação gráfica cartesiana de corrente, em Ampères, por uma grandeza manipulada no experimento realizado, como, por exemplo: tempo de aplicação de um determinado potencial elétrico ou uma faixa de potencial elétrico aplicado. (SINHA et al., 2018)

Figura 3. Esquema geral de funcionamento de um sensor eletroquímico.

Fonte: Adaptado de Ronkainen *et al.*. (RONKAINEN; HALSALL; HEINEMAN, 2010)

A estrutura de sensores eletroquímicos é muito diversa (**Figura 3**), contudo, em geral, o funcionamento destes aparatos consiste nas seguintes estruturas (DOUGLAS A. SKOOG, F. JAMES HOLLER, 2016; RONKAINEN; HALSALL; HEINEMAN, 2010):

- Um transdutor: dispositivo que capta e transmite um sinal eletroquímico. Em uma célula eletroquímica trata-se normalmente do eletrodo de trabalho, no qual, por exemplo, é transmitida uma corrente elétrica proveniente de uma reação eletroquímica;

- Um equipamento processador do sinal eletroquímico: instrumento que transforma, por exemplo, a corrente elétrica gerada por uma reação em sinal computacional tratável;
- E o leitor dos dados: instrumento de visualização/tratamento dos sinais processados.

A depender da espécie de sensor eletroquímico a ser desenvolvida, procura-se elaborar transdutores específicos, de maneira a se obter uma ferramenta o mais sensível, exata, precisa e seletiva possível. Estes dispositivos possuem suas próprias classificações em sistemas eletroquímicos, havendo (THÉVENOT et al., 2001):

- Amperométricos: transdutores nos quais o sinal eletroquímico produzido é uma corrente elétrica gerada por algum processo químico envolvendo a espécie analisada;
- Condutimétricos: transdutores que medem a condutância de um sistema;
- Piezoelétricos: transdutores nos quais mede-se o acúmulo de espécies, por exemplo, medindo-se variações de massa em um eletrodo;
- Iônicos potenciométricos: transdutores nos quais a variação de concentração de determinados íons, normalmente selecionados por membranas, resulta em variação de potencial elétrico. (BOBACKA; IVASKA; LEWENSTAM, 2008)

Figura 4. Esquema da reação de eletrooxidação do acetaminofeno.

Fonte: Autoria própria.

Uma vez que o paracetamol é eletroativo por meio de sua oxidação (NEMATOLLAHI et al., 2009) (**Figura 4**), os métodos eletroanalíticos mostram-se excelentes alternativas para atender a demanda de detecção e quantificação deste fármaco, visando às populações de regiões mais carentes em infraestrutura, considerando que, quando preparados em escala, estes métodos mostram-se ser alternativas potencialmente mais baratas e simples, sem a necessidade da utilização de mão de obra especializada.

A literatura reporta vários métodos para detecção do acetaminofeno (**Tabela 1**). Entre as técnicas reportadas, os sensores amperométricos são dos mais utilizados para quantificação deste fármaco excretado na urina.

Tabela 1. Desempenho de diferentes sensores eletroquímicos para detecção de acetaminofeno, incluindo faixa linear e limite de detecção (LD).

Eletrodo	Modificador	Técnica	Faixa Linear (μM)	LD (μM)	Referência
Carbono Vítreo	Híbrido de nanotubos e nanofolhas de carbono	DPV	0,05 – 64,5	0,038	(CHEN et al., 2012)
Carbono Vítreo	Co(salen) polimérico	CV	0,5 - 5000	0,3	(SONKAR; GANESAN; et al., 2016)
Carbono Vítreo	Grafeno	DPV	0,005 - 800000	0,0021	(ADHIKARI; et al., 2015)
Carbono Vítreo	Óxido de grafeno	DPV	25 – 4000	6	(SONG et al., 2011)
Carbono Vítreo	Nanopartículas níquel revestidas de carbono	DPV	7,8 – 110	2,3	(WANG; et al., 2007)
Pasta de grafite	Nanocompósito de Óxido de grafeno- Y_2O_3	DPV	7 - 400	1,45	(MARTÍNEZ-SÁNCHEZ; et al., 2019)
Pasta de grafite	Luteonina nanoestruturada	DPV	1,0 – 90	0,52	(BAGHAYERI; et al., 2013)
Grafite impresso	$\text{La}^{3+}/\text{Co}_3\text{O}_4\text{NFs}$	DPV	0,5 - 250	0,09	(SHEIKHSHOAI; et al., 2019)
Grafite	MWCNTs	CV	25–400	0,5	(MANJUNATHA et al., 2011)

Dentre os eletrodos utilizados para o desenvolvimento de sensores eletroquímicos de paracetamol, sob o ponto de vista de aplicabilidade, destacam-se os eletrodos de grafite comercial. Por se tratar de um material abundante e consequentemente barato, possuir grande faixa de potencial de trabalho, baixa corrente de fundo além de quimicamente permitir modificações facilmente, a depender do objetivo. (TASIĆ et al., 2021)

1.1.3 Óxido de grafeno

O grafeno é uma forma alótropa do carbono, formado por uma rede de carbonos ligados entre si, estruturado em duas dimensões e em apenas uma camada. A forma oxidada deste material chama-se óxido de grafeno (**Figura 5**), e, assim como o grafeno, é um material de duas dimensões formado por uma monocamada de carbonos ligados entre si, porém, apresentando pontos de funcionalização com oxigênio (como grupos carboxila, epóxi e hidroxila), devido a processos oxidativos. (MA; PING; DONG, 2017; PENG et al., 2017; YU et al., 2020)

Figura 5. Estrutura simplificada e reduzida do óxido de grafeno. Nota-se ser uma monocamada de carbonos ligados entre si e a oxigênios de diversas maneiras (como grupos carboxila, epóxi e hidroxila).

Fonte: Adaptado de Yu *et al.*, Peng *et al* e Ma *et al.* (MA; PING; DONG, 2017; PENG et al., 2017; YU et al., 2020)

O óxido de grafeno se destaca em relação ao grafeno por ser um material de preparo mais barato, com maior potencial de produção em grande escala e quimicamente muito versátil, por possuir uma grande variedade modificações possíveis, principalmente através de processos sortivos, envolvendo os átomos de oxigênio presentes em sua superfície.(MA; PING; DONG, 2017; PENG et al., 2017; YU et al., 2020)

Sintetizado pela primeira vez em 1859 por Brodie, o óxido de grafeno atualmente é majoritariamente preparado a partir do método de Hummers, químico que aprimorou a síntese deste material em 1958. O processo baseia-se na oxidação de grafite puro (**Figura**

6), por uma mistura de ácido sulfúrico e ácido nítrico, seguida pela esfoliação das “folhas” de grafite oxidado, formando-se o óxido de grafeno. (MA; PING; DONG, 2017)

Figura 6. Esquema simplificado da síntese do óxido de grafeno. Primeiramente há a oxidação do grafite cristalino, e, posteriormente, a esfoliação deste grafite oxidado, formando-se, assim, grafeno oxidado.

Fonte: Adaptado de Yu *et al.*, Peng *et al* e Ma *et al.* (MA; PING; DONG, 2017; PENG *et al.*, 2017; YU *et al.*, 2020)

Ao longo dos anos, este material já foi amplamente estudado em diversas aplicações e processos. Atualmente, há grande interesse em suas propriedades para uso em sistemas eletroquímicos, pois, embora não possua alta condutividade devido a oxidação, o óxido de grafeno é suscetível a uma grande variedade de modificações químicas, que permitem a esse material, quando modificado, apresentar centros catalíticos eletroquimicamente ativos em determinados sistemas. (AHMAD; FAN; HUI, 2018; TODA; FURUE; HAYAMI, 2015; YU *et al.*, 2020)

1.1.4 Complexos do tipo [M(salen)]

O nome popular “salen” refere-se ao conjunto de moléculas tetradentadas, produtos de reações de condensação (**Figura 7**) entre um derivado salicilaldeído e um derivado etilenodiamida, formando uma base de Schiff. (SHAW; D. WHITE, 2019; SONKAR *et al.*, 2017)

Sua estrutura final (**Figura 8**) apresenta um par de átomos de nitrogênio e um par de oxigênios coplanares, formando a geometria quadrado planar que é propícia a coordenação com uma variedade de metais do grupo de transição. Moléculas desta

natureza são descritas desde o final do século XIX, a partir da descoberta do complexo de cobre (II) formado com este ligante.(SHAW; D. WHITE, 2019)

Figura 7. Esquema de síntese de um ligante do tipo salen.

Fonte: Autoria própria.

Figura 8. Estrutura genérica de um complexo formado por um centro metálico “M” e um ligante salen.

Fonte: Autoria própria.

O salen, quanto agente quelante, possibilita a formação de moléculas de geometria quadrado planar ou piramidal de base quadrada (**Figura 9**) com centros metálicos com distribuição eletrônica do tipo d^4 , d^8 e até d^9 , como manganês (III), níquel (II) e cobre (II). (PETER ATKINS, TINA OVERTON, JONATHAN ROURKE, MARK WELLER, 2009; SHAW; D. WHITE, 2019)

Figura 9. Complexos salen com cobre (II), manganês (III) e níquel (II).

Fonte: Autoria própria.

Complexos formados por este tipo de ligante têm sido estudados como materiais eletrocatalíticos, inclusive na produção de sensores eletroquímicos. A partir de diversos métodos possíveis de modificação de eletrodos, como eletropolimerização e sorções, têm-se estudado a influência dos centros metálicos em processos eletroquímicos envolvidos em análises eletroanalíticas. (SHAW; D. WHITE, 2019)

As diferentes características eletrônicas são fundamentais para se estudar possíveis atividades catalíticas destes complexos, uma vez que determinam a estabilidade da molécula. Sendo assim, determinantes no caso de, por exemplo, possíveis formações de intermediários de reação, ou para estabilidade de estruturas formadas durante o processo catalítico. (PETER ATKINS, TINA OVERTON, JONATHAN ROURKE, MARK WELLER, 2009)

Figura 10. Estrutura genérica de um complexo de salen, com centro metálico M, no qual possíveis posições de substituição estruturais estão indicadas como R.

Fonte: Autoria própria.

A variabilidade estrutural dos ligantes envolvidos também permite o aperfeiçoamento de catalisadores baseados nesta molécula, podendo, por exemplo, melhorar a estabilidade da molécula ou aprimorar processos sortivos aos quais o composto é submetido. (SHAW; D. WHITE, 2019)

Além da possível adição e mudança de outros ligantes. Os ligantes salen permitem modificações próprias (**Figura 10**), por possuírem muitos centros substituintes em sua estrutura, permitindo, com reações simples, alterar propriedades do complexo a necessidade e interesse da aplicação estudada.

Mediante aos dados e fatos apresentados, evidencia-se a demanda pelo desenvolvimento de métodos analíticos para detecção e quantificação de paracetamol em meio aquoso. Sendo os métodos eletroanalíticos, por meio do estudo de sensores, possíveis soluções para este problema. Havendo em aberto a possibilidade do preparo de eletrodos de grafite modificados por óxido de grafeno e complexos do tipo salen.

2 OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo desenvolver e estudar sensores eletroquímicos de baixo custo, baseados em grafite de lápis com sua superfície modificada com matriz de [M(salen)]/GO (M= Cu, Mn e Ni), para quantificação de acetaminofeno em amostras tais como, água de abastecimento e urina sintética. Para tanto, foi necessário:

- sintetizar e caracterizar por espectroscopia de absorbância no UV-vis e FTIR os complexos do tipo [M(salen)];
- sintetizar e caracterizar o GO e os materiais do tipo [M(salen)]/GO por UV-vis, FTIR, espalhamento Raman, difração de raios-X e microscopia eletrônica de transmissão;
- caracterizar os eletrodos modificados por técnicas espectroscópicas e eletroquímicas;
- caracterizar e avaliar o efeito do centro metálico frente à resposta amperométrica e quantificação do acetaminofeno, por voltametria cíclica, voltametria de pulso diferencial e por espectroscopia de impedância eletroquímica;
- estudar a repetibilidade e reprodutibilidade do método proposto;
- estudar a aplicabilidade do método nas matrizes de interesse, por meio do estudo de recuperação.

3 SEÇÃO EXPERIMENTAL

3.1 Materiais e reagentes

O grafite utilizado para síntese do óxido de grafeno, o pentóxido de fósforo, persulfato de potássio, dimetilformamida (DMF), hexacianoferrato(II) trihidratado de potássio ($\text{C}_6\text{FeK}_3\text{N}_6$), hexacianoferrato(III) de potássio ($\text{C}_6\text{FeK}_4\text{N}_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) foram adquiridos da Sigma-Aldrich® (Alemanha). O permanganato de potássio, ácido clorídrico, etanol e acetonitrila foram adquiridos da Synth (Brasil), os ácidos nítrico e sulfúrico adquiridos da Êxodo Científica (Brasil) e o peróxido de hidrogênio adquirido da NEON (Brasil). Os precursores acetato de manganês (II), cobre (II) e níquel (II) foram adquiridos da Vetec Química Fina Ltda (Brasil). O paracetamol comercial 98% foi adquirido da Fragon (original da China). O grafite de lápis comercial com 2mm de diâmetro utilizado como eletrodo de trabalho foi fabricado pela Faber-Castel® sendo do tipo HB. A água ultrapura utilizada para preparo de soluções foi purificada (apresentando resistividade $> 18 \text{ M}\Omega \text{ cm}^{-1}$) em um sistema Millipore tipo Milli-Q (Millipore Inc. França),

3.2 Equipamentos

As medidas de espectroscopia de UV-vis foram realizadas em espectrofotômetro JASCO de modelo V-630 utilizando-se uma cubeta de quartzo de 1 cm de caminho ótico, com soluções saturadas para o ligante e complexos em solução aquosa. Já para os materiais de GO e derivados realizou-se as medidas a partir de suspensão em água de $0,1 \text{ mg mL}^{-1}$.

A espectroscopia de FTIR foi realizada em espectrofotômetro Shimadzu modelo IRAffinity 1, as mostras foram preparadas em razão 1:100 de massa do analito em KBr.

As caracterizações de espalhamento Raman dos materiais foram conduzidas em equipamento Horiba modelo LabRam HR Evolution utilizando-se o laser $\lambda = 473 \text{ nm}$, com aumento de 100 vezes, 50 % de intensidade, com 64 aquisições de 10 segundos cada. As caracterizações por difração de raios-X foram realizadas em difratômetro Brucker D8 Advance com fonte de $\text{Cu } \kappa\alpha$ ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) a 40kV/40 mA de potência. As análises foram realizadas com as amostras em pó.

O microscópio JOEL 2100 foi utilizado a 200 kV para coletar imagens microscópicas de alta resolução e de microscopia eletrônica de transmissão. As amostras foram depositadas em grade de C-Cu, a partir de solução aquosa de razão 0,1 mg L⁻¹.

Os estudos eletroquímicos foram realizados em potenciostato modelo PGSTAT302 Autolab, Holanda, controlado pelo software Nova 2.1.4 da fabricante do equipamento, utilizando-se célula eletroquímica composta por: um eletrodo de grafite de lápis comercial de 2 mm de diâmetro, utilizado como eletrodo de trabalho; eletrodo auxiliar de folha de platina com área 2,25 cm² e eletrodo de Ag/AgCl (em solução 3,0 mol L⁻¹ de KCl em água purificada) como eletrodo de referência.

3.3 Síntese dos complexos [M(salen)] (M= Cu, Mn e Ni)

O ligante *N,N'*-bis(salicilideno)etilenodiamino (salen) foi sintetizado através da reação de condensação entre salicilaldeído e etilenodiamida (SHAW; D. WHITE, 2019). Para isso, soluções etanólicas de etilenodiamida e salicilaldeído em proporção, respectivamente, 10:25 (v/v) foram utilizadas. A solução de etilenodiamida foi gotejada lentamente sobre a solução de salicilaldeído e o sistema mantido em refluxo por 2 horas. Por fim, o produto foi recristalizado em metanol, e seco em dessecador a temperatura ambiente.

Para a síntese dos complexos [Cu(salen)] e [Ni(salen)], inicialmente 100 mL de etanol foi tratado em atmosfera de N₂ a 40 °C por 30 minutos. O solvente tratado foi particionado em 2 volumes diferentes de 50 mL. Foram adicionados 6,4 mmol de acetato de níquel (II) (ou acetato de cobre (II)) em 50 mL do solvente tratado (solução A) e os 50 mL restantes utilizados para solubilizar o ligante salen (solução B). A reação foi realizada adicionando-se a solução A sobre a solução B sob agitação mecânica. O sistema foi mantido em refluxo sob agitação mecânica a 40 °C por 2 horas. (SHAW; D. WHITE, 2019)

Para a síntese do [MnCl(salen)], inicialmente 20 mL de etanol foi tratado em atmosfera de N₂ a 40 °C por 30 minutos, o solvente foi particionado em dois volumes de 10 mL, em seguida 1,5 mmol do ligante salen foi adicionado em um dos volumes (solução A) e o acetato de manganês (II) no outro (solução B). A solução A foi adicionada sobre a solução B sob agitação e atmosfera de N₂. A mistura foi mantida em refluxo a 40 °C por duas horas. Posteriormente, 5 mL de uma solução aquosa saturada de NaCl foi adicionada à mistura e a mesma mistura foi mantida em refluxo por 1,5 hora. Na

sequência, a mistura foi resfriada em banho de gelo e o produto seco em um rotoevaporador. Finalmente, utilizando um funil de separação contendo diclorometano e água purificada (1:1) o composto de interesse foi extraído (na partição orgânica) e recristalizado. (SHAW; D. WHITE, 2019; SONKAR et al., 2017)

3.4 Síntese do óxido de grafeno

O óxido de grafeno foi sintetizado pelo método de Hummers modificado. Inicialmente, 3 g de pó de grafite foi adicionado em um balão de reação contendo 12 mL de ácido sulfúrico concentrado, 2,5 g de persulfato de potássio e 2,5 g de pentóxido de fósforo e o sistema foi aquecido a 80 °C por meio de uma manta térmica. A mistura foi mantida sob aquecimento por mais 4,5 horas. Após esse período resfriou-se a solução à temperatura ambiente de forma passiva, verteu-se o conteúdo em um Erlemeyer de 1 L, acrescentou-se 0,5 L de água deionizada e deixou-se a mistura a temperatura ambiente por 12 horas. Filtrou-se o produto utilizando filtro do tipo nylon com porosidade 0,2 µm. A fim de retirar o ácido residual, lavou-se o grafite com água deionizada e secou-se o material por evaporação, em dessecador sob temperatura ambiente. (MARTÍNEZ-SÁNCHEZ; MONTIEL-GONZÁLEZ; RODRÍGUEZ-GONZÁLEZ, 2019)

Após 24 horas, iniciou-se o processo de oxidação do grafite (pré-tratado) pelo método de Hummers. O produto do tratamento anterior foi adicionado à uma solução de ácido sulfúrico (120 mL) a 0 °C em um Erlemeyer de 1 L. Acrescentou-se 15 g de permanganato de potássio a mistura, de maneira gradual, sob agitação e mantendo-se a temperatura abaixo de 20 °C. Em seguida, agitou-se a mistura por 2 horas a 35 °C utilizando-se uma placa de aquecimento com agitação. Ao final, passou-se o sistema contendo a solução ácida a um banho de gelo e adicionou-se 250 mL de água deionizada vagarosamente, controlando a temperatura do sistema sempre abaixo de 50 °C. Agitou-se a mistura por 2 horas, seguidamente, acrescentou-se 700 mL de água deionizada e 20 mL de peróxido de hidrogênio 30% (m/m). Filtrou-se o produto em um filtro do tipo Nylon® com porosidade 0,2 µm, em sequência, o lavou-se com 1 L de solução aquosa de ácido clorídrico 10% (m/m) e, depois, para retirar o resíduo ácido, lavou-se com 1 L de água deionizada. O produto da oxidação foi secado em dessecador sob temperatura ambiente por 48 horas. (MARTÍNEZ-SÁNCHEZ; MONTIEL-GONZÁLEZ; RODRÍGUEZ-GONZÁLEZ, 2019)

Preparou-se em frasco de 250 mL com tampa, uma dispersão 0,5% (m/m) do material em 150 mL de água deionizada e agitou-se por 24 horas. Passada essa etapa, a mistura foi sonicada por 40 minutos em um equipamento de ultrassom em baixa potência e centrifugada em baixa rotação para retirar o corpo de fundo (óxido de grafite não esfoliado). O sobrenadante (suspensão de óxido de grafeno), foi armazenada. (MARTÍNEZ-SÁNCHEZ; MONTIEL-GONZÁLEZ; RODRÍGUEZ-GONZÁLEZ, 2019)

3.5 Preparo dos materiais [M(salen)]/GO

Sintetizados os complexos e o óxido de grafeno, preparou-se uma suspensão de GO em DMF (1 mg mL^{-1}) agitando a mistura por 24 horas, em seguida adicionou-se 25 mL de solução de [M(Salen)] em DMF ($0,1 \text{ g L}^{-1}$) e agitou-se o sistema por mais 24 horas. O produto foi decantado por 24 horas e depois filtrado à vácuo em membrana e lavado com 50 mL de DMF. (SONKAR et al., 2017)

3.6 Medidas eletroquímicas

3.6.1. Sistema eletroquímico

Os eletrodos de grafite de lápis do tipo HB de 2 mm de diâmetro tiveram suas áreas limitadas pelo embutimento em um tubo de politetrafluoretileno (PTFE), seguido de polimento mecânico com lixa de granulação 4000. Posteriormente, a modificação do eletrodo de trabalho foi realizada gotejando $5 \text{ }\mu\text{L}$ de uma suspensão aquosa preparada com o material a ser estudado (**Figura 11**).

Para todas as medidas eletroquímicas utilizou-se um eletrodo de platina como auxiliar (**Figura 12**) e como referência um eletrodo de Ag/AgCl, em eletrólito de KCl 3 mol L^{-1} ,

A caracterização eletroquímica dos eletrodos modificados foi realizada por voltametria cíclica (VC) em presença de 50 mmol L^{-1} de paracetamol em solução de HCl $0,01 \text{ mol L}^{-1}$ em um intervalo de varredura de 0,2 a 0,8 V, em diferentes velocidades de varredura: 1, 25, 50, 100, 150, 200, 250 e 300 mV s^{-1} . Optou-se por trabalhar com a solução de ácido clorídrico $0,01 \text{ mol L}^{-1}$ devido a melhor atividade do óxido de grafeno para detecção do paracetamol. (SONG et al., 2011)

Figura 11. Ilustração do processo de modificação dos eletrodos de grafite.

Fonte: Autoria própria.

Figura 12. Esquema simplificado da cela eletroquímica utilizada.

Fonte: Autoria própria.

As medidas de espectroscopia de impedância eletroquímica (EIE) foi realizada utilizando 5 mmol L^{-1} da sonda redox $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-/4-}$ em $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ de KCl sob regime de potencial de circuito aberto (OCP), com intervalo de frequência de 100 kHz a $0,1 \text{ Hz}$ com uma amplitude de 10 mV . A curva analítica foi obtida por DPV em HCl $0,01 \text{ mol L}^{-1}$ no

intervalo de 0,3 a 0,8 V, ao incremento de 0,01 V, amplitude modular 0,05 V, amplitude de tempo 0,04 s e intervalo de 0,5 s. Os limites de detecção e quantificação (LD e LQ) foram obtidos segundo Miller e Miller (MILLER; MILLER, 2005), utilizando as seguintes equações:

$$LD = y_B + 3s \quad \text{equação 1}$$

$$LQ = y_B + 10s \quad \text{equação 2}$$

nas quais y_B = coeficiente linear da curva de calibração (a) e s o desvio padrão.

Por fim, se investigou a repetibilidade dos eletrodos realizando o mesmo experimento de DPV anterior, na concentração fixa de $7,89 \mu\text{mol L}^{-1}$ de paracetamol com 7 repetições com um mesmo eletrodo, em intervalos de 1 minuto. A reprodutibilidade, por sua vez, foi investigada também por DPV utilizando-se 5 eletrodos de grafite diferentes (para cada material) sob os mesmos parâmetros.

3.6.2. Sistema de medidas para estudo *in situ* por espectroscopia Raman

Devido a natureza da técnica de espectroscopia de espalhamento Raman é preciso incidir o laser perpendicularmente a superfície da amostra interesse. Por esta razão, preparou-se um tipo de eletrodo especial (**Figura 13**), no qual é possível submergi-lo completamente na cela eletroquímica

Figura 13. Ilustração do sistema do eletrodo de grafite utilizado para o estudo *in situ*, antes da vedação.

Fonte: Autoria própria.

O eletrodo foi construído a partir de um bastão de grafite comercial (do mesmo tipo do utilizado no sistema padrão) com 1,5 cm de comprimento, apoiado em uma base circular de apoio com um furo de 2 mm de diâmetro interno (mesmo do grafite) e diâmetro externo de 1,5 cm.

A superfície de trabalho foi isolada com um tubo polimérico (do mesmo tipo do sistema padrão) e o contato elétrico foi preparado a partir de um fio de cobre. Após a construção, o eletrodo foi vedado com fita veda rosca, para impedir que o corpo de grafite e a área exposta do fio de cobre tivessem contato com a solução do sistema.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Caracterização dos [M(salen)]/GO

A síntese do ligante salen e dos respectivos complexos preparados a partir dele, foi devidamente caracterizada por espectroscopia de absorção na região do UV-vis, FTIR, espalhamento Raman e DRX de pó.

Utilizando-se a técnica de absorbância na região do UV-vis (**Figura 14**), pode-se evidenciar sinais da formação do ligante salen e seus complexos formados pelos centros metálicos Cu, Mn e Ni. O espectro de absorção para o ligante salen, apresenta duas bandas em 213 e 254 nm, características do sistema de ligações conjugadas caracterizado pelo anel aromático e mais um sinal em 322 nm resultante da absorção pela ligação dupla C=N formada na síntese do composto. (OLIVEIRA et al., 2016)

O espectro de absorção para o ligante salen, apresenta duas bandas em 213 e 254 nm, características do sistema de ligações conjugadas caracterizado pelo anel aromático e mais um sinal em 322 nm resultante da absorção pela ligação dupla C=N formada na síntese do composto. (OLIVEIRA et al., 2016)

Figura 14. Espectros de absorbância na região do UV-vis do ligante salen, dos complexos [Cu(salen)], [MnCl(salen)], [Ni(salen)]. Varreduras realizadas em água de 800 a 250 nm.

Fonte: Autoria própria.

Os complexos caracterizam-se por possuírem bandas distintas e características. Nos três compostos as bandas resultantes da absorção do sistema do anel conjugado (213 e 254 nm no ligante) sofrem deslocamento para 221 e 270 nm, 212 e 270 nm e 209 e 251 nm, nos complexos de Cu (II), Mn(III) e Ni(II) respectivamente. Há o surgimento de sinais em 238 ([Cu(salen)]), 235 ([MnCl(salen)]) e 238 nm ([Ni(salen)]) respectivos ao sistema de retrodoação eletrônica do centro metálico com o ligante. O sinal correspondente à absorbância pela ligação C=N (322 nm no espectro do ligantes) surge deslocado para 351 nm ([Cu(salen)]), 390 nm ([MnCl(salen)]) e 324 nm ([Ni(salen)]). (YANG; KOU; CHENG; WANG, 2010)

O espectro para o óxido de grafeno (**Figura 15**) apresenta um sinal em 230 nm resultante do espalhamento causado pela suspensão do material. Os espectros dos materiais preparados apresentam uma crescente abrupta de absorção para comprimentos de onda abaixo 220 nm, também causado por fenômenos de espalhamento, além do deslocamento do sinal apresentado no espectro do GO puro. (LAI; ZHU; LOU; ZOU; HUANG, 2012)

Figura 15. Espectros de absorbância na região do UV-vis dos materiais óxido de grafeno (GO), [Cu(salen)]/GO, [MnCl(salen)]/GO e [Ni(salen)]/GO. Varreduras realizadas em água de 800 a 250 nm.

Fonte: Autoria própria.

Observa-se pela análise de FTIR relativa a ligante e aos complexos, o sinal de estiramento presente em 1624 cm^{-1} (**Figura 16**), indicando a formação da ligação C=N pela reação de Schiff neste composto, assim como a ausência de sinais na região de 3500 cm^{-1} , região de estiramento de amins primárias. Outros sinais destacáveis são: uma banda em 3000 cm^{-1} , indicando a ligação do grupo fenólico ((anel aromático)-O-H), e o conjunto de sinais presente em $1045, 858, 748, 599$ e 464 cm^{-1} , caracterizando o anel aromático. (SOCRATES, 2001)

Figura 16. Espectros de FTIR do ligante e dos complexos de cobre (II), manganês (III) e níquel (II). Varreduras realizadas de 4000 a 400 cm^{-1} .

Fonte: Autoria própria.

Nos espectros dos complexos evidenciam-se os sinais em 617 cm^{-1} ([Cu(salen)]), 633 e 590 cm^{-1} ([MnCl(salen)]) e 631 e 600 cm^{-1} ([Ni(salen)]) não presentes nos espectros do ligante livre, sendo possivelmente resultantes de estiramentos do centro metálico com os átomos de nitrogênio. (SOCRATES, 2001)

O espectro de FTIR do óxido de grafeno (**Figura 17**) apresenta uma banda centrada em 3315 cm^{-1} , característica do estiramento da ligação C-O presente no material.

Esta banda sofre deslocamento para 3398 cm^{-1} ([Cu(salen)]/GO), 3394 cm^{-1} ([MnCl(salen)]/GO) e 3398 cm^{-1} ([Ni(salen)]/GO), devido ao processo de sorção dos complexos na superfície do GO. (SOCRATES, 2001)

Figura 17. Espectros de FTIR do GO, [Cu(salen)]/GO, [MnCl(salen)]/GO e [Ni(salen)]/GO. Varredura realizada de 4000 a 400 cm^{-1} .

Fonte: Autoria própria.

Os espectros obtidos para os complexos também apresentaram novos sinais na região de 1388 cm^{-1} . Deslocamento do sinal em 1576 cm^{-1} (GO) para 1645 cm^{-1} ([Cu(salen)]/GO), 1648 cm^{-1} ([MnCl(salen)]/GO) e 1653 cm^{-1} ([Ni(salen)]/GO). Além dos deslocamentos dos demais sinais já presentes no espectro relativo ao óxido de grafeno.

A análise de espectroscopia Raman dos materiais (**Figura 18**) confirmou a síntese do óxido de grafeno, pelo deslocamento e mudança de intensidade relativa entre as bandas G (por volta de 1600 cm^{-1} , resultante de vibrações C=C coplanares de carbonos sp^2) e D (por volta de 1350 cm^{-1} , proveniente de vibrações entre carbonos não coplanares e/ou defeitos na folha de grafeno). Este fenômeno ocorre principalmente devido à oxidação, que diminui o número de carbonos com hibridização sp^2 e aumenta os sp^3 ligados ao

oxigênio. (KANIYOOR; RAMAPRABHU, 2012; LALWANI; XING; SITHARAMAN, 2014; TALUKDAR et al., 2014)

Figura 18. Espectros de espalhamento Raman do grafite e materiais sintetizados.

Fonte: Autoria própria.

Tabela 2. Diferença relativa entre a intensidade das bandas D e G dos espectros Raman.

Material	I_D/I_G	λ_D (cm ⁻¹)	λ_G (cm ⁻¹)
Grafite	0,058	1356,33	1572,47
GO	0,858	1362,40	1609,49
[Cu(salen)]/GO	0,781	1356,58	1587,20
[MnCl(salen)]/GO	0,819	1356,58	1593,02
[Ni(salen)]/GO	0,849	1362,40	1598,83

O deslocamento destas bandas nos materiais sintetizados (**Figura 19**), se deve ao fato de surgirem as bandas D* e D** provenientes das vibrações entre carbonos agora oxidados presentes na superfície do GO. Nota-se que a sorção dos complexos ao GO resulta no deslocamento das bandas D* de 1276,50 para 1444,93 cm⁻¹, D** de 1585,15

para 1546,51 cm^{-1} e G de 1593,36 para 1614,56 cm^{-1} , potencialmente pelo processo sortivo. (KANIYOOR; RAMAPRABHU, 2012)

Figura 19. Deconvolução pelo método de gaussiana das bandas D e G dos materiais preparados. Nota-se apenas 2 bandas no grafite enquanto no óxido de grafeno surgem mais 2 (D^* e D^{**}) resultantes da oxidação do material totalizando 4. Um destes novos sinais, denominado D^* , sofre um deslocamento para números de onda mais baixos nos materiais modificados pelos complexos do tipo salen.

Fonte: Autoria própria.

Realizou-se o estudo da superfície dos EGMs pelos materiais preparados por espectrometria Raman. Os espectros obtidos (**Figura 20**) possuem pior razão sinal ruído se comparados aos materiais não aplicados devido à natureza da amostra, que por possuir baixa espessura apresenta menos material por área de amostra, além de ser mais facilmente danificada caso o ajuste de intensidade do laser seja muito alto.

Devido a essas particularidades da análise, os espectros obtidos não apresentam distinção entre o perfil de espalhamento da superfície contendo apenas GO para os demais materiais. Portanto, não sendo possível distingui-los.

Figura 20. Espectros de espalhamento Raman da superfície dos eletrodos de grafite preparados com os materiais sintetizados. Secos (A) e submersos em solução ácida (HCl 0,01 mol L⁻¹) de paracetamol 1 mmol L⁻¹. Os espectros obtidos das superfícies submersas apenas em água ultrapura e HCl estão no anexo A e B respectivamente.

Fonte: Autoria própria.

Seguindo-se, realizou-se o estudo *in situ*, a fim de averiguar possíveis mudanças estruturais e/ou químicas na superfície do eletrodo ao se aplicar potencial elétrico (com este submerso em solução) na presença de água, ácido clorídrico e paracetamol (**Figura 21**). Considerando-se a indistinção entre os espectros obtidos para os diferentes materiais, optou-se pelo estudo apenas do EGM por GO. Para aplicação do potencial realizou-se uma medida cronoamperometrica, por 26 minutos no potencial de 0,62 V, potencial reportado na literatura como respectivo ao processo de oxidação do paracetamol nestas condições experimentais. (SONG et al., 2011)

Os espectros obtidos mostram não haver qualquer mudança estrutural ou puramente química durante e após a aplicação do potencial elétrico, indicando que não houveram modificações detectáveis ocorrendo na superfície do eletrodo.

Figura 21. Estudo espectroscópico da superfície do eletrodo modificado por GO antes da aplicação do potencial (Antes), durante a aplicação do potencial de 0,62 V por 26 minutos e após terminada a aplicação (Após). Estudo realizado em solução aquosa ácida (HCl 0,01 mol L⁻¹) com concentração fixa de paracetamol 1 mmol L⁻¹.

Fonte: Autoria própria.

Os difratogramas de raios-X (DRX) das amostras em pó dos complexos (**Figura 22**), caracterizou os compostos com os sinais em 6,70 e 14,68 graus para [Cu(salen)], 13,21 e 24,49 graus para [MnCl(Salen)] e os sinais em 6,84 e 20,34 graus para [Ni(salen)]. Confirmando a síntese e pureza dos produtos obtidos. (ARAVINDHAN et al., 2006; FAN et al., 2018; MA et al., 2020)

Figura 22. Difratogramas referentes a amostra de [Cu(salen)], [MnCl(salen)] e [Ni(salen)].

Fonte: Autoria própria.

Os difratogramas (**Figura 23**) com amostra em pó do grafite precursor e do óxido de grafeno sintetizado indicam a mudança estrutural do composto. Antes do tratamento químico o grafite apresenta um padrão cristalino, apresentando um sinal característico de difração em 26,49 graus pelo plano (002).

O grafeno oxidado, por sua vez, possui um resultado difuso, com sinal em 11,28 graus pelo plano (001), resultante do empacotamento das folhas de grafeno, e um sinal de mais baixa intensidade com máximo em 26 graus (próximo à região do pico apresentado no espectro do grafite cristalino). Mediante ao espalhamento desse sinal, infere-se que o padrão cristalino do precursor não está mais presente no produto.

Para os materiais de GO modificado, os difratogramas apresentaram sinais de difração em 10,20 ([Cu(Salen)]/GO), 8,46 ([Mn(Salen)]/GO) e 9,71 graus ([Ni(Salen)]/GO) para o plano (001) e um conjunto de sinais difusos com máximo em 26 graus para todas as amostras, assim como o GO, indicando assim que estruturalmente, o material não sofreu mudanças significativas. Nota-se também que não há qualquer sinal referente a presença dos complexos na forma cristalina.

Figura 23. Difratogramas de DRX referentes as amostras de grafite, GO, [Cu(Salen)]/GO, [MnCl(Salen)]/GO e [Ni(Salen)]/GO

Fonte: Autoria própria.

As imagens de microscopia de transmissão eletrônica (**Figura 24**), permitem avaliar e caracterizar o material quanto à sua natureza morfológica. Enquanto a varredura por EDX indica características químicas, relativas à composição e à posição de determinados elementos na superfície do analito.

A técnica de microscopia eletrônica de transmissão realizada para caracterizar o óxido de grafeno sintetizado permitiu a confirmação da natureza morfológica. O processo de esfoliação formou “folhas” uniformes de grafeno oxidado em escala nanométrica, ideais para o preparo de filmes em eletrodos modificados.

Mediante os resultados obtidos para o óxido de grafeno modificado, observa-se primeiramente a manutenção da forma do óxido de grafeno como superfície de

monocamada do tipo “folha”. Pelo mapeamento, nota-se a presença do centro metálico no material final, indicando a sorção dos complexos em sua superfície, de maneira dispersa, sem pontos de aglomeração. As imagens obtidas para os materiais [Cu(salen)]/GO e [MnCl(salen)]/GO estão no anexo A e B respectivamente, para o material preparado com o complexo de cobre (II), houve interferência da obtenção das imagens por EDX para os átomos do centro metálico, por conta da composição do grid de cobre utilizado.

Figura 24. Imagens de microscopia eletrônica de transmissão. A) GO e B) [Ni(salen)]/GO. Imagens de mapeamento por EDX da amostra de [Ni(salen)]/GO para: C) carbono (em branco) e D) níquel (em verde).

Fonte: Autoria própria.

Mediante os resultados obtidos para o óxido de grafeno modificado, observa-se primeiramente a manutenção da forma do óxido de grafeno como superfície de monocamada do tipo “folha”. Pelo mapeamento, nota-se a presença do centro metálico no material final, indicando a sorção dos complexos em sua superfície, de maneira dispersa, sem pontos de aglomeração. As imagens obtidas para os materiais [Cu(salen)]/GO e [MnCl(salen)]/GO estão no anexo A e B respectivamente, para o material preparado com o complexo de cobre (II), houve interferência da obtenção das imagens por EDX para os átomos do centro metálico, por conta da composição do grid de cobre utilizado.

4.2 Comportamento eletroquímico dos sensores

Visando obter uma caracterização eletroquímica dos EGM contendo os materiais sintetizados, realizou-se medidas de voltametria cíclica (VC) (**Figura 25**) em meio aquoso contendo ácido clorídrico 0,01 mol L⁻¹, utilizando-se eletrodos de grafite sem modificação e modificados pelos materiais de óxido de grafeno. As varreduras foram realizadas no intervalo de potencial de 0,2 a 0,85 V, em velocidade (v) de 1 mV s⁻¹ para a melhor caracterização do comportamento eletroquímico dos eletrodos.

Figura 25. VCs dos eletrodos de grafite não modificado (Grafite) e modificado com óxido de grafeno (GO), Cu(salen)]/GO, [MnCl(salen)]/GO e [Ni(salen)]/GO. Eletrólito ácido clorídrico 0,01 mol L⁻¹ $v = 1 \text{ mV s}^{-1}$

Fonte: Autoria própria.

Nota-se que os EGMs pelos materiais contendo os complexos apresentam um pequeno aumento de corrente em 0,52, 0,54 e 0,53 V para Cu(salen)]/GO,

[MnCl(salen)]/GO e [Ni(salen)]/GO respectivamente. Este fenômeno não é observado nas varreduras utilizando-se os eletrodos modificado apenas por GO e de grafite. Portanto, tratando-se de uma faixa pequena para o surgimento desse aumento, é provável que seja um fenômeno eletroquímico relacionado a estrutura do ligante presente nos complexos.

Por conseguinte, realizou-se VCs (**Figura 26**) com os mesmos eletrodos, mas em solução com concentração fixa de paracetamol $2,64 \mu\text{mol L}^{-1}$, em HCl $0,01 \text{ mol L}^{-1}$. As varreduras foram realizadas no intervalo de potencial de 0,2 a 0,85 V, em velocidade (v) de 1 mV s^{-1} .

Figura 26. VC dos eletrodos de interesse em solução aquosa ácida (HCl $0,01 \text{ mol L}^{-1}$) contendo $2,64 \mu\text{mol L}^{-1}$ de acetaminofeno, com velocidade de 1 mV s^{-1} .

Fonte: Autoria própria.

Mediante aos resultados obtidos pelas varreduras utilizando-se os eletrodos de interesse, observa-se que em todas apresenta-se um aumento de corrente acentuado entre 0,6 e 0,7 V, proveniente do processo de oxidação do acetaminofeno, exceto no eletrodo de grafite, no qual a resposta é quase nula.

Realizou-se o estudo de corrente variando-se a velocidade de varredura em VC (**Figura 27**) em concentração fixa de paracetamol ($200 \mu\text{mol L}^{-1}$) em HCl $0,01 \text{ mol L}^{-1}$, de 0,2 a 0,8 V, em diferentes velocidades de varredura (v): 1, 25, 50, 100, 150, 200, 250 e 300 mV s^{-1} . Esta concentração (mais alta que a faixa estudada analiticamente) foi escolhida pela baixa sensibilidade a presença de acetaminofeno utilizando-se voltametria cíclica. Considerando-se os esquemas gráficos das correntes de oxidação por $v^{1/2}$ e a

equação de Randles-Selvcik para processos eletroquímicos reversíveis de transferência de elétrons (ALLEN J. BARD, 2000)(ELGRISHI et al., 2017):

$$i = 0,446nFAC\left(\frac{nFvD}{RT}\right)^{\frac{1}{2}} \quad (\text{equação 3})$$

na qual A (cm^2) é a área do eletrodo, C (mol mL^{-1}) a concentração do analito na solução e D ($\text{cm}^2 \text{ s}^{-1}$) o coeficiente difusional do analito oxidado. Sendo estas variáveis consideradas constantes neste experimento, nota-se uma relação linear entre corrente (i) e a raiz quadrada da velocidade de varredura ($v^{1/2}$). Assim, revelando que os processos oxidativos do paracetamol nestes sistemas são predominantemente difusionais. Também se evidencia o deslocamento do potencial de oxidação de 0,62 V na velocidade de 1 mV s^{-1} para valores maiores à medida que velocidade é maior.

A EIE (**Figura 28**), foi realizada com a finalidade de estudar mais sobre a natureza dos eletrodos modificados pelos compostos, no sistema redox $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}/^{3-}$. Pelo perfil resultante, observa-se que os EGMs pelos materiais do tipo $[\text{M}(\text{salen})]/\text{GO}$, apresentam menor resistência de transferência de elétrons destes eletrodos para este sistema.

Figura 27. VCs dos EGMs em HCl 0,01 mol L^{-1} na presença de 200 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de paracetamol dos eletrodos de grafite modificados com A) GO, B) $[\text{Cu}(\text{salen})]/\text{GO}$, C) $[\text{MnCl}(\text{salen})]/\text{GO}$ e D) $[\text{Ni}(\text{salen})]/\text{GO}$ em diferentes velocidades de varredura (v): 1, 25, 50, 100, 150, 200, 250 e 300 mV s^{-1} . Esquema gráfico das correntes de oxidação para cada velocidade e sua raiz quadrada respectiva.

Fonte: Autoria própria.

Figura 28. Diagramas de Nyquist obtidos em 5 mmol L⁻¹ de [Fe(CN)₆]^{4-/3-} em 0,1 mol L⁻¹ de KCl em água, em circuito aberto.

Fonte: Autoria própria.

4.3 Curvas analíticas

A fim de obter as curvas analíticas dos sensores dos EGMs preparados, realizou-se medidas de DPV com adições sucessivas de paracetamol resultando em 11 concentrações diferentes do analito: [0,66], [1,32], [1,98], [2,64], [3,29], [3,95], [4,61], [5,27], [5,92], [6,58], [7,23], [7,89] μmol L⁻¹ (**Figura 29**), no intervalo de potencial de 0,3 a 0,8 V, em solução aquosa HCl 0,01 mol L⁻¹, amplitude de pulso de 50 mV , tempo de pulso 40 ms, com a velocidade de varredura sendo 20,1 mV s⁻¹ calculado pelo software NOVA.

Os resultados obtidos revelam uma relação linear entre corrente de pico anódico e a concentração de paracetamol na faixa de concentração de 0,66 a 7,89 μmol L⁻¹ ([a]→[k]), sendo as equações das curvas, obtidas por regressão linear, apresentadas na **Tabela 3**:

Tabela 3. Retas de calibração dos sensores de EGMs preparados (N = 3).

Sensores de EGM	Equação	R ²
GO	$\Delta I_{PA} = 0,0288C_{\text{Paracetamol}} + 0,0223$	0,9919
[Cu(salen)]/GO	$\Delta I_{PA} = 0,0274C_{\text{Paracetamol}} + 0,0169$	0,9980
[MnCl(salen)]/GO	$\Delta I_{PA} = 0,0245C_{\text{Paracetamol}} + 0,0098$	0,9965
[Ni(salen)]/GO	$\Delta I_{PA} = 0,0263C_{\text{Paracetamol}} + 0,0049$	0,9954

Figura 29. Curvas de calibração e DPVs de oxidação do paracetamol sob a presença de diferentes concentrações para os EGMs: A-GO, B- [Cu(salen)]/GO, C-[MnCl(salen)]/GO e D-[Ni(salen)]/GO. Realizou-se os experimentos em solução de HCl 0,1 mol L⁻¹, entre 0,3 e 0,8 V, amplitude de pulso de 50 mV a velocidade de varredura: 20,1 mV s⁻¹.

Fonte: Autoria própria.

A partir das curvas analíticas, pelo método de mínimos quadrados, estimou-se os valores relativos a: limite de detecção (LD) e limite de quantificação (LQ). Por sua vez,

a sensibilidade foi obtida pelo coeficiente angular das curvas, sendo o valor de corrente gerado por concentração do analito. Estes dados estão presentes na **Tabela 4**.

Mediante aos dados obtidos, nota-se a menores valores de LD nas análises realizadas com os EGMs contendo os complexos: 0,4706 $\mu\text{mol L}^{-1}$ para [Cu(salen)]/GO, 0,4408 $\mu\text{mol L}^{-1}$ para [MnCl(salen)]/GO e 0,5063 $\mu\text{mol L}^{-1}$ para [Ni(salen)]/GO, se comparados ao valor do EGM por GO (0,6724 $\mu\text{mol L}^{-1}$), que, por sua vez, está condizente com o valor encontrado na literatura para sensores preparados por eletrodos de carbono vítreo modificados pela deposição deste material (por volta de 6 $\mu\text{mol L}^{-1}$). (SONG et al., 2011) Todavia, a sensibilidade é ligeiramente inferior nos sensores de EGMs contendo os complexos se comparados ao sensor modificado apenas por GO.

Tabela 4. Resultados do tratamento estatístico das curvas analíticas dos EGMs.

Sensores de EGM	LD ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	LQ ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	Sensibilidade (mA L mol^{-1})
GO	0,672	2,24	28,8
[Cu(salen)]/GO	0,470	1,56	27,4
[MnCl(salen)]/GO	0,440	1,46	24,5
[Ni(salen)]/GO	0,506	1,68	26,3

4.4 Reprodutibilidade e repetibilidade

Os estudos de repetibilidade e reprodutibilidade foram conduzidos por medidas de DPV para uma concentração fixa de paracetamol igual a 7,89 $\mu\text{mol L}^{-1}$ em HCl 0,01 mol L^{-1} , no intervalo de 0,3 a 0,8 V, ao passo de 0,01 V, amplitude de pulso de 50 mV, tempo de pulso 40 ms e velocidade de varredura 20,1 mV s^{-1} .

A repetibilidade (**Figura 30**) foi verificada utilizando-se um mesmo EGM por cada material (GO, [Cu(salen)]/GO, [MnCl(salen)]/GO e [Ni(salen)]/GO) ($N = 7$). Dentre os eletrodos estudados, o EGM por GO apresentou o maior desvio padrão relativo (RSD): 2,767%. Os RSDs dos demais EGMs foram: [Ni(salen)]/GO (1,678%), [Cu(salen)]/GO (1,185%) e [MnCl(salen)]/GO (0,888%), indicando maior repetibilidade dos eletrodos modificados pelos materiais contendo complexos.

Figura 30. Valores de corrente anódica para um mesmo EGM em presença de $7,89 \mu\text{mol L}^{-1}$ de paracetamol obtidas por DPV em HCl $0,01 \text{ mol L}^{-1}$ no intervalo de varredura de 0,3 a 0,8 V, amplitude de pulso de 50 mV, tempo de pulso 40 ms e velocidade de varredura sendo $20,1 \text{ mV s}^{-1}$.

Fonte: Autoria própria.

A reprodutibilidade (**Figura 31**) foi verificada utilizando-se EGMs distintos para cada um dos mesmos materiais ($N = 5$). Os EGMs apresentaram valores de RSD iguais a: 31,931% (GO), 8,204% ([Cu(salen)]/GO), 12,586% ([MnCl(salen)]/GO) e 7,712% ([Ni(salen)]/GO). Estes RSDs indicam também maior reprodutibilidade dos eletrodos modificados pelos materiais contendo complexos.

Figura 31. Valores de corrente anódica para diferentes EGMs por um mesmo material diferentes em solução de paracetamol ($7,89 \mu\text{mol L}^{-1}$) em HCl $0,01 \text{ mol L}^{-1}$ por DPV no intervalo de 0,3 a 0,8 V, amplitude de pulso 50 mV, tempo de pulso 40 ms e velocidade de varredura sendo $20,1 \text{ mV s}^{-1}$.

Fonte: Autoria própria.

4.5 Recuperação em amostras de urina sintética e água de abastecimento

A fim de estudar a aplicabilidade dos sensores desenvolvidos realizou-se por fim o estudo de recuperação de paracetamol em matrizes de interesse: urina sintética (preparada de acordo com a literatura (LAUBE; MOHR; HESSE, 2001; SILVA; LOURENCAO; FATIBELLO-FILHO, 2015) e água de abastecimento (segundo as orientações do Ministério da Saúde do Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Para tal, utilizou-se eletrodos distintos (N=3) modificados pelo mesmo material para realizar as medidas em soluções aquosas (HCl 0,01 mol L⁻¹) contendo o paracetamol em concentração fixa. Neste estudo realizaram-se medidas em duas concentrações distintas: 2 µmol L⁻¹ e 6 µmol L⁻¹, em cada uma das matrizes de interesse. As medidas foram realizadas seguindo o método proposto de DPV no intervalo de 0,3 a 0,8 V, ao passo de 0,01 V, amplitude de pulso de 50 mV, tempo de pulso 40 ms e velocidade de varredura sendo 20,1 mV s⁻¹.

O estudo em urina sintética (**Tabela 5**) revelou um alto valor de recuperação (maior que 100%) para todos os EGMs, devido a interferência da ureia presente na solução. Os eletrodos contendo os complexos apresentam valores mais baixos se comparados ao GO não modificado, assim como menores valores de desvio padrão relativo: GO (A- 168,09% e B- 154,65 %), [Cu(salen)]/GO (A- 130,08 % e B- 129,12%), [Mn(salen)]/GO (A- 145,79% e B- 137,08 %) e [Ni(salen)]/GO (A- 145,87% e B- 144,51%). Nota-se que os valores de recuperação para todos os EGMs são menores para concentrações maiores.

Tabela 5. Recuperação dos EGM para amostra de paracetamol em urina sintética nas concentrações de 2 µmol L⁻¹ ([A]) e 6 µmol L⁻¹ ([B]) e o respectivo RSD.

Eletrodo	Recuperação [A] (%)	RSD_A (%)	Recuperação [B] (%)	RSD_B (%)
GO	168,09	17,45	154,65	19,52
Cu	130,08	5,44	129,12	9,39
Mn	145,79	9,29	137,08	10,14
Ni	145,87	4,42	144,51	11,05

Em todos os casos o RSD é menor para a concentração mais baixa, indicando menor variação de valores medidos pelo método proposto em concentrações menores. Sendo os eletrodos contendo os complexos os com menores valores de RSD se comparados com o eletrodo modificado por GO: GO - RSD_A=17,45% e RSD_B=19,52%, [Cu(salen)]/GO - RSD_A=5,44% e RSD_B=9,39%, [Mn(salen)]/GO - RSD_A=9,29% e RSD_B=10,14%, [Ni(salen)]/GO - RSD_A=4,42% e RSD_B=11,05%.

Sendo assim, a princípio, os EGMs contendo os complexos salen são mais seletivos ao analito, tratando-se da matriz em questão (urina sintética contendo ureia). Todavia, os resultados obtidos indicam a necessidade de ajustes na calibração, visando a aplicação deste método para análises nesta matriz em questão, por se tratar de valores no

mínimo maiores em 30% do que o valor esperado de acordo com a calibração em água ultrapura.

Os resultados de recuperação em água de abastecimento (**Tabela 6**) revelam que o material modificado com [Cu(salen)]/GO apresenta os menores valores de recuperação (A- 68,77% e B- 58,77 %) - assim como no estudo com urina sintética, seguido pelo GO (A- 74,31% e B- 62,07%), [Mn(salen)]/GO (A- 77,41% e B- 90,71%) e [Ni(salen)]/GO (A- 84,45% e B- 91,64%).

Já os valores de RSD observados foram: GO - $RSD_A=2,99\%$ e $RSD_B=12,08\%$, [Cu(salen)]/GO - $RSD_A=2,24\%$ e $RSD_B=7,70\%$, [Mn(salen)]/GO - $RSD_A=4,52\%$ e $RSD_B=6,05\%$, [Ni(salen)]/GO - $RSD_A=2,94\%$ e $RSD_B=6,46\%$.

Tabela 6. Recuperação para amostras de paracetamol em água de abastecimento nas concentrações de $2 \mu\text{mol L}^{-1}$ ([A]) e $6 \mu\text{mol L}^{-1}$ ([B]) com os respectivos RSD dos EGM.

Eletrodo	Recuperação [A] (%)	RSD_A (%)	Recuperação [B] (%)	RSD_B (%)
GO	74,31	2,99	62,07	12,08
Cu	68,75	2,24	58,77	7,70
Mn	77,41	4,52	90,71	6,05
Ni	84,45	2,94	91,64	6,46

Neste caso, da análise em matriz de água de abastecimento, obtiveram-se valores de recuperações maiores, em concentrações maiores, assim como os RSDs obtidos. Destaca-se o eletrodo de [Ni(salen)]/GO, que apresentou o melhor conjunto de valores, e sendo potencialmente mais aplicável em análises com esta matriz.

5 CONCLUSÕES

Mediante aos experimentos de caracterização realizados, as sínteses dos materiais derivados do óxido de grafeno modificado pelos complexos [Cu(salen)], [MnCl(salen)] e [Ni(salen)] foram bem-sucedidas. Apresentando-se, assim, um produto propício para a preparação dos eletrodos propostos.

As superfícies dos eletrodos de grafite comercial foram modificadas pela aplicação dos materiais preparados. Sendo que estas não sofrem qualquer modificação significativa pela submersão na solução de trabalho e/ou aplicação de potencial elétrico de 0,62 V, segundo o estudo de espectroscopia Raman *in situ*.

Através do estudo de velocidade varredura, averiguou-se que o processo oxidativo do paracetamol no sistema proposto é predominantemente difusional e irreversível.

O conjunto de EGMs pelos materiais [Cu(salen)]/GO, [MnCl(salen)]/GO e [Ni(salen)]/GO mostraram-se eletroquimicamente funcionais e eficientes para detecção de paracetamol em solução aquosa de ácido clorídrico, sendo menos resistivos, bem como mais precisos e exatos, além de apresentarem menor limite de detecção, se comparados ao EGM por GO, que, ainda assim, possui maior sensibilidade.

A repetibilidade dos sensores desenvolvidos foram entre 0,88 e 2,76% e reprodutibilidade entre 7,71 e 12,58 % para os EGMs modificados pelos materiais do tipo [M(salen)] e 31,93% para o contendo apenas GO.

Os sensores desenvolvidos apresentaram alta recuperação – entre 129,12 e 168,09% - em matriz de urina sintética devido a interferência da ureia presente em solução, sendo os eletrodos com menores valores absolutos e de desvio padrão relativos aqueles contendo os complexos do tipo salen.

A recuperação dos sensores em água de abastecimento foram entre 58,77 e 91,64%, destacando-se o EGM por [Ni(salen)]/GO, com potencial uso aplicável em amostras desta matriz.

Portanto, apresenta-se assim, uma ferramenta de baixo custo para quantificação do fármaco em meio aquoso, com potencial para modificações estruturais e aprimoramentos.

6 REFERÊNCIAS

- ADHIKARI, B.; GOVINDHAN, M.; CHEN, A. Sensitive detection of acetaminophen with graphene-based electrochemical sensor. **Electrochimica Acta**, Oxford, v. 162, p. 198–204, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2014.10.028>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013468614020313>. Acesso em: 25 out. 2021.
- AHMAD, H.; FAN, M.; HUI, D. Graphene oxide incorporated functional materials: a review. **Composites Part B: Engineering**, Oxford, v. 145, p. 270–280, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.compositesb.2018.02.006>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359836817342245>. Acesso em: 25 out. 2021.
- ARAVINDHAN, R.; FATHIMA, N. N.; RAO, J. R.; NAIR, B. U. Wet oxidation of acid brown dye by hydrogen peroxide using heterogeneous catalyst Mn-salen-Y zeolite: a potential catalyst. **Journal of Hazardous Materials**, Amsterdam, v. 138, n. 1, p. 152–159, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2006.05.052>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304389406005401>. Acesso em: 25 out. 2021.
- ATKINS, P.; OVERTON, T.; ROURKE, J.; WELLER, F. A. **Shriver and Atkins' inorganic chemistry**. 5. ed. New York: W. H. Freeman, 2009.
- BAGHAYERI, M.; NAMADCHIAN, M. Fabrication of a nanostructured luteolin biosensor for simultaneous determination of levodopa in the presence of acetaminophen and tyramine: application to the analysis of some real samples. **Electrochimica Acta**, Oxford, v. 108, p. 22–31, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2013.06.069>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013468613011754>. Acesso em: 25 out. 2021.
- BARD, A. J.; FAULKNER, L. R. **Electrochemical methods: fundamentals and applications**. 2. ed. New York: Wiley, 2000.
- BOBACKA, J.; IVASKA, A.; LEWENSTAM, A. Potentiometric ion sensors. **Chemical Reviews**, Washington, DC, v. 108, n. 2, p. 329–351, 2008. DOI: 10.1021/cr068100w.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Orientações técnicas para coleta , acondicionamento e transporte de amostras de água para consumo humano**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. p. 1–18. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/julho/24/Proceds-e-progr-de-coleta-de---gua.pdf>. Acesso em: 25 out. 2021.
- BUCKLEY, N. A.; DAWSON, A. H.; ISBISTER, G. K. Treatments for paracetamol poisoning. **BMJ**, London, v. 353, 2016. DOI: 10.1136/bmj.i2579. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/353/bmj.i2579>. Acesso em: 25 out. 2021.

CHEN, X.; ZHU, J.; XI, Q.; YANG, W. A high performance electrochemical sensor for acetaminophen based on single-walled carbon nanotube–graphene nanosheet hybrid films. **Sensors and Actuators B: chemical**, Amsterdam, v. 161, n. 1, p. 648–654, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.snb.2011.10.085>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925400511010033>. Acesso em: 25 out. 2021.

ELGRISHI, N.; J. ROUNTREE, K.; D. MCCARTHY, B.; S. ROUNTREE, E.; EISENHART, T. T.; DEMPSEY, J. L. A practical beginner's guide to cyclic voltammetry. **Journal of Chemical Education**, Washington, DC, v. 95, n. 2, p. 197–206, 2017. DOI: 10.1021/acs.jchemed.7b00361.

FAN, Y.; REN, Y.; LI, J.; YUE, C.; JIANG, H. Enhanced activity and enantioselectivity of henry reaction by the postsynthetic reduction modification for a chiral Cu(salen)-based metal–organic framework. **Inorganic Chemistry**, Washington, DC, v. 57, n. 19, p. 11986–11994, 2018. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.8b01551. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.8b01551>. Acesso em: 25 out. 2021.

FERNER, R. E.; DEAR, J. W.; BATEMAN, D. N. Management of paracetamol poisoning. **BMJ**, London, v. 342, 2011. DOI: 10.1136/bmj.d2218. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/342/bmj.d2218>. Acesso em: 25 out. 2021.

FORREST, J. A. H.; CLEMENTS, J. A.; PRESCOTT, L. F. Clinical pharmacokinetics of paracetamol. **Clinical Pharmacokinetics**, Auckland, v. 7, n. 2, p. 93–107, 1982. DOI: 10.2165/00003088-198207020-00001. Disponível em: <https://doi.org/10.2165/00003088-198207020-00001>. Acesso em: 25 out. 2021.

HODGMAN, M. J.; GARRARD, A. R. A review of acetaminophen poisoning. **Critical Care Clinics**, Philadelphia, v. 28, n. 4, p. 499–516, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2012.07.006>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749070412000589>. Acesso em: 25 out. 2021.

KANIYOOR, A.; RAMAPRABHU, S. A raman spectroscopic investigation of graphite oxide derived graphene. **AIP Advances**, Melville, v. 2, n. 3, p. 32183, 2012. DOI: 10.1063/1.4756995. Disponível em: <https://doi.org/10.1063/1.4756995>. Acesso em: 25 out. 2021.

KRAMER, R. D.; MIZUKAWA, A.; IDE, A. H.; MARCANTE, L. O.; SANTOS, M. M.; AZEVEDO, J. C. R. Determinação de anti-inflamatórios na água e sedimento e suas relações com a qualidade da água na bacia do Alto Iguaçu, Curitiba-PR. **Revista Brasileira de Recursos Hídricos**, Porto Alegre, v. 20, p. 657–667, 2015.

LAI, Q; ZHU, S; LOU, X; ZOU, M; HUANG, S. "Ultraviolet-visible spectroscopy of graphene oxides", **AIP Advances**, Melville, v. 2, n. 3, p. 32146, 2012.

LALL, S. B.; PAUL, R. Paracetamol poisoning in children. **The Indian Journal of Pediatrics**, New Delhi, v. 65, n. 3, p. 393–400, 1998. DOI: 10.1007/BF02761132. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF02761132>. Acesso em: 25 out. 2021.

LALWANI, G.; XING, W.; SITHARAMAN, B. Enzymatic degradation of oxidized and reduced graphene nanoribbons by lignin peroxidase. **Journal of Materials Chemistry B**, Cambridge, v. 2, n. 37, p. 6354–6362, 2014. DOI: 10.1039/C4TB00976B. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1039/C4TB00976B>. Acesso em: 25 out. 2021.

LAUBE, N.; MOHR, B.; HESSE, A. Laser-probe-based investigation of the evolution of particle size distributions of calcium oxalate particles formed in artificial urines. **Journal of Crystal Growth**, Amsterdam, v. 233, n. 1, p. 367–374, 2001. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-0248\(01\)01547-0](https://doi.org/10.1016/S0022-0248(01)01547-0). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022024801015470>. Acesso em: 25 out. 2021.

MA, J.; PING, D.; DONG, X. Recent developments of graphene oxide-based membranes: a review. **Membranes**, Basel, v. 7, n. 3, 2017. DOI: 10.3390/membranes7030052. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0375/7/3/52>. Acesso em: 25 out. 2021.

MA, W.; YANG, Y.; ZHAO, F.; XU, K.; ZHANG, J.; ZHANG, M.; FENG, Z. Effects of metal–organic complex Ni(Salen) on thermal decomposition of 1{,}1-diamino-2{,}2-dinitroethylene (FOX-7). **RSC Advances**, Cambridge, v. 10, n. 3, p. 1769–1775, 2020. DOI: 10.1039/C9RA08973J. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1039/C9RA08973J>. Acesso em: 25 out. 2021.

MANJUNATHA, R.; NAGARAJU, D. H.; SURESH, G. S.; MELO, J. S.; D'SOUZA, S. F.; VENKATESHA, T. V. Electrochemical detection of acetaminophen on the functionalized MWCNTs modified electrode using layer-by-layer technique. **Electrochimica Acta**, Oxford, v. 56, n. 19, p. 6619–6627, 2011. DOI: 10.1016/j.electacta.2011.05.018.

MARTÍNEZ-SÁNCHEZ, C.; MONTIEL-GONZÁLEZ, F.; RODRÍGUEZ-GONZÁLEZ, V. Electrochemical sensing of acetaminophen using a practical carbon paste electrode modified with a graphene oxide-Y₂O₃ nanocomposite. **Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers**, Amsterdam, v. 96, p. 382–389, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtice.2018.12.004>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S187610701830645X>. Acesso em: 25 out. 2021.

MILLER, J. N.; MILLER, Jane C. **Statistics and chemometrics for analytical chemistry**. 5. ed. London: Pearson, 2005.

MORSE, H. N. Ueber eine neue Darstellungsmethode der Acetylamidophenole. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, Berlin, v. 11, n. 1, p. 232–233, 1878. DOI: <https://doi.org/10.1002/cber.18780110151>. Disponível em: <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cber.18780110151>. Acesso em: 25 out. 2021.

NEMATOLLAHI, D.; SHAYANI-JAM, H.; ALIMORADI, M.; NIROOMAND, S. Electrochemical oxidation of acetaminophen in aqueous solutions: kinetic evaluation of hydrolysis, hydroxylation and dimerization processes. **Electrochimica Acta**, Oxford, v. 54, n. 28, p. 7407–7415, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2009.07.077>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001346860901024X>. Acesso em: 25 out. 2021.

OLIVEIRA, R. L.; NIJHOLT, T.; SHAKERI, M.; DE JONGH, P. E.; GEBBINK, R. J. M. K.; DE JONG, K. P. Encapsulation of chiral Fe(salen) in mesoporous silica structures for use as catalysts to produce optically active sulfoxides. **Catalysis Science & Technology**, Cambridge, v. 6, n. 13, p. 5124–5133, 2016. DOI: 10.1039/C6CY00113K. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1039/C6CY00113K>. Acesso em: 25 out. 2021.

PAUDYAL, B. P. Poisoning : pattern and profile of admitted cases in a hospital in central Nepal. **JNMA: journal of the Nepal Medical Association**, Katmandu, v. 44, n. 159, p. 92–96, 2005.

PENG, W.; LI, H.; LIU, Y.; SONG, S. A review on heavy metal ions adsorption from water by graphene oxide and its composites. **Journal of Molecular Liquids**, Amsterdam, v. 230, p. 496–504, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.01.064>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167732216315513>. Acesso em: 25 out. 2021.

PENNA, A.; BUCHANAN, N. Paracetamol poisoning in children and hepatotoxicity. **British Journal of Clinical Pharmacology**, New York, v. 32, n. 2, p. 143–149, 1991. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1991.tb03873.x>. Disponível em: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2125.1991.tb03873.x>. Acesso em: 25 out. 2021.

RONKAINEN, N. J.; HALSALL, H. B.; HEINEMAN, W. R. Electrochemical biosensors. **Chemical Society Reviews**, Cambridge, v. 39, n. 5, p. 1747–1763, 2010. DOI: 10.1039/B714449K. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1039/B714449K>. Acesso em: 25 out. 2021.

SHAW, S.; D. WHITE, J. Asymmetric catalysis using chiral salen–metal complexes: recent advances. **Chemical Reviews**, Washington, DC, v. 119, n. 16, p. 9381–9426, 2019. DOI: 10.1021/acs.chemrev.9b00074.

SHEIKHSHOAIE, I.; GARAKANI NEJAD, F.; BEITOLLAH, H. An electrochemical acetaminophen sensor based on La³⁺/Co₃O₄ nanoflowers modified graphite screen printed electrode architecture. **International Journal of Nano Dimension**, Kerman, v. 10, n. 2, p. 154–162, 2019. Disponível em: http://www.ijnd.ir/article_662192.html. Acesso em: 25 out. 2021.

- SHIHANA, F.; DISSANAYAKE, D.; DARGAN, P.; DAWSON, A. A modified low-cost colorimetric method for paracetamol (acetaminophen) measurement in plasma. **Clinical Toxicology**, Oxon, v. 48, n. 1, p. 42–46, 2010. DOI: 10.3109/15563650903443137. Disponível em: <https://doi.org/10.3109/15563650903443137>. Acesso em: 25 out. 2021.
- SILVA, L. P.; LOURENCAO, B. C.; FATIBELLO-FILHO, O. Simultaneous voltammetric determination of amlodipine besylate and hydrochlorothiazide in synthetic urine samples using a boron-doped diamond electrode. **Química Nova**, São Paulo, v. 38, p. 801–806, 2015. DOI: 10.5935/0100-4042.20150077. Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0100-4042.20150077>. Acesso em: 1 out. 2021.
- SINHA, A.; DHANJAI; JAIN, R.; ZHAO, H.; KAROLIA, P.; JADON, N. Voltammetric sensing based on the use of advanced carbonaceous nanomaterials: a review. **Microchimica Acta**, Wien, v. 185, n. 2, p. 89, 2018. DOI: 10.1007/s00604-017-2626-0. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00604-017-2626-0>. Acesso em: 25 out. 2021.
- SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J.; CROUCH, S. R. **Principles of instrumental analysis**. 7. ed. New York: Cengage Learning, 2016.
- SOCRATES, G. **Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies**. 3. ed. Nova Iorque: Wiley, 2001.
- SODRÉ, F. F.; MONTAGNER, C. C.; LOCATELLI M. A. F.; JARDIM, W. F. Ocorrência de interferentes endócrinos e produtos farmacêuticos em águas superficiais da região de Campinas (SP, Brasil). **Journal of the Brazilian Society of Ecotoxicology**, Itajaí, v. 2, p. 187–196, 2007.
- SONG, J.; YANG, J.; ZENG, J.; TAN, J.; ZHANG, L. Graphite oxide film-modified electrode as an electrochemical sensor for acetaminophen. **Sensors and Actuators B: chemical**, Amsterdam, v. 155, n. 1, p. 220–225, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.snb.2010.11.051>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925400510009202>. Acesso em: 25 out. 2021.
- SONKAR, P. K.; GANESAN, V.; PRAJAPATI, A. Polymeric Co(salen) scaffold for the electrochemical determination of acetaminophen in pharmaceutical sample. **Ionics**, Heidelberg, v. 22, n. 9, p. 1741–1749, 2016. DOI: 10.1007/s11581-016-1699-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11581-016-1699-9>. Acesso em: 25 out. 2021.
- SONKAR, P. K.; GANESAN, V.; SEN GUPTA, S. K.; YADAV, D. K.; GUPTA, R.; YADAV, M. Highly dispersed multiwalled carbon nanotubes coupled manganese salen nanostructure for simultaneous electrochemical sensing of vitamin B2 and B6. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, Amsterdam, v. 807, p. 235–243, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2017.11.050>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1572665717308421>. Acesso em: 25 out. 2021.

SPOONER, J. B.; HARVEY, J. G. The history and usage of paracetamol. **Journal of International Medical Research**, London, v. 4, n. 4_suppl, p. 1–6, 1976. DOI: 10.1177/14732300760040S403. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/14732300760040S403>. Acesso em: 25 out. 2021.

TALUKDAR, Y.; RASHKOW, J. T.; LALWANI, G.; KANAKIA, S.; SITHARAMAN, B. The effects of graphene nanostructures on mesenchymal stem cells. **Biomaterials**, Oxford, v. 35, n. 18, p. 4863–4877, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.02.054>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961214002294>. Acesso em: 25 out. 2021.

TASIĆ, Ž. Z.; PETROVIĆ MIHAJLOVIĆ, M. B.; SIMONOVIĆ, A. T.; RADOVANOVIĆ, M. B.; ANTONIJEVIĆ, M. M. Review of applied surface modifications of pencil graphite electrodes for paracetamol sensing. **Results in Physics**, Amsterdam, v. 22, p. 103911, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rinp.2021.103911>.

THÉVENOT, D. R.; TOTH, K.; DURST, R. A.; WILSON, G. S. Electrochemical biosensors: recommended definitions and classification. **International Union of Pure and Applied Chemistry: Physical Chemistry Division, Commission I.7 (Biophysical Chemistry); Analytical Chemistry Division, Commission V.5 (Electroanalytical). Biosensors and Bioelectronics**, Oxford, v. 16, n. 1, p. 121–131, 2001. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0956-5663\(01\)00115-4](https://doi.org/10.1016/S0956-5663(01)00115-4). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0956566301001154>. Acesso em: 25 out. 2021.

TODA, K.; FURUE, R.; HAYAMI, S. Recent progress in applications of graphene oxide for gas sensing: a review. **Analytica Chimica Acta**, Amsterdam, v. 878, p. 43–53, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aca.2015.02.002>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003267015001397>. Acesso em: 25 out. 2021.

WANG, S.; XIE, F.; HU, R. Carbon-coated nickel magnetic nanoparticles modified electrodes as a sensor for determination of acetaminophen. **Sensors and Actuators B: chemical**, Amsterdam, v. 123, n. 1, p. 495–500, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.snb.2006.09.031>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925400506006642>. Acesso em: 25 out. 2021.

WARD, B.; ALEXANDER-WILLIAMS, J. M. Paracetamol revisited: a review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics. **Acute Pain**, Cambridge, v. 2, n. 3, p. 139–149, 1999. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1366-0071\(99\)80006-0](https://doi.org/10.1016/S1366-0071(99)80006-0). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1366007199800060>. Acesso em: 25 out. 2021.

WHO. **WHO model list of essential medicines**. Geneva, 2015. Disponível em: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>. Acesso em: 1 out. 2021.

WHO. **Clinical management of COVID-19**: living guidance. Geneva, 2021.
Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>. Acesso em: 1 out. 2021.

YANG, S; KOU, H; CHENG, K; WANG, J. Efficient electrolyte of N,N'-bis(salicylidene)ethylenediamine zinc(II) iodide in dye-sensitized solar cells. **New Journal of Chemistry**, v. 34, p 313-317, 2010.

YU, W.; SISI, Li; HAIYAN, Y.; JIE, L. Progress in the functional modification of graphene/graphene oxide: a review. **RSC Advances**, Cambridge, v. 10, n. 26, p. 15328–15345, 2020. DOI: 10.1039/D0RA01068E. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1039/D0RA01068E>. Acesso em: 25 out. 2021.

ANEXO

A- Espectros Raman da superfície dos EGMs em água ultrapura.

B- Espectros Raman da superfície dos EGMs em solução aquosa de HCl 0,01 mol L⁻¹.

C- Imagem de microscopia eletrônica de transmissão do material [Cu(salen)]/GO (a). Imagens de mapeamento por EDX da amostra de [Cu(salen)]/GO para: b- carbono (em branco) e c- cobre (em vermelho). Nota-se que o uso de um grid de composição a base de cobre interferiu na obtenção das imagens a partir do mapeamento para o núcleo de cobre na imagem (c).

D- Imagem de microscopia eletrônica de transmissão do material $[\text{MnCl}(\text{salen})]/\text{GO}$ (a). mapeamento por EDX da amostra de $[\text{MnCl}(\text{salen})]/\text{GO}$ para: b- carbono (em branco) e c- manganês (em rosa).