

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Insumos Farmacêuticos

Estudo eletroquímico de compostos nitro-heterocíclicos
potencialmente antichagásicos utilizando eletrodos quimicamente
modificados com ftalocianinas

Charles de Lima Brito

Tese para obtenção do título de
DOUTOR

Orientadora:
Profa. Titular Elizabeth Igne Ferreira

São Paulo
2021

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Insumos Farmacêuticos

Estudo eletroquímico de compostos nitro-heterocíclicos
potencialmente antichagásicos utilizando eletrodos quimicamente
modificados com ftalocianinas

Charles de Lima Brito

Versão corrigida da Tese conforme resolução CoPGr 6018.

Tese para obtenção do título de
DOUTOR

Orientadora:
Profa. Titular Elizabeth Igne Ferreira

São Paulo
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.

Ficha Catalográfica

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Bibliotecária responsável pela orientação de catalogação da publicação:

Marlene Aparecida Vieira - CRB - 8/5562

Brito, Charles de Lima

B862e Estudo eletroquímico de compostos nitro-heterocíclicos
potencialmente antichagásicos utilizando eletrodos quimicamente
modificados com ftalocianinas / Charles de Lima Brito. -- São
Paulo, 2021.
218p.

Tese (doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia -
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos.

Orientador: Ferreira, Elizabeth Igne.

1. Doença de Chagas. 2. Nitrofural. 3. Nanotubos de carbono.
4. Catalisadores biomiméticos. 5. Sensores eletroquímicos. I. T.
II. Ferreira, Elizabeth Igne, orientador.

Charles de Lima Brito

Estudo eletroquímico de compostos nitro-heterocíclicos
potencialmente antichagásicos utilizando eletrodos quimicamente
modificados com ftalocianinas

Comissão Julgadora

da

Tese para obtenção do Título de Doutor

Profa. Titular Elizabeth Igne Ferreira
Orientadora/presidente

1º examinador

2º examinador

3º examinador

4º examinador

São Paulo, __de_____.

Queridos pais,

Obrigado meus queridos pais, **Antônio Brito e Maria**, por todas as vezes que, com jeito particular de cada um de vocês, revelaram-se **AMOR E DEDICAÇÃO**. Obrigado a vocês que se doaram inteiramente e renunciaram aos seus sonhos para que eu e minha maninha pudéssemos realizar os nossos.

Querida irmã,

Carla Brito, a minha sempre protetora....Ter você como irmã e amiga é uma das maiores dádivas da minha vida...

Amados sobrinhos,

Tatá e Mig, como é gostoso encontrar com vocês....O meu carinho por vocês é muito grande e sou muito feliz em saber que vocês estão sempre do meu lado.

Aos meus amigos caninos Bruce (meu veinho), Toby (in memoriam) e Brad, que me ensinam a todos os dias, o que significa AMAR.

A vocês é dedicado este trabalho.

A minha esposa e companheira, Ana Paula, minha “eterna namorada”, pela paciência, compreensão, amor e pelas palavras de apoio. OBRIGADO, por tudo que você representa para a minha vida e, sempre se preocupando com o meu bem-estar.

Dedico ao meu pequeno Bernardo, “xeroquinho”, que veio ao meio desta caminhada trazendo muitas felicidades e momentos de descontração. Quando penso que não posso mais, basta olhar para você e encontro motivos para seguir em frente, meu FILHO.

“ Família é um salva-vidas no mar agitado da vida”

J.K. Rowling

À minha orientadora, prof. Elizabeth, muito obrigado pela dedicação e paciência em lecionar. A sua missão vai muito além de ser professora, você é uma verdadeira mestre. Você soube despertar a minha admiração de um modo único à ciência, e se tornou uma inspiração para mim. Agradeço a oportunidade de ser teu aluno e, por acreditar em mim. Muito obrigado pela realização deste sonho.

Ao meu orientador, prof. Mauro Aquiles La-Scalea, pela sua completa disponibilidade e incentivo que foram fundamentais para a realização deste trabalho. Destaco o suporte incondicional dispensado prestado, a forma interessada e favorável a realização deste trabalho. Muito obrigado, pela amizade e pelos ensinamentos científicos e pessoais ao longo de todos esses anos.

AGRADECIMENTOS

Minha eterna gratidão a todos que me ajudaram e fizeram deste período de doutorado, um momento mágico! É impossível mencionar todos.

À FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS que me permitiu o desenvolvimento deste trabalho e pelos aportes financeiros na participação de congressos. Sinto-me extremamente honrado em ser FILHO Científico desta Instituição.

Agradeço ao super time de professores do Instituto de Química, da USP-SP: professores Dr. Lúcio Agnes, Sílvia Serrano, Thiago Paixão, Mauro Bertotti e Ivano Gutz, pelas dicas, sugestões e oportunidades no aprendizado, demonstrando que a Eletroquímica é uma área incrível e apaixonante. Sou fã, número 1, destes mestres.

Em especial a prof. Dra. Daniela Rando, primeira amiga que fiz na FCF-USP por ter me auxiliado em meus primeiros passos na área da pesquisa acadêmica e uma pessoa espetacular.

Agradeço a todos os meus colegas e amigos do LAPEN, principalmente ao Ricardo, Natanael, Soraya e Jeanine, que constituem a “velha guarda do LAPEN”, que além de me contemplarem com suas amizades, também me sanaram diversas dúvidas! Colegas e amigos do Laboratório, pois esta conquista é também mais uma vitória científica do nosso time LAPEN.

Ao um grande amigo que fiz neste período de doutorado, Renatinho, do LSME, o meu companheiro em diversas discussões de Eletroquímica e da vida....Um super parceiro nos Congressos!!!!

Ao meu amigo Thiago Postal, pelo carinho e por acreditar e torcer por mim. Inúmeras conversas e sempre descontraídas, demonstrando positividade e que tudo com muito trabalho valerá a pena.

A professora Elizabeth Abrantes e e Cláudia Russo, que compartilharam comigo em diversos momentos da minha trajetória acadêmica.

A todos da minha família, principalmente, a Gérson Reinaldo, que sempre me incentivou e me deu força para continuar estudando.

Por fim, sou grato a todos aqueles que diretamente ou indiretamente, cooperaram para a realização deste trabalho. A todos vocês, muito obrigado!

“Eu faço parte do que pensam que a Ciência é belíssima. Um cientista em um laboratório não é apenas um técnico, ele é também uma criança de fenômenos naturais que o impressionam como um conto de fada”.

Marie Curie

“Nem tudo que eu quero eu posso;
nem tudo que eu posso eu devo;
e nem tudo que eu devo eu quero.

Você tem a paz de espírito quando aquilo que você quer é ao mesmo
Tempo o que você pode e o que você deve”.

Mário Sérgio Cortella

“Os que se encantam com a prática sem a ciência são como os timoneiros que entram no navio sem timão nem bússola, nunca tendo certeza do seu destino”.

Leonardo da Vinci

“ Não é na ciência que está a felicidade, mas na aquisição da ciência”.

(Edgar Allan Poe)

“Que todos os nossos esforços estejam sempre focados no desafio à impossibilidade. Todas as grandes conquistas humanas vieram daquilo que parecia impossível”.

Charles Chaplin

RESUMO

BRITO, C.L. **Estudo eletroquímico de compostos nitro-heterocíclicos potencialmente antichagásicos utilizando eletrodos quimicamente modificados com ftalocianinas.** 2021. 200f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

Neste trabalho elaboraram-se quatro novos sensores químicos para avaliação do mecanismo de redução de compostos nitro-heterocíclicos. Empregaram-se nanotubos de carbono (NTC), modificando a superfície do eletrodo de carbono vítreo (ECV), de forma isolada e combinados com três materiais organometálicos, hemina (HEM), ftalocianinas de cobre (FTAI-Cu) e cobalto (FTAL-Co). O nitrofural (NF) foi o nitro-heterocíclico escolhido, pois é um fármaco ativo contra o *Trypanosoma cruzi*, agente causador da doença de Chagas e o seu mecanismo de ação é dependente do processo de redução do grupo nitro, proveniente da ação das nitrorreduases. O emprego dos agentes organometálicos baseou-se na mimetização das referidas enzimas, e estes agentes são estruturalmente semelhantes as enzimas P450 humana. Estudaram-se dois tipos de NTC, sendo um funcionalizado com solução sulfonítrica (NTC-F), que consiste na imobilização de grupos químicos, como ácidos carboxílicos, e outro não funcionalizado (NTC-N). Notaram-se diferenças significativas entre NTC-F e NTC-N, confirmando através de espectrometria no infravermelho (FTIR) e da análise titulométrica as inserções dos grupos carboxílicos nos NTC. A melhor dispersão associada à resposta eletroquímica da nitrofurazona foi obtida com 1,3-dioxolano como agente dispersante, que apresentou maior afinidade com NTC do que os demais solventes. Investigou-se a identificação de intermediários eletroativos no eletrodo de carbono vítreo modificado com NTC-F pelo comportamento voltamétrico da nitrofurazona com ênfase na detecção da

hidroxilamina, em meio ácido e do radical aniônico, $R\text{-NO}_2^{\bullet -}$. Na detecção do derivado hidroxilamínico, com corrente de pico catódica $I_{pc,1}$, houve antecipação de potencial em 102 mV e aumento de corrente em 32 vezes frente ao ECV-SM. Em estudos relacionados ao radical, o sensor modificado com NTC-F, apresentou antecipação de 200 mV, quando comparado ao ECV-SM. A estabilidade do radical para NTC-F, foi 3 vezes maior do que em ECV-SM. Quando da combinação entre os NTC-F com os organometálicos, demonstraram-se pontos de interação química entre ambos, sendo que na HEM há um ponto adicional de ligação com os NTC-F através de ligação de hidrogênio. Ademais, em MEV a HEM apresentou-se com morfologia menos aglomerada, o que contribui para uma melhor transferência de carga. Utilizou-se duas estratégias distintas de imobilização por *drop casting*, e a de aplicação simultânea entre NTC-F e os organometálicos foi a melhor sucedida em estudos voltamétricos de NF, com os picos bem definidos. Na avaliação voltamétrica, e em meio ácido, identificou-se o derivado hidroxilamínico, todavia os organometálicos não contribuíram na antecipação de potencial quando comparado ao NTC-F e os sinais de corrente diminuíram em 14 vezes, em relação ao NTC-F. Contudo, todos os sistemas com exceção da FTAL-Co foi possível identificar a formação do par redox do radical, $R\text{NO}_2/R\text{-NO}_2^{\bullet -}$. Os resultados quanto ao radical houve uma antecipação de 50 e 90 mV, para sistemas com HEM e FTAL-Cu respectivamente, quando comparados com o emprego apenas de NTC-F em ECV. Nos estudos de estabilidade cinética, o radical obteve maior estabilidade quando se empregou a combinação entre NTC-F e HEM, seguida de NTC-F e FTAL-Cu. Em estudos com sequestrantes de radical, confirmou-se que o O_2 foi o melhor sequestrante frente a glutatona e cisteína. Isto é um indicativo que em condições aeróbicas o radical é transferido para O_2 gerando o ânion superóxido $O_2^{\bullet -}$ que é ativo biologicamente. Por fim, ambos os sensores ECV-NTC-F-HEM e ECV-NTC-F-FTAL-Cu apresentam-se robustos, de fácil preparação e altamente sensível para estudos do radical aniônico.

PALAVRAS-CHAVE: doença de Chagas, nitrofural, nanotubos de carbono, catalisadores biomiméticos, sensores eletroquímicos.

ABSTRACT

BRITO, C.L. **Electrochemical study of potentially anti-chagasic nitroheterocyclic compounds using chemically modified electrodes with phthalocyanines.** 2021. 200p. Thesis – Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of São Paulo, São Paulo, 2021.

In this work, four new chemical sensors were developed to evaluate the mechanism of reduction of nitroheterocyclic compounds. Carbon nanotubes (NTC) were used, modifying the surface of the glassy carbon electrode (ECV), in isolation and combined with three organometallic materials, hemin (HEM), copper phthalocyanines (FTAL-Cu) and cobalt (FTAL-Co). Nitrofural (NF) was the chosen nitroheterocyclic, as it is an active drug against *Trypanosoma cruzi*, the etiologic agent of Chagas' disease and its mechanism of action depends on the process of reduction of the nitro group, resulting from the action of nitroreductases. The use of organometallic agents was based on the mimicry of said enzymes, and these agents are structurally similar to human P450 enzymes. Two types of NTC were studied, one functionalized with a sulfonitrile solution (NTC-F), which consists of the immobilization of chemical groups, such as carboxylic acids, and the other non-functionalized (NTC-N). Significant differences were noted between NTC-F and NTC-N, confirming through infrared spectrometry (FTIR) and titrometric analysis the insertions of carboxylic groups in NTC. The best dispersion associated with the electrochemical response of nitrofurazone was obtained with 1,3-dioxolane as a dispersing agent, which showed greater affinity with NTC than the other solvents. The electrochemical response of the glassy carbon electrode modified with NTC-F by the voltammetric behavior of nitrofurazone was investigated, with emphasis on the identification of hydroxylamine, in an acidic medium, and of the anionic radical, $R\text{-NO}_2^{\bullet -}$. In the detection of the hydroxylamine derivative, with cathodic peak current $I_{pc,1}$, there was an anticipation of potential by 102 mV and an increase in current by 32 times compared to ECV-SM. In studies related to the radical, the sensor modified with NTC-F, presented an anticipation of 200 mV, when compared to ECV-SM. The radical stability for NTC-F was 3 times greater than for ECV-SM. When combining NTC-F with organometallics, interaction points of chemical interaction between them were demonstrated, and in HEM there is an additional point of bonding with NTC-F through hydrogen bonding. Furthermore, in SEM, HEM presented a less agglomerated morphology, which contributes to a better charge transfer. Two distinct drop casting immobilization strategies were used, and the simultaneous application between NTC-F and organometallics was the most successful in voltammetric studies of NF, with well-defined peaks. In the voltammetric evaluation, and in an acidic medium, the hydroxylamine derivative was identified, however the organometallics did not contribute to the potential anticipation when compared to the NTC-F and the current signals decreased by 14 times, in relation to NTC-F. However, in all systems with the exception of FTAL-Co it was possible to identify the formation of the redox pair of the radical, $R\text{NO}_2/R\text{-NO}_2^{\bullet -}$. The results as for the radical there was an anticipation of 50 and 90 mV for systems with HEM and FTAL-Cu, respectively, when compared with the use only of NTC-F in ECV. In the kinetic stability studies, the radical obtained greater stability when the combination of NTC-F and HEM was used, followed by NTC-F and FTAL-Cu. In studies with electronic acceptors, it was evidenced that O_2 was the most efficient agent in scavenging against glutathione and cysteine. This is indicative that under aerobic conditions the radical is transferred to molecular oxygen producing the biologically active superoxide $\text{O}_2^{\bullet -}$. Finally, both ECV-NTC-F-HEM and ECV-NTC-F-FTAL-Cu sensors are robust, easy to prepare and highly sensitive for anionic radical studies.

Keywords: Chagas disease, nitrofural, carbon nanotubes, biomimetic catalysts, electrochemical sensors

ÍNDICE

Lista de Figuras	viii
Lista de Tabelas.....	xvi
Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos.....	xviii

Capítulo 1: Introdução

1.1 Doença de Chagas.....	2
1.2 Quimioterapia	4
1.2.1 Compostos nitro-heterocíclicos com atividade na doença de Chagas.	4
1.2.2 Nitrofurais e seu derivado hidroximetilado.....	7
1.2.3 Diferenças metabólicas entre hospedeiro e o parasita.....	9
1.2.4 Eletroquímica dos nitro-heterocíclicos com atividade antichagásica.....	12
1.3 Eletrodos quimicamente modificados.....	19
1.3.1 Nanotubos de Carbono... ..	22
1.3.2 Sensores biomiméticos... ..	26
1.3.3 Nitrorredutases e seus agentes biomiméticos.....	28
1.3.4 Ftalocianinas metálicas e hemina... ..	30
1.3.5 Sensor biomimético modificado com ftalocianinas metálicas e hemina com nanotubos de carbono.....	33

Capítulo 2: Justificativa e Objetivos

2.1 Justificativa.....	35
2.2 Objetivos	36
2.2.1 Objetivo geral	36
2.2.2 Objetivos específicos.....	36

Capítulo 3: Parte Experimental

3.1 Reagentes e soluções	3
3.1.1 Preparo das soluções utilizadas	39
3.2 Medidas voltamétricas.....	40
3.3 Métodos	40

3.3.1 Funcionalização de NTC.....	40
3.3.2 Caracterização morfológica e estrutural dos NTC.....	41
3.3.2.1 Microscopia eletrônica de varredura - MEV.....	41
3.3.2.2 Espectroscopia no infravermelho - FTIR.....	41
3.3.2.3 Análise Termogravimétrica - TGA ...	42
3.3.2.4 Espectroscopia Raman.....	42
3.3.2.5 Análise titulométrica em NTC-F.....	42
3.3.3 Preparo das dispersões de NTC.....	43
3.3.3.1 Caracterização morfológica das dispersões dos NTC-F em ECV, empregando microscopia óptica – MO.....	43
3.3.3.2 Cálculo da área ativa do eletrodo empregando ECV-NTC-F, ECV-NTC-N e ECV- SM.....	43
3.3.3.3 Caracterização eletroquímica de ECV-NTC-F, ECV- NTC-N e ECV-SM.....	44
3.4 Preparação das dispersões isoladas de HEM, FTAL-Cu e FTAL-Co.....	44
3.5 Caracterização morfológica e estrutural dos NTC-F com HEM, FTAL-Cu e FTAL-Co.....	45
3.5.1 Microscopia eletrônica de varredura-MEV e espectroscopia no infravermelho- FTIR.....	45
3.5.2 Preparação das dispersões de NTC-F combinados com HEM, FTAL-Cu, FTAL-Co	45
3.6 Construção dos sensores eletroquímicos.....	45
3.6.1 Preparação dos eletrodos modificados.....	45
3.6.1.1 Avaliação dos tempos das dispersões	47
3.6.2 Preparação do eletrodo à base de pasta de carbono modificada com NTC-F.....	47
3.7 Estudos eletroquímicos da identificação e estabilidade do nitro radical aniônico em ECV-NTC-F, ECV-NTC-F-HEM e ECV-NTC-F-FTAL-Cu.....	48
3.7.1 Cálculo das razões de corrente de pico.....	48
3.7.2 Cálculo da constante de velocidade (k_2) e do tempo de meia-vida ($t_{1/2}$).....	49
3.7.3 Estabilidade do nitro radical aniônico frente aos sequestrantes de elétrons.....	50

3.8. Otimização da resposta dos sensores: ECV-NTC-F, ECV-NTC-F-HEM.....	50
---	----

Capítulo 4: Resultados e discussão

4.1 Modificação no eletrodo de carbono vítreo utilizando nanotubos de carbono.....	51
4.1.1 Efeitos da funcionalização química nos nanotubos de carbono.....	51
4.1.2 Caracterização morfológica e estrutural dos NTC.....	52
4.1.2.1 Microscopia eletrônica de varredura- MEV.....	52
4.1.2.2. Análise termogravimétrica - TG	53
4.1.2.3. Espectroscopia Raman.....	56
4.1.2.4. Espectroscopia no infravermelho-FTIR	58
4.1.2.5. Análise titulométrica.....	60
4.1.3 Caracterização eletroquímica dos sensores ECV-NTC-F, ECV-NTC-N e ECV-SM.....	62
4.1.3.1 Avaliação do perfil voltamétrico empregando sensores modificados em solução de ferricianeto de potássio.....	62
4.1.3.2 Determinação da área ativa dos sensores: ECV-NTC-F, ECV-NTC-N e ECV-SM.....	64
4.1.3.3 Estudo de espectroscopia de impedância eletroquímica para ECV-NTC-F, ECV-NTC-N e ECV-SM.....	67
4.1.4 Avaliação dos agentes dispersantes.....	70
4.1.4.1 Estudo do tipo de solvente empregado na imobilização de NTC na superfície de ECV em estudos de NF.....	70
4.1.4.2 Caracterização da dispersão dos NTC.....	76
4.1.4.3 Avaliação das dispersões de NTC com 1,3-dioxolano em ECV.....	79
4.1.4. Estudo da resposta voltamétrica de NF em ECV-NTC-F.....	79
4.1.4.1. Comportamento voltamétrico de NF utilizando ECV-NTC-F em meio ácido.....	80
4.1.4.2 Efeito do pH.....	81
4.1.4.3 Comportamento voltamétrico de NF utilizando ECV-NTC-F em meio alcalino.....	85

4.1.4.4 Avaliação da estabilidade cinética do nitro radical aniônico de NF utilizando ECV-NTC-F.....	86
4.2 Modificação no eletrodo de carbono vítreo utilizando ftalocianinas.....	89
4.2.1 Avaliação do sensor ECV-FTAL-Cu.....	89
4.3. Modificação no eletrodo de carbono vítreo utilizando nanotubos de carbono funcionalizados com hemina, ftalocianinas de cobre ou de cobalto.....	91
4.3.1. Caracterização morfológica de NTC-F juntamente com HEM, FTAL-Cu ou FTAL-Co.....	91
4.3.1.1 Microscopia eletrônica de varredura –MEV.....	91
4.3.1.2 Espectroscopia dos compósitos na região do infravermelho – FTIR.....	93
4.3.2 Parâmetros otimizados para deposição dos filmes no ECV.....	98
4.3.2.1 Efeito dos procedimentos de deposição dos filmes na superfície de ECV em sensores modificados com NTC-F e associados a HEM, FTAL-Cu ou FTAL-Co em estudos de NF.....	98
4.3.2.2 Estudo do tempo de ultrassom nas dispersões.....	102
4.3.3 Comportamento voltamétrico de NF na superfície de ECV em sensores modificados pela combinação de NTC-F associados a HEM, FTAL-Cu ou FTAL-Co.....	104
4.3.3.1 Comportamento voltamétrico de NF utilizando ECV-NTC-F-HEM, ECV-NTC-FTAL-Cu e ECV-NTC-F-FTAL-Co em meio ácido.....	104
4.3.3.2 Estudo voltamétrico do nitro radical aniônico ($R-NO_2/R-NO_2^{\bullet -}$).....	108
4.3.3.3 Avaliação de alguns parâmetros cinéticos relacionados ao nitro radical aniônico.....	115
4.3.3.4 Determinação das constantes de velocidade (k_2) e tempo de meia-vida ($t_{1/2}$).....	117
4.3.3.5 Análise voltamétrica das interações entre o nitro radical aniônico $R-NO_2^{\bullet -}$ e os aceptores eletrônicos, como tióis e oxigênio molecular em meio aquoso.....	120
4.3.3.5.1 Comportamento voltamétrico de NF em presença de glutathiona (GSH) e cisteína (Cis).....	121
4.3.3.5.2 Comportamento voltamétrico de NF em presença de oxigênio molecular (O_2).....	123

4.3.3.5.3 Determinação das constantes de velocidade (k_2) e tempo de meia-vida ($t_{1/2}$) do nitro radical $R\text{-NO}_2^{\bullet-}$ com os aceptores eletrônicos.....	125
4.3.3.6 Tempo de vida útil dos sensores ECV-NTC-F-HEM e ECV-NTC-F-FTAL-Cu na redução eletroquímica de NF.....	127
4.3.3.7 Proposta do mecanismo de resposta dos sensores ECV-NTC-F-HEM e ECV-NTC-F-FTAL-Cu na redução eletroquímica de NF.....	129

Capítulo 5: Conclusões

5.1 Conclusões.....	131
---------------------	-----

Capítulo 6: Perspectivas

6.1 Perspectivas.....	134
-----------------------	-----

Capítulo 7: Referências bibliográficas

7.1 Referências bibliográficas.....	135
-------------------------------------	-----

Capítulo 8: Apêndice

8.1 Comportamento voltamétrico de NF utilizando eletrodo pasta de carbono com NTC-F.....	171
8.1.1 Avaliação da composição da pasta de carbono: relação entre grafite e óleo.....	171
8.1.2 Caracterização eletroquímica do sensor modificado EPC-NTC-F.....	174

Capítulo 9: Anexos

9.1. Anexos.....	177
9.1.1 Ficha do aluno.....	177
9.1.2 Artigos publicados a partir desta tese.....	179
9.1.3 Artigos em elaboração a partir desta tese.....	180
9.1.4 Curriculum Lattes.....	181

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1-** Distribuição do número de infectados pela doença de Chagas no mundo, em 2016.....3
- Figura 2-** Fármacos empregados como antichagásicos. (1) benznidazol e (2) nifurtimox.....5
- Figura 3-** Estrutura de compostos nitro-heterocíclicos empregados na terapêutica como antiprotozoários e antimicrobianos: (3) furazolidona, (4) metronidazol, (5) secnidazol, (6) ornidazol, (7) tinidazol, utilizados como antiprotozoários e antimicrobianos.....7
- Figura 4-** Estrutura química do nitrofural (NF,8).....8
- Figura 5-** Estrutura química do hidroximetilnitrofural nitrofural (NFOH,9).....8
- Figura 6-** Reação catalisada pela enzima tripanotiona redutase: redução da tripanotiona dissulfeto (TS_2 , 10) para tripanotiona ditiol ($T(SH)_2$, 11).....10
- Figura 7-** Estruturas e glutatona dissulfeto (12) e tripanotiona dissulfeto (13). Destaca-se a porção espermidina da tripanotiona.....10
- Figura 8-** Representação da superfície de potencial eletrostático das enzimas tripanotiona redutase e glutatona redutase. O sítio ativo situa-se na fenda da região central das figuras.....11
- Figura 9-** Tipos de imobilização indicados na literatura.....21
- Figura 10-** Representação esquemática do princípio de ação do agente modificador de um eletrodo.....22
- Figura 11-** Representação de (a) SWCNT e (b) MWCNT24

Figura 12- Modelo da posição e inserção de grupos carboxílicos em NTC, (A) extremidade aberta de NTC com ligações pendentes sendo preenchidas por grupos carboxílicos (-COOH), (B) vacâncias contendo carbonos sp^3 funcionalizados com grupos -COOH, (C) carbonos hibridizados em sp^3 , (D) anéis de 5 e 7 membros, defeito de Stone-Wales.....	25
Figura 13- Números de trabalhos científicos sobre sensores biomiméticos publicados entre 1997 e 2020 coletados da base de dados Web of Science.....	27
Figura 14- Estrutura química da protoporfirina de ferro IX.....	30
Figura 15- (A) Estrutura base das ftalocianinas metálicas e (B) hemina	32
Figura 16- Esquema representativo da funcionalização dos NTC, com a incorporação dos grupos de ácidos carboxílicos.....	41
Figura 17- Esquema representativo do preparo dos sensores.....	46
Figura 18- Esquema de construção do eletrodo de pasta de carbono modificado, (A) haste de cobre no interior da seringa e (B) colocação da pasta e do NTC-F...	48
Figura 19- Imagens de microscopia eletrônica de varredura (MEV):(A) NTC-N e (B) NTC-F.....	53
Figura 20- Análise termogravimétrica de NTC, sendo (A) curva de perda de massa de NTC- F, (B) derivada da curva termogravimétrica de NTC-F, (C) curva de perda de massa de NTC- N, (D) derivada da curva termogravimétrica de NTC-N.....	55
Figura 21- Espectro Raman das amostras de NTC: (-) NTC-F e (-) NTC-N.....	57
Figura 22- Espectros de FTIR para NTC-F e NTC-N.....	59

- Figura 23-** (A) curva de titulação potenciométrica ácido-base de NTC-F em $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ de cloreto de potássio (KCl), (B) curva da 2^o derivada referente à curva (A). 1 é o ponto referente ao pico de derivada.....61
- Figura 24-** Voltamogramas cíclicos dos conjuntos ECV-SM, ECV-NTC-F e ECV-NTC-N (1^o ciclo), em meio de $0,5 \text{ mmol L}^{-1}$ de KCl, contendo $0,5 \text{ mmol L}^{-1}$ de $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, com $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$63
- Figura 25-** Variação de I_d em função de $t^{-1/2}$. Dados obtidos em ECV-NTC-F, ECV-NTC-N e ECV-SM, $[\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]] = 0,1 \text{ mmol L}^{-1}$, em KCl $0,5 \text{ mol L}^{-1}$. Número de pulsos de potencial (3): nível (1) potencial -01 V , duração: $0,2 \text{ s}$, tempo de amostragem: $0,5 \text{ s}$, nível (2) potencial $0,2 \text{ V}$, duração: 15 s , tempo de amostragem: $0,05 \text{ s}$, nível (3) potencial $-0,1 \text{ V}$, duração: $0,2 \text{ s}$, tempo de amostragem: $0,05 \text{ s}$66
- Figura 26-** (A) Diagramas de Nyquist para os eletrodos ECV-NTC-F, ECV-NTC-N e ECV-SM; e representação do circuito de Randles, $0,5 \text{ mmol L}^{-1}$ de $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}/\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$, como analito, em meio de KCl $0,5 \text{ mol L}^{-1}$. (B) Circuito de Randles.....69
- Figura 27-** Gráfico de barras comparativo entre os valores das correntes de pico catódica ($I_{pc,1}$), com NF $0,1 \text{ mmol L}^{-1}$, em pH $4,02$75
- Figura 28-** Gráfico de barras comparativo entre os valores das correntes de pico catódica ($I_{pc,1}$) em NF $0,1 \text{ mmol L}^{-1}$ em pH $7,41$75
- Figura 29-** Imagens de MO da superfície de ECV contendo $3,0 \text{ mg/mL}$ de NTC-F/dispersante, espaçamento em branco marcado pelo círculo vermelho, representa vazios na superfície do eletrodo.78
- Figura 30-** Gráfico de barras comparativo entre as concentrações das dispersões de NTC/1,3-dioxolano, mg mL^{-1} , em estudo de NF para os valores das correntes de pico catódica ($I_{pc,1}$).....79

Figura 31- Voltamogramas cíclicos registrados em pH 4,02 para NF 0,1 mmol L⁻¹ usando ECV-NTC-F, ECV-NTC-N e ECV-SM, (1^o ciclo), $v = 0,1 \text{ V s}^{-1}$. *Inset:* relação linear entre $I_{pc,1}$ e raiz quadrada velocidade de varredura de ECV-NTC-F. Equação da reta:- $I_{pc,1} = 9,149 (\pm 0,245) v^{1/2} + 0,766 (\pm 0,156)$, $R^2 = 0,993$81

Figura 32- Relação entre log de $I_{pc,1}$ e log de v , em estudos para NF 0,1 mmol L⁻¹ em pH 4,02 usando ECV-NTC-F, como eletrodo de trabalho. Equação da reta:- $\log I_{pc,1} = 0,427 (\pm 0,011) \log v + 0,989 (\pm 0,007)$ $R^2 = 0,994$82

Figura 33- Relação entre $E_{pc,1}$ e log de v , em estudos para NF 0,1 mmol L⁻¹ em pH 4,02 usando ECV-NTC-F, como eletrodo de trabalho. Equação da reta:- $E_{pc,1} = 0,503 (\pm 0,005) \log v + 0,163 (\pm 0,008)$, $R^2 = 0,995$82

Figura 34- Efeito do pH nos valores de E_{pc} para ECV-NTC-F e ECV-SM. (•) $E_{pc,1}$ e (◦) $E_{pc,2}$ valores. [NF] = 0,1 mmol L⁻¹; $v = 0,1 \text{ V s}^{-1}$84

Figura 35- Voltamogramas cíclicos registrados em pH 10,04 para NF 0,1 mmol L⁻¹ usando ECV-NTC-F (1^o ciclo) em $v = 0,1 \text{ V s}^{-1}$86

Figura 36- (A) Relação entre $I_{pa,2}/I_{pc,2}$ vs log de v e (B) Gráfico dos parâmetros cinéticos, ω em função da constante de tempo, τ em pH 10,04 para NF 0,1 mmol L⁻¹, $50 \leq v \leq 400 \text{ mV s}^{-1}$ usando ECV-NTC-F.....87

Figura 37- Voltamogramas cíclicos registrados sobre ECV modificado com FTAL-Cu (1^o ciclo) em $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$. Eletrólito: tampão fosfato pH 4,02, saturado com N₂.....90

- Figura 38-** Microscopia eletrônica de varredura: (A) NTC-F-HEM, (B) NTC-F- FTAL-Cu e NTC-FTAL-Co. Os complexos metálicos encontram-se marcados em vermelho.....93
- Figura 39-** Espectros comparativos de absorção na região do infravermelho entre (A) HEM e NTC-F-HEM; (B) FTAL-Cu e NTC-F-FTAL-Cu; (C) FTAL-Co e NTC-F-FTAL-Co.....96
- Figura 40-** (A) Possíveis interações entre FTAL-Cu e Co e NTC-F e (B) possíveis interações entre HEM e NTC-F. (I) Interação o centro metálico com grupo carboxílico do NTC-F; (II) Ligação de hidrogênio entre o átomo de nitrogênio dos complexos e o átomo de hidrogênio presente na superfície do NTC-F, (III) Possível ligação de hidrogênio adicional entre HEM e NTC-F.....98
- Figura 41-** Representação esquemática do processo de deposição pelo método *drop casting*.....99
- Figura 42-** Voltamogramas cíclicos registrados em pH 7,41,(A) SUC e (B) SDC (1º ciclo), [NF] = 0,1 mmol L⁻¹ e $\nu = 0,1 \text{ V s}^{-1}$102
- Figura 43-** Voltamogramas cíclicos registrados em pH 7,41,(A) SUC e (B) SDC (1º ciclo), [NF] = 0,1 mmol L⁻¹ e $\nu = 0,1 \text{ V s}^{-1}$103
- Figura 44-** Gráfico de barras comparativo em $2,03 \leq \text{pH} \leq 6,06$ entre os valores das correntes de pico catódicas ($I_{pc,1}$), com NF 0,1 mmol L⁻¹ em $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$106
- Figura 45-** Voltamogramas cíclicos dos ECV modificados com NTC-F contendo HEM, FTAL-Cu, FTAL-Co (1º ciclo), em tampão fosfato pH 9,05 contendo NF 0,1 mmol L⁻¹ em $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$107

- Figura 46-** Voltamogramas cíclicos para os eletrodos ECV-NTC-F-HEM, ECV-NTC-F-FTAL-Cu e ECV-SM (1º ciclo) em tampão fosfato pH 10,04 contendo $[NF]= 0,1 \text{ mmol L}^{-1}$ no intervalo de $200 \leq v \leq 900 \text{ mV s}^{-1}$ 110
- Figura 47-** Variação de $E_{pc,2}$ e $E_{pa,2}$ como função de v registrados em pH 10,04, $[NF]= 0,1 \text{ mmol L}^{-1}$, $200 \leq v \leq 900 \text{ mV s}^{-1}$ 111
- Figura 48-** Relação entre $I_{pc,2}/Cv^{1/2}$ e a velocidade de varredura para NF $0,1 \text{ mmol L}^{-1}$ em tampão fosfato pH 10,04 $200 < v < 900 \text{ mV s}^{-1}$ 112
- Figura 49-** Relação entre a corrente de pico ($I_{pc,2}$) e a raiz quadrada da velocidade de varredura para NF $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ em tampão fosfato pH 10,04, $100 < v < 1000 \text{ mV s}^{-1}$ 113
- Figura 50-** Relação entre \log de $I_{pc,1}$ e \log de v , em estudos para NF $0,1 \text{ mmol L}^{-1}$ em tampão fosfato pH 10,04, $200 < v < 900 \text{ mV s}^{-1}$ em ECV-NTC-F-HEM, ECV-FTAL-Cu e ECV-SM, como eletrodos de trabalho..... 114
- Figura 51-** Relação entre as razões de $I_{pa,2}/I_{pc,2}$ e $\log v$. $[NF]= 0,1 \text{ mmol L}^{-1}$ em tampão fosfato pH 10,04, $20 < v < 600 \text{ mV s}^{-1}$ em ECV-NTC-F-HEM e, ECV-FTAL-Cu, como eletrodos de trabalho.....116
- Figura 52-** Relação entre as razões de $I_{pa,2}/I_{pc,2}$ em função da concentração de NF. Dados obtidos em tampão fosfato pH 10,04, com $v= 100 \text{ mV s}^{-1}$ usando ECV-NTC-F-HEM e, ECV-FTAL-Cu, como eletrodos de trabalho..... 117

- Figura 53-** Relação entre ω e τ . Dados obtidos em tampão fosfato pH 10,04, $[NF] = 0,1 \text{ mmol L}^{-1}$, com velocidade de varredura de $50 \leq v \leq 400 \text{ mV s}^{-1}$ usando ECV-NTC-F-HEM e, ECV-FTAL-Cu, como eletrodos de trabalho..... 119
- Figura 54-** Voltamogramas cíclicos registrados em ECV-NTC-F-HEM e ECV-NTC-F-FTAL-Cu (1º ciclo) em tampão fosfato pH 10,04, $[NF] = 0,1 \text{ mmol L}^{-1}$ $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$ empregando GSH como acceptor eletrônico..... 122
- Figura 55-** Voltamogramas cíclicos registrados em ECV-NTC-F-HEM e ECV-NTC-F-FTAL-Cu (1º ciclo) em tampão fosfato pH 10,04, $[NF] = 0,1 \text{ mmol L}^{-1}$ com velocidade de varredura de 100 mV s^{-1} empregando Cis como acceptor eletrônico..... 123
- Figura 56-** Voltamogramas cíclicos registrados em ECV-NTC-F-HEM e ECV-NTC-F-FTAL-Cu (1º ciclo) em tampão fosfato pH 10,04, $[NF] = 0,1 \text{ mmol L}^{-1}$, $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$ empregando O_2 molecular como acceptor eletrônico.....124
- Figura 57-** Voltamogramas cíclicos registrados em ECV-NTC-F-HEM e ECV-NTC-F-FTAL-Cu (1º ciclo) em tampão fosfato pH 10,04, $[NF] = 0,1 \text{ mmol L}^{-1}$, $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$ empregando O_2 molecular como acceptor eletrônico em faixa restrita de potencial ($0,0 \text{ V} \leq E \leq -0,35 \text{ V}$).....124
- Figura 58-** Relação entre ω e τ . Dados obtidos em tampão fosfato pH 10,04, $[NF] = 0,1 \text{ mmol L}^{-1}$ com velocidade de varredura de $50 \leq v \leq 400 \text{ mV s}^{-1}$ usando ECV-NTC-F-HEM e, ECV-FTAL-Cu, como eletrodos de trabalho..... 126

- Figura 59-** Perfil da variação da resposta do sensor ECV-NTC-F-HEM em período de 11 dias, com 56 leituras obtidas. Dados obtidos em tampão fosfato pH 4,02, $[NF] = 0,1 \text{ mmol L}^{-1}$ e $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$ 128
- Figura 60-** Perfil da variação da resposta do sensor ECV-NTC-F-HEM em período de 11 dias, com 56 leituras obtidas. Dados obtidos em tampão fosfato pH 4,02, $[NF] = 0,1 \text{ mmol L}^{-1}$ e $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$ 128
- Figura 61-** Proposta do mecanismo para a resposta dos sensores, ECV-NTC-F-HEM e ECV-NTC-F-FTAL-Cu para a redução eletroquímica de NF.....130
- Figura 62-** Voltamogramas cíclicos obtidos com eletrodos de pasta de carbono (1º ciclo) em diferentes proporções entre grafite e Nujol em $\text{mg}/\mu\text{L}$ (C), 0,75; (D) 0,5; (E) 1 e (F) 2,7 em meio de $0,5 \text{ mmol L}^{-1}$ de KCl contendo $0,5 \text{ mmol L}^{-1}$ de $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$174
- Figura 63-** Voltamograma cíclico registrado em pH 4,02 em EPC-NTC-F (1º ciclo) $[NF] = 0,1 \text{ mmol L}^{-1}$, $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$175

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Porcentagem da massa residual e temperatura máxima de decomposição de NTC-F e NTC-N.....	55
Tabela 2- Número de ondas e a relação entre as intensidades das bandas 1 e 2 de NTC-F e NTC-N.....	57
Tabela 3- Atribuições dos números de onda referentes às bandas registradas de NTC-F e NTC-N.....	60
Tabela 4- Parâmetros da titulação potenciométrica para NTC-F obtidos em triplicata.....	62
Tabela 5- Parâmetros eletroquímicos 0,5 mmol L ⁻¹ de K ₃ [Fe(CN) ₆] em ECV-SM, ECV-NTC-F e ECV-NTC-N.....	64
Tabela 6- Valores dos coeficientes angulares, área eletroativa com desvio padrão em ensaios realizados em triplicata, calculadas a partir da equação de Cotrell.....	66
Tabela 7- Valores dos parâmetros obtidos de EIE determinados para os eletrodos em 0,5 mol L ⁻¹ de KCl contendo 0,5 mmol L ⁻¹ de Fe(CN) ₆ ³⁻ /Fe(CN) ₆ ⁴⁻	69
Tabela 8- Valores dos potenciais de pico, (E _{pc,1}) em NF 0,1 mmol L ⁻¹ em pH 4,02 e 7,41.....	72
Tabela 9- Atribuição das principais diferenças entre as bandas de FTIR para os complexos HEM, FTAL-Cu, FTLA-Co isolados e combinados com NTC-F.....	97

Tabela 10- Valores dos potenciais de pico, (E_{pc1}) em NF $0,1 \text{ mmol L}^{-1}$ em $2,03 \leq \text{pH} \leq 6,06$	104
Tabela 11- Valores das equações de reta referentes à Figura 49 entre os sistemas modificados e ECV-SM em pH 10,04 referentes ao pico de $E_{pc,2}$	113
Tabela 12- Valores das equações de reta referentes à Figura 50 entre os sistemas modificados e ECV-SM em pH 10,04 referentes ao pico de $E_{pc,2}$	114
Tabela 13- Determinação dos valores de k_2 e $t_{1/2}$ na reação de desproporcionamento do radical em ECV-SM e em EQM propostos deste trabalho em $[\text{NF}] = 0,1 \text{ mmol L}^{-1}$, pH= 10,04.....	120
Tabela 14- Determinação dos valores de k_2 e $t_{1/2}$ na reação de desproporcionamento do radical em ECV-SM e em EQM propostos neste trabalho, em $[\text{NF}] = 0,1 \text{ mmol L}^{-1}$, pH= 10,04, empregando os sequestrantes de radicais.....	121
Tabela 15- Estudo das relações entre grafite e óleo mineral, para formação da pasta de carbono.....	176

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

Banda D	Banda de desordem
Banda G	Banda de grafite
CCR	citocromo c oxidase e citocromo c reductase
Cd	Capacitância da dupla camada elétrica
Cis	Cisteína
CRO	Cronoamperometria
DC	Doença de Chagas
DN	Doença negligenciada
ECV	Eletrodo de carbono vítreo
ECV-SM	Eletrodo de carbono vítreo sem modificação
ECV-NTC-F	Eletrodo de carbono vítreo modificado com nanotubo de carbono funcionalizado
ECV-NTC-N	Eletrodo de carbono vítreo modificado com nanotubo de carbono não funcionalizado
ECV-FTAL-Cu	Eletrodo de carbono vítreo modificado com ftalocianina de cobre
ECV-HEM	Eletrodo de carbono vítreo modificado com hemina
ECV-NTC-F-FTAL-Co	Eletrodo de carbono vítreo modificado com nanotubo de carbono funcionalizado e ftalocianina de cobalto
ECV-NTC-F-FTAL-Cu	Eletrodo de carbono vítreo modificado com nanotubo de carbono funcionalizado e ftalocianina de cobre

ECV-NTC-F-HEM	Eletrodo de carbono vítreo modificado com nanotubo de carbono funcionalizado e hemina
EIE	Espectroscopia de impedância eletroquímica
Epa,1	Potencial de pico catódico, referente ao intermediário nitroso
Epa,2	Potencial de pico catódico, referente ao intermediário do nitro radical
Epc,1	Potencial de pico catódico, referente ao intermediário da hidroxilamina
Epc,2	Potencial de pico catódico, referente ao intermediário do nitro radical
EPC	Eletrodo de pasta de carbono
EQM	Eletrodos quimicamente modificados
FTAL-M	Ftalocianina metálica
FTIR	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier
GR	Glutationa redutase
GSH	Glutationa na forma reduzida
HEM	Hemina
Ipa,2/Ipc,2	Razões de corrente entre os picos do par redox do radical
Ipc,1	Corrente de pico catódica, referente ao intermediário da hidroxilamina
Ipc,2	Corrente de pico catódica, referente ao intermediário do nitro radical

k_2	Constante de velocidade
K_{app}	Constante aparente de velocidade
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
MO	Microscopia óptica
MWCNT	Multi walled carbon nanotubes
NF	Nitrofural
NFOH	Hidroximetilnitrofural
NTC-F	Nanotubos de carbono funcionalizados
NTC-F-HEM	Compósito de nanotubo de carbono funcionalizado e hemina
NTC-N	Nanotubos de carbono não funcionalizados
RC	Resistor/capacitor
R_{ct}	Resistência de transferência de carga
R-NHOH	Derivado hidroxilamina
R-NO	Intermediário nitroso
$R-NO_2^{\bullet -}$	nitro radical aniônico
R_s	Resistência da solução
SB	Sensores biomiméticos
SOD	Superóxido dismutase
SUC	Sistema de única camada
SUD	Sistema de dupla camada
SWCNT	Single walled carbon nanotubes
$T(S)_2$	Tripanotiona dissulfeto
$T(SH)_2$	Tripanotiona ditiol
$t_{1/2}$	Tempo de meia-vida
TGA	Análise termogravimétrica
TR	Tripanotiona redutase
VC	Voltametria cíclica
W	Impedância de Warburg
v	Velocidade de varredura

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

1.1 DOENÇA DE CHAGAS

As doenças negligenciadas (DN) constituem grande adversidade para as políticas de saúde pública e têm impacto socioeconômico em todo mundo (HUDSON INSTITUTE, 2012; RICHARD, WERBOVETZ, 2010; WHO, 2015; CONTEH, ENGELS, MOLYNEUX, 2010). Essas doenças, além de predominar em regiões de pobreza, também coadjuvam para a continuidade do panorama de desigualdade já que conduzem a forte impedimento ao progresso dos países acometidos. Apesar de existir investimento em pesquisas em DN, o conhecimento gerado não se converte em avanços terapêuticos, como por exemplo, métodos de diagnósticos, vacinas e novos fármacos (CHAMI, BUNDY, 2019; AERTS et al., 2017; WHO, 2015). Uma das justificativas para esse cenário é o desinteresse da indústria farmacêutica em estudos de DN em razão do baixo potencial de lucro, em virtude da baixa renda da população acometida, pois essas patologias atingem as populações que habitam áreas muito pobres e países em desenvolvimento, dentre eles o Brasil. A doença de Chagas (DC) está incluída dentre as mais relevantes em DN. Por determinação da Organização Mundial da Saúde (OMS), o dia 14 de abril de 2020 foi reconhecido, pela primeira vez, como o “Dia Mundial da Doença de Chagas”. A escolha desta data refere-se ao primeiro diagnóstico de um caso humano, realizado por Carlos Ribeiro Justiniano das Chagas, em 1909, e tem como finalidade principal alertar para a importância da conscientização sobre o combate à doença (MSF, 2021).

A DC é grave doença parasitária, apresenta alta morbidade e mortalidade e foi descoberta, em 1909, por Carlos Chagas. É decorrente da infecção pelo *Trypanosoma cruzi*, protozoário hemoflagelado, tendo como vetores insetos triatomíneos (WHO, 2021, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016, MALAFAIA, RODRIGUES, 2010; GUTIERREZ et al., 2009).

Estima-se que a DC, que também é conhecida como tripanossomíase americana, afeta acerca de 7 milhões de pessoas no mundo e que 25 milhões de pessoas se encontrem em área de risco, muitas das quais na América Latina (WHO,

2021), Figura 1. Além disso, DC é responsável, anualmente, por mais de 10 mil mortes e, aproximadamente, por 200 mil novos casos (SCHMIDT et al., 2014; GARCIA et al., 2013; HERNANDEZ, DUMONTEIL, 2011; RASSI-JÚNIOR et al. 2012; CERECETTO, GONZÁLEZ, 2008).

A princípio, a DC esteve centralizada no meio rural, todavia as alterações socioeconômicas, o êxodo rural, o desmatamento e a urbanização transformaram o perfil epidemiológico da doença (WHO, 2021; VARGAS et al., 2018). Desta forma, a DC se espalhou para áreas não endêmicas, entre as quais Europa, Estados Unidos, Japão e Canadá, como resultado do fluxo migratório e da globalização (WHO, 2021; BONNEY, 2014).

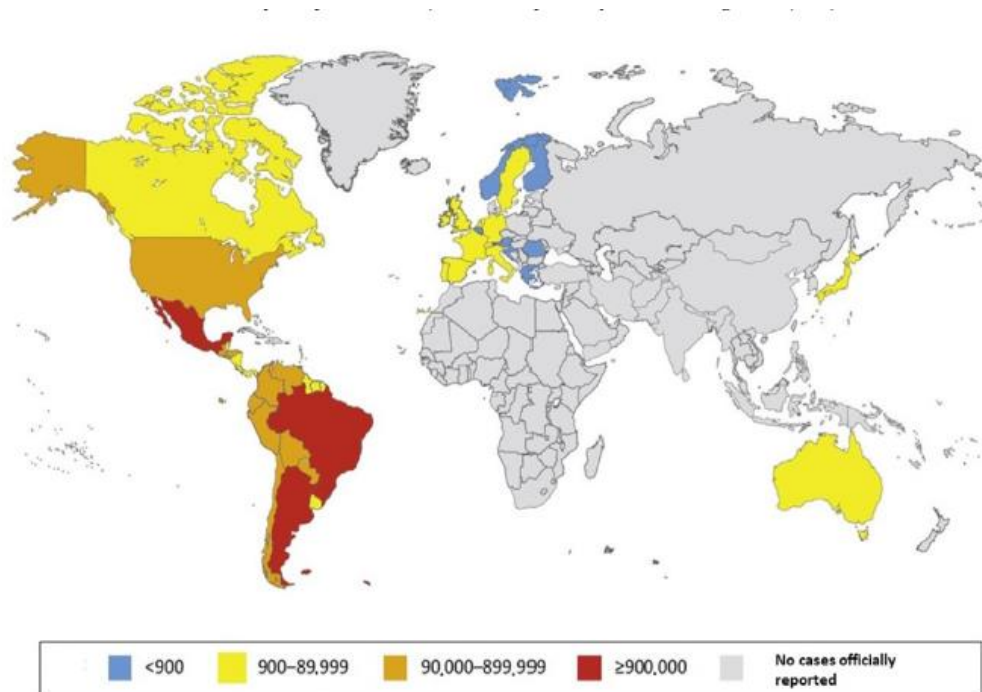


Figura 1- Distribuição do número de infectados pela doença de Chagas no mundo, em 2016 (WHO, 2021).

O principal mecanismo de transmissão da DC nos mamíferos se dá pela picada do *Triatoma infestans*, um artrópodo da classe dos insetos. Durante o processo do repasto sanguíneo pelo inseto vetor infectado, ocorre, concomitantemente, a deposição das fezes contendo tripomastigotas metacíclicos (WHO, 2015). No Brasil, os vetores são denominados popularmente, de “barbeiros”, devido ao seu hábito de picar as pessoas no rosto, que corresponde a uma camada de pele mais fina (WHO, 2015, URBINA, 2010; WILKINSON, KELLY, 2009). No homem, além do contágio com

excretas de triatomíneos infectados, existem outras formas de transmissão, como a congênita, através de mães infectadas (RIOS et al., 2020; RIVERO et al., 2017; BERN et al., 2009; MUÑOZ, et al., 2007); via oral, mediante consumo de alimentos e bebidas contaminados (CARVALHO et al., 2020, FUJITA, NASCIMENTO, ANDRADE-JÚNIOR, 2019; MUÑOZ-CALDERÓN et al., 2013; TOSO, VIAL, GALANTI, 2011) e transfusão sanguínea, que se constitui em muitos locais, como o segundo principal mecanismo de transmissão da DC (GÓMEZ, GUTIERREZ, PEÑUELA, 2019, DIAS et al., 2009). Esta pode ser reconhecida como a principal fonte de contágio em países desenvolvidos como, Canadá, Japão e Estados Unidos (WHO, 2015; COURA, VIÑAS, 2010).

No Brasil, a DC é a quarta *causa mortis* dentre as patologias infecto-parasitárias, sendo superada pelas gastroenterites, diarreias e HIV. A maior incidência ocorre em indivíduos acima de 45 anos de idade, que se concentram nas grandes cidades, especialmente na região Sudeste, devido à migração da população para regiões urbanas (ARAÚJO, SABROZA, SILVA, 2020).

Face ao exposto, é possível afirmar que a DC deveria ser enfrentada com mais seriedade pelas autoridades mundiais, pois sua incidência não mais está circunscrita às regiões tropicais e medidas devem ser tomadas no sentido de ultrapassar os aspectos econômicos que a classificam como negligenciada. Para exemplificar, tendo em vista a situação atual, países considerados não endêmicos como França, Espanha e Reino Unido têm adotado medidas para o controle do parasita em bancos de sangue e de órgãos (PÉREZ-MOLINA, 2015; ANDRADE, GOLLOB, DUTRA, 2014).

Desta maneira, considerando à escassez de fármacos ativos na fase crônica, à resistência de cepas e as sequelas, que proporcionam aos indivíduos uma incapacidade em trabalhar, é premente a necessidade no avanço de novos agentes antichagásicos realmente ativos, em especial para a fase crônica.

1.2 QUIMIOTERAPIA

1.2.1 NITRO-HETEROCÍCLICOS NA TERAPÊUTICA COM ATIVIDADE ANTICHAGÁSICA

A DC constitui uma patologia secular e evidencia muitos desafios, devido, inclusive, à ineficácia em suas estratégias terapêuticas, principalmente para pacientes

crônicos tardios. Os esforços incorporados por distintas iniciativas governamentais e não governamentais, tais como iniciativas de países do Cone Sul e Médicos Sem Fronteiras-MSF, respectivamente, resultaram no declínio de novos casos agudos (DIAS, 2007; COURA, CASTRO, 2002). Dentre estas iniciativas, reportam-se ações pela eliminação do inseto domiciliar e diminuição da contaminação transfusional, por meio de controle mais seguro na seleção dos doadores da rede de bancos de sangue. Com o escopo de incentivar e estimular a pesquisa em desenvolvimento de fármacos para DC, constataram-se alguns projetos de cooperação como BERENICE (**BE**nznidazol and **TR**iazol **RE**search groups for **NA**nomedicine and **IN**novation on **CH**agas **DIS**eas**E**), entre Espanha, Portugal, França, Brasil e Argentina, BENDITA, que corresponde a **BE**nznidazole **NE**w **D**oses **I**mproved **T**reatment & **A**ssociations (DNDi, 2019) e PLATAFORMA DE CHAGAS, com parcerias com 150 instituições cuja principal iniciativa é a Pesquisa Clínica da Doença de Chagas (DNDi, 2019). Ademais, há a participação do consórcio multinacional SABIN (Estados Unidos, México, Alemanha e Japão) (MORILLA, ROMERO, 2015), com a finalidade no desenvolvimento de vacinas antichagásicas.

A partir dos anos 1970 até o presente, há dois fármacos disponíveis no mercado mundial para o tratamento da DC, que são compostos nitro-heterocíclicos, o benznidazol e o nifurtimox (Figura 2), sendo que no Brasil o benznidazol é única alternativa terapêutica comercializada. (SOSA-ESTANI, SEGURA, 2015; PEREZ; LYMBERY; THOMPSON, 2015; WHO, 2015; URBINA 2010; DIAS et al., 2009; MOREIRA et al., 2009).

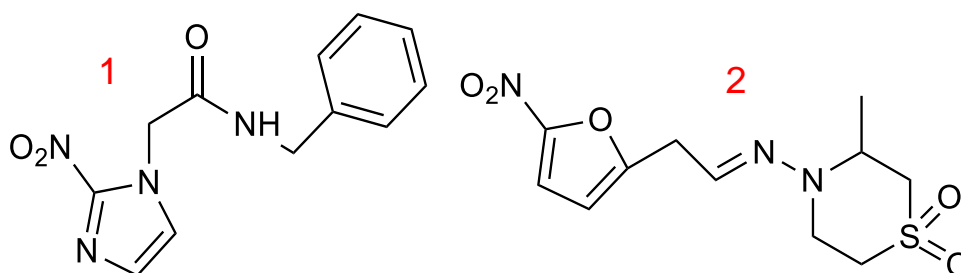


Figura 2- Fármacos empregados como antichagásicos. (1) benznidazol e (2) nifurtimox.

O uso terapêutico de nitro-heterocíclicos é relevante, em razão de apresentar grande espectro de ação biológica, o que permite classificá-los como antibacterianos, antiprotozoários e anticancerígenos e, em sua maioria, são ativos no combate do *T.*

cruzi. Além dos já mencionados benznidazol e nifurtimox, outros compostos nitro-heterocíclicos, com amplo espectro de ação, podem ser relacionados tais como: furazolidona (3), metronidazol (4), secnidazol (5), ornidazol (6) e tinidazol (7) (Figura 3) (BOT et al., 2013; RAETHER, HÄNEL, 2003). De modo geral, a ação biológica dos nitro-heterocíclicos baseia-se na redução do grupo nitro a partir de nitrorredutases inespecíficas, gerando radicais livres, que podem atuar em grupos bioquímicos vitais para a sobrevivência das bactérias e de parasitas (MAZZETI et al., 2018; GÓMEZ et al., 2017; MORAES et al., 2014; BAHIA et al., 2012; BOLLO et al., 2010, 2003; SQUELLA et al., 2007 e 2005; YAÑEZ et al., 2005; MANDAL, 2004; NUÑEZ-VERGARA et al., 1995 e 1993).

Entre estes compostos, o nitrofural (NF), nitro-heterocíclico da classe das semicarbazonas que é regulamente empregado em queimaduras como antimicrobiano e, também apresenta atividade antichagásica, apresenta-se como protótipo promissor na busca de novos fármacos antichagásicos, com o objetivo de aperfeiçoar sua atividade biológica.

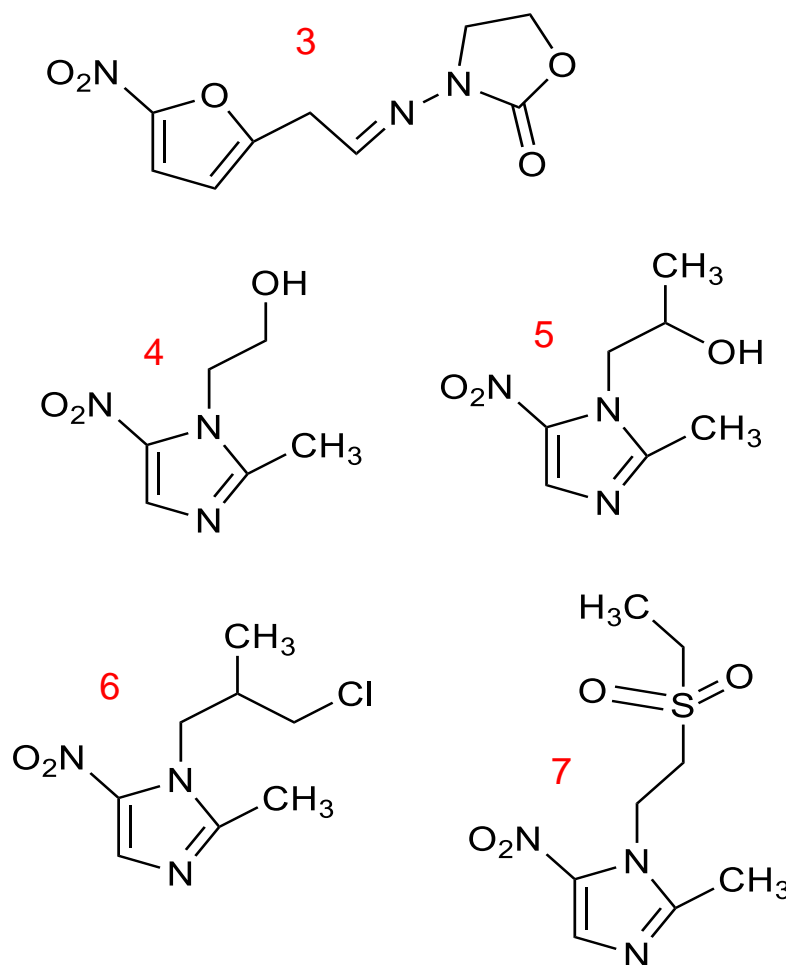


Figura 3- Estrutura de compostos nitro-heterocíclicos empregados na terapêutica como antiprotozoários e antimicrobianos: (3) furazolidona, (4) metronidazol, (5) secnidazol, (6) ornidazol, (7) tinidazol, utilizados como antiprotozoários e antimicrobianos.

1.2.2 NITROFURAL E SEU DERIVADO HIDROXIMETILADO

O nitrofural, NF (8) (Figura 4), foi sintetizado por Dodd e Stilman, em 1944, e foi primeiro fármaco 5-nitrofurânico inserido na terapêutica, sendo largamente utilizado na Segunda Guerra Mundial. Em 1969, Andrade e Brener indicaram que o NF provocava a morte celular do *T. cruzi* (ANDRADE, 2000). Em 1988, Henderson e colaboradores concluíram que NF apresentava capacidade de promover a inibição da tripanotiona redutase, enzima específica e que exerce importante função na sobrevivência do parasita.

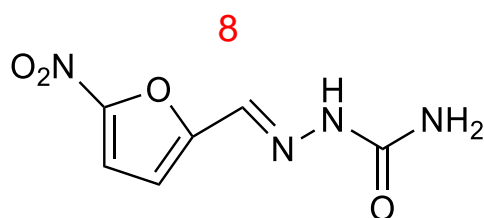


Figura 4- Estrutura química do nitrofurural (NF, 8).

Trabalhos desenvolvidos por CHUNG e colaboradores, em 2003, demonstraram que o derivado hidroxilado do nitrofurural, NFOH, (9) (Figura 5) apresentava atividade antichagásica superior do NF (8). Estes experimentos realizaram-se *in vitro* nas formas amastigotas e tripomastigotas, em culturas de células infectadas pelo *T. cruzi*. Outrossim, este derivado apresentou toxicidade quatro vezes menor em relação ao NF, de acordo com o teste de mutagenicidade em duas cepas de *Salmonella typhimurium* (TA98 e TA102) (SCARIM et al., 2021; BOSQUESI, 2009; MELO, 2006; CHUNG; et al., 2003). É necessário enfatizar que o NFOH se revelou mais ativo nas formas supracitadas, comparativamente ao benznidazol, que é o fármaco empregado como referência.

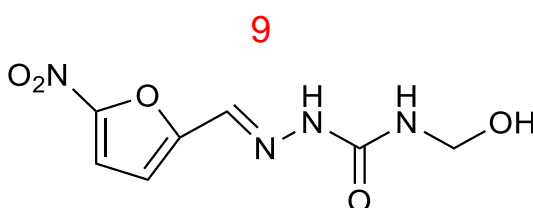


Figura 5- Estrutura química do hidroximetilnitrofurural (NFOH, 9).

Como já reportado, a ação biológica dos nitro-heterocíclicos está fundamentada em processos de transferência de carga, o que abrange propriedade físico-química que pode ser empregada na descoberta de novas entidades químicas biologicamente ativas ou também, no estudo de fármacos já existentes para uma nova estratégia terapêutica.

1.2.3 DIFERENÇAS METABÓLICAS ENTRE HOSPEDEIRO E O PARASITA

A pesquisa de novas alternativas terapêuticas deve ter como base o conhecimento sobre a estrutura e os processos metabólicos específicos do *T. cruzi*. Neste sentido, os estudos comparativos entre o metabolismo dos tripanossomas e os seus hospedeiros mamíferos constituem estratégia importante na inserção de novos antichagásicos de forma racional. Considerando-se que a quimioterapia antichagásica acessível é de eficácia limitada, novas aquisições para um tratamento específico podem ser obtidas através de pesquisa de alvos em rotas bioquímicas seletivas para os parasitas (ALVAREZ et al., 2021; GONZALES et al., 2021; CORTES-SERRA et al., 2020; KRAUTH-SIEGEL, BAUER, SCHIRMER, 2005; URBINA, DOCAMPO, 2003).

Assim, diversos sistemas bioquímicos foram indicados como alvos terapêuticos potenciais, entre os quais a enzima *tripanotiona reductase* (TR) (PAIXÃO, PITA, 2019; LO PRESTI et al., 2015; PITA, PASCUTTI, 2011). A TR foi descoberta em 1985, sendo a flavoenzima responsável pela defesa dos tripanossomas contra radicais livres. Essa enzima está presente unicamente em tripanossomatídeos e promove a redução da tripanotiona dissulfeto $T(S)_2$ a tripanotiona ditiol $T(SH)_2$ no interior do citoplasma celular (Figura 6) (HARTMANN et al., 2017; LO PRESTI et al., 2015; PITA, PASCUTTI, 2011; KRAUTH-SIEGEL, BAUER, SCHIRMER, 2005). Estima-se que a forma $T(SH)_2$ é a principal forma do substrato e, quando consumida nas reações metabólicas redox, converte-se na forma de $T(S)_2$, promovendo acúmulo e afetando o equilíbrio tiólico-redox, e, por conseguinte, a vida do parasita (HARTMANN et al., 2017; LO PRESTI et al., 2015; FAIRLAMB, 2001). Um dos aspectos notáveis da TR é que se constitui no único sistema de defesa antioxidante dos tripanossomatídeos na neutralização de espécies reativas de oxigênio, sendo responsável pela manutenção intracelular da tripanotiona na forma ditiol (HARTMANN et al., 2017; LO PRESTI et al., 2015; PITA, PASCUTTI, 2011).

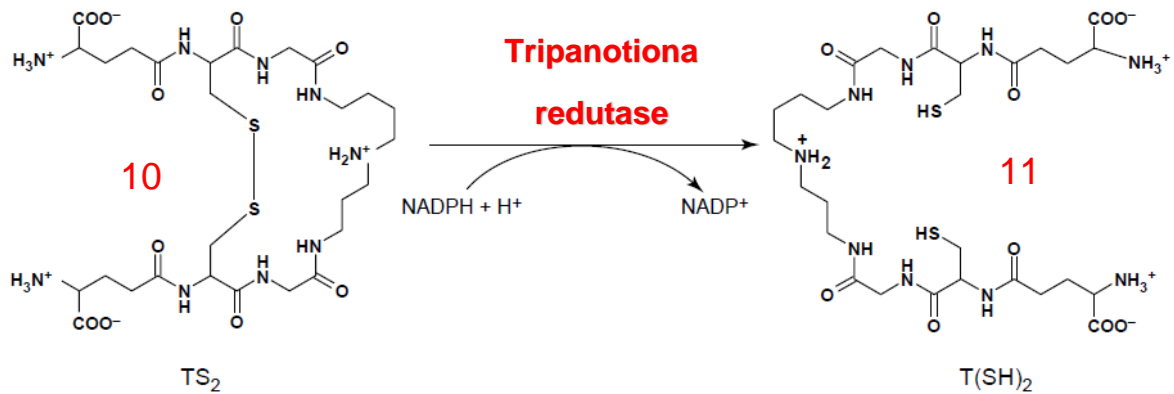


Figura 6-Reação catalisada pela enzima tripanotonia redutase: redução da tripanotonia dissulfeto (TS₂, 10) para tripanotonia ditiol T(SH)₂, 11) (MULLER et al., 2003).

Além de desempenhar uma atividade essencial para o parasita, outra particularidade que torna a TR alvo terapêutico importante para o planejamento de novos candidatos antichagásicos é sua significativa diferença estrutural em comparação à glutiona redutase (GR), enzima com função análoga no homem. Com início dos estudos em 1980, a GR tem sido amplamente pesquisada por Schulz e colaboradores (HUNTER et al., 1992; BAILEY et al., 1993), que preconizam que a função de defesa celular no homem dá-se pela glutiona na forma reduzida (GSH), que é substituída, nos tripanossomídeos, pela T(SH)₂, (BEIG et al., 2015; ROMÃO et al., 2006), Figura 7.

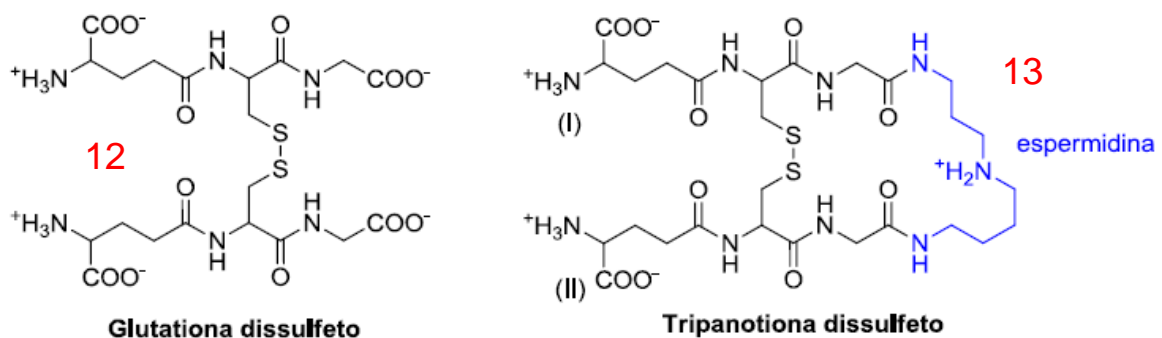


Figura 7- Estruturas de glutiona dissulfeto (12) e tripanotonia dissulfeto (13). Destaca-se a porção espermidina da tripanotonia.

As enzimas GR e TR pertencem à mesma família de enzimas, as dissulfeto óxido-redutases, exibem alta eficiência catalítica, elevada afinidade e exclusividade por seus respectivos substratos, GSH e T(SH)₂, respectivamente (BEIG et al., 2015; OLIVEIRA et al., 2008; FAIRLAMB, CERAMI, 1992; HUNTER et al., 1992).

Comparativamente, é possível notar, através do potencial eletrostático nos sítios ativos da GR e TR, que TR apresenta resíduos que representam um sítio ativo mais negativo e hidrofóbico do que a da GR. Ademais, TR apresenta-se com um sítio ativo com cavidades mais profundas (20 Å de comprimento, 15 Å de profundidade e 15 Å de largura) (PITA, PASCOTI 2011). Nota-se pela Figura 8, por meio de mapas de potencial eletrostático, TR com região mais destacada em vermelha, referindo-se a uma porção com maior concentração de elétrons do que em GR. Estas distinções podem ser exploradas no planejamento de inibidores seletivos da TR.

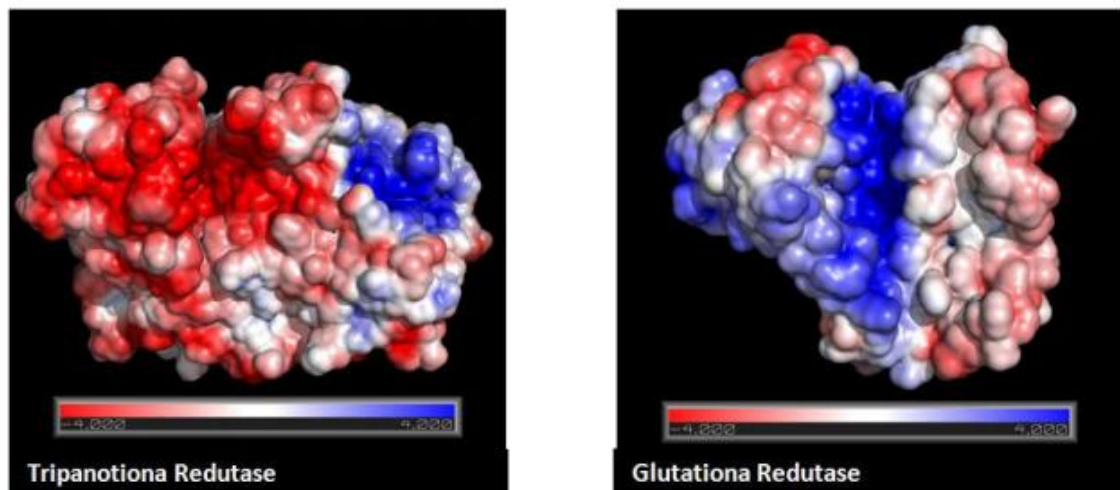


Figura 8-Representação da superfície de potencial eletrostático das enzimas tripanotiona redutase e glutaciona redutase. O sítio ativo situa-se na fenda da região central das figuras (PITA, PASCOTTI, 2011).

Dados da literatura evidenciam que alguns compostos 5-nitro-heterocíclicos, entre eles NF (8), por meio de redução da ação de nitrorredutases inespecíficas, promovem a redução do grupo nitro e, assim, formam intermediários reativos capazes de inibir a TR (PATTERSON, WYLLIE, 2014; DIAS et al., 2009). Por conseguinte, esta classe de compostos é um exemplo característico de bioprecursor, visto que a sua atividade biológica dá-se pela ação de intermediários reativos.

Diante do mecanismo de ação exposto, os compostos 5-nitro-heterocíclicos são responsáveis pela inativação da tripanotona redutase e se apresentam como compostos promissores para o estudo e desenvolvimento de futuros candidatos a fármacos antichagásicos.

1.2.4 ELETROQUÍMICA DOS NITRO-HETEROCÍCLICOS COM ATIVIDADE ANTICHAGÁSICA

Na perspectiva farmacêutica, os nitro-heterocíclicos constituem uma classe relevante de compostos biologicamente ativos, propiciando, dessa maneira, como uma classe interessante na avaliação da sua ação molecular como fármacos e/ou candidatos a fármacos empregando em diversos métodos de análise (MAZZETI et al., 2018).

Esta classe de compostos continua a propiciar interesse no campo científico, posto que vários nitro-heterocíclicos são produzidos para fins terapêuticos, como já destacado e, por conseguinte, são introduzidos em organismos vivos e metabolizados, com implicação, na maioria das vezes, de processos redox (CHIAVASSA, CAMILO, LA-SCALEA, 2021; BRITO, FERREIRA, LA-SCALEA, 2020; CHIAVASSA, LA-SCALEA, 2018; GÓMEZ et al., 2017; BRITO et al., 2013; SQUELLA et al., 2008, 2007; MANDAL, 2004).

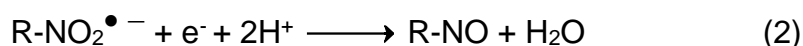
O mecanismo de redução dos nitro-heterocíclicos é complexo e bem estabelecido, sendo que os derivados nitro radical aniônico ($R-NO_2^{\bullet -}$) e hidroxilamínico ($R-NHOH$) são os principais intermediários responsáveis pela atividade biológica dessa classe de compostos (SANZ et al., 2021, CHIAVASSA, CAMILO, LA-SCALEA, 2021; BRITO, FERREIRA, LA-SCALEA, 2020; LIMA et al., 2020; CHIAVASSA, LA-SCALEA, 2018; SERRANO, MARTINS, JULIÃO, 2014; BRITO et al., 2013; LA-SCALEA et al., 2005; ANDRES, ECKMANN, SMITH, 2013; BOLLO et al., 2010, 2003; SQUELLA et al., 2005 e 2007; JULIÃO et al., 2005; YAÑEZ et al., 2005; MANDAL, 2004; NUÑEZ-VERGARA et al., 1995 e 1993).

É válido mencionar, que a espécie $RNO_2^{\bullet -}$ é altamente reativa e capaz de danificar especialmente a TR do *T. cruzi*. Desta forma, entende-se que o $RNO_2^{\bullet -}$ resultante do processo de biorredução *in vivo* desempenhe a função de desnaturar a

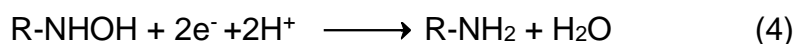
TR, enzima vital para sobrevivência do parasita. (AGUIRRE et al., 2005; CHIBALE, MUSONDA, 2003).

Diante de contínuos estudos da avaliação do comportamento eletroquímico dos nitro-heterocíclicos é possível identificar que o mecanismo de redução envolve série reações de transferência de elétrons, que podem estar associadas a reações químicas subsequentes.

Neste processo de redução dos nitro-heterocíclicos, o grupo nitro pode receber até seis elétrons na redução completa, conduzindo à formação do grupo amina correspondente (reações de 1 a 4). Neste processo, observa-se a formação do intermediário nitroso (R-NO) e hidroxilamina (RNHOH) (SANZ et al., 2021; CHIAVASSA, CAMILO, LA-SCALEA, 2021; CHIAVASSA, LA-SCALEA, 2018; BRITO, FERREIRA, LA-SCALEA, 2020; BRITO et al., 2013; SQUELLA et al., 2005, 2007; BOLLO et al., 2010; HALL, BOT, WILKINSON, 2011; LA SCALEA, 1998):



Com o prosseguimento do processo de redução, o derivado hidroxilamínico é convertido ao derivado amina (reação 4), com o envolvimento de mais dois elétrons:



Conforme indicado sobre o mecanismo de reação, há indícios de que a formação do par $\text{R-NO}_2/\text{RNO}_2^{\bullet -}$, em reação com a participação de um elétron, é a etapa chave para a atividade antichagásica observada dos derivados nitro-heterocíclicos (SANZ et al., 2021; CHIAVASSA, CAMILO, LA-SCALEA, 2021; CHIAVASSA, LA-SCALEA, 2018; BRITO, FERREIRA, LA-SCALEA, 2020; BRITO et al., 2013; SQUELLA et al., 2005, 2007; BOLLO et al., 2010; HALL, BOT, WILKINSON, 2011).

Os métodos eletroquímicos constituem uma ferramenta fundamental para a elucidação dos mecanismos envolvidos na reatividade de nitro-heterocíclicos, pois

permite melhor entender as propriedades redox destes, assim como a reatividade dos seus intermediários reduzidos com macromoléculas alvos como DNA e enzimas (ANDRES, ECMANN; SMITH, 2013).

Desse modo, pode-se indicar que as técnicas eletroquímicas se constituem em excelente ferramenta para o estudo de fármacos eletroativos, que possuam como particularidade a relação entre a atividade biológica e os processos de transferência de carga. Dentre as diferentes técnicas eletroquímicas, destacam-se as técnicas voltamétricas, que contribuem na detecção e identificação dos intermediários provenientes do processo de redução eletroquímica de nitro-heterocíclicos (SANZ et al., 2021; CHIAVASSA, CAMILO, LA-SCALEA, 2021; CHIAVASSA, LA-SCALEA, 2018; BRITO, FERREIRA, LA-SCALEA, 2020; BRITO et al., 2013; SQUELLA et al., 2005, 2007; BOLLO et al., 2010; HALL, BOT, WILKINSON, 2011).

Com efeito, inúmeros trabalhos evidenciaram o comportamento voltamétrico, de nitro-heterocíclicos, em estudos como: relação estrutura-atividade em antimicrobianos envolvendo o processo de redução polarográfica de nitro-heterocíclicos, a determinação do coeficiente de partição de moléculas bioativas empregando a voltametria e o acompanhamento eletroquímico da modificação molecular de compostos potencialmente ativos (SANZ et al., 2021, BRITO et al., 2013, GÓMEZ et al., 2017; BOLLO et al., 2010, 2003; LA-SCALEA, 1998; SQUELLA et al., 2008, 2007).

Nos últimos anos, diversos estudos a respeito do mecanismo de redução de nitro-heterocíclicos envolvendo técnicas eletroquímicas têm sido detalhados na literatura, ressaltando o emprego da voltametria cíclica (VC) (SANZ et al., 2021; CHIAVASSA, CAMILO, LA-SCALEA, 2021; CHIAVASSA, LA-SCALEA, 2018; BRITO, FERREIRA, LA-SCALEA, 2020; LIMA et al., 2020; BRITO et al., 2013; SQUELLA et al., 2005, 2007, 2008; HALL, BOT, WILKINSON, 2011; MOZO et al., 2011; BOLLO et al., 2010). A VC pode fornecer rapidamente informações significativas sobre a termodinâmica e cinética de processos com transferência de carga.

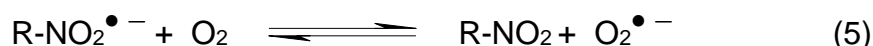
Cumprir mencionar que inúmeros adventos fisiológicos importantes catalisados por enzimas são baseados em etapas redox, existindo indicações experimentais de que, em muitos casos, os produtos provenientes de tais reações podem ser obtidos empregando-se apenas os métodos eletroquímicos. O referido método, VC, vem obtendo notoriedade nesta classe de compostos, pois permite explicar o processo de

mecanismo de redução e aproximar as condições do ensaio analítico com o produzido via enzimática. Além disso, a VC pode possibilitar o entendimento da formação e da cinética de estabilidade do nitro radical (CHIAVASSA, CAMILO, LA-SCALEA, 2020; BRITO, FERREIRA, LA-SCALEA, 2020, BRITO et al., 2013; BOLLO et al., 2003; NUÑEZ-VERGARA, 1995 e 1993), correlacionando-as com a atividade biológica.

A redução dos nitro-heterocíclicos pode ocorrer via dois processos distintos, anaeróbico e aeróbico. Independentemente da condição, a primeira etapa é a formação do nitro radical com o envolvimento de um elétron no processo de redução (reação 1) (BOLLO et al., 2010).

O nitro radical, em meio anaeróbico, pode sofrer reações subsequentes levando à formação dos derivados nitroso, hidroxilamínico e amino, apresentadas nas reações 2, 3 e 4 respectivamente.

No entanto, o nitro radical formado, em meio aeróbico, pode sofrer processo de re-oxidação e acarretar a formação do superóxido ($O_2^{\bullet-}$), como segue:



Na sequência, o grupo químico $O_2^{\bullet-}$ pode ser transformado em peróxido de hidrogênio, por ação da enzima superóxido dismutase (SOD), presente no hospedeiro, etapa designada como ciclo fútil. Ademais, o superóxido pode formar outras espécies reativas de oxigênio, como OH^{\bullet} que são prejudiciais às células dos parasitas (MURPHY et al., 2011; WINTERBOURN, 2008).

Na perspectiva dos estudos eletroquímicos, a identificação do nitro radical aniônico dependerá de sua estabilidade, bem como da maior separação entre os picos do próprio radical, que corresponde à primeira etapa do processo de redução, incluindo um elétron, e à etapa de detecção do derivado hidroxilamínico, que abrange três elétrons. A estabilidade do $R-NO_2^{\bullet-}$ depende, sobretudo, do meio da reação e assim, a constatação do pico referente ao radical é propiciada em solução com baixa concentração ou ausência de prótons, meios apróticos, mistura de solventes (apróticos+ próticos) e em meio aquoso alcalino (próticos).

Em alguns trabalhos empregam-se *N,N*-dimetilformamida (DMF) e perclorato de tetrabutilamônio (TBAP) em meio aprótico como solvente e eletrólito de suporte

(ARGÜELLO et al., 2006; BOLLO et al., 2003) e em outros utilizam-se líquidos iônicos, que conforme a associação entre cátions e ânions, contribuem para maior hidrofobicidade, o que também facilita a estabilidade do radical (LANE, 2012; CHIAVASSA, CAMILO, LA-SCALEA, 2021). Vale realçar que a redução voltamétrica relacionada ao radical é reconhecida como mecanismo eletroquímico-químico (EC), que consiste em uma etapa química irreversível, seguida do processo de transferência de carga reversível, propiciando o decaimento do $R\text{-NO}_2^{\bullet-}$ mediante reações de desproporcionamento (meio prótico) ou dimerização (meios apróticos ou mistos). Nesse âmbito, a estabilidade do nitro radical aniônico é mais bem expressa pelo parâmetro razão de corrente, I_{pa}/I_{pc} , no qual se revela a tendência de uma geração eletroquímica de espécies, isto é, ânion de radical nitro, a sofrerem reações seguintes (CHIAVASSA, CAMILO, LA-SCALEA, 2021; BRITO, FERREIRA, LA-SCALEA, 2020; OLMSTEAD, NICHOLSON, 1969; BRITO et al., 2013). Assim, valores para I_{pa}/I_{pc} igual à unidade indica ausência de outras reações química, no entanto valores menores que à unidade são característicos para reações subseqüentes do radical. Portanto, os valores da razão de corrente por meio da voltametria cíclica (VC) podem ser empregados nos estudos da estabilidade de $R\text{-NO}_2^{\bullet-}$. Como mencionado anteriormente, a detecção e estabilidade do $R\text{-NO}_2^{\bullet-}$ podem ser representadas por um mecanismo EC, em que uma primeira etapa eletroquímica é seguida por uma reação química acoplada. Ademais, essa reação química pode ser de primeira ou segunda ordem, dependendo do tipo de composto nitro e a natureza do meio. Um critério de diagnóstico adequado para discriminar a ordem da reação nesse processo de EC envolvendo produtos químicos acoplados é dado pela dependência do valor de I_{pa}/I_{pc} pela concentração de $R\text{NO}_2$. A via mais comum para a maioria dos $R\text{-NO}_2^{\bullet-}$ é a de segunda ordem, na qual o aumento da concentração do radical diminui os valores de I_{pa}/I_{pc} . A reação de desproporcionamento de segunda ordem pode ser descrita de acordo com a reação 6:



A VC fornece um procedimento adequado para avaliar as constantes cinéticas das reações químicas de segunda ordem. Olmstead–Nicholson descreveu uma teoria

da voltametria cíclica para reações iniciadas eletroquimicamente de desproporcionamento ou dimerização. Usando esta abordagem, os valores de I_{pa}/I_{pc} obtidos experimentalmente a cada velocidade de varredura são interpolados em uma curva de trabalho que determina o parâmetro ϖ , que incorpora os efeitos da constante de velocidade, concentração do nitro-heterocíclico e a velocidade de varredura. Um gráfico de ϖ versus τ resulta em relação linear descrito por $\varpi = K_2 C \tau$ sendo que K_2 é a constante de velocidade, C , concentração da espécie, e $\tau = (E_{\lambda} - E_{1/2})/v$. No desenvolvimento deste trabalho, apresentar-se-á aplicação detalhada desses parâmetros. Determinam-se essas constantes, K_2 , de diversos nitro-heterocíclicos de importância biológica empregando-se a abordagem citada (CHIAVASSA, CAMILO, LA-SCALEA, 2021; BRITO, FERREIRA, LA-SCALEA, 2020; JULIÃO et al., 2006; MANDAL, 2004; SQUELLA et al., 1999; NUÑEZ-VERGARA, et al., 1995 e 1993).

Além disso, a natureza da superfície do eletrodo de trabalho também é outro fator importante, que influencia na estabilidade do radical, bem como o sistema de tratamento ou ativação de sua superfície nos eletrodos sólidos (BRITO et al., 2013; LA-SCALEA et al., 2005; SQUELLA, BOLLO, NUÑEZ-VERGARA, 2005). Alguns trabalhos anteriores mostraram que o polimento no eletrodo de carbono vítreo utilizando pó de diamante produziu efeito similar ao observado em estudos em meio aquoso, após a remoção de alumina da superfície do eletrodo de carbono vítreo por sonicação com etanol (LA-SCALEA et al., 2009, 2005). As comparações realizadas com eletrodos de mercúrio e de ouro reforçam este comportamento (MANDAL, 2004). Como também demonstrado, o ânion do radical nitro não foi suficiente e cineticamente estável para produzir um par usando um eletrodo de mercúrio em meio prótico, mesmo em pH alcalino (BOLLO et al., 2003). Em estudo realizado pelo nosso grupo de trabalho, identificou-se que a suspensão de diamante favoreceu a estabilização do radical em meio aquoso, pois houve uma interface eletrodo-solução mais hidrofóbica do que quando se empregou a suspensão de alumina (BRITO et al., 2013).

Merece realçar que uma ampla diversidade de eletrodos de trabalho tem sido aplicada nas pesquisas sobre o comportamento eletroquímico de nitro-heterocíclicos, a se destacar eletrodos sólidos como ouro, platina ou carbono. O emprego destes eletrodos é justificado pelos intervalos de potenciais úteis de trabalho que apresentam em diversos solventes (CHIAVASSA, CAMILO, LA-SCALEA, 2021; JASHARI et al.,

2021; ABBAR, METI, NADIBEWOR, 2020; KISS, KUNSÁGI-MÁTÉ, 2019; BRITO et al., 2013; STOILJKOVIC et al., 2012).

Existem vários tipos de carbono que podem ser empregados como eletrodos, entre eles, grafite, carbono pirolítico, carbono vítreo, fibras de carbono, diamante e outras formas alotrópicas de carbono. Na condição particular do grafite em pó, este pode ser empregado como pasta de carbono, sendo elaborado pela aglutinação do grafite com outros materiais tais como: óleos não condutores, querosene, graxa de silicone e parafinas (MANJUNATHA et al., 2021; JAYAPRAKASH et al., 2017; WANG, 2001).

O eletrodo de carbono vítreo (ECV) apresenta como principais características: resistência a ataques químicos, alta estabilidade térmica, poros com pequenas dimensões. Ademais, é quimicamente inerte e relativamente de baixo custo (SUN, ZHU, ZHU, 2007; DEKANSKI et al., 2001; LA- SCALEA, 1998). Dentre as vantagens do eletrodo de pasta de carbono (EPC) podem-se mencionar a facilidade de renovação da superfície, pois, juntamente à pasta de carbono é possível incorporar, por exemplo, enzimas, cofatores, estabilizadores e nanopartículas (MANJUNATHA et al., 2021; PUSHPANJAL et al., 2021; KHAN, NORONHA, BANDYOPADHYAYA, 2016; VYTRAS, SVANCARA, METELKA, 2009).

No entanto, a viabilidade de modificação química na superfície dos eletrodos, principalmente os de carbono, expandiu expressivamente a área de atuação das técnicas eletroquímicas. Nesta conjuntura, a aplicação de biossensores e eletrodos quimicamente modificados (EQM) vem se destacando na pesquisa de sensores químicos. A imobilização de materiais biológicos- enzimas, anticorpos, DNA, tecidos vegetais e lipídios, entre outros, possui larga aplicação em farmácia e bioquímica, pois têm permitido a exploração de distintos analitos de interesse, como fármaco e intermediários eletroativos. A modificação química de eletrodos é uma área de interesse crescente em química analítica e em estudos de mecanismos. A utilização de materiais específicos inseridos na superfície do eletrodo tem como propósito alterar o caráter físico-químico da interface do mesmo com a solução.

A referida modificação da superfície do eletrodo com materiais específicos tem como intento modificar a natureza físico-química da interface eletrodo/solução, propiciando melhorias na performance dos sensores eletroquímicos.

Outrossim, em eletroquímica, evidenciou-se que os EQM possuem vantagens, frente aos eletrodos convencionais em muitos campos de atuação, que incluem eletrocatalise e sensores eletroquímicos redox (ZHAI et al., 2021; MA et al., 2020; LIMA et al., 2008; PEREIRA, SANTOS, KUBOTA, 2002; NASCIMENTO, ANGNES, 1998).

1.3 ELETRODOS QUIMICAMENTE MODIFICADOS

Na década de 1970, o termo EQM foi estabelecido por Murray e colaboradores, para caracterizar eletrodos com espécies quimicamente ativas devidamente imobilizadas na superfície desses dispositivos (MOSES, WLER, MURRAY, 1975). A finalidade dessa modificação é alterar a seletividade e reatividade do transdutor, contribuindo no progresso de sensores com inúmeros propósitos, destacando-se a catálise de reações orgânicas, inorgânicas, aumento de sensibilidade e seletividade e, também, a na melhora na transferência de carga para as espécies de interesse (BOUMYA et al., 2021; CARDENAS, FRONTANA, 2020; BRITO, FERREIRA, LA-SCALEA, 2020; CASTRO et al., 2020; WONG, 2014; PEREIRA, SANTOS, KUBOTA, 2002). Outro avanço com estes dispositivos é a alternativa de mimetizar eventos biológicos, o que amplifica o entendimento a respeito dos mecanismos dos processos químicos e bioquímicos (WANG et al., 2021; KHUMNGERN et al., 2020; UPADHYAY et al., 2020). Nos dias atuais, o desenvolvimento de novas arquiteturas moleculares sobre os eletrodos sólidos é campo de relevância crescente nas áreas química, farmacêutica e ambiental.

O progresso científico favoreceu o desenvolvimento de uma abrangente aplicação de EQM. Devido à modificação na superfície do eletrodo, o reconhecimento do analito em estudo dar-se-á mediante o agente modificador, ou seja, há uma reação ou interação específica entre o modificador e o analito de interesse, gerando um sinal amplificado (CERNAT et al., 2015; PEREIRA, SANTOS, KUBOTA, 2002).

Para a elaboração de um EQM, um parâmetro importante é a definição do material do eletrodo base, sendo que este material deve compreender propriedades eletroquímicas adequadas e ser compatível com o método de imobilização selecionado. Dentre os eletrodos de suporte mais empregados em estudos de EQM estão ouro, platina e principalmente, ECV (PARAKOLLU et al., 2020; ANUAR et al.,

2018; WANG et al., 2018; KIM, LEE, PIAO, 2017; LI et al., 2016; YIGITI et al., 2016; LI et al., 2014) e EPC (MARTÍNEZ-SÁNCHEZ, MONTIEL-GONZÁLES, RODRÍGUES-GONZÁLES, 2019; AZAB, 2019; GOPAL et al., 2018; ALI, SAJAD, 2016; KALAMBATE, SRIVASTAVA, 2016). Dentre as principais peculiaridades relacionadas ao ECV e EPC, estão as de apresentarem excelente condutividade elétrica, térmica e biocompatibilidade (PARAKOLLU et al., 2020; AZAB, 2019; WANG et al., 2018; GOPAL et al., 2018; WONG, 2014; OISHI, 2009; PEREIRA, SANTOS, KUBOTA, 2002).

No desenvolvimento de EQM, busca-se explorar um modificador químico ou biológico na superfície do eletrodo com o propósito de se obter um dispositivo com as vantagens mencionadas anteriormente e, também, para se eliminar a etapa de polimento empregada comumente nos eletrodos sólidos tradicionais. É válido ressaltar que existe outro fator importante, que é a escolha do método adequado para imobilização de materiais solúveis e insolúveis em eletrodos à base de materiais de carbono. Os métodos de imobilização mais comumente usados são: (i) adsorção, que se fundamenta na interação física do modificador na superfície eletródica, que é bastante empregada em ECV (PARAKOLLU et al., 2020; BRITO, FERREIRA, LA-SCALEA, 2020; LI et al., 2014), dada sua simplicidade e eficiência; (ii) ligação covalente, em que o agente modificador liga-se a superfície do eletrodo covalentemente, sendo possível alterar e coordenar a reação entre os grupos funcionais na superfície eletródica, (iii) *homogeneização* em todo sistema eletródico que é empregada na obtenção dos EPC, nas quais têm a combinação entre grafite em pó, agente aglutinante, podendo ser parafina ou óleo mineral e a substância modificadora (MARTÍNEZ-SÁNCHEZ, MONTIEL-GONZÁLES, RODRÍGUES-GONZÁLES, 2020; GOPAL et al., 2018; AZAB, 2019; ALI, SAJAD, 2016; WONG, 2014, PEREIRA, SANTOS, KUBOTA, 2002). A Figura 9 mostra os tipos de imobilização mais citadas e aplicadas na elaboração de EQM.

Entre os agentes modificadores mais pesquisados e empregados presentemente, situam-se os nanotubos de carbono (NTC) como filmes ou compósitos (BRITO, FERREIRA, LA-SCALEA, 2020; KUMAR et al., 2019; KALAMBATE, SRIVASTASA, 2016; HOLANDA et al., 2016; BRAHMAN et al., 2016; MADRAKIAN, HAGHSHENAS, AFKHAMI, 2014; BABAEI, GARRET, DOWNARD, 2011; SQUELLA et al., 2008; TROJANOWICZ, 2006).

A utilização de NTC em sensores eletroquímicos, impregnados aos ECV e EPC, permite obter maior área superficial, amplificando o sinal analítico e algumas vezes até eletrocatalise (BRAHMA et al., 2021; MARBANIANG et al., 2021, BRITO, FERREIRA, LA-SCALEA, 2020; MOHAMMADI et al., 2019; FATHIRAD et al., 2013; MOKHTAR et al., 2012). Ademais, outra importante característica dos NTC é a de impulsionar a transferência de elétrons com maior eficiência, aumentando a reatividade eletroquímica dos produtos gerados na interface do eletrodo em virtude dos carbonos de hibridização sp^2 (BRITO, FERREIRA, LA-SCALEA, 2020; BRITO et al., 2020; SAHIHAZAR et al., 2019; MOKHTAR et al., 2012; RIVAS et al., 2007).

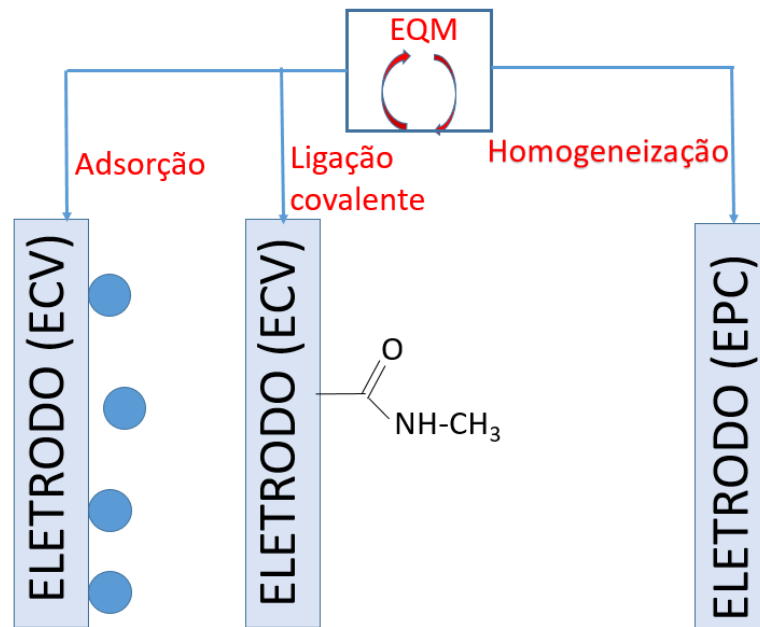


Figura 9- Tipos de imobilização indicados na literatura (Adaptado de ZEN, KUMAR, TSAI, 2003).

Também merece realçar as ftalocianinas metálicas (FTAL-M), que representam materiais de grande interesse na área de sensores, pois podem atuar como mediadores em sistemas redox e se adsorver eletrostaticamente sobre NTC (ERADY et al., 2020; JILANI et al., 2020). O conjunto NTC-FTA-M pode apresentar efeito sinérgico e ser altamente eletrocatalítico (GORDUK et al., 2021; KRASNOV, IVANOVA, BRASNOVA, 2021; PRADHAN et al., 2020; SILVA et al., 2019; CHAUHAN, KUMARI, 2007; HLAVICA, 2004). Verifica-se que o conjunto mencionado também pode reduzir os problemas de envenenamento superficial e conceder maior

estabilidade nos eletrodos base (PRADHAN et al., 2020; SILVA et al., 2019; KANTIZE, BOOYSEN, MAMBANDA, 2019; RIBEIRO et al., 2016; WONG, 2014).

As propriedades e aplicações dos NTC e das ftalocianinas metálicas no desenvolvimento de sistemas sinérgicos, em que a principal finalidade é aumentar a sensibilidade dos sensores, serão descritas a seguir. A Figura 10 indica esquematicamente o EQM.

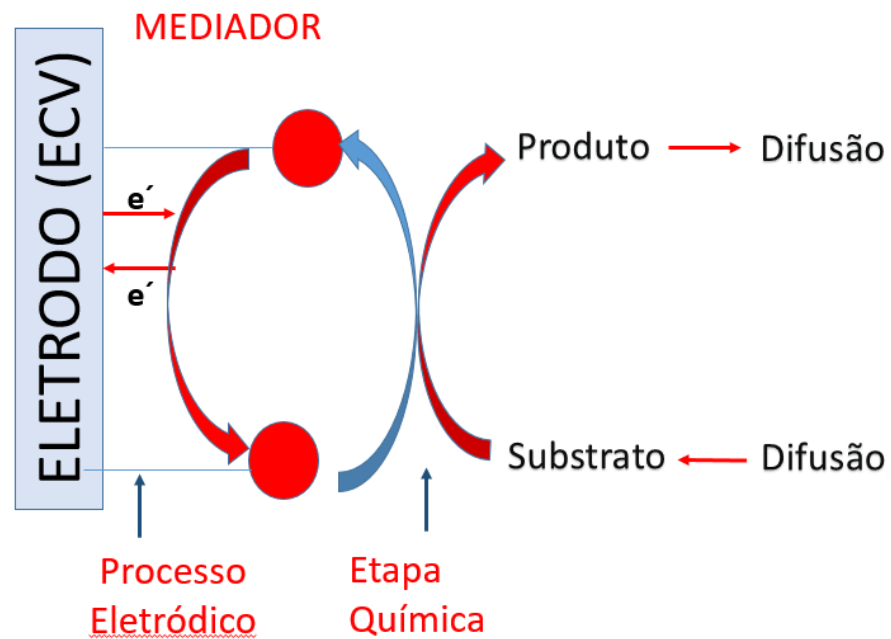


Figura 10- Representação esquemática do princípio de ação do agente modificador de um eletrodo.

Assim, estes materiais se apresentam como alternativa suplementar de modificação, que pode ser aplicada na construção de EQM para obtenção de sensores altamente sensíveis.

1.3.1 NANOTUBOS DE CARBONO

As pesquisas com nanotubos de carbono (NTC) iniciaram-se na década de 1950 (LIN et al., 2019; ALIM et al., 2018; ZHANG et al., 2016; ZARBIN, OLIVEIRA, 2013) e os estudos em nível atômico, por Sumio Iijima, em 1991, destacaram-se esses NTC como estruturas singulares, com características eletrônicas e mecânicas relevantes (IIJIMA, 1991).

Os NTC são constituídos por folhas de grafeno enroladas com formato de um cilindro fechado nas extremidades, ligadas entre si com estruturas hexagonais, hibridização do tipo sp^2 e dimensões nanométricas, constituindo uma cavidade interna oca (LIN et al., 2019; ALIM et al., 2018; ZHANG et al., 2016; ZARBIN, OLIVEIRA, 2013). Esses nanomateriais possuem, regularmente, uma faixa de diâmetros de poucos ângstrons a dezenas de nanômetros e podem ter comprimentos superior a 300 nm (LIN et al., 2019; ALIM et al., 2018; ZARBIN, OLIVEIRA, 2013; GOODING, 2005), possuindo estruturas químicas intensamente inflexíveis e resistentes a tensões mecânicas (LIN et al., 2019; ALIM et al., 2018; ZHANG et al., 2016; ZARBIN, OLIVEIRA, 2013; WONG, 2010).

Os NTC estão agrupados em dois principais conjuntos, os de parede simples, constituídos pelo enrolamento de uma única folha de grafeno (SWCNT, *single walled carbon nanotubes*) e os de paredes múltiplas (MWCNT, *multi walled carbon nanotubes*), que compreendem três ou mais nanotubos concêntricos enrolados sobre si (KULAKOVSKAYA et al., 2021; MALEKI et al., 2020; LEE et al., 2019; ALHANS et al., 2018; BELIN, EPRON, 2005), Figura 11. Dentre as principais características dos NTC estão a boa condutividade elétrica, estabilidade térmica e química, alta resistência e elevada área superficial (ZANNOTI et al., 2016). Todas estas singularidades conduzem os NTC à categoria de um material distinto e que pode ser empregado na área de dispositivos eletroquímicos.

Estes materiais, quando aplicados no desenvolvimento de novas arquiteturas eletroquímicas, devido à sua área superficial, permitem uma amplificação do sinal analítico. Outrossim, NTC pode facilitar o processo de obtenção de respostas eletrocatalíticas, por apresentarem um sistema da condução dos elétrons diferenciado, que pode variar entre semicondutor e até metálico (LEE et al., 2019; PASTRANA-MARTÍNEZ et al., 2013; HU, HU, 2009; MORAES, 2010).

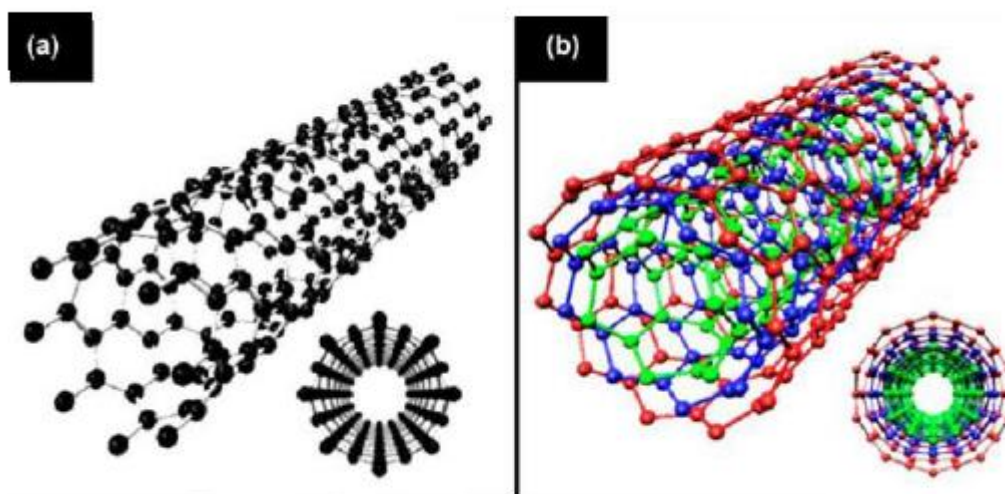


Figura 11- Representação de (a) SWCNT e (b) MWCNT (SILVA et al., 2016).

No campo de pesquisa da Eletroquímica, os MWCNT são frequentemente os mais empregados frente aos SWCNT, pois permitem atividade catalítica para muitos processos de transferência eletrônica, quando imobilizados na superfície de eletrodos (CERNAT et al., 2015; CHOU et al., 2005). A funcionalização dos NTC é de vital relevância, dado que contribui na eliminação de resíduos e impurezas provenientes do processo de síntese (RAHMAM, MOHAMED, SUFIAN, 2014).

O método mais empregado na funcionalização de MWCNT é pelo emprego de ácidos inorgânicos fortes ou pela mistura dos mesmos sob agitação e temperatura ambiente. Este procedimento contribui para a melhorias na transferência de elétrons, dispersão em água e em solventes, pois promove a inserção de alguns grupos funcionais, tais como hidroxilas e carboxilas nos NTC, e aumenta a estabilidade das suspensões (BRITO, FERREIRA, LA-SCALEA, 2020; CHOWDHRY et al., 2019; RAHMAM, MOHAMED, SUFIANI, 2014; CHOU et al. 2005).

A funcionalização garante, desta forma, excelente reprodutibilidade na preparação do eletrodo modificado (BRITO, FERREIRA, LA-SCALEA, 2020; CHOWDHRY et al., 2019; MORAES et al., 2010; HAIDER et al., 2007). Outrossim, a funcionalização dos MWCNT acentua a atividade catalítica e facilita na imobilização de diferentes moléculas, como por exemplo as enzimas para o desenvolvimento de biossensores (THAKKAR, GUPTA, PRABHA, 2019; KHAN, HUSAIN, BUSHRAR, 2017).

Por essas razões, este tipo de material apresenta-se como uma alternativa de modificador, que pode ser aproveitada na construção de EQM para obtenção de sensores altamente sensíveis. A Figura 12 indica com detalhes um possível modelo da estrutura de nanotubo de carbono funcionalizado. A inserção de grupos carboxílicos aos NTC deverá ocorrer preferencialmente nas extremidades, pois é a região de maior imperfeição da rede hexagonal (A) (CASTRO et al., 2017; VIEIRA et al., 2007). Procedimentos oxidativos, como, por exemplo, o emprego da solução sulfonitrílica, levam a distorções mais graves da rede hexagonal em decorrência da remoção de carbono na forma de monóxido de carbono (CO) e dióxido de carbono (CO₂). Assim, grupos químicos, que apresentam o átomo de oxigênio, como o grupo carboxílico, podem ser incorporados aos NTC pelas vacâncias formadas (B) (CASTRO et al., 2017; VIEIRA et al., 2007).

O ponto C indica, também, outros tipos de alterações estruturais nos NTC, como regiões desocupadas, hibridizações sp^3 e ligações pendentes dos átomos de carbono (CASTRO et al., 2017; VIEIRA et al., 2007). Além disso, outro modelo clássico é o defeito de Stone-Wales, dois pares de anéis pentagonais e heptagonais, cuja presença favorece as reações de adição às duplas ligações entre carbonos nas posições próximas a este defeito (CASTRO et al., 2017; SHARMA, SAXENA, SKUKLA, 2012; ZHAO et al., 2004).

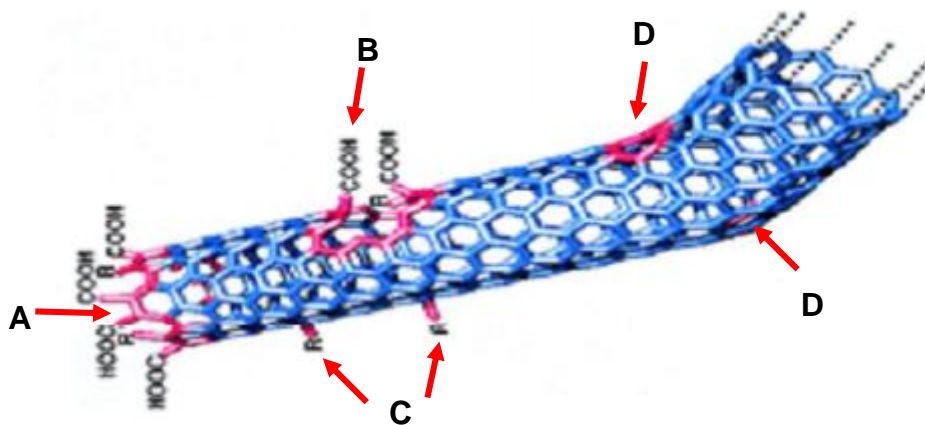


Figura 12- Modelo da posição e inserção de grupos carboxílicos em NTC, (A) extremidade aberta de NTC com ligações pendentes sendo preenchidas por grupos carboxílicos (-COOH), (B) vacâncias contendo carbonos sp^3 funcionalizados com grupos -COOH, (C) carbonos hibridizados em sp^3 , (D) anéis de 5 e 7 membros, defeito de Stone-Wales (Figura adaptada de HIRSCH, 2002).

1.3.2 SENSORES BIOMIMÉTICOS

Os sensores biomiméticos (SB) representam a simulação e/ou a imitação da arquitetura de sistemas biológicos, com propriedades similares ao próprio sistema que foi imitado, promovendo formas artificiais, que podem copiar estruturas e funções naturais (LAI et al., 2019; VOLKERT, HAES, 2014; IRSHAD et al., 2013). Assim, estes sensores fundamentam-se nos princípios de biologia, incluindo mecanismos e funções, constituindo-se em ponto de partida na elaboração de novos dispositivos sintéticos com funções e estruturas específicas (DING et al., 2020; LAI et al., 2019; VOLKERT, HAES, 2014; KIM et al., 2005; SANTOS, CAVALHEIRO, 2014; WANG et al., 2013). A proposta de SB tem sido largamente empregada no reconhecimento de biomoléculas, em razão do baixo custo e da fácil elaboração dessas plataformas.

Na Figura 13 nota-se o crescimento de artigos científicos publicados entre os anos 1997 e 2020, com destaque para os três últimos anos, atingindo 1.115 trabalhos científicos publicados como resultado do crescimento exponencial ocorrido no período, o que evidencia o grande atrativo da comunidade científica por este campo de trabalho. Outrossim, no período mencionado existem, no total, 2.589 publicações.

Os SB permitem uma comunicação entre as áreas da saúde e a engenharia aplicada, pois requerem o entendimento do funcionamento de um sistema biológico; todavia permitem inserir características ausentes nos modelos vivos, garantindo performance superiores aos sistemas naturais. Os processos biomiméticos, por sua vez, admitem testes precisos para copiar e recriar estruturas e funções sem lidar com a complexidade dos sistemas vivos. As metodologias de biomimetização, por sua vez, possibilitam ensaios capazes em reproduzir arquiteturas químicas com atividades similares aos sistemas vivos. Não obstante, é fundamental realçar que ambos os princípios são elementos associados para o avanço tecnológico (DING et al., 2020; LAI et al., 2019; VOLKERT, HAES, 2014; VULLEVE, 2011).

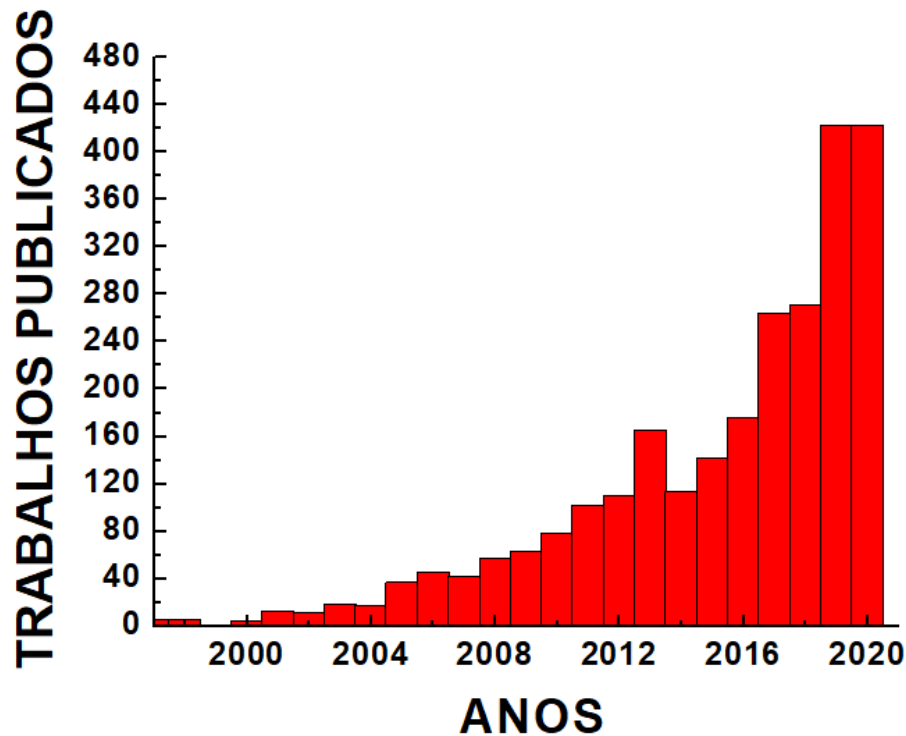


Figura 13- Números de trabalhos científicos sobre sensores biomiméticos publicados entre 1997 e 2020 coletados da base de dados Web of Science.

Entende-se que uma enzima artificial regula os mesmos sistemas desempenhados pelo catalisador natural, mas não obrigatoriamente seguindo a mesma rota metabólica (LAI et al., 2019; EGUÍLAZ et al., 2019; SOTOMAYOR et al., 2006).

Os SB possuem maior robustez e tempo de vida frente os biossensores (EQM em que o agente modificador é um agente biológico, tais como: enzimas, anticorpos, DNA), pois não sofrem processo de desnaturação como ocorre com o material biológico. Também, é válido mencionar que os SB possuem outras particularidades interessantes, que permitem funcionalidades em inúmeras matrizes, sob condições adversas tais como: pequenas variações de temperaturas e pHs e a utilização de solventes orgânicos (LAI et al., 2019; EGUÍLAZ et al., 2019; HUANG et al., 2011; MOREIRA et al., 2010).

Assim, considerando os progressos científicos na aquisição desses sistemas, aliados às capacidades tecnológicas presentemente desenvolvidas, facultam o aprimoramento de novas arquiteturas de sensores, com a finalidade de simular as propriedades dos sistemas biológicos, por meio de processos biomiméticos. Para isto,

uma das ferramentas mais adequadas é a aplicação de complexos com metais de transição, tais como a hemina, que é uma metaloporfirina, e as ftalocianinas, na qual a atividade catalítica pode ser reforçada pela interação do caráter eletrônico entre o metal de transição com grupos químicos do próprio complexo. Na literatura, têm-se registros sobre a utilização de complexos de metais de transição com aminoácidos, com a finalidade de mimetizar enzimas da classe das nitrorredutases (GU et al., 2016).

1.3.3 NITRORREDUTASES E SEUS AGENTES BIOMIMÉTICOS

As nitrorredutases compreendem uma família de enzimas que são responsáveis em promover a redução do grupo nitro e recorrem a cofatores; FMN (flavina mononucleotídeo), FAD (flavina adenina dinucleotídeo oxidado) ou NADPH (nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzido) (NEPALI, LEE, LIO, 2019; PATTERSON, FAIRLAMB, 2019; PATTERSON, WYLLIE, 2014; KOBORI et al., 2001; BRYANT, DELUCA, 1991). Essas enzimas têm despertado grande interesse em razão dos metabólitos provenientes da biorredução *in vivo* dos nitrocompostos. As nitrorredutases apresentam funcionalidade clínica, pois converte os nitrocompostos em intermediários reativos, como na formação de $R-NO_2^{\bullet -}$, que pode atuar na TR do *T. cruzi*.

As enzimas nitrorredutases, que pertencem à classe das flavoenzimas, mediam a transferência de elétrons na regulação de neurotransmissores e agentes xenobióticos (HALL, BOT, WILKINSON, 2011). Muitas destas enzimas reagem diretamente com o substrato, enquanto outras atuam intermediando o transporte de elétrons.

Existem dois grupos de nitrorredutases, que são caracterizados bioquimicamente: nitrorredutases do tipo I e II. Estas enzimas do tipo I são atuantes em condições anaeróbicas e promovem uma redução sequenciada do nitrocomposto, transferindo um par de elétrons dos grupos NADPH ou NADH para o grupo nitro (NO_2^-), convertendo-o em intermediários nitroso e hidroxilamina (XAVIER, et al., 2021; ROLDAN et al., 2008; RACE et al., 2005). Por outro lado, as enzimas do tipo II catalisam o processo de redução em condições aeróbicas, convertendo o

nitrocomposto em nitro radical, $R\text{-NO}_2^{\bullet -}$ (XAVIER, et al., 2021; ROLDAN et al., 2008; RACE et al., 2005; SARLAUKAS et al., 2004).

Em mamíferos, há algumas enzimas que desempenham funções equivalentes relativas as nitrorredutases do tipo I, como a xantina desidrogenase, mas não apresentam o domínio característico desta família. Outrossim, existem enzimas com funções correlatas as nitrorredutases do tipo II e que estão presentes em inúmeros organismos, principalmente em eucariotos, como citocromo c oxidase e citocromo c redutase-NAD(P) H (CCR) (HALL, BOT, WILKINSON, 2011; MERINO, VERGARA, SQUELLA, 1999).

A CCR de mamíferos possui o grupo flavina como cofator no centro ativo (MISKINIEN et al., 1998) e se apresenta com excelentes propriedades redox, quando imobilizada no eletrodo de pasta de carbono (MERINO, VERGARA, SQUELLA, 1999).

No entanto, o emprego dessa enzima, com atividade catalítica específica para compostos nitro-heterocíclicos, apresenta alguns problemas, entre eles: instabilidade inerente, alto custo em sua purificação, fontes naturais limitadas e utilização de cofatores como NADH e NADPH (GU et al., 2016). Em vista disso, com estas restrições mencionadas, esforços são dedicados na exploração de substituintes e enzimas biomiméticas.

Os compostos biomiméticos, como já referido neste trabalho, são considerados como estruturas que expressam atividade catalítica similar à da enzima natural. Com o rápido desenvolvimento da nanotecnologia, os materiais de tamanho nanoescalares, como o NTC, por exemplo, juntamente com complexos metálicos, tais como a hemina, (WEI et al., 2014; SANTOS et al., 2013;) e ftalocianinas (WONG et al., 2019; DEVASENATHIPATHY et al., 2015) podem ser identificados como candidatos biomiméticos. Esses conjuntos podem agir como o sítio ativo de enzimas, com desempenho semelhante, quanto a seletividade e sensibilidade. Além disso, as pesquisas voltadas ao desenvolvimento de enzimas mimetizando a atividade redutase são raramente encontradas na literatura (GU et al., 2016).

O emprego de ftalocianinas e porfirinas metálicas na elaboração de sensores biomiméticos destaca-se como uma grande área de pesquisa a ser investigada, pois estes desempenham melhorias na transferência de carga entre a superfície eletródica e o analito, propiciando análises eletroquímicas sensíveis e seletivas.

Estas estruturas apresentam-se semelhantes às enzimas P 450, da família das óxido-redutases, e que atuam sobre diversos xenobióticos e fármacos. De uma forma geral, as enzimas P450 apresentam um sítio ativo que é comum a todas elas, a ferriprotoporfirina IX (Figura 14).

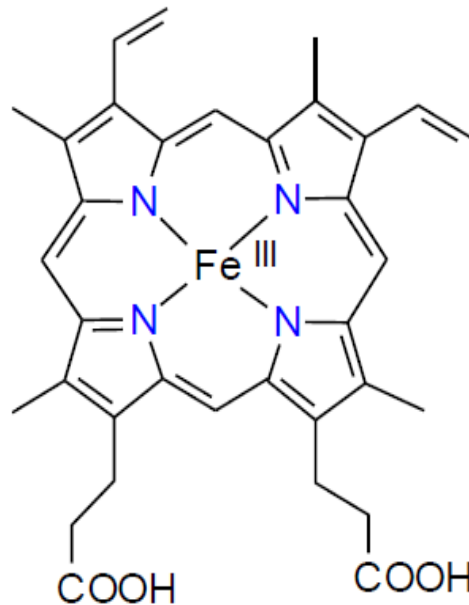


Figura 14- Estrutura química da protoporfirina de ferro IX.

Por conseguinte, o uso de agentes mimetizadores é de grande destaque, levando em consideração a seletividade propiciada por essas enzimas. Destarte, há registros de que grupamentos com organometálicos, como derivados de ftalocianinas e porfirinas, são capazes de desempenhar a função catalítica das enzimas (ADEGOKE et al., 2020; MOHAMMED et al., 2020; WONG et al., 2019; SHU et al., 2019; WONG, MATERON, SOTOMAYOR, 2014; SANTOS et al., 2013; CHAUHAN, KUMARI, 2007; HLAVICA, 2004; GONG et al., 2003).

1.3.4 FTALOCIANINAS METÁLICAS E HEMINA

As ftalocianinas (FTAL) foram descobertas no início do século XX, por Brun e Tcherniac, em Londres, correspondendo um subproduto da síntese da *o*-cianobenzamida, empregando a ftalamida e anidrido acético como materiais de partida (NASCIMENTO et al., 2013; PARRA et al., 2007). Esses materiais são estruturalmente semelhantes às porfirinas, pois possuem grupos macrocíclicos planares, com a presença de 18 pares de elétrons π , deslocalizados. Quando

apresentam uma espécie metálica, geralmente metais de transição, na região central da molécula, designa-se por metaloftalocianina (FTAL-M), Figura 15A. Esse arranjo eletrônico condiciona suas principais propriedades, como estabilidade química, térmica, tornando-os adequados para emprego em diferentes áreas científicas (PARRA, et al., 2007; NALWA, 2001), indústria e medicina (OZDEMIR, et al., 2021; SANTOS et al., 2020), bem como no desenvolvimento de sensores químicos (GOUDEN, NOMBONA, VAN ZYL, 2020, MOHAMMED et al., 2020; KUMAWAT et al., 2015). Uma das inúmeras aplicações das FTAL-M está na área de sensores biomiméticos para estudos da redução de oxigênio (BAKER, WILKINSON, ZHANG, 2008) e no emprego em outras reações redox, pois são excelentes doadores de elétrons (ZAITSEVA et al., 2020; WONG, LANZA, SOTOMAYOR, 2013; BONI et al., 2011). A respeito da estrutura, a FTAL-M possui um complexo em anel com quatro unidades de isoindol, ligados por átomos de nitrogênio, *aza*, como pode ser observado à Figura 15A. As FTAL são resistentes em meios ácidos e bases fortes e, geralmente, participam em reações de oxidação e redução com a manutenção da estrutura básica, o que facilita, para muitas delas, atividade redox reversível (LEVER, 1999).

Uma outra classe química com características relevantes e semelhantes às FTAL são as porfirinas, como por exemplo a hemina (HEM).

A HEM, Figura 15B, metaloporfirina natural bem conhecida, que apresenta um complexo cloro protoporfirina IX de ferro III, pode ser usada como um catalisador biomimético redox, aumentando a sensibilidade do sensor eletroquímico (Figura 15B) (RUY, FIGUEIRA, SOTOMAYOR, 2015, GU et al., 2015, WONG, MATERON, SOTOMAYOR, 2014, SANTOS et al., 2013). Esse complexo se apresenta com quatro grupos pirrólicos, ligados por pontes metínicas, (=CH), e que possuem no centro um espaço adequado para acomodar o íon de Fe (III) (RUY, FIGUEIRA, SOTOMAYOR, 2015). Outrossim, a HEM tem boa estabilidade e é relativamente de baixo custo (DE GROOT et al., 2005).

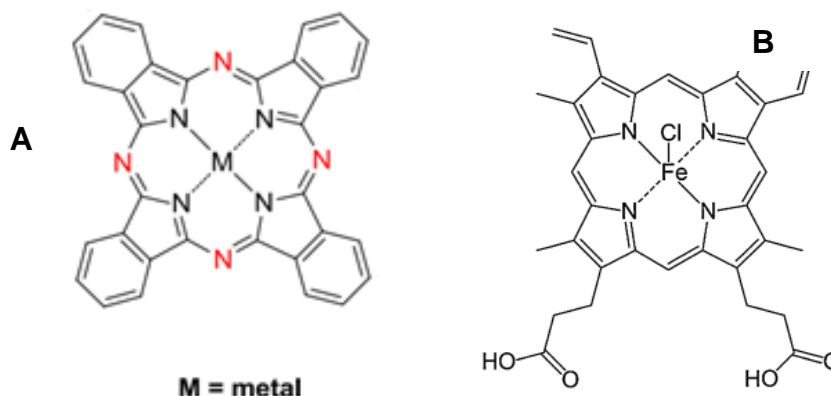


Figura 15- (A) Estrutura base das ftalocianinas metálicas e (B) hemina.

As FTAL-M e HEM são agentes multifuncionais, que se adsorvem firmemente em superfícies de carbono e grafite em níveis de camadas organizadas. Além disso, FTAL-M e HEM, quando em contato com a superfície do eletrodo podem exercer atividade eletrocatalítica e, conseqüentemente, têm sido objeto de estudo em várias reações eletroquímicas, constituindo-se em interessante material para a construção de novos dispositivos eletroquímicos.

Todas as suas características estão associadas com a variação do estado de oxidação do metal de transição, acarretado pela sobreposição dos orbitais moleculares, do tipo *p*, presentes no complexo (ROTH et al., 2010; GU et al., 2015). Menciona-se que a transferência eletrônica é dependente do valor da carga do metal coordenado no interior do macrociclo e da natureza dos substituintes do composto. Desta forma, processos eletrocatalíticos podem ser influenciados, facilitando ou não as reações redox.

As FTAL-M, principalmente de Fe (II), Cu (II), Co (II), Mn (II), e, também, a porfirina, HEM, são conhecidas como agentes que catalisam uma diversidade de reações redox. Estes complexos são reconhecidos por sua excelente atividade eletrocatalítica em muitas reações, que são dependentes do átomo central (PENG et al., 2020; LIU et al., 2019; BUORO et al., 2017).

Assim, esses organometálicos são estáveis, atuantes em reações redox e possuem estruturas químicas correspondentes à protoporfirina IX, as quais, também, têm funções específicas em muitos processos biológicos, tais como em clorofila e hemoglobina (PENG et al., 2020; PARODI et al., 2020, LIU et al., 2019, SHAHROKHINA, GHALKHANI, AMINI, 2009). Deste modo, essas estruturas podem,

ser reconhecidas como agentes biomiméticos, que são capazes de substituir adequadamente as proteínas biológicas, representando o sítio ativo das enzimas, com semelhanças na sensibilidade e seletividade. (SHAHROKHINA, GHALKHANI, AMINI, 2009). Além disso, nos últimos anos, há número expressivo de relatos na literatura envolvendo o emprego de ftalocianinas e hemina como modificadores biomiméticos em sensores eletroquímicos em inspeção de hormônios, agrotóxico poluentes, fármacos e poluentes ambientais (PENG et al., 2020; PARODI et al., 2020; WONG, LANZA, SOTOMAYOR, 2010; BONI et al., 2010 e 2011; WONG et al., 2014; SANTOS et al., 2013; DE GROOT et al., 2005; GENG, 2008).

Nesse cenário, o aproveitamento dessas moléculas no desenvolvimento de novos sensores destaca-se como, excelente área na pesquisa científica a ser explorada, porque estas estruturas podem contribuir na melhora da transferência de carga entre o analito e a superfície do eletrodo, com a ausência de uma molécula biológica, como nas enzimas, o que promoveria um aumento capacitivo na resposta do eletrodo (PENG et al., 2020; PARODI et al., 2020; SHAHROKHINA, GHALKHANI, AMINI, 2009).

1.3.5 SENSOR BIOMIMÉTICO MODIFICADO COM FTALOCIANINAS METÁLICAS E HEMINA COM NANOTUBOS DE CARBONO

Os sensores amperométricos medem a corrente da reação do analito na superfície eletródica em um determinado intervalo definido de potencial. Cabe enfatizar que a performance desses sensores aumentou, sensivelmente, com o estabelecimento dos EQM, e, principalmente, atuando como dispositivo biomimético.

Alguns materiais como as FTAL e HEM, ligadas ao NTC funcionalizados, NTC-F, têm recebido atenção apreciável na área de eletroanálise, devido à compatibilização de propriedades interessantes para sensores eletroquímicos (QIN et al., 2021; PENG et al., 2020, LIN et al., 2020; SU et al., 2020; LI et al., 2019; DE OLIVEIRA et al., 2015; DEVASENATHIPATHY et al., 2015; WONG, SOTOMAYOR, 2013, SANTOS et al., 2013, APETREI et al., 2013; MORAES et al., 2010, OZOEMENA; NKOSI; PILLAY, 2008). Esses complexos metálicos adsorvem firmemente sobre NTC e a outros materiais derivados de carbono (SU et al., 2020, ZAGAL et al., 2012), o que favorece na elaboração de materiais complexos de NTC

com FTAL e HEM para inúmeras pesquisas, incluindo estudos de eletrocatalise (QIN et al., 2021, LIN et al., 2020). Estes organometálicos, possibilitam o aumento no desempenho eletrocatalítico e a redução à resistência da transferência de carga, e, quando combinadas com os NTC, podem proporcionar aumento de sensibilidade, o que as torna apropriadas para aplicações mecánísticas e analíticas (SU et al., 2020, ZAGAL et al., 2012, PILLAY, OZOEMENA, 2007). Ademais, tem-se demonstrado que FTAL associada aos NTC proporciona melhoria na ação fotocatalítica da luz visível e a oxidação dos poluentes ambientais (WAN et al., 2015).

Estes sensores apresentam características notáveis tais como: eletrocatalise, fácil preparação, elevada área superficial, viabilidade na imobilização de outros modificadores (DNA, enzimas, organelas, polímeros condutores e nanopartículas metálicas, entre outros) e a perspectiva de miniaturização torna este sistema com relevância sinérgica no emprego de sensores eletroquímicos.

CAPÍTULO 2

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

2.1 JUSTIFICATIVA

O comportamento eletroquímico de compostos nitro-heterocíclicos constituem-se como campo de pesquisa de interface relevante com a química medicinal, uma vez que o entendimento sobre os intermediários detectados provenientes de reações redox, podem ser importantes na compreensão da atividade biológica dessa classe de compostos.

A proposta deste trabalho foi potencializar a resposta eletroquímica, de detecção dos metabólitos provenientes de redução eletroquímica de NF, por meio de eletrodos modificados, EQM, com substâncias mimetizadoras às nitrorredutases.

Os EQM aumentam a sensibilidade e seletividade do sistema eletroquímico. A partir de metodologia estabelecida, poder-se-á efetuar estudos paralelos com outros derivados de mesma classe, gerando melhor entendimento, principalmente, sobre a estabilidade nitro radical aniônico, $R-NO_2^{\bullet-}$, que consitui em intermediário importante na atividade biológica dos compostos nitro-heterocíclicos. Outrossim, com esses dispositivos suprimi-se os processos exaustivos de polimento, entre as leituras, no eletrodo de trabalho.

Desta maneira, tendo o protótipo NF, procurar-se-á estabelecer modelos que possam contribuir com a possibilidade de detectar eletroquimicamente o radical $R-NO_2^{\bullet-}$ em meio aquoso usando EQM e voltametria cíclica (VC). Além disso, estudou-se o comportamento do $R-NO_2^{\bullet-}$ frente a sequestrantes de radicais, tais como glutathiona, oxigênio molecular e cisteína, na tentativa de compreender o mecanismo de ação de NF *in vivo*.

Neste sentido, utilizou-se a técnica de voltametria cíclica (VC), pois é uma técnica relevante na caracterização do comportamento eletroquímico de nitro-heterocíclicos com conseqüente formação do nitro-radical aniônico, pois aspectos cinéticos podem estar relacionados com a atividade biológica desses compostos. Assim, porfirinas, como a hemina (HEM) e ftalocianinas (FTAL-Cu e FTAL-Co)

constituem-se em excelentes modificadores na aplicação dos sensores biomiméticos, que podem mimetizar a função das nitrorredutases. Sabe-se que os NTC-F, quando associado às substâncias mencionadas, contribuem no aumento da sensibilidade.

À vista do exposto, este projeto de pesquisa propôs a elaboração e aplicação de sensores eletroquímicos utilizando eletrodo de carbono vítreo, como eletrodo base, modificado por material nanométrico, NTC-F, juntamente com catalisadores, HEM e FTAL, que visam mimetizar a enzima nitrorredutase, projetando à obtenção de sensores mais sensíveis e seletivos. No entanto, com a finalidade de confirmar a atividade catalítica das ftalocianinas e da hemina, serão necessários estudos posteriores com a enzima citocromo c redutase-NAD(P) H, que é uma enzima pertencente à classe das nitrorredutases imobilizada no ECV.

2.2 OBJETIVOS

2.2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo deste trabalho foi o desenvolvimento e avaliação das propriedades de transferência de carga de nanotubos de carbono de paredes múltiplas, modificados com hemina e ftalocianinas metálicas, a potenciais mimetizadores da enzima citocromo c redutase-NADH, nitrorredutase, em eletrodo de carbono vítreo, em estudos sobre o mecanismo de redução do NF.

2.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

A) MODIFICAR NO ELETRODO DE CARBONO VÍTREO UTILIZANDO NANOTUBOS DE CARBONO

➤ Funcionalizar e caracterizar os nanotubos de carbono, comparativamente aos não funcionalizados, com suporte das técnicas morfológicas: microscopia eletrônica de varredura (MEV); espectroscópicas: espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) e Raman; estruturais: análise termogravimétrica (TGA) e titulação potenciométrica.

➤ Definir parâmetros para a construção dos eletrodos modificados com NTC, com destaque para os melhores agentes dispersantes e para a relação de

massa entre NTC com os respectivos dispersantes e avaliá-los por meio de microscopia ótica (MO).

- Caracterizar os eletrodos modificados à base de NTC (ECV-NTC-F e ECV-NTC-N) e compará-los entre si e, também, com o ECV sem modificação (ECV-SM) a partir das técnicas eletroquímicas de (VC) e impedância eletroquímica (EIE).
- Avaliar a resposta voltamétrica de NF frente aos eletrodos ECV-NTC-F, ECV-NTC-N e ECV-SM, em meio ácido e alcalino, com a identificação dos intermediários hidroxilamínico e nitro radical.
- Determinar as constantes de velocidade e os tempos de meia-vida para o radical, no sistema ECV-NTC-F.

B) MODIFICAR O ELETRODO DE CARBONO VÍTREO UTILIZANDO HEMINA E FTALOCIANINAS DE COBRE E COBALTO

- Modificar o ECV com FTAL-Cu, FTAL-Co ou HEM isoladamente, ou seja, com a ausência de NTC.

C) MODIFICAR O ELETRODO DE CARBONO VÍTREO UTILIZANDO NANOTUBOS DE CARBONO FUNCIONALIZADOS COM HEMINA OU FTALOCIANINAS DE COBRE E DO COBALTO

- Caracterizar a morfologia e as possíveis interações dos compósitos formados entre os nanotubos de carbono combinados com cada um dos complexos metálicos, hemina e as ftalocianinas de cobre e cobalto, empregando a microscopia eletrônica de varredura (MEV) e espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), respectivamente.
- Definir a melhor estratégia de imobilizar os compósitos na superfície do ECV, empregando a técnica de *drop casting* em duas estratégias distintas: sistema de única camada (SUC) e sistema de dupla camada (SDC).
- Definir o tempo ideal da dispersão em ultrassom dos compósitos NTC-F-HEM e NTC-F-FTAL-Cu.

- Investigar o comportamento voltamétrico de NF em meios ácido (pH: 4,02) e alcalino (pH: 9,05), nos sistemas ECV-NTC-F-HEM, ECV-NTC-F-FTAL-Cu e ECV-NTC-F-FTAL-Co e comparar com ECV-SM.
- Aprofundar os estudos sobre a caracterização, estabilidade e reversibilidade do par redox $R\text{-NO}_2/R\text{-NO}_2^{\bullet -}$, formado pela redução de NF, nos sistemas, ECV-NTC-F-HEM, ECV-NTC-F-FTAL-Cu, e comparar com ECV-SM e ECV-NTC-F.
- Determinar as constantes de desproporcionamento e o tempos de meia-vida do radical aniônico nos sistemas ECV-NTC-F(HEM e FTALCu) e comparar com o sistema ECV-NTC-F.
- Analisar a influência de alguns sequestrantes de radicais como: oxigênio, glutatona e cisteína, frente ao radical aniônico, em ECV-NTC-F-HEM, ECV-NTC-F-FTAL-Cu e compará-los com os sistemas na ausência dos sequestrantes mencionados.
- Determinar o tempo de vida útil dos sensores ECV-NTC-F-HEM e ECV-NTC-F-FTAL-Cu.
- Definir o mecanismo na superfície dos sensores ECV-NTC-F-HEM e ECV-NTC-F-FTAL-Cu na redução de NF.

CAPÍTULO 3

PARTE EXPERIMENTAL

3.1 REAGENTES E SOLUÇÕES

Todos os reagentes empregados foram de pureza analítica. Todas as soluções foram preparadas com água ultra pura, obtida do equipamento Master System, sistema Millipore Milli-Q.

Nanotubos de carbono de parede múltipla, nitrofural, ftalocianinas, cobalto (II), cobre (II), hemina, ferricianeto de potássio ($K_3[Fe(CN)_6]$), óleo mineral, grafite, 1,3-dioxolano e cloreto de potássio, cisteína, glutatona foram de procedência Sigma Aldrich. Fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, hidróxido de sódio, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, sílica, acetona, dimetilsufóxido, dimetilformamida, acetonitrila, etanol e metanol, de procedência Labsynth.

3.1.1 PREPARO DAS SOLUÇÕES UTILIZADAS

(a) Soluções estoque de tampão fosfato $2,01 \leq \text{pH} \leq 10,04$ (LURIE, 1978): As soluções estoque de tampão fosfato foram preparadas a partir da mistura entre 2,90 g de NaH_2PO_4 (fosfato de sódio monobásico) e 5,160 g de Na_2HPO_4 (fosfato de sódio dibásico) para 100 mL de água ultra pura. Para o ajuste de pH, empregaram-se soluções de hidróxido de sódio, NaOH $2,0 \text{ mol L}^{-1}$, para pH acima de 7,0, e de ácido fosfórico, H_3PO_4 p.a., para valores abaixo de 7,0. O pH final de cada solução tampão foi medido com eletrodo de vidro combinado conectado a aparelho medidor de pH Metrohm, modelo 744, em temperatura ambiente.

(b) Solução estoque de $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ de NF: A solução estoque do analito foi preparada por dissolução direta de quantidade apropriada do reagente 5-nitro-2-furaldeído semicarbazida (NF) em mistura (1:1) de *N,N*-dimetilformamida (DMF) e água ultra pura com auxílio de ultrassom (40 KHz). A solução obtida foi estocada em frasco âmbar, para evitar degradação fotoquímica, e posteriormente conservada em temperatura ambiente, por, no máximo, 1 mês.

(c) Solução estoque de $3,5 \times 10^{-2}$ mol L⁻¹ de cisteína e glutatona: As soluções $3,5 \times 10^{-2}$ mol L⁻¹ foram preparadas pela dissolução em quantidade apropriada de L-cisteína e (Cis) e glutatona (GSH) em água ultra pura.

3.2 MEDIDAS VOLTAMÉTRICAS

As medidas voltamétricas foram realizadas em um potenciostato/galvanostato Methrom Autolab PGSTAT 30, Eco-Chimie, acoplado a um computador com o programa GPES 4.3 para controle de potencial e obtenção de dados. O programa OriginLabTM, versão 8.0 foi utilizado para o tratamento de dados. Para essas análises voltamétricas usou-se um sistema de três eletrodos contendo um eletrodo de referência de Ag/AgCl,(KCl, sat.), Pt como eletrodo auxiliar e carbono vítreo e pasta de carbono como eletrodos de trabalho, que serão modificados. Todos os experimentos foram realizados em uma célula eletroquímica com volume de 20 mL, à temperatura ambiente, com borbulhamento e saída de gás nitrogênio.

3.3 MÉTODOS

3.3.1 FUNCIONALIZAÇÃO DE NTC

O método de funcionalização foi realizado segundo metodologia adaptada da literatura (GUPTA, GUPTA, SHARMA, 2019; BUANG et al., 2012; CHIANG, HIAN, CHANG, 2011; RAHMAM, MOHAMMED, SUFIAN, 2011), utilizando-se a mistura de 100 mg de nanotubos de carbono de paredes múltiplas com 300 mL de uma solução sulfonítrica (3 H₂SO₄:1 HNO₃) concentrada. Essa mistura foi agitada por 24 h, posteriormente centrifugada, retirando-se o sobrenadante e lavando-se com água ultra pura até a obtenção de solução em pH 7. Logo após esta operação, filtrou-se o material lavado e secou-se em estufa por 6 horas a 70 °C. Após o tratamento, obteve-se o NTC funcionalizado com grupos carboxila (Figura 16). Nesse trabalho deve-se ressaltar que foram avaliados outros procedimentos de funcionalização de nanotubos, sendo a metodologia com a utilização de solução sulfonítrica a que se mostrou com os melhores resultados em EQM.

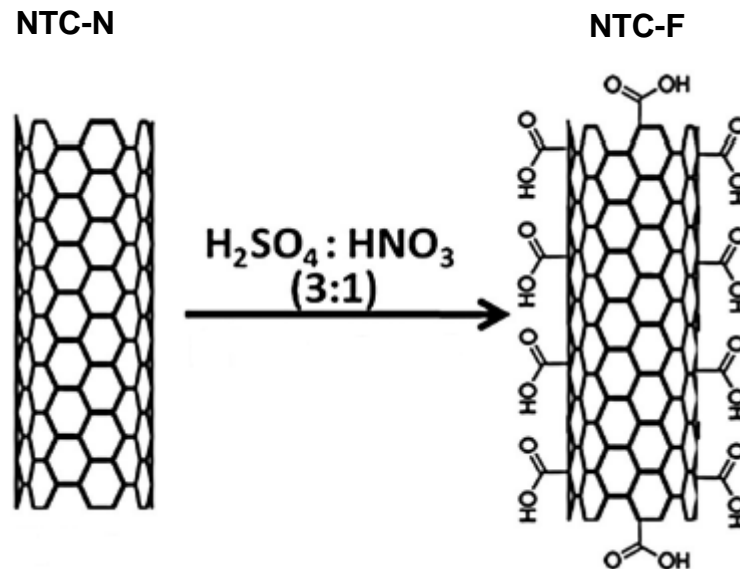


Figura 16- Esquema representativo da funcionalização dos NTC, com a incorporação dos grupos de ácidos carboxílicos.

3.3.2 CARACTERIZAÇÃO MORFOLÓGICA E QUÍMICA DOS NTC

3.3.2.1 Microscopia eletrônica de varredura – MEV

As imagens dos NTC-F e NTC-N foram obtidas em equipamento Jeol modelo JSM-6610 LV, sendo as amostras dispersas em metanol e tratadas em ultrassom por 15 minutos. Os materiais foram aplicados sobre a superfície de fitas dupla-face de cobre, previamente coladas sobre o porta amostra. Em seguida, as amostras foram secadas a pressão reduzida e metalizadas com ouro. A tensão de aceleração foi de 30 KV a 0,1 KV, resolução de 0,5 μm (15 KV) e magnificação máxima: 35.000 vezes.

Estes ensaios foram realizados no Núcleo de Instrumentação para Pesquisa e Ensino (NIPE) da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), campus Diadema.

3.3.2.2 Espectroscopia no infravermelho - FTIR

As amostras foram caracterizadas por FTIR no modo de refletância total atenuada (ATR), em equipamento Shimadzu IR Affinity-1. As amostras foram condicionadas em dessecador, por 24 h. Realizaram-se varreduras na região de 400 a 4000 cm^{-1} . Cada espectro foi acumulado 15 vezes, com resolução de 4 cm^{-1} .

Estes experimentos foram realizados no Laboratório Planejamento e Síntese de Quimioterápicos Contra Doenças Negligenciadas (LAPEN) da Faculdade de Ciências Farmacêuticas (USP), *campus* São Paulo.

3.3.2.3 Análise termogravimétrica-TGA

Os dados de análise termogravimétrica (TGA) foram obtidos em equipamento Shimadzu DTG-60H, sob atmosfera de ar sintético (White Martins, 100 mL min⁻¹), com taxa de aquecimento de 5 °C min⁻¹, faixa de temperatura de 17 °C a 1001 °C. As análises foram realizadas no NIPE, UNIFESP.

3.3.2.4 Espectroscopia Raman

Os resultados obtidos com espectroscopia Raman foram registrados em um equipamento Renishaw Raman Imaging Microscope System 3000, acoplado a um microscópio ótico. Este último foca a radiação incidente em uma área da amostra de, aproximadamente, 1 µm². O laser empregado foi o de He/Ne (632,8 nm), com potência de 5 mW. Este experimento também foi realizado nas dependências do NIPE, UNIFESP.

3.3.2.5 Análise titulométrica NTC-F

A titulação potenciométrica foi realizada empregando-se uma micropipeta monocal de capacidade 100 µL, com adições de 10 µL a cada 100 segundos de solução padrão de NaOH, 0,0984 mol L⁻¹, desde que o equilíbrio estivesse estabelecido. Adicionaram-se à célula potenciométrica, aproximadamente, 11,1 mg de NTC-F, e 20 mL de solução de KCl (0,10 mol L⁻¹). Os registros de pH foram realizados empregando o potenciômetro Metrohm, modelo 744, em 25 °C. O volume do titulante correspondente ao ponto estequiométrico foi determinado pela análise da curva potenciométrica de titulação, considerando a 1ª e 2ª derivadas calculadas e comparadas com o programa CurTiPot, desenvolvido pelo professor Ivano Gutz (CURTIPOT, 2009).

O conteúdo de grupos ácidos nas amostras foi determinado segundo a *Equação 1* (GONZÁLES-GUERRERO et al., 2008; HU et al., 2001):

$$\% \text{ COOH} = \frac{(V \times n \times MM) \times 100}{M_{\text{NTC-F}}} \quad (\text{Equação I})$$

em que: **MM** é a massa molar de ácido carboxílico (g), **n** é o número de mols de NaOH, **V** é o volume no ponto de equivalência (mL), **m_{NTC-F}** é a massa (g) do NTC-F.

3.3.3 PREPARAÇÃO DAS DISPERSÕES DE NTC

Inicialmente, os NTC-F e NTC-N foram mantidos em dessecador, com a finalidade de garantir a ausência de umidade. Posteriormente, empregaram-se 15 mg de nanotubos (modificados e não modificados), dispersos em 5 mL nos seguintes agentes dispersantes: acetona, acetonitrila, água, 1,3-dioxolano, DMF, dimetilsulfóxido (DMSO), etanol e metanol. A dispersão foi realizada em banho de ultrassom no intervalo de tempo de 15 minutos, suficiente para aquisição de uma suspensão homogênea. Outrossim, realizaram-se testes com outras proporções entre os NTC e os agentes dispersantes

3.3.3.1 Caracterização morfológica das dispersões dos NTC-F em ECV, empregando microscopia óptica – MO

Os dados de microscopia ótica (MO) foram obtidos em equipamento Olympus SC 30, câmera digital 3 Mpixels, com a finalidade de compreender a distribuição dos NTC-F e NTC-N no ECV. Este ensaio foi realizado no Instituto de Química da Universidade de São Paulo, supervisionado pela professora Sílvia Helena Pires Serrano.

3.3.3.2 Cálculo da área ativa do eletrodo empregando ECV-NTC-F, ECV-NTC-N e ECV-SM

Empregou-se como analito uma solução de ferricianeto de potássio, 0,1 mmol L⁻¹, pois o número de elétrons envolvidos neste processo reversível do par Fe(CN)₆³⁻/Fe(CN)₆⁴⁻ é conhecido e igual a 1 e o coeficiente de difusão para o ferricianeto de potássio em solução de KCl 0,5 mol L⁻¹ é 7,76 x 10⁻⁶ cm² s⁻¹ (SUBBIAH et al., 2017; BAUR, 2007).

Utilizou-se a técnica cronoamperométrica e os dados obtidos foram tratados e através da Equação de Cottrell (*Equação II*) determinou-se a área eletroativa dos eletrodos modificados: ECV-NTC-F, ECV-NTC-N e ECV-SM. As condições experimentais foram as seguintes: número de pulsos de potencial (3): nível (1) potencial -0,1 V, duração: 0.2 s, tempo de amostragem: 0,05 s, nível (2) potencial 0,2 V, duração: 15 s, tempo de amostragem: 0,05 s, nível (3) potencial -0,1 V, duração: 0.2 s, tempo de amostragem: 0,05 s.

$$I_d = nFACD^{1/2} \pi^{-1/2} t^{-1/2} \quad \text{(Equação II)}$$

Sendo que: I_d é, a corrente difusional (Âmpere) no tempo t (segundos), n é o número de elétrons, F é a constante de Faraday (Coulomb, C), A é a área do eletrodo (cm^2), C é a concentração das espécies (mol cm^{-3}) e D é o coeficiente de difusão do analito ($\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$).

3.3.3.3 Caracterização eletroquímica de ECV-NTC-F, ECV- NTC-N e ECV-SM

A caracterização eletroquímica dos eletrodos: ECV-NTC-F, ECV-NTC-N e ECV-SM foi feita usando-se as técnicas de VC e a impedância eletroquímica (EIE) com sistema de três eletrodos (como descrito anteriormente) em uma célula eletroquímica, usando solução de $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ de $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ e de $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ $\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$ em meio de KCl, $0,1 \text{ mol L}^{-1}$, como sonda eletroquímica. Desta forma, utilizou-se o mesmo equipamento citado no item 3.2, em medidas voltamétricas.

Os espectros de EIE foram obtidos em um intervalo de frequência com variação de 100 kHz a 40 mHz, com amplitude de 10 mV e com 10 pontos por década de frequência. Os espectros de EIE foram analisados com o software de simulação Zplot View (Scribner Associates). Este ensaio foi realizado no Instituto de Química da Universidade de São Paulo, supervisionado pelo professor Lúcio Agnes.

3.4 PREPARAÇÃO DAS DISPERSÕES ISOLADAS DE HEM, FTAL-Cu e FTAL-Co

Para as dispersões de HEM, FTAL-Cu e FTAL-Co, na ausência de NTC, empregou-se a relação de 15 mg/5 mL entre esses modificadores com o solvente 1,3-dioxolano por 15 minutos em banho de ultrassom.

3.5 CARACTERIZAÇÃO MORFOLÓGICA E ESTRUTURAL DOS NTC-F COMBINADOS COM HEM, FTAL-Cu e FTAL-Co

3.5.1 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA- MEV E ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO- FTIR

As imagens dos NTC-F, combinados com HEM, FTAL-Cu e FTAL-Co, obtidas por MEV, seguiram-se os mesmos procedimentos conforme descritos no item 3.3.2.1. Outrossim, para os ensaios de espectroscopia no infravermelho para esses compósitos, empregaram-se as metodologias de acordo com o item 3.3.2.2.

3.5.2 PREPARAÇÃO DAS DISPERSÕES DE NTC-F COMBINADOS COM HEM, FTLA-Cu, FTAL-Co

Na preparação das dispersões de NTC-F com HEM, FTLA-Cu e FTAL-Co empregaram-se duas metodologias distintas. O primeiro procedimento seguiu-se em misturar concomitantemente, 15,0 mg de NTC-F com 5 mg de HEM, FTLA-Cu ou FTAL-Co e dispersou-se em 5 mL de 1,3-dioxolano com auxílio de uma sonda ultrassônica por 15 minutos, mediante SUC. Conquanto, na outra metodologia realizou-se a dispersão individualizada de NTC-F e de HEM, FTAL-Cu, FTAL-Co, através de SDC. Destarte, nesse segundo procedimento, realizou-se a dispersão em frascos separados e mantendo as mesmas massas empregadas anteriormente. O objetivo de empregar estratégias diferentes de dispersão foi investigar a melhor técnica para obtenção de um filme o mais uniforme e homogêneo possível.

3.6 CONSTRUÇÃO DOS SENSORES ELETROQUÍMICOS

3.6.1 PREPARAÇÃO DOS ELETRODOS MODIFICADOS

Neste trabalho empregaram-se sensores modificados a partir de ECV recobertos com filmes de NTC-F ou NTC-N, com ou sem HEM, FTAL-Cu e FTAL-Co.

Primeiramente, o ECV foi previamente polido com suspensão de diamante (granulometria de 0,3 μm) sobre feltro metalográfico (Arotec S/A, Brasil) e, posteriormente, lavada com água ultra pura. Na sequência, o ECV polido foi imerso

em solução tampão fosfato $2,03 \leq \text{pH} \leq 10,04$, efetuando-se ciclos voltamétricos entre os potenciais de $-1,0 \text{ V}$ e $+ 1,0 \text{ V}$ vs. $\text{Ag}/\text{AgCl}, \text{KCl}_{\text{sat.}}$, com velocidade de varredura de 100 mVs^{-1} , até obtenção de uma linha de branco reproduzível.

Após a etapa de limpeza e condicionamento do ECV, $5 \mu\text{L}$ das suspensões com NTC isolados (NTC-F e NTC-N), NTC-F combinados com HEM, FTAL-Cu, FTAL-Co e grupos isolados de HEM, FTAL-Cu e FTAL-Co, ou seja, com ausência de NTC-F. Essas suspensões foram aplicadas sobre a superfície do eletrodo de ECV e secou-se, à temperatura ambiente. Após, essa secagem obtiveram-se os seguintes sensores:

- ECV-NTC-F;
- ECV-NTC-N;
- ECV-NTC-F-HEM
- ECV-NTC-F-FTAL-Cu
- ECV-NTC-F- FTAL-Co
- ECV-HEM
- ECV-FTAL-Cu
- ECV-FTAL-Co

Na Figura 17, têm-se uma representação esquemática dos sensores projetados.

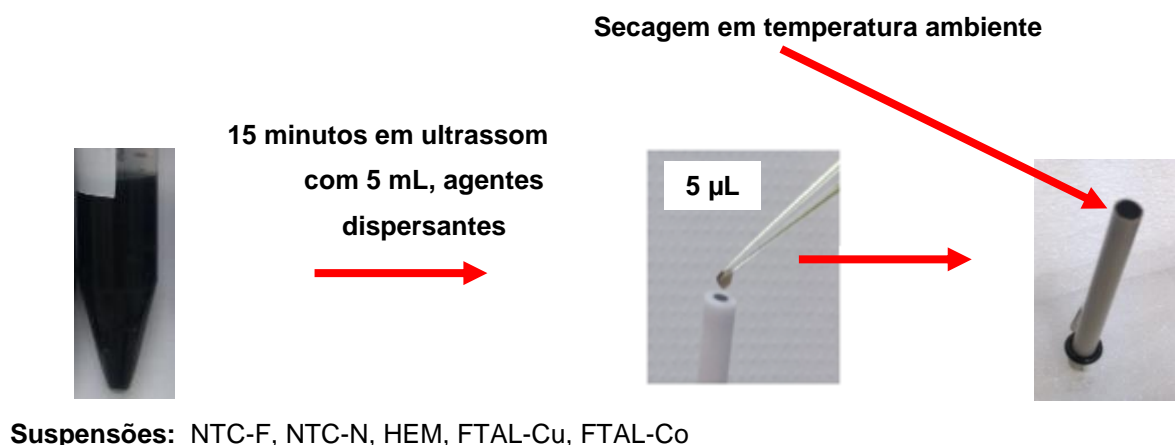


Figura 17- Esquema representativo do preparo dos sensores.

É válido acentuar, que na obtenção da arquitetura dos sensores NTC-F combinados com HEM, FTAL-Cu e FTAL-Co empregaram-se duas estratégias distintas: deposição em única camada (SUC) e em dupla camada (SDC). A SUC obteve-se por meio da dispersão concomitantemente dos modificadores citados com NTC-F em único sistema, e a SDC mediante dispersões realizadas individuais entre HEM, FTAL-Cu e FTAL-Co e NTC-F, Figura 17. Na SDC, realizou-se primeiramente a deposição de NTC-F e posteriormente de HEM, FTAL-Cu e FTAL-Co.

3.6.1.1 Avaliação dos tempos das dispersões

Avaliou-se por VC os tempos das dispersões entre os sistemas de NTC-F combinados com HEM e FTAL-Cu, de acordo com o item 3.5.2, empregando sistema SUC. Esse ensaio realizou-se em solução tampão fosfato pH 4,02 e com NF 0,1 mmol L⁻¹ na célula eletroquímica. Os tempos das dispersões em banho de ultrassom, 40 KHz, foram os seguintes: 1, 5, 7, 11, 15 e 18 minutos.

3.6.2 PREPARAÇÃO DO ELETRODO À BASE DE PASTA DE CARBONO MODIFICADA COM NTC-F

Para este trabalho, a preparação dos sensores à base de pasta de carbono, encontra-se em fase inicial de estudos. A pasta de carbono foi obtida a partir de mistura de grafite em pó e óleo mineral em proporções de massa que serão apresentadas no transcorrer desse trabalho. Por seu caráter reversível, realizaram-se ensaios utilizando-se solução de ferricianeto de potássio 0,5 mmol L⁻¹ em solução de KCl 0,5 mol L⁻¹, como eletrólito de suporte.

A partir da melhor relação entre grafite e óleo mineral, seguiu-se procedimento adaptado para a modificação com NTC-F (WONG, SOTAMAYOR, 2013). Misturou-se 34,0 mg de NTC-F a 87,5 mg de grafite em 1 mL de tampão fosfato pH 7. O material foi homogeneizado com espátula e depois secou-se à temperatura ambiente (t.a.). Posteriormente, utilizaram-se quantidades suficientes de óleo.

Em etapa seguinte, os eletrodos foram montados preenchendo seringas de 1,0 mL, com as pastas e introduzindo uma haste de cobre para estabelecer o contato

elétrico externo (Figura 18). No fim deste processo obteve-se o sistema EPC-FTAL Fe II.

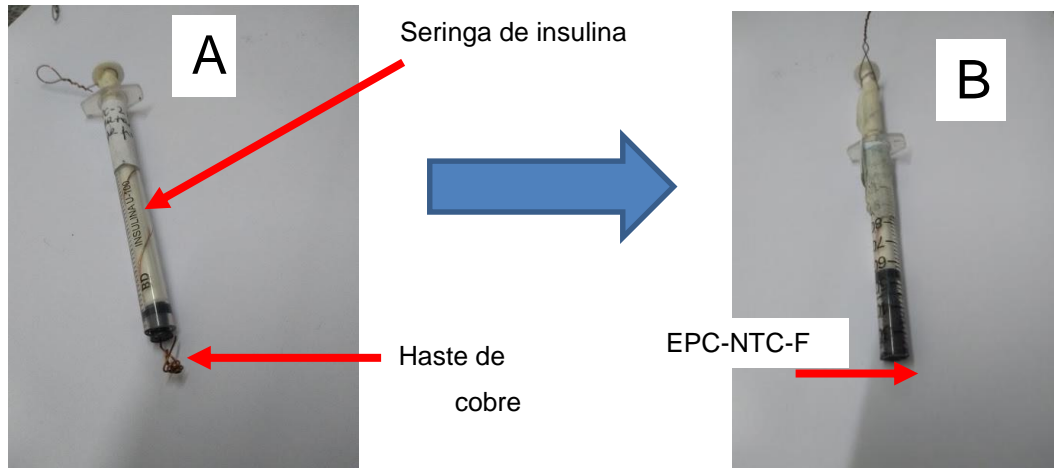


Figura 18- Esquema de construção do eletrodo de pasta de carbono modificado, (A) haste de cobre no interior da seringa e (B) colocação da pasta e do NTC-F.

3.7 ESTUDOS ELETROQUÍMICOS DA IDENTIFICAÇÃO E ESTABILIDADE DO NITRO RADICAL ANIÔNICO EM ECV-NTC-F, ECV-NTC-F-HEM e ECV-NTC-F-FTAL-Cu

3.7.1 CÁLCULO DAS RAZÕES DE CORRENTE DE PICO

Calcularam-se as razões de correntes de pico anódica e catódica nos VC para o nitro radical aplicando-se a *Equação III* (BARD, FAULKANER, 2001, BROWN, SANDIFER, 1986; BRETT, BRETT, 1996).

$$\left| \frac{I_{a,p}}{I_{c,p}} \right| = \frac{(I_{a,p})_0}{I_{c,p}} + \frac{0,485(I_{\lambda})_0}{I_{c,p}} + 0,086$$

(Equação III)

sendo: $I_{a,p} = (I_{a,p})_0$ corresponde à corrente de pico anódica dos compostos em estudo (μA), $I_{c,p}$ = a corrente de pico catódica (μA) e $(I_{\lambda})_0$ a corrente medida no potencial de inversão.

3.7.2 CÁLCULO DA CONSTANTE DE VELOCIDADE (k_2) E DO TEMPO DE MEIA-VIDA ($t_{1/2}$) PARA A REAÇÃO DE DESPROPOCIORNAMENTO

Empregou-se o modelo teórico desenvolvido por Olmstead-Nicholson (1969), definiu-se uma curva de trabalho com a equação de ajuste: $y = 0,0116 x^2 - 0,124 x + 0,0995$ ($R = 0,999$) em que $y = I_{pa}/I_{pc}$ e $x = \omega$. Para a esfericidade do eletrodo de trabalho considerou-se zero ($\rho = 0,0$, eletrodo planar). A interpolação da relação dos valores de I_{pa}/I_{pc} foi obtida a partir de voltamogramas experimentais, nas derivações da curva de trabalho para a determinação do parâmetro ω , que inclui os efeitos da constante de velocidade, concentração do analito e da velocidade de varredura. O gráfico entre ω e τ resultou em uma relação de ajuste linear descrito pela *Equação IV*:

$$\omega = k_2 C \tau \quad (\text{Equação IV})$$

em que: ω parâmetro cinético obtido graficamente pelas razões de corrente, k_2 a constante de velocidade da reação de decomposição do nitro-radical aniônico ($\text{L mol}^{-1} \text{s}^{-1}$), C a concentração da espécie química em solução (mol L^{-1}), $\tau = (E_{1/2} - E_{\lambda})/v$, na qual $E_{1/2} = E_{p/2} + 0,0285/n$, E_{λ} o potencial de inversão em voltametria cíclica e v a velocidade de varredura. Definiu-se o valor do potencial de inversão considerando-se a menor influência do segundo pico catódico. Estimaram-se os valores de k_2 a partir da relação linear estabelecida entre ω em função de τ .

Com a definição dos resultados de k_2 , avaliou-se a estabilidade do radical nitro pelo cálculo de meia-vida, *Equação V*.

$$t_{1/2} = 1/[R\text{-NO}_2^{\bullet-}] k_2 \quad (\text{Equação V})$$

em que: $t_{1/2}$ é o tempo de meia-vida do nitro radical (s), $[R\text{-NO}_2^{\bullet-}]$ a concentração do radical proveniente de NF em mol L^{-1} .

3.7.3 ESTABILIDADE DO NITRO RADICAL ANIÔNICO FRENTE AOS SEQUESTRANTES DE ELÉTRONS

Avaliou-se a interação do nitro radical proveniente do processo de redução de NF frente aos seguintes sequestrantes eletrônicos, cisteína, glutatona e oxigênio, utilizando VC. A célula eletroquímica continha $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ de NF em 10 mL de tampão fosfato pH 9,05 e foi desaerada por 15 minutos com gás nitrogênio, N_2 .

Para os estudos empregou-se oxigênio molecular (O_2), com fluxo de 1 mL min^{-1} nos intervalos de tempo de 5 e 10 minutos. Após cada nova leitura com O_2 em intervalos de tempos estudados, O_2 foi novamente purgado na célula.

Determinou-se para cada sequestrante eletrônico os valores das constantes de velocidade (K_2) e os tempos de meia-vida ($t_{1/2}$) dos radicais, conforme o item 3.7.

3.8 OTIMIZAÇÃO DA RESPOSTA DOS SENSORES: ECV-NTC-F-HEM e ECV-NTC-F-FTAL-Cu

Nas medidas eletroquímicas em VC verificou-se o tempo de vida dos seguintes sensores biomiméticos ECV-NTC-F-HEM e ECV-NTC-F-FTAL-Cu. Após a preparação de cada um desses sensores, realizaram-se ensaios por um período de 11 dias com os mesmos sensores, sem nenhuma espécie de polimento, em solução de NF $0,1 \text{ mmol L}^{-1}$, tampão fosfato pH 4,02. Em cada dia, realizaram-se 5 leituras, sendo que para cada leitura, lavou-se apenas a superfície do mesmo eletrodo empregando água desionizada. Outrossim, mantiveram-se os sensores guardados em dessecador, sílica como agente desumidificante, na posição vertical, apoiados em uma placa de isopor.

CAPÍTULO 4

RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 MODIFICAÇÃO NO ELETRODO DE CARBONO VÍTREO UTILIZANDO NANOTUBOS DE CARBONO

4.1.1 EFEITOS DA FUNCIONALIZAÇÃO QUÍMICA NOS NANOTUBOS DE CARBONO

Os NTC constituem materiais que exibem particularidades eletrônicas de grande destaque, sendo que podem ser utilizados na elaboração de distintos tipos de dispositivos, principalmente como sensores biológicos, eletroquímicos e emissores de elétrons (DRESSELHAUS, DRESSELHAUS, JORIO, 2008). A etapa de funcionalização química dos NTC permite aumentar a potencialidade do emprego desses nanomateriais. Os NTC funcionalizados podem se apresentar com características significativamente diferentes dos NTC não funcionalizados e isto pode ser investigado no campo de sensores eletroquímicos. A referida funcionalização produz defeitos no corpo dos tubos, diminui comprimento e diâmetros e propicia a inserção de grupos funcionais, principalmente, por ácidos carboxílicos, que se anexam às bordas e aos defeitos dos NTC. Além disso, a aplicação de NTC puros é muito restrita e difícil devido à natureza hidrofóbica e à baixa dispersibilidade em solução (RATHINAVEL, PRIYADHARSHINI, PANDA, 2021; GUPTA, GUPTA, SHARMA, 2019; BUANG et al., 2012; CHIANG, HIAN, CHANG, 2010). Outra questão crítica é o agrupamento dos NTC, pois a força de Van der Waals provoca atração entre si, uma vez que o espaço entre os tubos é fechado (RATHINAVEL, PRIYADHARSHINI, PANDA, 2021; GUPTA, GUPTA, SHARMA, 2019; LIN et al., 2019; YANG et al., 2015; BUANG et al., 2012). Além disso, os NTC funcionalizados possibilitam a melhor interação com outras substâncias de naturezas diferentes, tais como: complexos metálicos, fármacos e até mesmo com DNA, vírus e bactérias (GUPTA, GUPTA, SHARMA, 2019).

Existem inúmeros processos de funcionalização de NTC, destacando-se, entre eles, funcionalização por meio de ácidos inorgânicos, através da mistura de ácidos

sulfúrico, H_2SO_4 e nítrico, HNO_3 (3:1) (RATHINAVEL, PRIYADHARSHINI, PANDA, 2021; GUPTA, GUPTA, SHARMA, 2019; RAHMAN, MOHAMED, SUFIANI, 2014; BUANG et al., 2012; CHIANG, HIAN, CHANG, 2011; VIEIRA et al., 2007). Neste trabalho com o emprego da proporção mencionada, obteve-se 85,5% de material recolhido. No entanto, variaram-se as proporções entre os ácidos mencionados, aumentando a concentração de HNO_3 . Desta forma, estabeleceu-se as proporções de 2:1 e 1:1 entre H_2SO_4 e HNO_3 , com rendimento de 70,1% e 60,5%. Esses valores são menores, quando comparado com a proporção 3:1. Ademais, o aquecimento em todas as proporções acarretou no consumo por completo do NTC e que, o mesmo pode estar associado à transformação dos NTC em compostos gasosos, tais como monóxido de carbono e gás carbônico. Por esta razão, empregamos na continuidade do trabalho a proporção 3:1 de H_2SO_4 : HNO_3 .

Destarte, a funcionalização tem a finalidade de originar meios para que exista transferência eletrônica nas paredes e extremidades dos NTC, criar meios energeticamente favoráveis para a deposição de moléculas nos NTC e torná-los hidrofílicos, a fim de facilitar o seu emprego em suspensões de solventes polares. Outrossim, a estratégia da funcionalização dos NTC pode lhes atribuir caráter mais eletrocatalítico e condutor e esses efeitos serão avaliados a partir dos resultados a seguir.

4.1.2 CARACTERIZAÇÃO MORFOLÓGICA E ESTRUTURAL DOS NTC

4.1.2.1 Microscopia eletrônica de varredura- MEV

Nanotubos de carbono de parede múltipla podem ser facilmente observados por microscopia eletrônica de varredura (MEV) com o propósito de obter informações quanto à distribuição, ao alinhamento e à morfologia. Contudo, a aplicação dessa microscopia não permite determinar os diâmetros de quaisquer sistemas estudados. Utilizou-se a técnica de MEV nas amostras de NTC-N e NTC-F, Figura 19A e 19B, respectivamente.

Na Figura 19A, nota-se em NTC-N a típica estrutura em forma de “flocos”, característica dos NTC, em razão das inúmeras interações de Van der Waals entre cada tubo. Além disso, em NTC-N é possível observar que não há alinhamento e que os tubos não estão totalmente retos, apresentado muitas curvas que acabam por

entrelaçá-los uns com os outros. Conquanto, NTC-F, Figura 19B, constata-se estrutura em “fio”, que é característica da funcionalização. Assim, é possível identificar pela Figura 19B, que o tratamento ácido melhorou o arranjo dos NTC para estruturas menos aglomeradas dos NTC. Esse fato permite-nos concluir que a funcionalização contribuirá para a melhor dispersibilidade, pois os NTC-F apresentam estruturas menos empacotadas. Ademais, esse tratamento, também, permite a diminuição da hidrofobicidade em NTC, pois há introdução de grupos funcionais hidrofílicos. Assim sendo, essas modificações estruturais, juntamente com à inserção desses grupos reportados, permitem melhorar acentuadamente o desempenho eletrocatalítico e condutor dos NTC (QIAN et al., 2021; RATHINAVEL, PRIYADHARSHINI, PANDA, 2021; SAIKIA et al., 2020; SHIRAZI et al., 2011).

Para complementar, o estudo de MEV, quanto aos aspectos morfológicos, estruturais e grau de pureza de NTC, empregaram-se outras técnicas, entre as quais: análise termogravimétrica, espectroscopias Raman e infravermelho com a transformada de Fourier (FTIR).

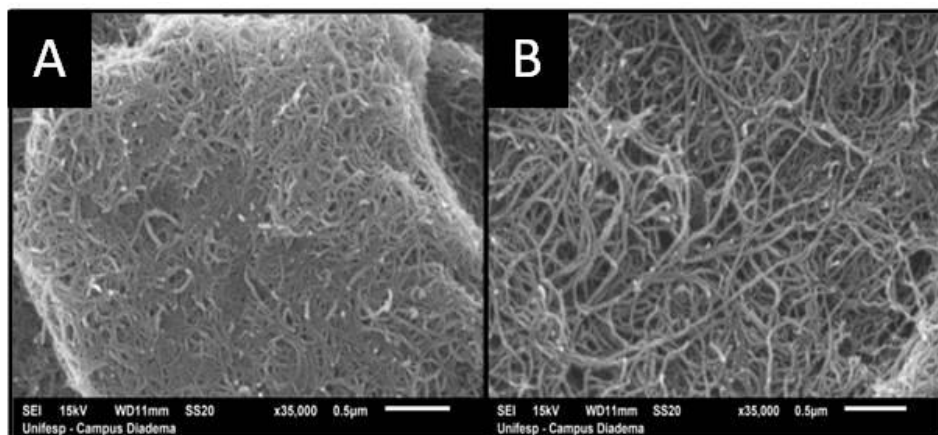


Figura 19- Imagens de microscopia eletrônica de varredura (MEV):(A) NTC-N e (B) NTC-F.

4.1.2.2 Análise termogravimétrica – TG

A análise termogravimétrica (TG) é uma técnica comumente empregada em estudos de nanomateriais, com a proposta de avaliar a estabilidade térmica de materiais, reações de decomposição, homogeneidade e o grau de pureza. Em TGA determina-se a massa do analito em uma atmosfera controlada e registra-se

continuamente em função da temperatura (HOLLER, SKOOG, CROUCH, 2009). Com essa técnica, obtêm-se duas curvas importantes, que são: TGA e DTGA. A curva TGA expressa a porcentagem em queda de massa em função da temperatura da amostra e a DTG indica a primeira derivada da variação de massa (m) em relação ao tempo (dm/dt). Outrossim, a curva DTGA é expressa em forma de pico de inflexão e indica temperatura de decomposição, que é característica de uma determinada substância.

Em estudos com NTC, TG é utilizada para caracterizar a pureza, pois a cada pico formado está associado uma determinada substância. Por meio das curvas termogravimétricas é possível identificar a presença de carbono amorfo e partículas de grafite, como impurezas dos NTC (DA SILVA, 2014; MEDJO, 2013). Dados da literatura indicam que a temperatura de oxidação de carbono amorfo se dá aproximadamente, em 330 °C (DA SILVA et al., 2014, KITAYANAN et al., 2000) e que a temperatura de 625 °C se refere aos NTC com paredes múltiplas (DA SILVA et al., 2014; SERP, CORRIAS, KALCK, 2003). Alguns trabalhos mostram que os métodos de funcionalização em NTC podem corromper a morfologia e danificar a estrutura e propriedades do material, levando até a decomposição completa deles (ZHANG et al., 2003). Dessa forma, a TG possibilitou o estudo qualitativo e quantitativo das diferentes fases presentes nas amostras (proporção mássica relativa de NTC, outras formas de carbono e impurezas metálicas), determinando o seu grau de pureza antes e após o processo de funcionalização.

A Figura 20 apresenta as curvas DTGA e TGA para as amostras NTC-N e NTC-F, sem diferenças significativas. Nota-se um único pico, que representa a perda de massa (TGA) registrado em torno de 622 °C, correspondendo ao valor de referência da literatura (DA SILVA et al., 2014; SERP, CORRIAS, KALCK, 2003) para os NTC (625 °C). Portanto, é possível afirmar que o material descrito acima é homogêneo, não apresentando carbono amorfo, impureza frequentemente encontrada nos NTC. Além disso, foi observada ligeira redução da temperatura para a degradação térmica máxima do NTC-F, indicando que sua estabilidade foi reduzida. Esses efeitos podem ser decorrentes da presença de grupos funcionais, uma vez que a decomposição se iniciou preferencialmente nos locais em que estes foram ligados (DA SILVA et al., 2014; SERP, CORRIAS, KALCK, 2003) promovendo aceleração da taxa de decomposição dos NTC.

A partir desses estudos de análise termogravimétrica (TGA e DTGA) foi possível estimar o grau de pureza dos NTC das amostras, Tabela 1, nos quais não foram

observadas diferenças significativas entre o NTC-N e o NTC-F. Como pode ser visto na Tabela 1, os níveis de pureza para ambas as amostras são próximos entre si, mostrando que a funcionalização promoveu um ligeiro aumento na pureza, sendo o NTC-F 1,75% mais puro. Vale ressaltar que a diferença para 100% indica a presença de alguma partícula metálica como impureza dentro dos NTC (DA SILVA et al., 2014). No entanto, seu valor não é significativamente comparativo à presença da quantidade de carbono.

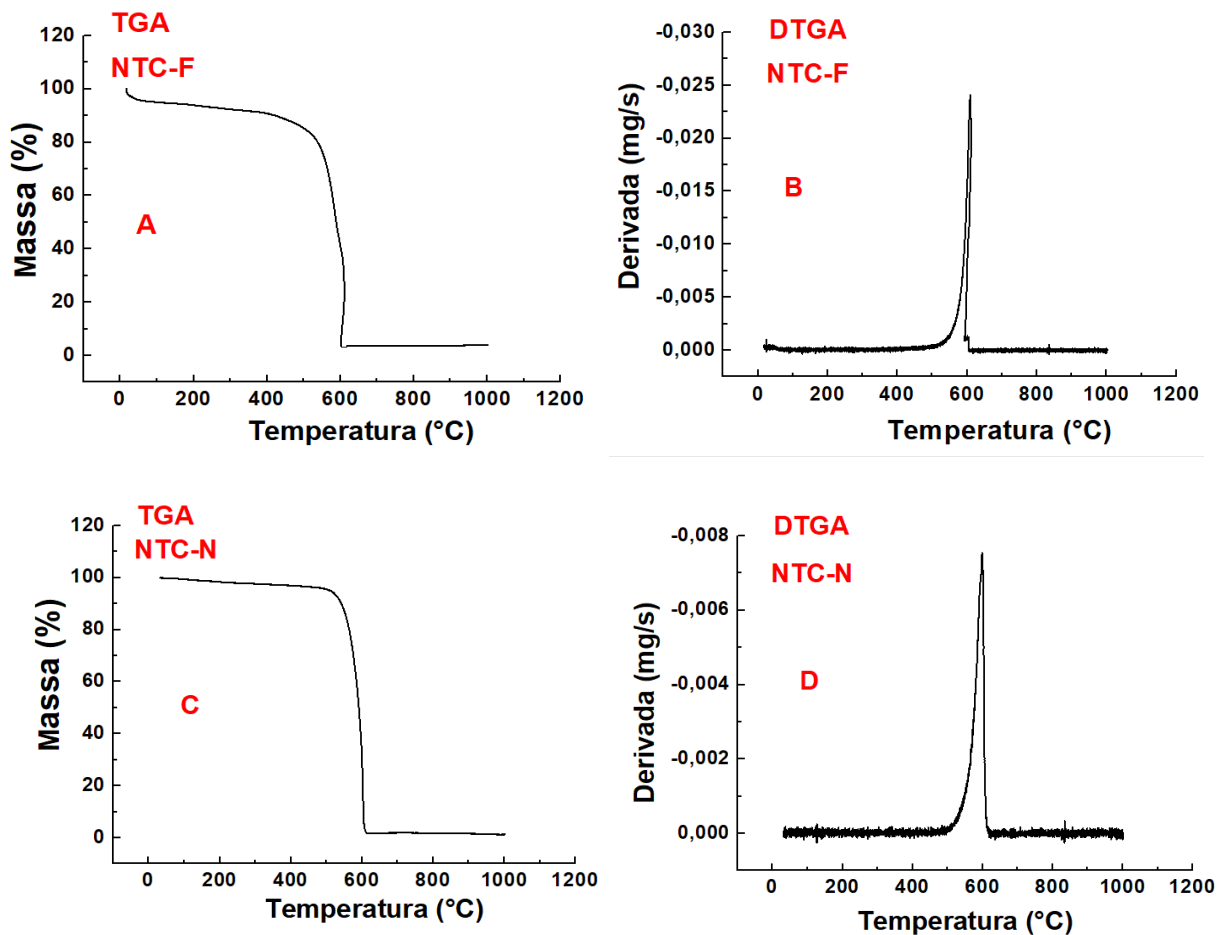


Figura 20- Análise termogravimétrica de NTC, sendo (A) curva de perda de massa de NTC- F, (B) derivada da curva termogravimétrica de NTC-F, (C) curva de perda de massa de NTC- N, (D) derivada da curva termogravimétrica de NTC-N.

Tabela 1- Porcentagem da massa residual e temperatura máxima de decomposição de NTC-F e NTC-N.

Amostra	Perda de massa residual (%)	Temperatura máxima de decomposição (°C)
NTC-F	98,27	618,86
NTC-N	96,52	626,35

4.1.2.3 Espectroscopia Raman

A espectroscopia Raman é uma técnica fundamental na caracterização estrutural de NTC, pois todas as formas alotrópicas de carbono, tais como: carbono amorfo, grafeno, fulereno, diamante e nanotubos de carbono são ativas nessa espectroscopia (SHI et al., 2020; ANDRADE et al., 2015; LOBO, 2005). Além disso, a posição, largura e intensidade relativa das bandas são característicos da forma de carbono (SHI et al., 2020; ANDRADE et al., 2015; LOBO, 2005). Quando a energia de excitação compreende a faixa do visível, os espectros Raman dos materiais derivados de carbono apresentam picos característicos entre 1000 e 1800 cm^{-1} . Para os NTC, normalmente são encontradas duas bandas nesta faixa, usualmente chamada de banda D (desordem), em torno de 1340 cm^{-1} e G (grafite, associados aos NTC perfeitos), compreendida na faixa de 1500 a 1600 cm^{-1} (SAITO et al., 2011; LOBO, 2005). Alguns trabalhos demonstram que os métodos de funcionalização podem comprometer as propriedades do material, pois pode levar à decomposição completa dos NTC (ZHANG et al., 2003).

Destarte, usou-se a espectroscopia Raman para a caracterização das amostras quimicamente tratadas e não tratadas, com a finalidade de analisar alterações nas propriedades eletrônicas e morfológicas dos materiais após a funcionalização.

O estudo de caracterização para cada amostra, NTC-N e NTC-F, apresenta-se na Tabela 2, com os valores das bandas D e G e na Figura 21 e os respectivos espectros de Raman.

O primeiro registro de banda foi observado em torno de 1330 cm^{-1} para ambas as amostras, o que pode estar associado à desordem relacionada à presença de defeitos ou ligação química com alguma molécula (ANDRADE et al., 2015; GOYANES, 2007). Além disso, verificou-se que a banda D foi mais intensa no NTC-F, demonstrando que a funcionalização promoveu maior número de defeitos na rede hexagonal dos NTC, o que possibilitou a interação entre os grupos ácidos formados com os NTC. Por outro lado, a banda G menos intensa está associada ao aumento do teor do carbono de hibridização sp^2 entre carbonos nas direções tangenciais à superfície dos NTC. Essa banda está relacionada à atividade eletrônica dos NTC, uma vez que esta é sensível à transferência de carga (ANDRADE et al., 2015; GOYANES, 2007). Assim, essa banda é mais intensa em NTC-F frente a NTC-N, corroborando que a funcionalização aumentou o caráter condutivo dos NTC. Vale ressaltar, também, que a funcionalização não gerou sinal adicional para os NTC e que a razão das intensidades das bandas, I_D/I_G (I_1/I_2) foi menor para NTC-F. Esse parâmetro, I_D/I_G , relaciona-se ao aspecto de cristalinidade dos NTC e, valores maiores que 1 é indicativo de NTC de múltiplas paredes.

Tabela 2- Número de ondas e a relação entre as intensidades das bandas 1 e 2 de NTC-F e NTC-N

Amostra	Banda 1 (cm^{-1}): Banda D	Banda 2 (cm^{-1}): Banda G	Relação I_1/I_2
NTC- F	1332,3	1602,5	1,4
NTC - N	1323,5	1602,5	1,7

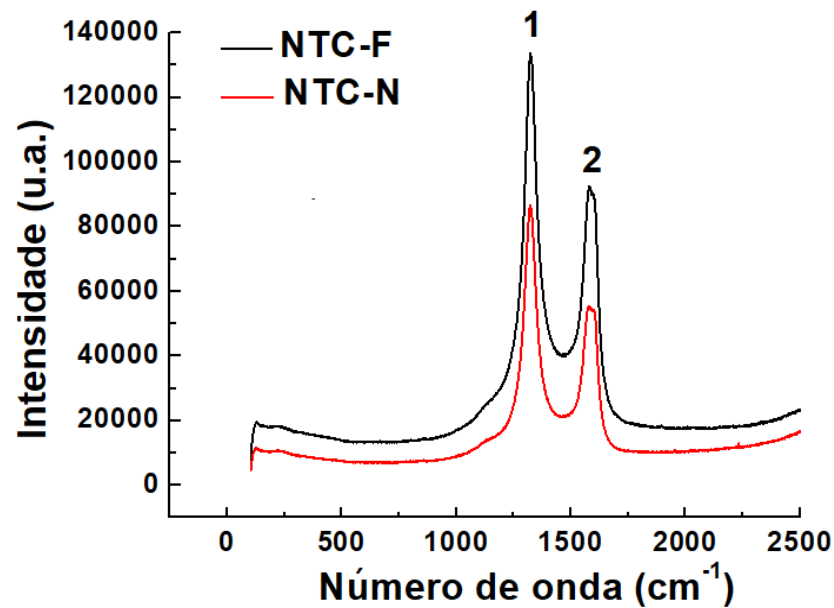


Figura 21- Espectro Raman das amostras de NTC: (-) NTC- F e (-) NTC-N.

4.1.2.4 Espectroscopia no infravermelho – FTIR

Na Figura 22, apresentam-se os espectros no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) de NTC-N e NTC-F. Na Tabela 3, têm-se atribuições das bandas registradas. Notam-se pela Figura 22, diferenças significativas entre os respectivos espectros. Verifica-se que na amostra funcionalizada, NTC-F, há o aparecimento de distintas bandas frente ao NTC-N, decorrentes do processo da funcionalização. As únicas exceções são as bandas em 2.400 cm^{-1} e 1191 cm^{-1} , referentes a presença de gás carbônico adsorvido nas amostras e a típica deformação referente à ligação C=C, respectivamente.

No entanto, observam-se, em NTC-F, as bandas em 3421 cm^{-1} correspondente ao estiramento do grupo hidroxila. A banda em 2902 cm^{-1} corresponde aos carbonos alifáticos ($-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), possivelmente pela liberação dos carbonos após o ataque de íons oxidativos aos anéis do NTC, indicando possíveis defeitos formados nas suas paredes (PORTO et al., 2018; MACIEJEWSKA et al., 2014; GOYANES et al., 2007). A banda em 1751 cm^{-1} pode ser atribuída a grupos carbonila (C=O) de ácidos carboxílicos). Merece destacar outro processo importante que aparece depois da etapa de funcionalização, identificado na banda em 1191 cm^{-1} , correspondente à deformação do grupo C-O. O aparecimento dos grupos carboxílicos, que se ligam nos

NTC, é em razão da funcionalização em meio a mistura de ácidos oxidantes. (GOYANES et al., 2007; ZHANG et al., 2003).

Outrossim, evidenciou-se a presença de grupos carboxílicos em NTC-F pela espectroscopia no infravermelho e os dados reportados estão de acordo com a literatura (PORTO et al., 2018; MACIEJEWSKA et al., 2014; GOYANES et al., 2007).

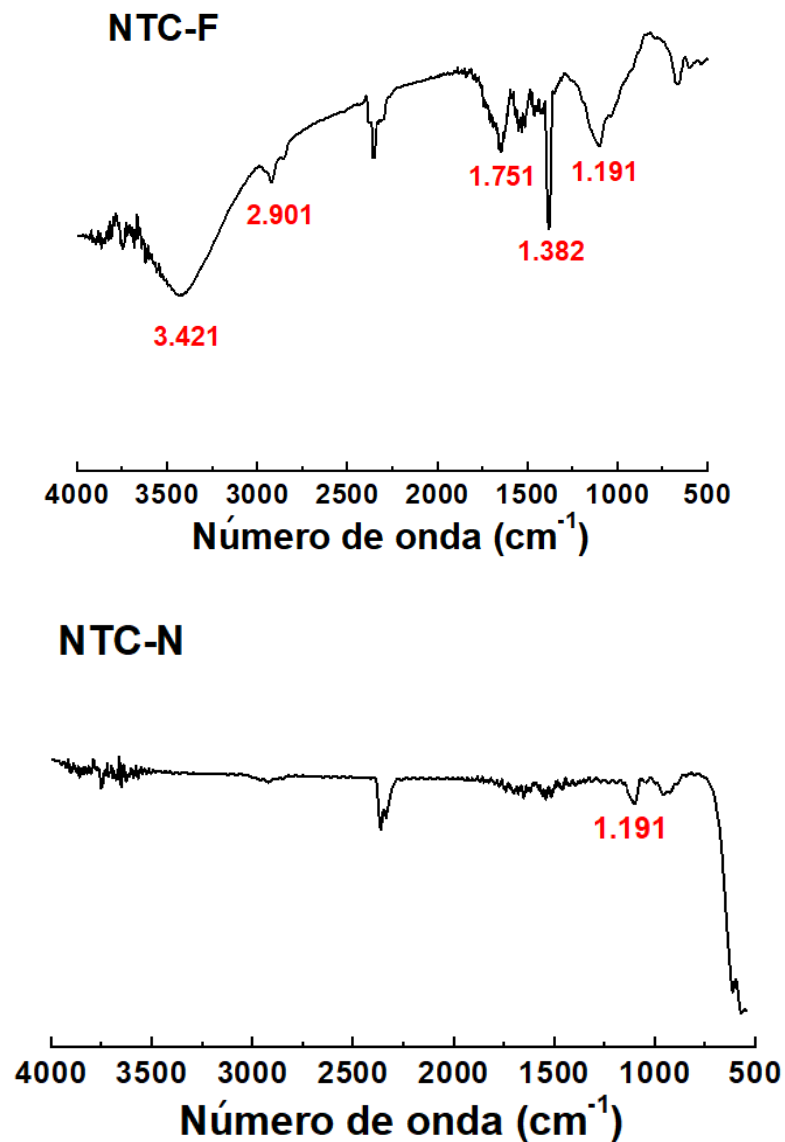


Figura 22- Espectros de FTIR para NTC-F e NTC-N.

Tabela 3- Atribuições dos números de onda referentes às bandas registradas de NTC-F e NTC-N

Amostra	Número de onda de referência (cm ⁻¹)*	Número de onda registrada (cm ⁻¹)	Grupamento característico
NTC- F	3.400	3.421	v O-H de grupo carboxílico
	2940- 2836	2.901	v C-H para grupos metila
	1.746	1.751	v C=O de grupo carboxílico
	1.430	1.382	δ C-O
	1.220	1.191	δ C=C
NTC - N	1.220	1.191	δ C=C

(*) SILVERSTEIN, WEBSTER, KIEMLE, 2014.

(v): estiramento, (δ): deformação.

4.1.2.5 Análise titulométrica

O método padrão de titulometria potenciométrica ácido-base tem aplicação na determinação dos sítios ácidos ionizáveis presentes em amostras de material à base de carbono, suportando informações importantes no acompanhamento das reações de funcionalização (ALVES et al., 2016; ZHANG, PFEFFERLE, HALLER, 2015; SOLDATOV et al., 2004; MASINI, GODINHO, ALEIXO, 1998). A curva de titulação potenciométrica contém informações sobre o tipo, concentração e força ácido-base desses grupos.

A oxidação propiciada neste trabalho pela funcionalização com solução sulfonitrílica é reconhecidamente um meio efetivo de promover a formação de grupos carboxílicos na superfície dos NTC, o que já foi comprovado pelos resultados de FTIR (ZHANG, PFEFFERLE, HALLER, 2015, KIM et al., 2005). Uma titulação ácido-base pode confirmar a presença de grupos ácidos nos nanotubos. Seguindo proposta de trabalhos anteriores, a titulação potenciométrica é um método alternativo para corroborar os resultados de FTIR (ZHANG, PFEFFERLE, HALLER, 2015; MESQUITA, MARTELLI, GORGULHO, 2006; HU et al., 2001). O método convencional de titulação

potenciométrica ácido-base tem excelente aplicação na determinação de sítios ionizáveis presentes na superfície da amostra, sendo predominantemente grupos carboxílicos (ALVES et al. 2016; HU et al., 2001). A Figura 23 mostra a curva da titulação potenciométrica para a amostra NTC-F, juntamente com a derivada de 2º ordem, e a Tabela 4, os parâmetros obtidos por meio da curva potenciométrica traçada a partir dos valores de pH registrados pela titulação do CNT-F com NaOH ($0,0984 \text{ mol L}^{-1}$) como titulante. Observa-se um único ponto de inflexão e o tratamento dos dados com a derivada de 2º ordem indicam a presença de grupos ácidos, visto que o valor de pKa encontrado entre 2,0 e 6,0 está associado aos grupos carboxílicos (ZHANG, PFEFFERLE, HALLER, 2015; MESQUITA, MARTINELLI, GORGULHO, 2006). Esse resultado é semelhante aos obtidos da literatura, em que o valor foi de 3,42 (ZHANG, PFEFFERLE, HALLER, 2015).

Com esse estudo, é possível compreender que a funcionalização dos NTC promoveu alteração no ambiente químico na superfície dos NTC com grupamentos, de ácidos carboxílicos e corroboram com os efeitos indicados em FTIR.

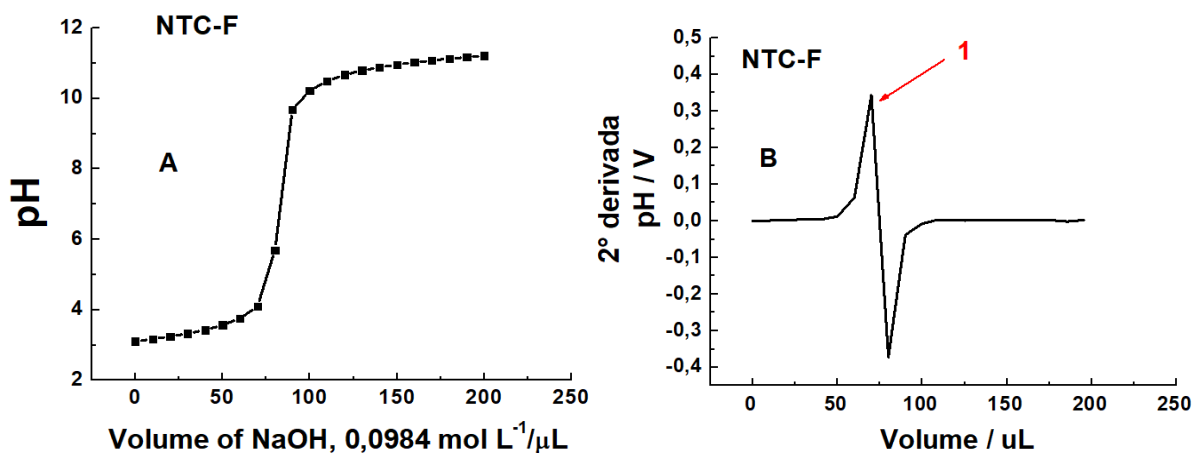


Figura 23- (A) curva de titulação potenciométrica ácido-base de NTC-F em $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ de cloreto de potássio (KCl), (B) curva da 2º derivada referente à curva (A). 1 é o ponto referente ao pico de derivada.

Tabela 4- Parâmetros da titulação potenciométrica para NTC-F obtidos em triplicata.

Parâmetros	Resultados
Massa da amostra	11,1 ± 0.3
pH inicial	3,15 ± 0.06
Volume do ponto estequiométrico (µL)	84,7 ± 0.4
Ponto estequiométrico de pH	7,2 ± 0.3
pKa calculado	3,85 ± 0.06
Teor de presença (%)	3,44 ± 0.06

4.1.3 CARACTERIZAÇÃO ELETROQUÍMICA DOS SENSORES ECV-NTC-F, ECV-NTC-N E ECV-SM

4.1.3.1 Avaliação do perfil voltamétrico empregando sensores modificados em solução de ferricianeto de potássio

Avaliaram-se os comportamentos eletroquímicos dos sensores modificados com NTC-F e NTC-C frente ao ECV-SM. Com este propósito, investigou-se usando VC ferricianeto de potássio ($K_3[Fe(CN)_6]$) em $0,5 \text{ mmol L}^{-1}$ em $0,5 \text{ mol L}^{-1}$ de KCl (aq.) como eletrólito de suporte. É válido destacar, que se empregou o solvente 1,3-dioxolano como agente dispersante, sendo que as vantagens dessa substância será discutida no transcórre deste trabalho.

A resposta eletroquímica para ($K_3[Fe(CN)_6]$) com a presença de NTC, funcionalizados ou não, mostra uma reação reversível, Figura 24. A Tabela 5 mostra um comparativo entre os parâmetros voltamétricos obtidos para os respectivos sensores. É válido lembrar que, para um processo reversível, as razões entre as

correntes de pico, I_{pa}/I_{pc} e a diferença entre os potenciais de pico, $E_{pc}-E_{pa}$ (ΔE_p) devem ser respectivamente, próximas a 1 e $59/n$ mV. Ambas as correntes de pico anódica (I_{pa}) e catódica (I_{pc}) apresentaram aumento de 1,4 vezes para o sensor ECV-NTC-N e de 2 vezes para o ECV-NTC-F em relação ao ECV-SM. O aumento dessas correntes de pico demonstra que a modificação com NTC e, principalmente, quando funcionalizado, influenciou na melhor transferência de elétrons. Outrossim, o sistema com NTC-F apresentou uma antecipação de potencial anódico de 42 mV frente ao ECV-SM. Outro parâmetro importante, associado à modificação com NTC-F, foi ΔE_p , em razão de apresentar o valor mais próximo de 59 mV, conforme se sugere para um sistema nerstiano monoeletrônico, indicando a menor resistência de transferência de carga (SILVA et al., 2014).

Estes aspectos confirmam que a funcionalização dos NTC contribui para a melhor e mais eficiente transferência de cargas entre o eletrodo e a meio analítico. Este resultado corrobora os estudos realizados por espectroscopia de Raman deste trabalho, em que se confirmou que os NTC-F apresentam o maior caráter condutor, comparativamente aos NTC-N.

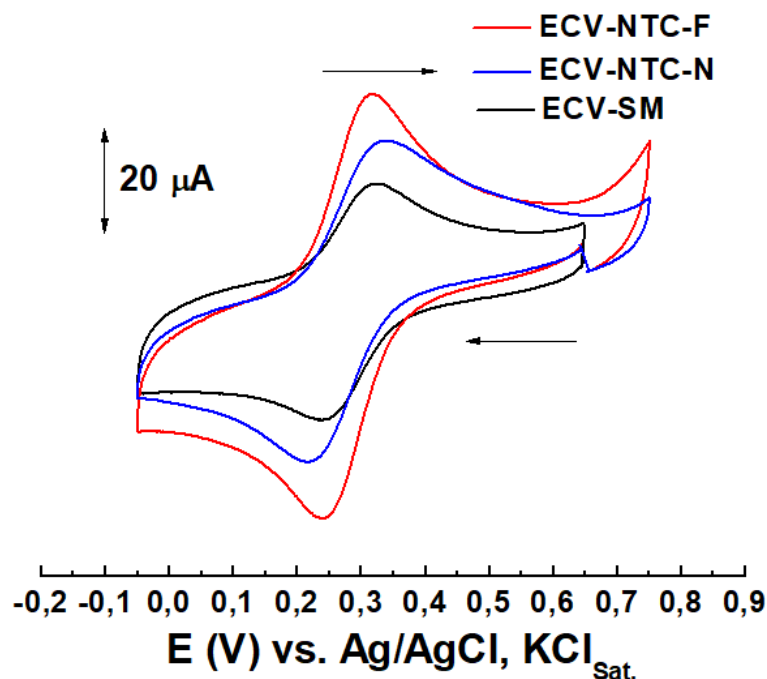


Figura 24- Voltamogramas cíclicos dos conjuntos ECV-SM, ECV-NTC-F e ECV-NTC-N (1^o ciclo), em meio de $0,5 \text{ mmol L}^{-1}$ de KCl, contendo $0,5 \text{ mmol L}^{-1}$ de $K_3[Fe(CN)_6]$, com $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$.

Tabela 5- Parâmetros eletroquímicos 0,5 mmol L⁻¹ de K₃[Fe(CN)₆] em ECV-SM, ECV-NTC-F e ECV-NTC-N.

Eletrodos	Epc (V)	Epa (V)	ΔE (mV)	-Ipc (μA)	Ipa (μA)	-Ipc/Ipa
ECV-SM	0,225	0,333	108	2,48	2,52	0,98
ECV-NTC-F	0,225	0,291	66	4,83	4,76	1,01
ECV-NTC-N	0,214	0,341	127	3,33	3,34	1,00

Epc: potencial catódico, Epa: potencial anódico, ΔE: variação de potencial, -Ipc: corrente catódica e Ipa: corrente anódica

4.1.3.2 Determinação da área ativa dos sensores: ECV-NTC-F, ECV-NTC-N e ECV-SM

A determinação de área eletroativa é um parâmetro importante, pois está diretamente associada à razão entre sinal/ruído em medidas eletroanalíticas. A maioria das velocidades das reações eletródicas e parâmetros vinculados a dupla camada elétrica (DCE) está relacionada à área da unidade da interface dos eletrodos (TRASATTI, PETRII, 1992). Os valores de área eletroquimicamente ativa têm interdependência de fatores intrínsecos a todos os eletrodos, entre os quais, destacam-se: rugosidade, heterogeneidade, defeitos e contornos. Ademais, essa variável pode permitir potencializar resposta e sensibilidade do eletrodo.

Portanto, é relevante o conhecimento da área ativa de superfície de eletrodos, sendo empregadas diferentes técnicas, destacando-se a VC e a cronoamperometria (CRO). VC é principalmente relevante no que se atribui à interface planar entre sólido- líquido. Por essa razão, essa técnica não é mais recomendada na determinação de área ativa em materiais condutores eletrônicos em EQM, uma vez, que a superfície se apresentará rugosa. Assim sendo, a CRO é a técnica mais indicada para estudos de EQM, pois a referida modificação confere certa rugosidade, criando um determinado volume sobre o eletrodo, similar a característica tridimensional.

Apresentam-se na Figura 25 os gráficos de $I_d \times t^{-1/2}$ das medidas cronoamperométricas, obtidos para uma solução de $0,1 \text{ mmol L}^{-1}$ de $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, como analito, em meio de $\text{KCl } 0,5 \text{ mol L}^{-1}$, para os eletrodos ECV-NTC-F, ECV-NTC-N e ECV-SM. Pela Figura 25, observa-se que há relação linear entre os sinais de corrente catódica com o inverso da raiz quadrada do tempo. Assim, determinaram-se os coeficientes angulares, bem como os valores das respectivas áreas eletroativas calculadas a partir da *Equação II* para cada modificação superficial do eletrodo de carbono vítreo e do mesmo modo para o eletrodo não modificado, Tabela 6.

Registram-se para os valores dos coeficientes angulares os valores $10,02$; $4,72$ e $1,06 \times 10^{-6}$, para ECV-NTC-F, ECV-NTC-N e ECV-SM, respectivamente.

Pela *Equação II*, *Equação de Cottrel*, e os coeficientes angulares obtidos, calcularam-se as áreas ativas dos sensores estudados. Os valores determinados foram de $0,136$; $0,0477$ e $0,0144 \text{ cm}^2$, para ECV-NTC-F, ECV-NTC-N e ECV-SM, respectivamente.

De acordo com os dados apontados na Tabela 6, o ECV-NTC-F atingiu área eletroativa de $0,136 \text{ cm}^2$. Este valor corresponde a, aproximadamente, dez vezes o obtido para o ECV-SM e três vezes o obtido para o ECV-NTC-N. Estes resultados são superiores ao trabalho desenvolvido por Tefera et al. (2015), em que se obteve razão 5 vezes maior para o sistema ECV-NTC-F frente ao ECV-SM. Desta maneira, o aumento significativo na área ativa da superfície do ECV com o emprego de NTC-F foi aspecto importante para a obtenção de maior sinal.

Este aumento da área superficial pode ser atribuído aos NTC e, principalmente, sua funcionalização, sendo esta característica um dos principais atrativos deste material.

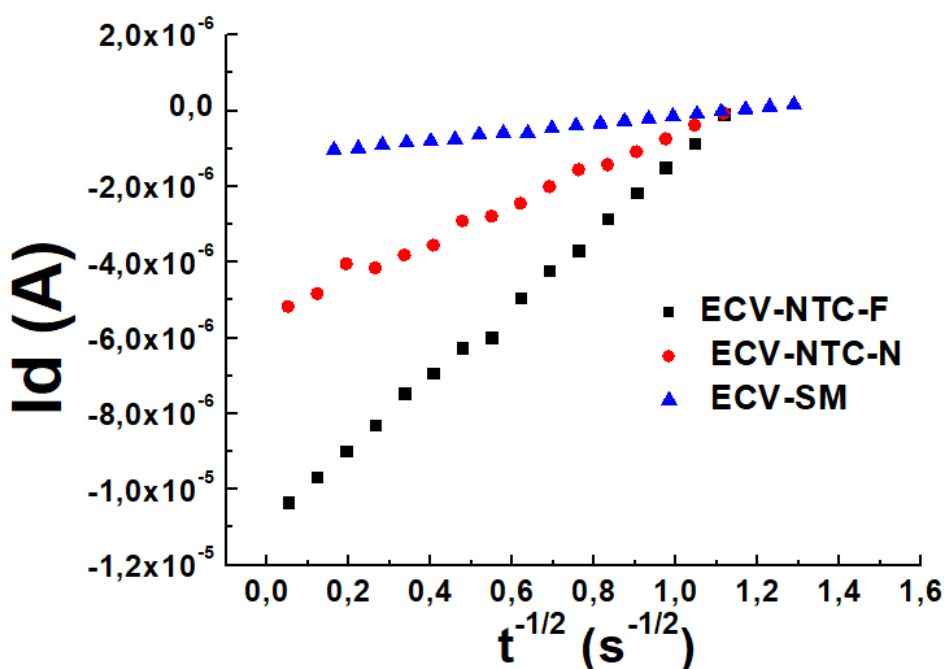


Figura 25- Variação de I_d em função de $t^{-1/2}$. Dados obtidos em ECV-NTC-F, ECV-NTC-N e ECV-SM, $[K_3[Fe(CN)_6]] = 0,1 \text{ mmol L}^{-1}$, em KCl, $0,5 \text{ mol L}^{-1}$. Número de pulsos de potencial (3): nível (1) potencial $-0,1 \text{ V}$, duração: $0,2 \text{ s}$, tempo de amostragem: $0,05 \text{ s}$, nível (2) potencial $0,2 \text{ V}$, duração: 15 s , tempo de amostragem: $0,05 \text{ s}$, nível (3) potencial $-0,1 \text{ V}$, duração: $0,2 \text{ s}$, tempo de amostragem: $0,05 \text{ s}$.

Tabela 6- Valores dos coeficientes angulares, área eletroativa com desvio padrão em ensaios realizados em triplicata, calculadas a partir da equação de Cottrell

Eletrodos	Coefficiente angular $\times 10^{-6} (\text{A s}^{1/2})$	Valor médio das áreas (cm^2)
ECV-NTC-F	$10,02 \pm 0,01$	$0,136 \pm 0,014$
ECV-NTC-N	$4,72 \pm 0,02$	$0,0477 \pm 0,003$
ECV-SM	$1,06 \pm 0,02$	$0,0144 \pm 0,002$

4.1.3.3 Estudo de espectroscopia de impedância eletroquímica para ECV-NTC-F, ECV-NTC-N e ECV-SM

A espectroscopia eletroquímica de impedância (EIE) é uma técnica eletroquímica de utilidade expressiva no estudo a respeito das variações ocorridas em EQM, particularmente no que se atribui às suas propriedades interfaciais. A literatura indica que essa técnica é adequada para se realizar um monitoramento das modificações sobre um eletrodo, possibilitando a melhor compreensão de diversos processos interfaciais entre eletrodo e solução, entre as quais, transformações químicas e diversos processos relacionados à superfície condutora (LOEW et al., 2021; CORDEIRO et al., 2019; WANG et al., 2012; QUINTANA et al., 2010). A EIE mede algumas informações significativas a respeito das características condutivas interfaciais de um determinado material, entre as quais: ocorrência de processos difusionais, capacitância e resistência (KOSAKIAN, SECANELL, 2021, CHANG, PARK, 2010; CARVALHO, ANDRADE, BUENO, 2006). EIE apresenta-se com excelência em precisão e é frequentemente empregada na determinação de parâmetros ao processo de transferência de carga e estudo da dupla camada elétrica, envolvendo EQM.

A EIE é, possivelmente, a técnica não destrutiva mais empregada na investigação sobre a rugosidade nas interfaces eletródicas (FAURE et al., 2017; SHERVEDANI, LASIA, 1999). Com os dados obtidos em EIE pode-se comparar as diferenças entre as capacitâncias da dupla camada elétrica entre um EQM, eletrodo rugoso, com o eletrodo não modificado, considerado liso (FAURE et al., 2017; SHERVEDANI, LASIA, 1999). A impedância de EQM depende de algumas particulares, tais como: propriedades dielétricas e condutivas do material e, potencial das interfaces superficiais.

Nesta perspectiva, as propriedades de interfaces de ECV-SM, ECV-NTC-F e ECV-NTC-N foram caracterizadas por EIE, empregando o par redox $0,5 \text{ mmol L}^{-1} \text{ Fe(CN)}_6^{3-}/\text{Fe(CN)}_6^{4-}$ como sonda eletroquímica, com amplitude de 10 mV a e frequência entre 100 KHz a 40 mHz. Com esses experimentos objetiva-se avaliar a capacidade das superfícies dos eletrodos ECV-NTC-F, ECV-NTC-N e ECV-SM na transferência de carga.

Os espectros de impedância são apresentados na Figura 26A, na forma de diagramas de Nyquist, em que o plano complexo consiste na formação de um semicírculo, em altas e médias frequências e uma reta, em baixas frequências, indicando um controle cinético e difusional, respectivamente (ORAZEM, TRIBOLLET, 2008). Esse diagrama consiste de um componente imaginário ($-Z''$) em função do componente real da impedância (Z').

Pode-se notar pelo referido gráfico que todos os sistemas em estudo apresentam um circuito em formato de um semicírculo, Figura 26A. Na região de alta frequência a impedância é definida pela resistência da solução, R_s , e em baixas frequências, a impedância da célula é a soma das resistências R_s e a resistência de transferência de carga, R_{ct} . Para frequências intermediárias, a impedância é afetada pelo valor da capacitância da dupla camada elétrica, C_d . Ademais, também é possível notar a presença de uma reta unida ao semicírculo, com inclinação de 45° , para todos os sistemas. A partir do início dessa reta, o processo é controlado por difusão proveniente do analito. Destarte, nesta região determina-se a resistência difusional do analito através das rugosidades dos eletrodos e, neste caso, emprega-se o parâmetro de impedância de Warburg (W).

Em estudos de EIE realiza-se um tratamento matemático com a finalidade de associar os fenômenos observados na interface eletrodo/solução com àqueles encontrados em livros-textos de eletricidade básica (ORAZEM, TRIBOLLET, 2008). Entre os circuitos, emprega-se em sistemas controlados por processos cinéticos, o circuito de Randles, resistor/capacitor (RC), conforme consta na Figura 26B. A partir do gráfico de EIE de cada um dos sensores, determinaram-se os valores de cada um dos elementos do circuito e que constam na Tabela 7.

Os resultados demonstram que a resistência R_p , no ECV modificado com NTC é menor quando comparado aos valores obtidos para o sistema ECV-SM. Destaca-se que NTC funcionalizado apresentou o menor valor de R_p para todos os sistemas analisados, confirmando o seu melhor desempenho na transferência de elétrons. Os valores de R_s são muito similares para todos os conjuntos, pois se referem ao meio reacional, que é o mesmo para ambos. Os valores de C_d foram maiores para os sistemas com a presença de NTC, sendo que o conjunto ECV-NTC-F apresentou o maior valor. Este termo está relacionado ao aumento da área superficial do eletrodo. Ademais, determinou-se a constante aparente de velocidade, K_{app} , (ORAZEM,

TRIBOLLET, 2008; BARD, FAULKNER, 2001; SABATINI, RUBINSTEIN, 1987) para todos os sistemas, de acordo com a *Equação VI*.

$$K_{app} = RT/F^2RpC \quad \text{(Equação VI)}$$

onde: **R** (constante física dos gases), **T** (temperatura em Kelvin), **F** (constante de Faraday) e **C** (concentração mol mL⁻¹).

O sistema ECV-NTC-F mostrou o maior valor para o K_{app} , indicando que este sistema apresenta as melhores propriedades eletrônicas. Dessa forma, entende-se que a funcionalização promoveu em torno dos NTC maior velocidade da reação redox, indicando a sua maior capacidade na transferência de carga.

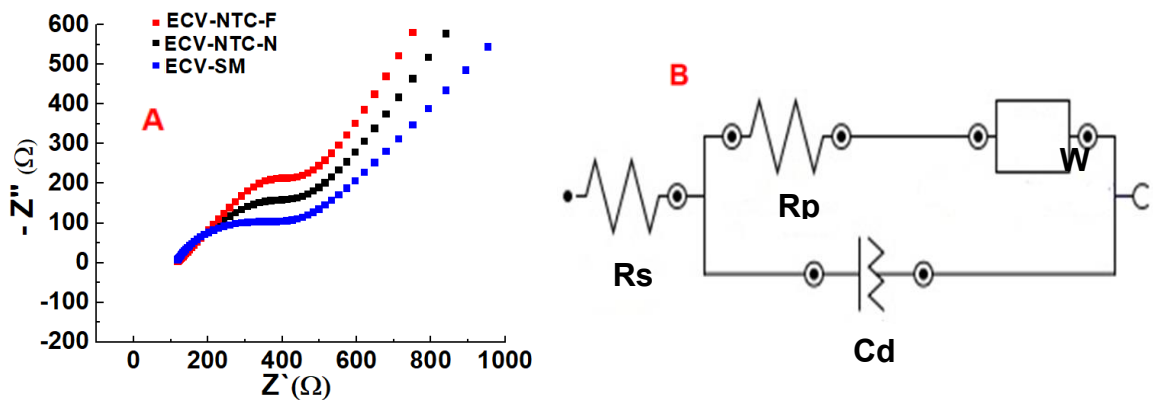


Figura 26- (A) Diagramas de Nyquist para os eletrodos ECV-NTC-F, ECV-NTC-N e ECV-SM; e representação do circuito de Randles, 0,5 mmol L⁻¹ de Fe(CN)₆³⁻/Fe(CN)₆⁴⁻, como analito, em meio de KCl 0,5 mol L⁻¹. (B) Circuito de Randles.

Tabela 7- Valores dos parâmetros obtidos de EIE determinados para os eletrodos em 0,5 mol L⁻¹ de KCl contendo 0,5 mmol L⁻¹ de Fe(CN)₆³⁻/Fe(CN)₆⁴⁻

Eletrodos	<i>R_s</i> (Ω)	<i>C_d</i> (μF cm⁻² s⁻¹)	<i>R_p</i> (Ω)	<i>K_{app}</i> (cm s⁻¹)
ECV-NTC-F	110,7	21,7	336,8	1,56 x 10 ⁻⁴
ECV-NTC-N	108,8	13,46	438,3	1,20 x 10 ⁻⁵
ECV-SM	107,6	9,47	516,5	1,03 x 10 ⁻⁵

4.1.4 AVALIAÇÃO DOS AGENTES DISPERSANTES

4.1.4.1 Estudo do tipo de solvente empregado na imobilização de NTC na superfície de ECV em estudos de NF

Em estudos de EQM, um dos principais entraves existentes em manusear NTC está na baixa capacidade destes materiais em formar dispersões. Conseqüentemente, a literatura indica melhor dispersão dos NTC em solventes orgânicos (MOSCOSO, ÁLVAREZ-LUEJE, SQUELLA, 2020; DAI et al., 2020; GUPTA, GUPTA, SHARMA, 2019; YANG et al., 2015, DORIM et al. 2015; MOSCOSO, CARBAJO, SQUELLA, 2014; KHARISSOVA, KHARISOV, ORTIZ, 2013; PANCHAKARLA, GOVINDARAJ, 2008), visto que em função da síntese, o arranjo dos NTC é organizado em feixes, nos quais os tubos são mantidos juntos por inúmeras interações de Van der Waals (GUPTA, GUPTA, SHARMA, 2019; DAMASCENO, ZARBIN, 2018; DRESSELHAUS, DRESSELHAUS, JORIO, 2008).

Destarte, estudos sistemáticos sobre dispersão/interação entre NTC (funcionalizados ou não) e solventes orgânicos são muito importantes para a modificação de eletrodos (DORIM et al., 2015; MOSCOSO, CARBAJO, SQUELLA, 2014). Além disso, a dispersão direta de NTC na superfície do eletrodo seguida pela evaporação do solvente à temperatura ambiente é o método mais comumente usado

para modificação rápida e fácil do eletrodo (MORITA et al., 2019; DORIM et al., 2015; MOSCOSO, CARBAJO, SQUELLA, 2014). No entanto, esse método depende da capacidade do solvente em dispersar os NTC para serem depositados de forma homogênea e reproduzível na superfície do eletrodo. Assim, a dispersão dos NTC é um fator chave para o processo de desenvolvimento de eletrodos quimicamente modificados. Dentre os requisitos práticos, pressão de vapor adequada e baixa toxicidade são recomendados para um bom agente dispersante devido à liberação de solvente para o meio ambiente na etapa de secagem (DORIM et al., 2015; MOSCOSO, CARBAJO, SQUELLA, 2014). Além disso, a dispersão de NTC assistida por ultrassom é um dos métodos mais frequentemente utilizados, a partir do qual a distribuição de energia ultrassônica em líquidos pode ocorrer de duas maneiras: por sonda/sonicador ou em banho ultrassônico (KHARISSOVA, KHARISOV, ORTIZ, 2013; HILDING et al., 2003). Neste trabalho, a última estratégia foi realizada, uma vez que a energia é dispersa de forma mais uniforme através da fase líquida, sem promover uma zona de cavitação específica (HILDING et al., 2003).

O NTC-N e o NTC-F foram dispersos nos seguintes solventes orgânicos: acetonitrila, acetona, 1,3-dioxolano, água, DMSO, etanol, metanol e DMF em banho ultrassônico com frequência de 42 kHz, durante 15 minutos. Os procedimentos da literatura indicam tempos de sonicação de 5 minutos (DORIM et al., 2015; MOSCOSO, CARBAJO, SQUELLA, 2014; DRESSELHAUS, DRESSELHAUS, JORIO, 2008) a algumas horas (YUAN, ZHANG, CHEN, 2011). No entanto, os resultados mostraram que após os primeiros 5 minutos de sonicação, o comprimento dos NTC diminuem em cerca de 65% (DRESSELHAUS, DRESSELHAUS, JORIO, 2008) e observou-se fragmentação significativa dos nanotubos de 15-20 minutos (DRESSELHAUS, DRESSELHAUS, JORIO, 2008). Por outro lado, uma dispersão estável e homogênea dos NTC pode ser obtida, após 15 minutos de sonicação (BRITO, FERREIRA, LASCALIA, 2020; DALCANALE et al., 2016, GONZÁLES-SEGURA et al., 2012). Observou-se semelhança com os dados da literatura, sobre o tempo de dispersão (DRESSELHAUS, DRESSELHAUS, JORIO, 2008), sendo 15 minutos foi suficiente para obtenção de dispersão homogênea com todos os solventes estudados, apresentando aspectos escuros e opacos, sendo a passagem da luz totalmente bloqueada. Além disso, é possível destacar a maior estabilidade alcançada com a

dispersão obtida com 1,3-dioxolano, uma vez que se manteve praticamente homogêneo e livre de sedimentação durante o tempo de 8 horas.

As dispersões dos NTC foram avaliadas por *casting* (deposição direta) sobre a superfície de ECV, sendo que a melhor resposta eletroquímica corresponde a uma onda voltamétrica bem definida, cuja intensidade de pico foi o maior valor entre os resultados, sendo os sistemas identificados pelo comportamento voltamétrico característico do nitrofural em meio aquoso, conforme registrado em trabalhos anteriores (BRITO, TROSSINI, FERREIRA, LA-SCALEA, 2013, 2005; JULIÃO et al., 2005). A Tabela 8 apresenta comparação entre valores dos potenciais de pico ($E_{pc,1}$) para a redução voltamétrica de NF, 0,1 mmol L⁻¹ em pH 4,02 e 7,41. As Figuras 27 e 28 exibem comparação entre os valores de pico de corrente ($I_{pc,1}$), em pH 4,02 e 7,41, respectivamente dos mesmos sistemas.

Avaliando os valores registrados para $E_{pc,1}$ em pH 4,02 e pH 7,41, observa-se que nos sistemas modificados com NTC, ECV-NTC-F e ECV-NTC-N, houve uma antecipação de 102 e 70 mV, respectivamente. Verifica-se essa antecipação em todos os agentes dispersantes, com valores próximos de $E_{pc,1}$ entre si, sendo valor médio de -0,330 V e de -0,440 V, para pH 4,02 e pH 7,41, respectivamente. Esta antecipação do potencial pode caracterizar um processo eletrocatalítico (BARD, FAULKNER, 2001; BRETT, BRETT, 1996), uma vez que a superfície nanoestruturada promoveu uma transferência de elétrons mais rápida, reduzindo o sobrepotencial do processo eletrodico.

Analisando o $I_{pc,1}$ registrado em pH 4,02, verifica-se que o sistema ECV-NTC-F atingiu os maiores valores de corrente entre todos os sistemas estudados. O sistema ECV-SM apresenta o menor valor de $I_{pc,1}$, quando comparado aos sistemas constituídos por todos os outros solventes, com exceção do DMSO. É possível notar que os maiores valores de $I_{pc,1}$ foram observados para os sistemas constituídos pelos solventes na seguinte ordem: 1,3-dioxolano, metanol e acetonitrila. As razões destes sistemas com o ECV-SM foram de, aproximadamente, 32, 18 e 17 vezes maiores, respectivamente. Comportamento semelhante também se observou em pH 7,41, em que os valores de $I_{pc,1}$ foram maiores para NTC-F, com exceção dos sistemas formados por etanol e DMF como dispersantes. Observa-se que os maiores valores de $I_{pc,1}$ foram obtidos para os sistemas integrados pelos solventes 1,3-dioxolano, metanol e acetonitrila, nessa ordem. Destarte, considerando os maiores valores em

pH 7,41, que se obtiveram com o emprego de 1,3-dioxolano e metanol, a razão entre estes sistemas com o ECV-SM foi 21 e 17 vezes maior, respectivamente.

Este aumento de $I_{pc,1}$ e o processo eletrocatalítico, provavelmente estão associados aos defeitos estruturais nos NTC em função da presença de grupos carboxílicos formados pelo processo de funcionalização. Esses grupos localizam-se sobretudo nas regiões com defeitos existentes no corpo do tubo além das pontas, por ser a região de maior imperfeição na rede hexagonal dos NTC e mais suscetível às reações químicas (YADAV, LEE, 2019). Outros exemplos mostraram que a taxa de transferência de elétrons pode ser melhorada pela superfície nanoestruturada de eletrodos, envolvendo o comportamento eletroquímico de nitrocompostos (YADAV, LEE, 2019; FEDORCZYK et al., 2015; KARUPPIAH et al., 2014; YIN et al., 2012).

Paralelamente, observou-se que o 1,3-dioxolano apresenta múltiplas vantagens em relação a outros agentes dispersantes para modificação do eletrodo, tais como: fácil preparo, secagem rápida. Este promove melhor adesão dos nanotubos na superfície do eletrodo, que seca mais rapidamente, e melhor adesão dos nanotubos ao eletrodo (MOSCOSO et al., 2016, MOSCOSO, CARBAJO, SQUELLA, 2014). De fato, o 1,3-dioxolano apresentou a melhor cobertura visual na superfície do ECV e também a secagem mais rápida, em média 5 minutos, seguido de acetonitrila, acetona, metanol e etanol com tempo médio de secagem de 8 minutos. Água, DMSO e DMF foram os solventes com maior tempo de secagem, 20 minutos em média. Assim, o solvente 1,3-dioxolano destacou-se como um bom agente dispersante, principalmente pela excelente cobertura e também pela secagem à temperatura ambiente. Além disso, o 1,3-dioxolano permitiu que o ECV modificado fosse reutilizado após um procedimento de lavagem com água, uma vez que a presença do NTC na superfície do eletrodo é mantida. Assim sendo, a superfície do ECV foi mais facilmente recuperada com os demais solventes, pois simplesmente com água, foi possível retirar os NTC da superfície do ECV, enquanto para o 1,3-dioxolano a remoção dos NTC ocorreu por meio de polimento mecânico, mostrando que, como agente dispersante, esse solvente promove maior poder de adesão dos NTC na superfície do ECV. Com base nos resultados obtidos, o 1,3-dioxolano foi o dispersante escolhido para a continuação deste trabalho.

Tabela 8- Valores dos potenciais de pico, ($E_{pc,1}$) em NF $0,1 \text{ mmol L}^{-1}$ em pH 4,02 e 7,41

DISPERSANTE	- $E_{pc,1}$ (V) pH 4,02	- $E_{pc,1}$ (V) pH 7,41
ECV-SM	0,434	0,494
NTC-F- DIOXOLANO	0,332	0,424
NTC-N- DIOXOLANO	0,323	0,429
NTC-F- ACETONA	0,318	0,479
NTC-N- ACETONA	0,369	0,455
NTC-F- ACETONITRILA	0,308	0,437
NTC-N- ACETONITRILA	0,386	0,457
NTC-F- ÁGUA	0,318	0,413
NTC-N- ÁGUA	0,328	0,462
NTC-F- DMSO	0,342	0,428
NTC-N- DMSO	0,320	0,437
NTC-F- ETANOL	0,331	0,428
NTC-N- ETANOL	0,337	0,425
NTC-F- METANOL	0,359	0,459
NTC-N- METANOL	0,350	0,469
NTC-F- DMF	0,315	0,435
NTC-N- DMF	0,347	0,430

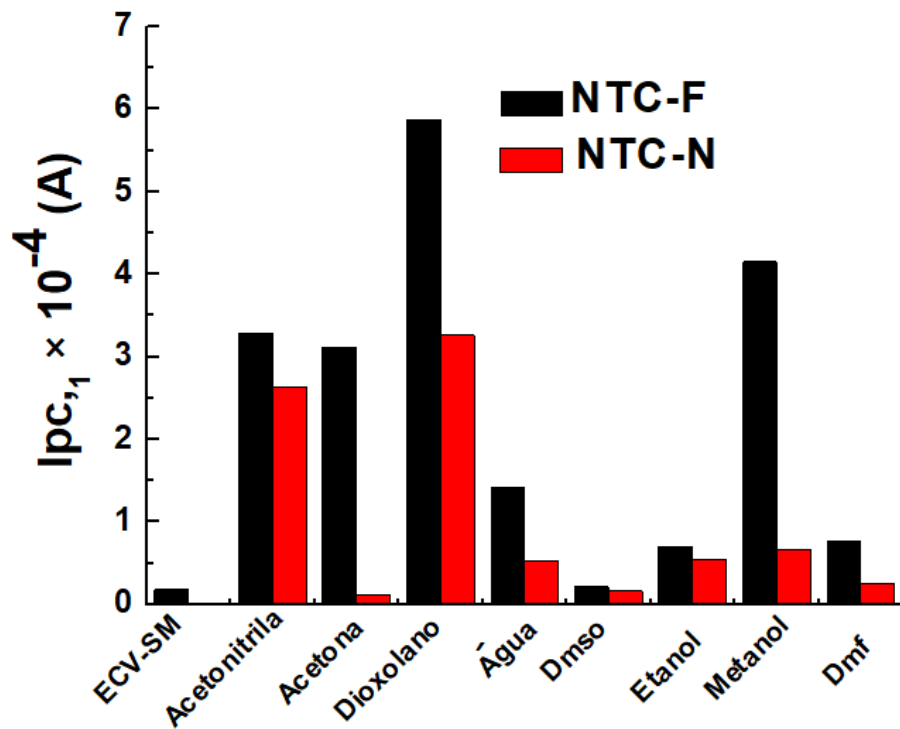


Figura 27- Gráfico de barras comparativo entre os valores das correntes de pico catódica ($I_{pc,1}$), com NF $0,1 \text{ mmol L}^{-1}$, em pH 4,02.

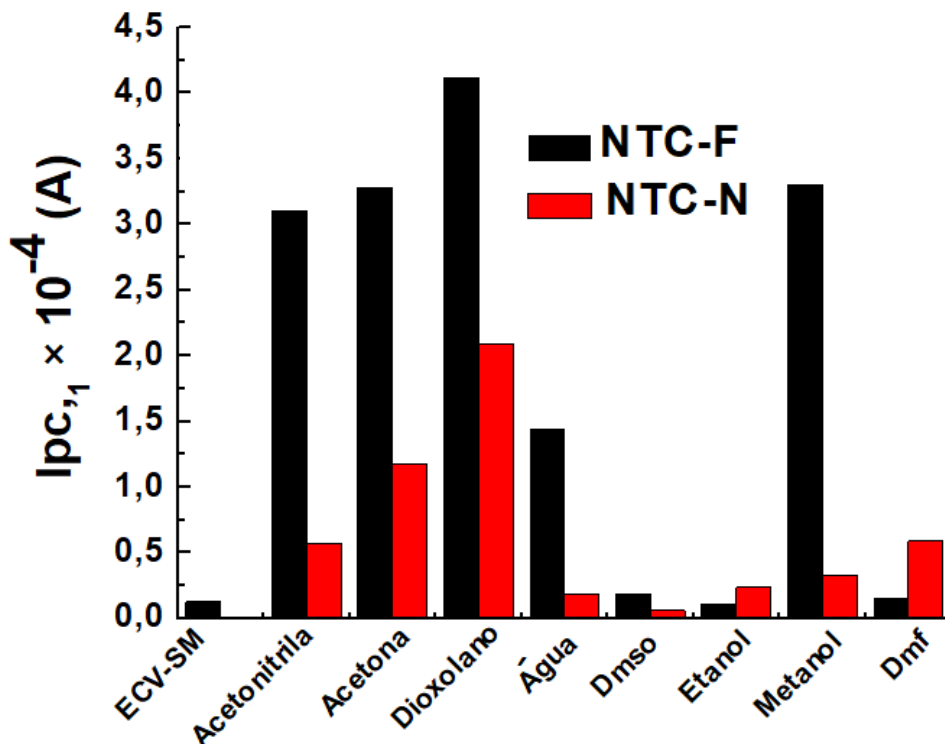


Figura 28- Gráfico de barras comparativo entre os valores das correntes de pico catódica ($I_{pc,1}$) em NF $0,1 \text{ mmol L}^{-1}$ em pH 7,41.

A seguir, será apresentada análise morfológica da dispersão entre os NTC com alguns solventes na superfície do ECV.

4.1.4.2 Caracterização da dispersão dos NTC

Na tentativa de elucidar e corroborar os estudos referentes às vantagens do dispersante 1,3-dioxolano frente a outros, observou-se por microscopia ótica (MO) a dispersão dos NTC em ECV. Para este estudo, levaram-se em consideração os agentes dispersantes, 1,3-dioxolano, metanol e acetonitrila, que possibilitaram o registro dos maiores valores de corrente voltamétrica para NF. Todas as dispersões de NTC-F apresentaram-se com cor preta e uniforme, sendo praticamente opacas.

A Figura 29 apresenta as imagens de MO de ECV-NTC-F obtidas empregando os três solventes mencionados anteriormente. As partes escuras das imagens correspondem ao NTC-F distribuído na superfície do ECV, enquanto as partes claras identificam a superfície sem revestimento do eletrodo. Constataram-se diferenças significativas na distribuição do NTC-F na superfície do eletrodo com os três solventes. A aplicação de 1,3-dioxolano produziu uma distribuição mais uniforme ao longo da superfície do eletrodo (Figura 29A) em comparação com a distribuição obtida pelo uso de metanol e acetonitrila (Figuras 29B e 29C, respectivamente), sendo os pequenos pontos vazios marcados com círculos vermelhos. O 1,3-dioxolano contribuiu para a melhor distribuição do NTC-F na superfície do ECV sem o aparecimento de vazios, o que pode explicar os melhores sinais voltamétricos de redução registrados para NF.

Ademais, pela Figura 29, nota-se que solvente 1,3- dioxolano fez com que os NTC-F permanecem mais coesos em razão da mobilidade dos líquidos por gradientes de tensão superficial, conhecido por efeito Marangoni (KUMAR et al., 2020). A tensão superficial é a força presente entre as moléculas de um líquido, que determina se uma gota do mesmo se concentre ou esparrame na superfície quando aplicada em uma superfície (RABÓCZKAY, 2016). Essa resposta superficial é dependente de dois parâmetros, que são as *forças coesivas*, que correspondem a força resultante exercida entre as moléculas do próprio líquido entre si e as *forças adesivas*, resultante entre as moléculas da superfície com o líquido em contato. Destarte, a diferença do comportamento dos NTC-F é fundamentada na diferença das tensões superficiais dos dispersantes. O solvente 1,3-dioxolano apresenta uma diferença significativa de

tensão superficial (71,7 mN/m) (CARL ROTH, 2017) frente ao metanol (22,6 mN/m) e acetonitrila (29,0 mN/m) (DINÂMICA QUÍMICA, 2020). Os valores próximos entre o metanol e acetonitrila faz com que esses dispersantes apresentem respostas em MO semelhantes. Desta forma, o 1,3-dioxolano estabeleceu maior coesão e adesão entre os NTC-F com ECV, por isto apresentou a melhor resposta eletroquímica. De forma complementar, confirmou-se que a dispersão com 1,3-dioxolano apresentou-se estável por tempo maior em relação à acetona e à acetonitrila, sendo que os NTC se mantiveram aglomerados. No entanto, as dispersões com metanol e acetonitrila permaneceram sedimentadas na parte inferior dos frascos. As dispersões com 1,3-dioxolano permaneceram estáveis durante 1 semana em repouso e, após este período, os sinais eletroanalíticos diminuíram drasticamente, em torno de 80%.

Com este estudo, foi possível entender que o solvente é parâmetro importante na qualidade da dispersão e que o dispersante 1,3-dioxolano apresentou os maiores sinais voltamétricos, pois está vinculado à melhor distribuição dos NTC no ECV. Tal fato é produto da eficiência do processo empregado na dispersão para os NTC.

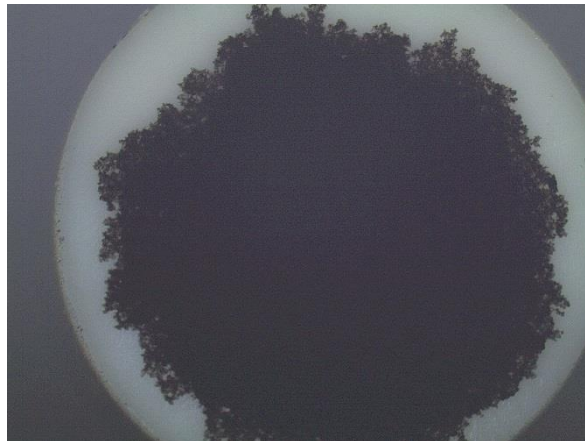
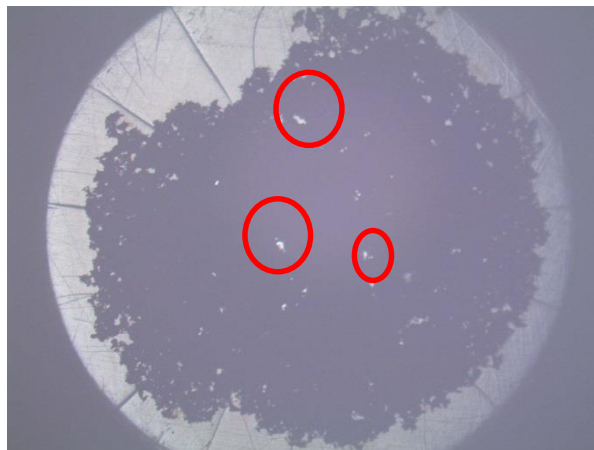
**NTC-F + 1,3- Dioxolano****NTC-F + Metanol****NTC-F + Acetonitrila**

Figura 29- Imagens de MO da superfície de ECV contendo 3,0 mg/mL de NTC-F/dispersante, espaçamento em branco marcado pelo círculo vermelho, representa vazios na superfície do eletrodo.

4.1.4.3 Avaliação das dispersões de NTC com 1,3-dioxolano em ECV

Esta parte do estudo destinou-se a determinar a melhor relação entre a massa de NTC (mg) e o volume de 1,3 dioxolano (mL), tendo como indicativo a resposta voltamétrica cíclica para NF $0,1 \text{ mmol L}^{-1}$ em pH 4,02, semelhante ao descrito em itens anteriores. É válido destacar que para cada leitura depositaram-se $5 \mu\text{L}$ de cada dispersão na superfície do ECV. A Figura 30 mostra o gráfico de barras comparativo, considerando os valores de $I_{pc,1}$ registrados para algumas massas diferentes de NTC em 1,0 mL de 1,3-dioxolano como agente dispersante. A condição ótima de dispersão foi obtida com 3 mg de nanotubos, uma vez que foram registrados os maiores sinais de corrente pela aplicação de VC. No entanto, os sinais voltamétricos diminuíram para maiores valores de massa, em razão da espessura, prejudicando a transferência de elétrons na superfície do eletrodo. Resultados similares foram registrados por Moscoso et al. (2014), o nitrendipino como material de estudo.

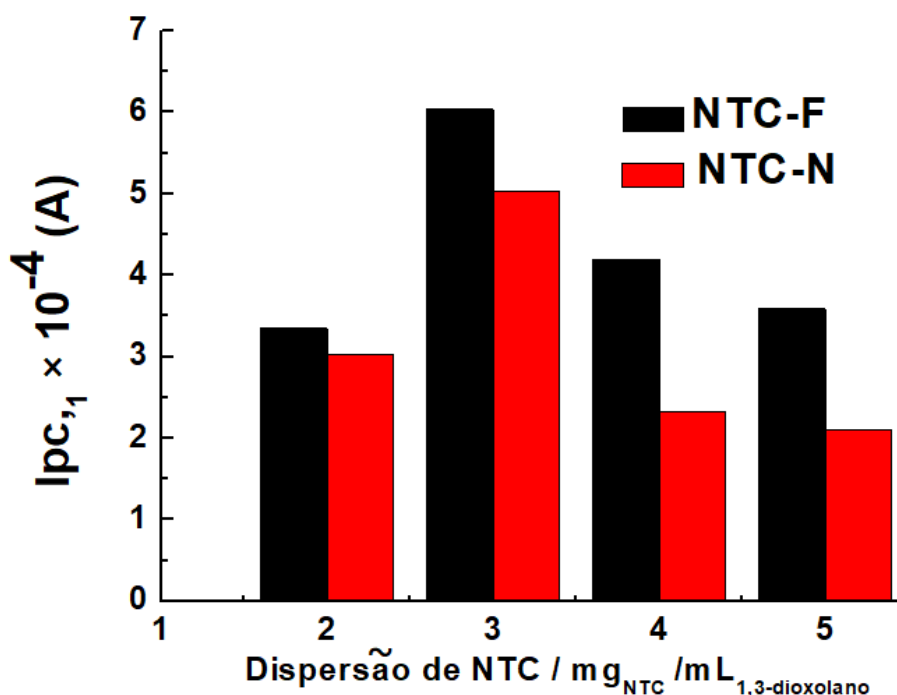
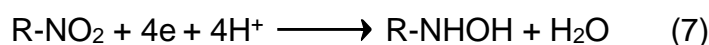


Figura 30- Gráfico de barras comparativo entre as concentrações das dispersões de NTC/1,3-dioxolano, mg mL^{-1} , em estudo de NF para os valores das correntes de pico catódica ($I_{pc,1}$).

4.1.4. RESPOSTA VOLTAMÉTRICA DE NF EM ECV-NTC-F

4.1.4.1. Comportamento voltamétrico de NF utilizando ECV-NTC-F em meio ácido

Em concordância com os resultados previamente apresentados, a funcionalização nos NTC, mostrou algumas vantagens frente aos sistemas ECV-NTC e ECV-SM. À vista disso, avaliou-se voltametricamente NF tendo ECV-NTC-F como eletrodo de trabalho. O NF segue o mesmo comportamento eletroquímico dos compostos nitro-heterocíclicos registrados por voltametria cíclica, em que o grupo nitro é irreversivelmente reduzido em apenas uma etapa ao derivado da hidroxilamina (R-NHOH), em meio ácido, envolvendo 4 elétrons e 4 prótons, conforme descrito a seguir (reação 7) (CHIAVASA, CAMILO, LA-SCALEA, 2021; BRITO, FERREIRA, LA-SCALEA, 2020; MOSCOSO, CARBAJO, SQUELLA, 2014; BRITO, et al., 2013; LA-SCALEA et al., 2009; SQUELLA, BOLLO, NUÑEZ-VERGARA, 2005; JULIÃO et al., 2005).



A Figura 31 apresenta os voltamogramas cíclicos registrados com NF 0,1 mmol L⁻¹ em pH 4,02, tendo ECV modificado com NTC (não funcionalizado e funcionalizado) em comparação com ECV não modificado. É possível observar que o maior valor de corrente de pico ($I_{pc,1}$) foi obtido com o uso do ECV-NTC-F em uma relação 32 vezes maior que o ECV-SM, reforçando que a funcionalização dos nanotubos favoreceu o processo de transferência eletrônica. Em relação aos valores de pico catódico ($E_{pc,1}$), ambos os ECV modificados com NTC registraram valores próximos a -0,332 V, enquanto para o eletrodo não modificado registrou-se um valor ligeiramente mais negativo, de -0,434 V. Diante desses resultados é possível afirmar que o comportamento da redução voltamétrica do NF é o mesmo para todos os sistemas estudados. No *inset* da Figura 31 verifica-se que o processo de redução de NF no ECV-NTC-F é controlado por difusão, pois há linearidade entre o sinal de corrente catódica ($I_{pc,1}$) com a raiz quadrada da velocidade de varredura (BARD, FAULKNER, 2001, BRETT, BRETT, 1996).

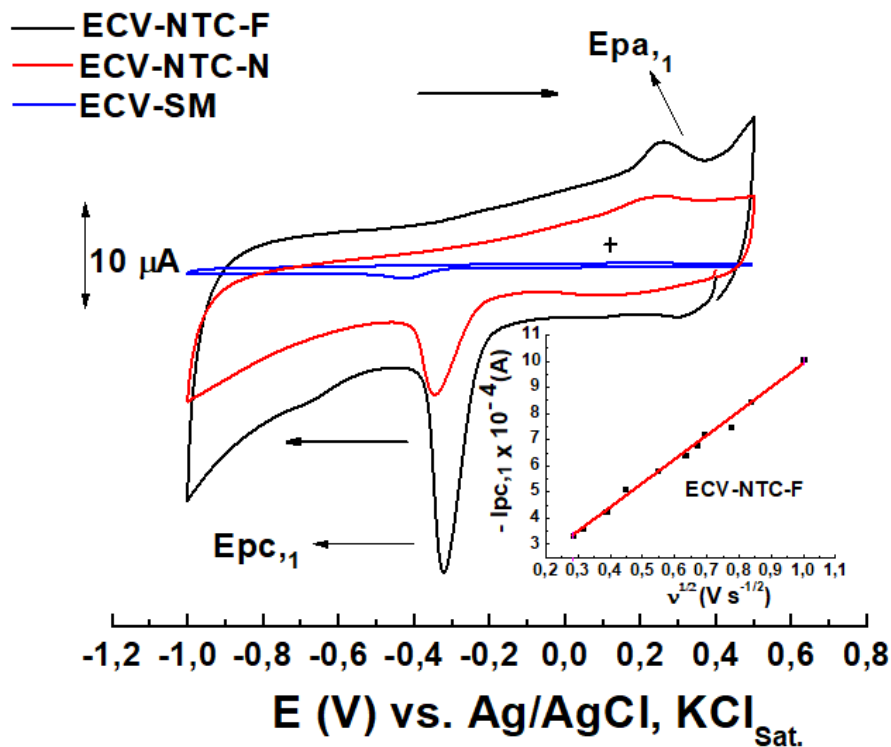


Figura 31- Voltamogramas cíclicos registrados em pH 4,02 para NF 0,1 mmol L⁻¹ usando ECV-NTC-F, ECV-NTC-N e ECV-SM, (1^o ciclo), $v = 0,1 \text{ V s}^{-1}$. *Inset:* relação linear entre $I_{pc,1}$ e raiz quadrada velocidade de varredura de ECV-NTC-F. Equação da reta: $-I_{pc,1} = 9,149 (\pm 0,245) v^{1/2} + 0,766 (\pm 0,156)$, $R^2 = 0,993$.

A Figura 32 indica o gráfico do logaritmo entre $I_{pc,1}$ e o logaritmo da velocidade de varredura, sendo que o valor do coeficiente angular é de 0,427, que é muito próximo de 0,5, que, empiricamente, representa um processo de transferência de elétrons difusional (ERDEN et al., 2014, GOSSER, 1993). Os valores do potencial de pico catódico ($E_{pc,1}$) em função da velocidade de varredura deslocaram-se para valores de potenciais negativos (Figura 33), confirmando o caráter irreversível da redução eletroquímica como similarmente registrado antes no ECV-SM para NF e análogos (CHIAVASSA, CAMILO, LA-SCALEA; 2021; BRITO, FERREIRA, LA-SCALEA, 2020; BRITO, et al. 2013, LA-SCALEA, et al., 2009).

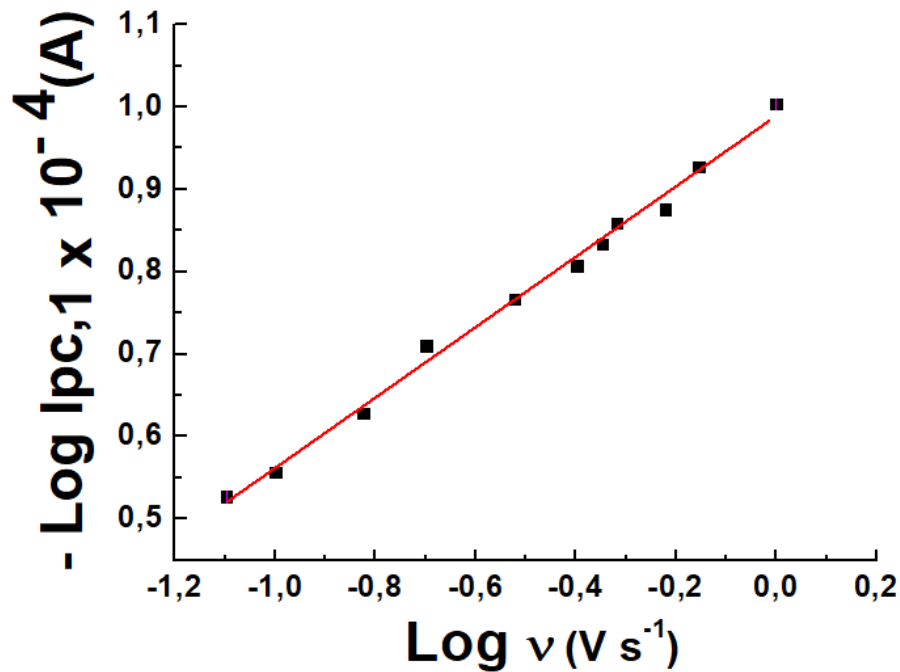


Figura 32- Relação entre log de $I_{pc,1}$ e log de v , em estudos para NF 0,1 mmol L⁻¹ em pH 4,02 usando ECV-NTC-F, como eletrodo de trabalho. Equação da reta: $-\log I_{pc,1} = 0,427 (\pm 0,011) \log v + 0,989 (\pm 0,007) + R^2 = 0,994$.

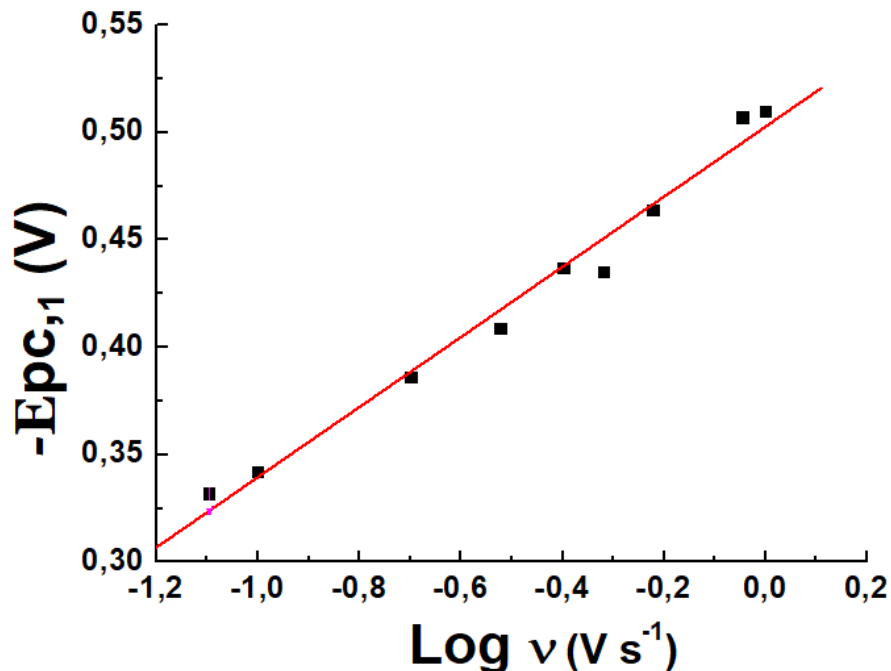
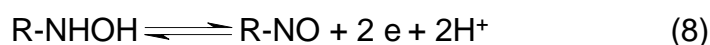


Figura 33-: Relação entre $E_{pc,1}$ e log de v , em estudos para NF 0,1 mmol L⁻¹ em pH 4,02 usando ECV-NTC-F, como eletrodo de trabalho. Equação da reta: $-E_{pc,1} = 0,503 (\pm 0,005) \log v + 0,163 (\pm 0,008), R^2 = 0,995$.

Ademais, pelo voltamograma cíclico registrado utilizando ECV-NTC-F (Figura 31) observa-se um pico de oxidação mais bem marcado em torno de +0,25 V (E_{pa1}), correspondendo à formação do derivado nitroso a partir de R-NHOH, seguindo a reação 8 (CHIAVASA, CAMILO, LA-SCALEA, 2021; BRITO, FERREIRA, LA-SCALEA, 2020; MOSCOSO, CARBAJO, SQUELLA, 2014; BRITO, et al., 2013; LA-SCALEA et al., 2009; SQUELLA et al., 2008; JULIÃO et al., 2005). Vale ressaltar que a reversibilidade voltamétrica dessa reação é incomum de ser registrada para compostos nitro-heterocíclicos como ocorre com compostos nitroaromáticos (MASHETER et al., 2007; SQUELLA, BOLLO, NUÑEZ-VERGARA, 2005).



4.1.4.2 Efeito do pH

Apresenta-se na Figura 34, o efeito do pH no comportamento eletroquímico do NF empregando-se ECV-NTC-F e ECV-SM e em tampão fosfato registrados em uma faixa entre 2,03 <pH <10,04. A análise permite compreender que a redução do fármaco é dependente da concentração de prótons na solução.

Em ambos os casos, foi possível observar que valores de $E_{pc,1}$ deslocaram-se no sentido ao potencial negativo com a diminuição da acidez do meio, indicando a participação do próton associada ao processo de transferência de elétrons. A dependência linear do pH registrou uma razão $\Delta E_{pc,1} / \Delta \text{pH}$ de 37 e 39 mV / pH para ECV-NTC-F e ECV-SM, respectivamente. Este comportamento é uma evidência de uma provável etapa de protonação rápida precedendo o processo de transferência de carga (BARD, FAULKNER, 2001, BRETT, BRETT, 1996), em que um próton participa da etapa de determinação da velocidade da reação na faixa de pH estudada. Esse próton envolvido pode ter correspondido a uma segunda protonação lenta do grupo nitro, sendo posteriormente reduzido ao intermediário nitroso. Especificamente, o comportamento obtido com o ECV-SM segue exatamente o mesmo registrado anteriormente para o NF e seus análogos (BRITO et al., 2013; LA-SCALEA et al., 2009), o que diferencia aquele registrado pelo uso do ECV-NTC-F, principalmente em meio alcalino. Para os sistemas estudados, as inclinações da dependência linear do pH são semelhantes apenas até pH 6, para o qual o mesmo mecanismo redox pode

ser sugerido. É evidente que o mecanismo de redução do NF com ECV-SM foi alterado em $\text{pH} \geq 7$, em que uma divisão da onda original ($E_{pc,1}$) ocorreu em duas ondas, como também descrito anteriormente (BRITO et al., 2013; LA-SCALEA et al., 2009). Ao contrário, um comportamento linear foi observado com ECV-NTC-F em todas as faixas de pH estudadas.

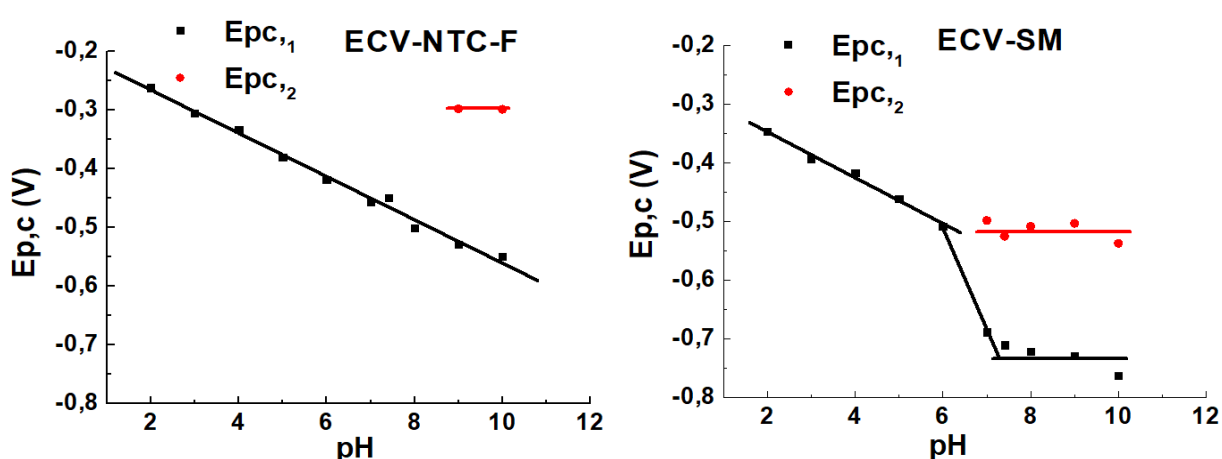
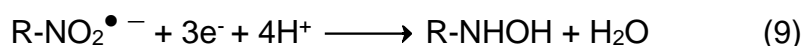


Figura 34- Efeito do pH nos valores de E_{pc} para ECV-NTC-F e ECV-SM. (•) $E_{pc,1}$ e (•) $E_{pc,2}$ valores. $[\text{NF}] = 0,1 \text{ mmol L}^{-1}$; $v = 0,1 \text{ V s}^{-1}$.

A mudança de perfil para o gráfico obtido com ECV-SM, em pH 7 representa uma alteração clara do comportamento voltamétrico para o mecanismo de redução de NF associado à ausência de prótons. Esta condição facilitou a detecção do radical nitro-ânion em meio aquoso (BRITO et al., 2013; LA-SCALEA et al., 2009) seguindo as reações 1, já descrita neste trabalho, e 9, descrita a seguir.



A reação 1 é atribuída à onda registrada em potencial menos negativo ($E_{pc,2}$) e que não sofre efeito do pH em meio alcalino, sendo diferente de $E_{pc,1}$ valor que muda levemente para potenciais mais negativos com o aumento do pH. O contraste em relação à plotagem registrada no ECV-NTC-F é evidente, conforme já mencionado. Certamente, este comportamento diferente está associado ao NTCT-F na superfície do carbono vítreo, o que pode ter alterado o equilíbrio ácido-base

existente na superfície do eletrodo, facilitando a troca de prótons e sugerindo que os grupos ácidos presentes no NTC-F permaneçam uniformes em meio alcalino. Também é possível observar que a formação de R-NHOH ocorre em valores potenciais 200 mV menos negativos para todas as faixas de pH. Além disso, uma nova onda foi registrada entre pH 9 e 10 também com valores de potencial menos negativos, $E_{pc,2}$ na Figura 34. Esta antecipação do potencial representa um processo electrocatalítico (BARD, FAULKNER, 2001; BRETT, BRETT, 1996), uma vez que a superfície nanoestruturada promoveu uma transferência de elétrons mais rápida, reduzindo o overpotencial e aumentando os valores atuais (QIAN et al., 2021; PORTO et al., 2019; LIN et al., 2019). Este efeito provavelmente está associado aos defeitos estruturais nos NTC em função da presença de grupos carboxílicos formados pelo processo de funcionalização. Esses grupos localizam-se sobretudo em defeitos existentes no corpo do tubo e, também, nas pontas, por ser a região de maior imperfeição na rede hexagonal dos NTC; e mais suscetível às reações químicas (LIN et al., 2019). Outros exemplos mostraram que a taxa de transferência de elétrons pode ser melhorada pela superfície nanoestruturada de eletrodos, envolvendo o comportamento electroquímico de nitrocompostos (YADAV, LEE, 2019; FEDORCZYK, et al., 2015; KARUPPIAH et al., 2014; YIN et al., 2012).

4.1.4.3 Comportamento voltamétrico de NF utilizando ECV-NTC-F em meio alcalino

A Figura 35 apresenta o voltamograma cíclico NF em pH 10,04 usando ECV-NTC-F. O comportamento electroquímico seguiu a descrição feita anteriormente em que o R-NHOH foi o principal produto formado ($E_{pc,1} = -0,530$ V), sendo oxidado ao derivado R-NO ($E_{pa,1} = -0,090$ V). Inicialmente, as diferenças que devem ser destacadas correspondem ao pico catódico ($E_{pc,2} = -0,310$ V) e seu respectivo componente de oxidação ($E_{pa,2} = -0,260$ V). Os picos reversíveis referem-se à reação 1, que descrevem a redução do par R-NO₂/R-NO₂[•] (CHIAVASA, CAMILO, LA-SCALEA, 2021; BRITO, FERREIRA, LA-SCALEA, 2020; MOSCOSO, CARBAJO, SQUELLA, 2014; BRITO et al., 2013, LA-SCALEA e al., 2009; SQUELLA, BOLLO, NUÑEZ-VERGARA, 2005; JULIÃO et al., 2005). Os valores de $E_{pc,2}$ e $E_{pa,2}$ não variaram com o aumento da taxa de varredura e o valor de ΔE_p obtido foi de

aproximadamente 90 mV, sugerindo um processo monoelétrônico (BARD, FAULKNER, 2001; BRETT, BRETT, 1996).

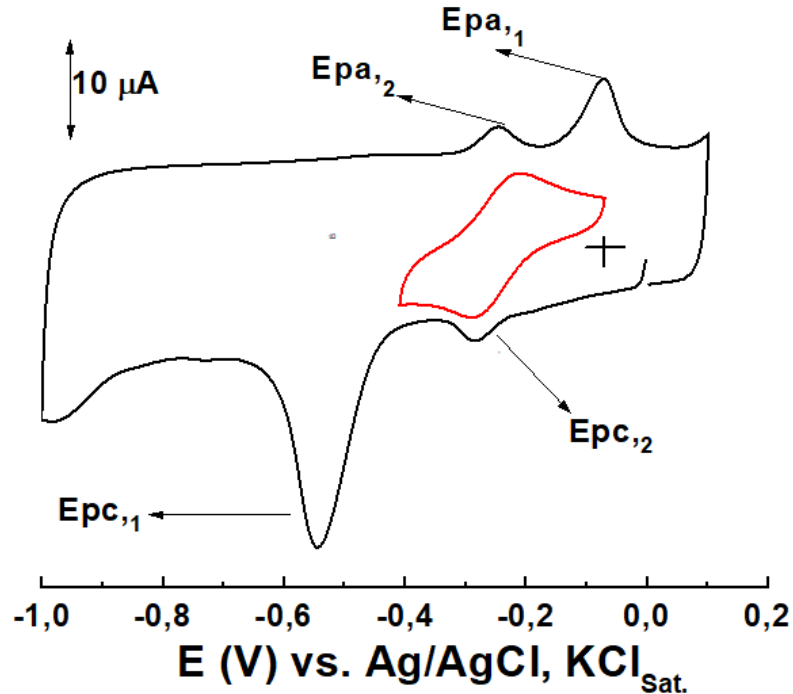
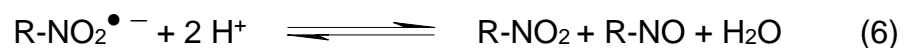


Figura 35- Voltamogramas cíclicos registrados em pH 10,04 para NF 0,1 mmol L⁻¹ usando ECV-NTC-F (1^o ciclo) em $v = 0,1 \text{ V s}^{-1}$.

4.1.4.4 Avaliação da estabilidade cinética do nitro radical aniônico de NF utilizando ECV-NTC-F

Classicamente, a geração eletroquímica de $\text{R-NO}_2^{\bullet -}$ é caracterizada como um processo de transferência de elétrons seguido por uma reação química irreversível (mecanismo E_rC_i) (MOSCOSO, CARBAJO, SQUELLA, 2014; BRITO et al., 2013; LA-SCALEA e al., 2009; SQUELLA, BOLLO, NUÑEZ-VERGARA, 2005; JULIÃO et al., 2005). Em geral, a estabilidade do radical nitro-ânion é dependente do meio, podendo, em meio aquoso, sofrer uma reação de desproporcionamento de acordo com a reação 6, que já foi descrita neste trabalho (MOSCOSO, CARBAJO, SQUELLA, 2014; BRITO et al., 2013; LA-SCALEA e al., 2009; SQUELLA, BOLLO, NUÑEZ-VERGARA, 2005; JULIÃO et al., 2005):



A estabilidade cinética do $R\text{-NO}_2^{\bullet -}$ pode ser avaliada aplicando um modelo consolidado (MOSCOSO, CARBAJO, SQUELLA, 2014; BRITO et al., 2013, LA-SCALEA e al., 2009, SQUELLA, BOLLO, NUÑEZ-VERGARA, 2005; JULIÃO et al., 2005; OLMSTEAD, NICHOLSON, 1969), empregando a razão de corrente, ($I_{pa,2}/I_{pc,2}$). Esse parâmetro está associado ao par reversível de elétron a ser calculado para a constante de velocidade (k_2), de uma reação de segunda ordem e meia-vida do radical ($t_{1/2}$) efetuando essas determinações pelo método de Olmstead-Nicholson (1969). A Figura 36A apresenta o efeito da taxa de varredura nos valores $I_{pa,2}/I_{pc,2}$ para duas concentrações diferentes de NF empregando ECV-NTC-F e registrando um sinal voltamétrico bem definido correspondente ao par $R\text{-NO}_2/R\text{-NO}_2^{\bullet -}$. Conforme a taxa da velocidade de varredura é aumentada, a proporção da corrente tende à unidade. Além disso, com base no modelo teórico (OLMSTEAD, NICHOLSON, 1969), a Figura 36B mostra os gráficos para as duas concentrações de NF estudadas, nos quais pode ser observada uma relação linear entre os parâmetros cinéticos ω em função de τ .

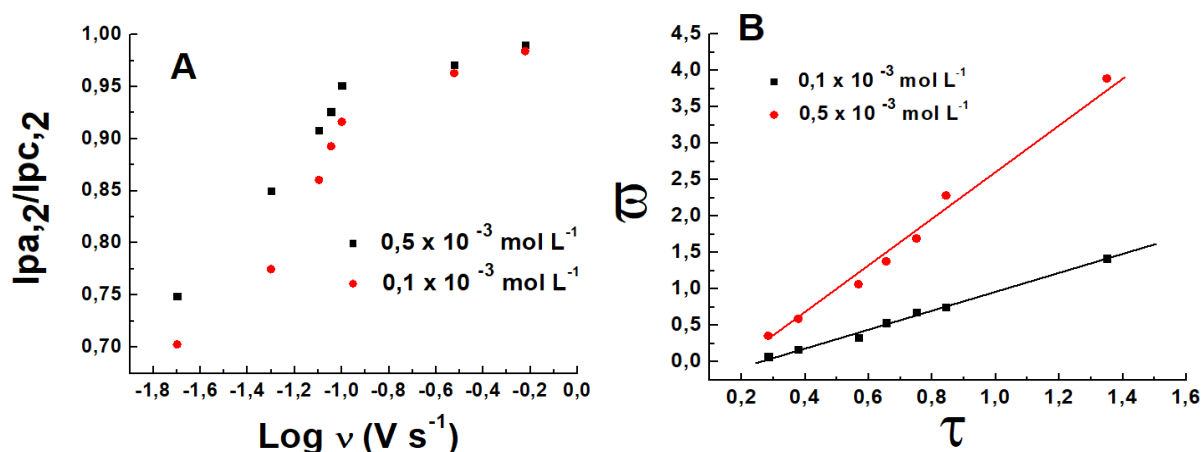


Figura 36- (A) Relação entre $I_{pa,2}/I_{pc,2}$ vs log de v e (B) Gráfico dos parâmetros cinéticos, ω em função da constante de tempo, τ em pH 10,04 para NF $0,1 \text{ mmol L}^{-1}$, $50 \leq v \leq 400 \text{ mV s}^{-1}$ usando ECV-NTC-F.

A partir do gráfico da Figura 36B, calcularam-se os valores de k_2 e $t_{1/2}$ para concentrações de NF, em $0,1 \text{ mmol L}^{-1}$, $12,86 \times 10^3 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ e $0,78 \text{ s}$, e $0,5 \text{ mmol L}^{-1}$, $6,78 \times 10^3 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ e $0,34 \text{ s}$, respectivamente. Comparando esses

valores, foi possível inferir que a estabilidade cinética do par redox $R\text{-NO}_2/R\text{-NO}_2^{\bullet -}$ diminui com o aumento da concentração de NF. Esse comportamento atende aos requisitos para um processo de eletrodo envolvendo reação química acoplada, no qual uma etapa de transferência de carga reversível é seguida por uma reação química irreversível, considerada de segunda ordem, mecanismo EC (BRITO, FERREIRA, LA-SCALEA, 2020; BRITO et al., 2013; LA-SCALEA et al., 2009; SQUELLA, BOLLO, NUÑEZ-VERGARA, 2005).

O NTC-F na superfície de ECV favoreceu significativamente a maior estabilidade cinética $R\text{-NO}_2^{\bullet -}$, comparativamente, aos trabalhos registrados com NF (CHIAVASSA, CAMILO, LA-SCALEA, 2021; BRITO, FERREIRA, LA-SCALEA, 2020; BRITO et al., 2013; LA-SCALEA et al., 2009; JULIÃO et al., 2006) e outros compostos nitro-heterocíclicos (MANDAL, 2004; BOLLO et al., 2003). O sensor ECV-NTC-F proporcionou maior sensibilidade e aumento de corrente para o registro do radical nitro-ânion, em baixas velocidades de varredura ($0,050 \leq v \leq 0,40 \text{ V s}^{-1}$). Esse resultado é compatível com aqueles registrados usando eletrodo de diamante altamente dopado com boro (JULIÃO et al., 2005). Outrossim, esse resultado é ligeiramente superior ao resultado apresentado pelo nosso grupo de trabalho, em que o tempo do radical foi de 0,29 s, na mesma concentração, todavia o registro no referido trabalho foi a partir de $v \geq 1,0 \text{ V s}^{-1}$, tendo ECV não modificado como eletrodo de trabalho (BRITO et al., 2013; LA-SCALEA et al., 2009). No entanto, foi possível obter nesse estudo do radical com concentração cinco vezes menor ao trabalho anterior e com estabilidade da ordem de três vezes maior. Vale ressaltar que essa particularidade, do ECV-NTC-F deve-se à sua maior área ativa e melhoria da transferência de carga. Provavelmente, as características do NTC-F podem ter contribuído para a maior adsorção inespecífica de NF, uma vez que um processo adsortivo pode estar dificultando a protonação do radical nitro-ânion e evitando a reação de desproporção do $R\text{-NO}_2^{\bullet -}$. Além disso, o caráter hidrofóbico dos NTC pode promover um ambiente favorável para a estabilidade do radical nitro-ânion na camada de difusão.

Na sequência do trabalho, empregar-se-á a HEM, FTAL-Cu e FTAL-Co juntamente com os NTC-F, a fim de avaliar se há ou não efeitos sinérgicos entre eles, na identificação do par redox $R\text{-NO}_2/R\text{-NO}_2^{\bullet -}$.

4.2 MODIFICAÇÃO NO ELETRODO DE CARBONO VÍTREO UTILIZANDO FTALOCIANINAS

4.2.1 AVALIAÇÃO DO SENSOR ECV-FTAL-Cu

Diversos estudos envolvendo as ftalocianinas e heminas, que apresentam macrociclos de metais de transição têm sido desenvolvidos quanto à atividade eletrocatalítica de eletrodos, tais como carbono vítreo e grafite (JILANI et al., 2020; RUY, FIGUEIRA, SOTOMAYOR, 2015; GU et al., 2015; SANTOS et al., 2013; GONG et al., 2003; WONG, MATERON, SOTOMAYOR, 2014; HLAVICA, 2004; CHAUHAN, KUMARI, 2007). Esta abordagem está vinculada a estudos envolvendo soluções aquosas, na tentativa de biomimetizar a função de algumas enzimas, que podem fornecer dados importantes para se analisar o processo de redução do NF. Nesse sentido, a proposta deste estudo é avaliar de forma isolada a contribuição da ftalocianina em ECV.

A Figura 37 apresenta o VC registrado em solução tampão fosfato pH 4,02, após modificação de ECV com FTAL-Cu saturada com gás nitrogênio. Os resultados são compatíveis aos obtidos por Chaves e colaboradores (2003), quando se empregou a ftalocianina de ferro II. Podem-se indentificar no conjunto ECV-FTAL-Cu quatro picos bem definidos, correspondentes aos processos redox que seguem:

- (a) -0,26 V: refere-se à redução do centro metálico, que neste caso, é Cu (+2) para Cu (+1).
- (b) -1,52 V, refere-se à redução do anel macrocíclico, Cu (I)/Ftal (-2) para Cu (I)/Ftal (-3).
- (c) +0,40 V, relaciona-se à oxidação do centro metálico, Cu(I)/ Ftal (-3) para Cu (II)/Ftal (-3).
- (d) +1,49 V, reporta-se à oxidação do anel macrocíclico, Cu (II)/Ftal (-3) para Cu (II)/Ftal (-2).

Os resultados obtidos permitiram observar que o emprego apenas da FTAL-Cu na superfície de ECV deu origem a múltiplos picos em várias etapas. Logo, pode-se inferir que a utilização de ftalocianinas ou hemina isolada em ECV torna-se inviável para avaliação redox de NF, pois estes picos destacam-se nas mesmas

regiões de potenciais dos estudos voltamétricos de NF. Portanto, na continuidade do trabalho empregaram-se os complexos metálicos em conjunto com os NTC-F.

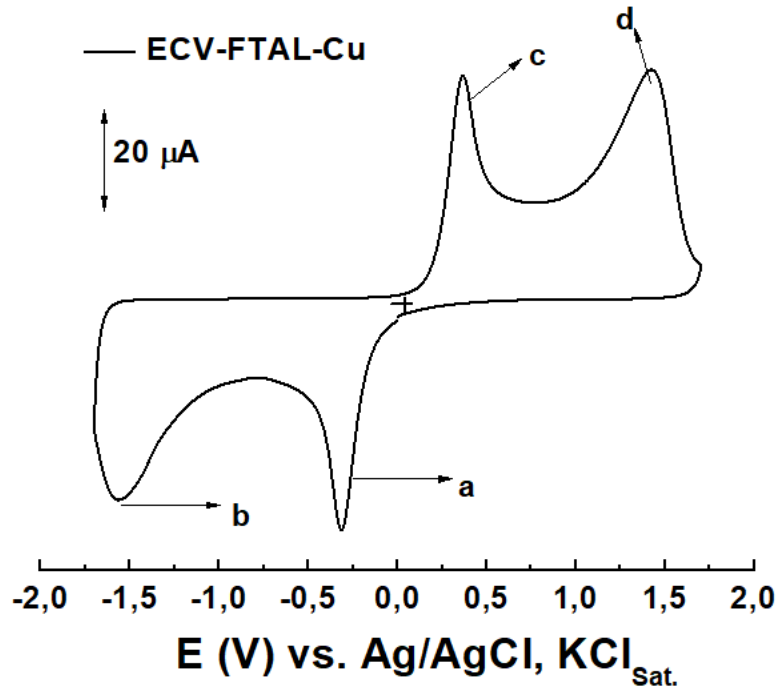


Figura 37- Voltamogramas cíclicos registrados sobre ECV modificado com FTAL-Cu (1º ciclo) em $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$. Eletrólito: tampão fosfato pH 4,02, saturado com N_2 .

4.3. MODIFICAÇÃO NO ELETRODO DE CARBONO VÍTREO UTILIZANDO NANOTUBOS DE CARBONO FUNCIONALIZADOS COM HEMINA, FTALOCIANINAS DE COBRE OU DE COBALTO

4.3.1. CARACTERIZAÇÃO MORFOLÓGICA DE NTC-F JUNTAMENTE COM HEM, FTLA-Cu ou FTAL-Co

Conforme já descrito no desenvolvimento deste trabalho, a funcionalização dos NTC, em que constatamos a presença de grupos de ácidos carboxílicos mediante emprego das técnicas de MEV, FTIR e potenciometria. Sendo assim, continuamos as atividades experimentais com a finalidade de avaliar o comportamento de NTC-F misturados com os complexos metálicos, HEM, FTAL-Cu e FTAL-Co. Esses efeitos foram avaliados a partir dos resultados a seguir mediante as técnicas de microscopia empregando MEV e espectroscopia de FTIR.

4.3.1.1 Microscopia eletrônica de varredura -MEV

Medidas de microscopia eletrônica (MEV) foram realizadas com a finalidade de analisar a morfologia e a distribuição de HEM, FTAL-Cu e FTLA-Co, junto com os NTC-F.

A Figura 38 apresenta as imagens de NTC-F-HEM (A), NTC-F- FTAL-Cu (B) e de NTC-F-FTAL Co (C), em que se observam agregados compactos em forma de “blocos”, com diferentes arranjos, que correspondem aos complexos metálicos e ao NTC-F com estrutura característica em “fio”. Os complexos metálicos têm uma tendência em formar estes agregados em virtude da formação de dímeros, trímeros e outras formas de ordem superior entre os próprios complexos (YAMADA et al., 2019; ALI, VAN LIER, 2014; KOBAYASHI, 2002; KASUGA, TSUTSUI, 1980). Esta propriedade é conferida por estes complexos metálicos, pois apresentam nuvem de elétrons π deslocalizados ao longo do anel, que resultam em interações do tipo Van der Waals, coulombiana e π stacking (YAMADA et al., 2019; ALI, VAN LIER, 2014; KOBAYASHI, 2002).

O processo de agregação é dependente de alguns fatores, entre eles: concentração, natureza do solvente, natureza do íon metálico complexado e

temperatura. No estado agregado, a estrutura eletrônica dos anéis destes complexos pode se desorganizar pela influência da aproximação dos próprios anéis, com a possibilidade de ocorrer uma sobreposição entre os próprios complexos (SAKA et al., 2020; YAMADA et al., 2019; KASUGA, TSUTSUI, 1980).

Outrossim, quanto maior o estado de agregação, maior é o comprometimento do rendimento quântico, ou seja, menor é a passagem de elétrons, diminuindo a eficácia do transporte eletrônico (SAKA et al., 2020; YAMADA et al., 2019; KADISH, SMITH, GUILARD, 2010; LEVER, 1984).

A hemina encontra-se em região mais interna e entrelaçada aos NTC-F com agregados de tamanhos menores, de formatos mais regulares e homogêneos, quando comparados com os obtidos pelas ftalocianinas. O composto com a FTAL-Cu apresentou um aglomerado maior, mais compactado e localizado mais na periferia dos NTC-F, quando comparado com a HEM. Por outro lado, a FTLA-Co foi o composto que indicou os aglomerados mais centralizados e distintos, constituindo-se em grandes blocos.

Desta forma, pode-se compreender que em ordem crescente de complexidade estrutural destaca-se a HEM seguida das FTAL-Cu e FTAL-Co. Por conseguinte, esta é a provável ordem de maior interação entre os complexos com os NTC-F, pois quanto menor o estado de agregação maior é a disponibilidade de interação. Assim sendo, as maiores interações deverão ocorrer entre HEM, FTLA-Cu e FTLA-Co, nessa ordem, com os NTC-F.

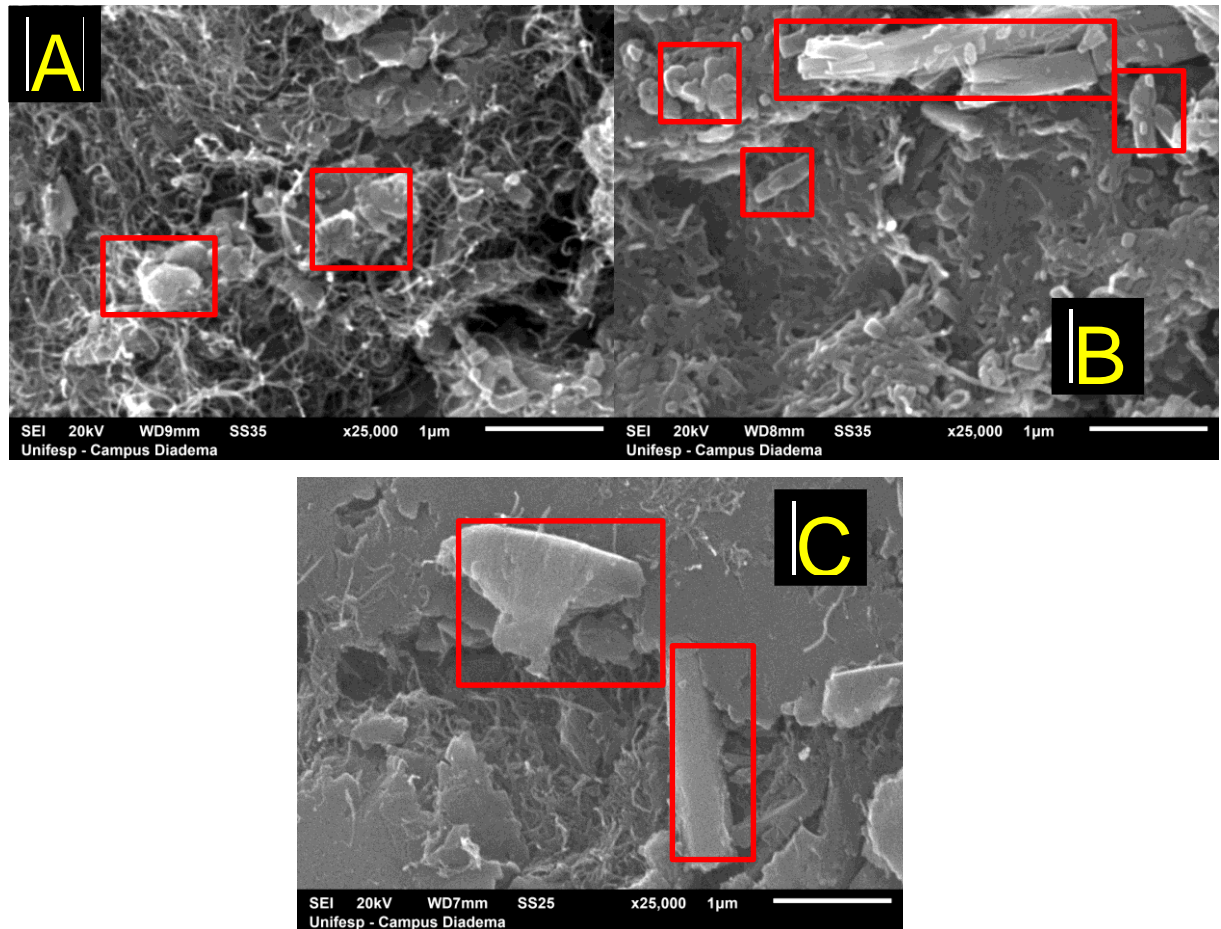


Figura 38- Microscopia eletrônica de varredura: (A) NTC-F-HEM, (B) NTC-F- FTAL-Cu e NTC-F-FTAL-Co. Os complexos metálicos encontram-se marcados em vermelho.

4.3.1.2 Espectroscopia dos compósitos na região do infravermelho - FTIR

Diversas técnicas podem ser empregadas para se adquirir informações a respeito de estrutura das moléculas, ligações químicas e níveis de energia. Dentre as técnicas mais aplicadas está o FTIR.

Os espectros de FTIR devem representar as mudanças de configuração dos complexos metálicos quando combinados com NTC-F. Com as possíveis interações entre estes grupos, haverá deslocamento, supressão de bandas ou nenhuma alteração nos modos vibracionais dos compósitos estudados. Estes efeitos podem ser observados, comparando-se os espectros de FTIR dos complexos metálicos com e sem a combinação com os NTC-F.

Analisando a Figura 39 e a Tabela 9, verificam-se as principais bandas dos complexos metálicos que sofrem alterações quando há interação com NTC-F.

As bandas em 1290 cm^{-1} , em HEM e $\cong 1330\text{ cm}^{-1}$, nos derivados das FTAL estão ausentes nos espectros com a inserção dos NTC-F. Esta banda refere-se ao estiramento do grupo pirrolínico presente nos complexos (SILVERSTEIN, WEBNESTER, KIEMLE, 2014; ZIMINOV et al., 2006). Além disso, nos complexos das ftalocianinas livres, destaca-se uma banda característica em $\cong 1420\text{ cm}^{-1}$, decorrente do estiramento do nitrogênio do grupo indólico, que desapareceu na presença dos NTC-F (SILVERSTEIN, WEBNESTER, KIEMLE, 2014; ZIMINOV et al., 2006). Esse efeito pode indicar um possível ponto de interação entre os complexos metálicos com NTC-F, devido à ligação de hidrogênio entre os nitrogênios, pirrolínico ou indólico, com o hidrogênio presente nos grupos carboxílicos que estão nos NTC-F.

Os espectros vibracionais entre as regiões de 800 a 1100 cm^{-1} referem-se às deformações angulares entre os metais com cada anel. Assim, observaram-se em 896 , 920 e 1020 cm^{-1} os sinais correspondentes dos respectivos metais em FTAL-Co, HEM e FTAL-Cu, na ausência de NTC-F (SILVERSTEIN, WEBNESTER, KIEMLE, 2014; ZIMINOV et al., 2006). As diferenças entre estes grupos é dependente da densidade eletrônica de cada anel. No entanto, com a inclusão dos NTC-F, todas essas bandas foram suprimidas. Desta forma, compreende-se que exista uma interação eletrostática entre cada um dos metais com os grupos carboxila dos NTC-F.

Cumprir mencionar outra informação importante, ou seja, a orientação dos complexos metálicos sobre NTC-F. As bandas em 700 e 750 cm^{-1} são associadas à deformação angular C-H perpendicular ao plano da molécula, enquanto as bandas em 800 a 1000 cm^{-1} são relacionadas à deformação angular C-H paralela ao plano (SILVERSTEIN, WEBNESTER, KIEMLE, 2014; ZIMINOV et al., 2006). Por conseguinte, observam-se as seguintes bandas 842 e 702 cm^{-1} para HEM, 978 e 705 cm^{-1} para a FTAL-Cu e 717 cm^{-1} em FTAL-Co (SILVERSTEIN, WEBNESTER, KIEMLE, 2014, ZIMINOV et al., 2006). Assim, pode-se observar que a HEM não está orientada preferencialmente em uma direção específica, pois as intensidades destas bandas são muito semelhantes. No entanto, FTAL-Cu e FTAL-Co apresentaram-se perpendicularmente ao plano (SILVERSTEIN, WEBNESTER,

KIEMLE, 2014; ZIMINOV et al., 2006). Contudo, a presença dos NTC-F promoveu perturbação destas orientações, pois estes sinais desapareceram.

É válido mencionar que a HEM, apresentou um sinal típico e intenso em 1693 cm^{-1} , referente à deformação angular da carbonila de ácidos carboxílicos e que este sinal foi significativamente diminuído, com a presença de NTC-F (SILVERSTEIN, WEBNESTER, KIEMLE, 2014; ZIMINOV et al., 2006). Por conseguinte, com esta observação, pode-se inferir que a HEM pode ter um ponto de interação adicional comparativamente aos derivados da ftalocianina, mediante ligação de hidrogênio com os referidos NTC-F.

Além disso, observou-se aumento de intensidade das bandas 3740 cm^{-1} e de 1500 a 1530 cm^{-1} , que estão relacionadas aos estiramentos N-H e -N=. O aumento da intensidade dessas bandas pode ser atribuído à contribuição do modo vibracional devido a efeitos de ressonância eletrônica (SILVERSTEIN, WEBNESTER, KIEMLE, 2014; ZIMINOV et al., 2006). Estes resultados de FTIR corroboram os estudos desenvolvidos por LI et al. (2011) que empregaram técnicas de espectroscopia fotoeletrônica de raios-X (XPS) e identificaram pontos de interação entre NTC-F com as ftalocianinas. Este trabalho indicou que ocorrem interações entre o núcleo metálico da ftalocianina e o grupo carboxílico do NTC-F, assim como entre o hidrogênio ácido dos NTC-F e o nitrogênio dos grupos aminas da ftalocianina, mediante ligação de hidrogênio. Como a estrutura da HEM é semelhante à ftalocianina, podemos inferir que estes pontos de interação são aplicáveis, também, à HEM. Na Figura 40A, representa-se modelo adaptado da interação entre as ftalocianinas com NTC-F. Para mais, merece realçar, como observado nos experimentos de FTIR, que a HEM apresenta um ponto adicional de interação como indicado na Figura 40B.

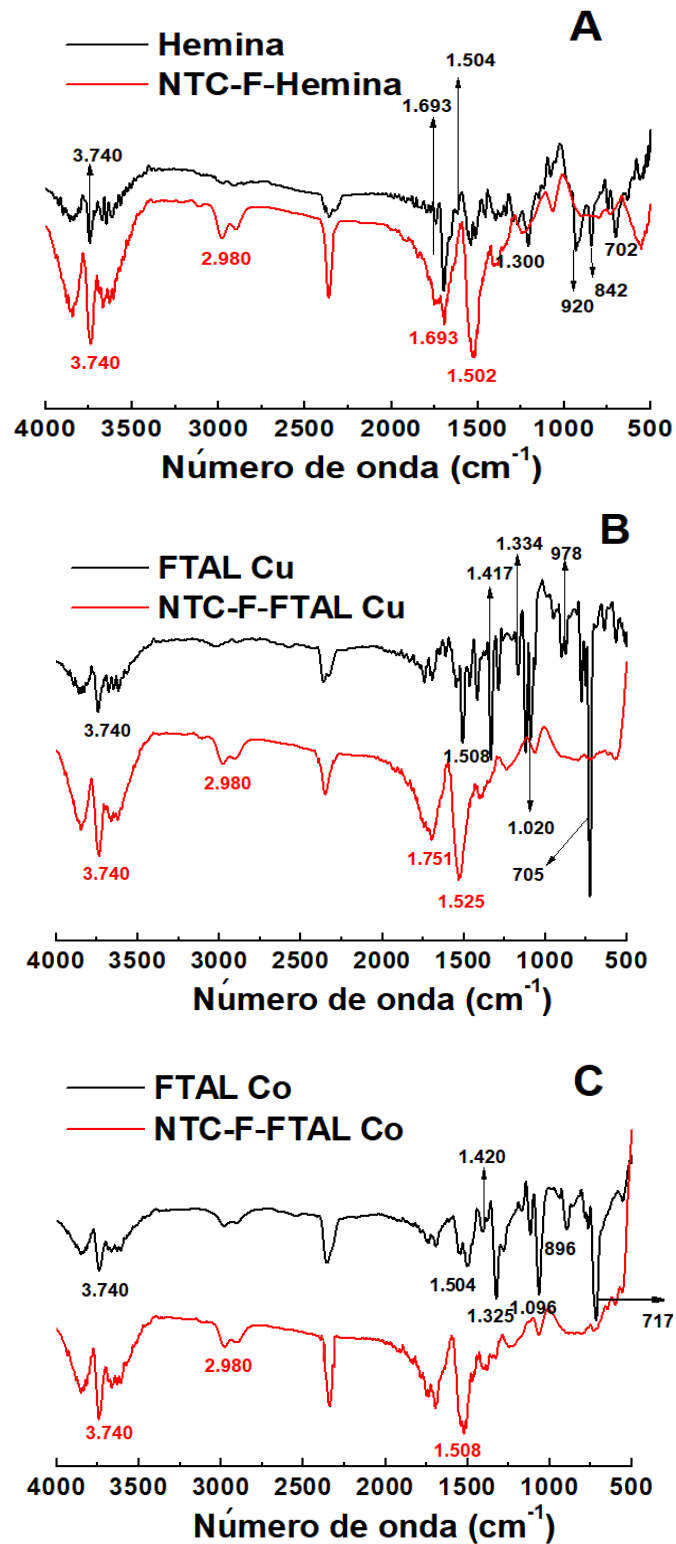


Figura 39- Espectros comparativos de absorção na região do infravermelho entre **(A)** HEM e NTC-F-HEM; **(B)** FTAL-Cu e NTC-F-FTAL-Cu; **(C)** FTAL-Co e NTC-F-FTAL-Co.

Tabela 9- Atribuição das principais diferenças entre as bandas de FTIR para os complexos HEM, FTAL-Cu, FTAL-Co isolados e combinados com NTC-F

Amostra						Grupamento Característico
HEM	NTC-F- HEM	FTAL- Cu	NTC-F- FTAL- Cu	FTAL- Co	NTC-F- FTAL- Co	
3740	3740 (*)	3740	3740 (*)	3740	3740 (*)	v (N-H)
-	2980	-	2980	-	2980	v (CH ₂ -CH ₃)
1693(*)	1693	-	-	-	-	v C=O de ácido carboxílico
1504	1502 (*)	1508	1525(*)	1504	1508 (*)	v (-N=)
-	-	1417	-	1420	-	v (-N=), isoindol
1290	-	1334	-	1325	-	v (-N=) (pirrol)
-	-	-	-	1064	-	δ (C-H) no plano
920	-	1020	-	896	-	δ (M-macrociclo)
842	-	978	-	-	-	δ (C-H) paralela ao plano
702	-	705	-	717	-	δ (C-H) perpendicular ao plano

(*): aumento da intensidade dos sinais; (-) ausência de sinais

(v): estiramento, (δ): deformação.

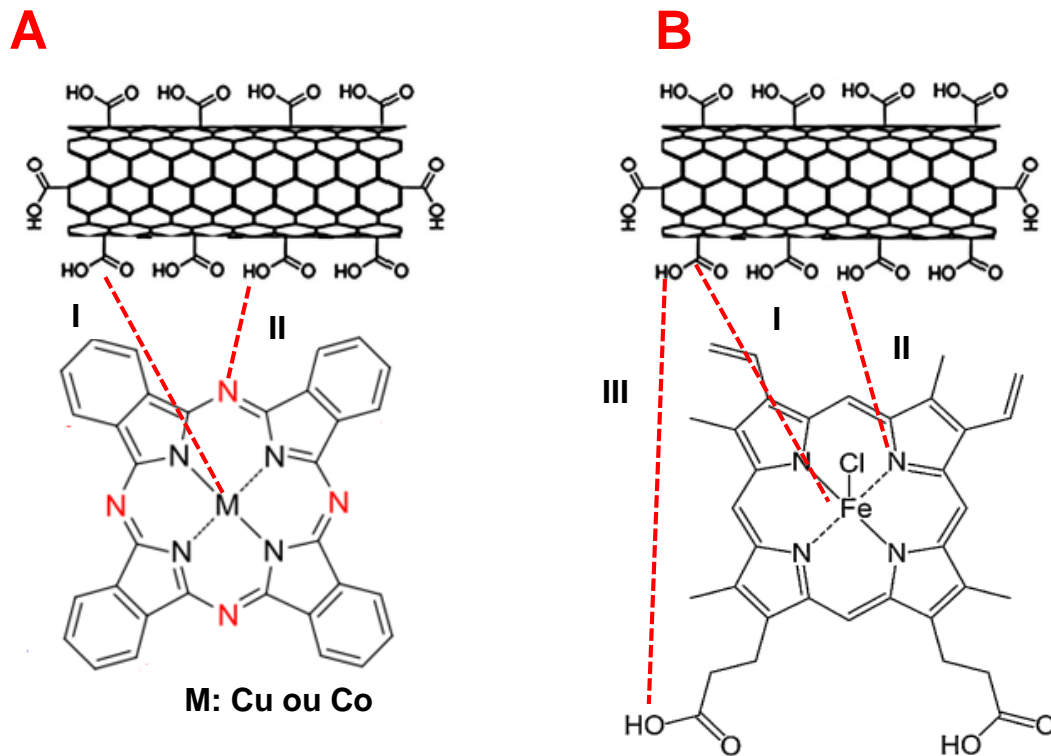


Figure 40- (A) Possíveis interações entre FTAL-Cu e Co e NTC-F e (B) possíveis interações entre HEM e NTC-F. (I) Interação o centro metálico com grupo carboxílico do NTC-F; (II) Ligação de hidrogênio entre o átomo de nitrogênio dos complexos e o átomo de hidrogênio presente na superfície do NTC-F, (III) Possível ligação de hidrogênio adicional entre HEM e NTC-F. Adaptada de Li et al.(2011).

4.3.2 PARÂMETROS OTIMIZADOS PARA DEPOSIÇÃO DOS FILMES NO ECV

4.3.2.1 Efeito dos procedimentos de deposição dos filmes na superfície de ECV em sensores modificados com NTC-F e associados a HEM, FTAL-Cu ou FTAL-Co em estudos de NF

A técnica de deposição consiste em transferir um filme para um substrato de interesse (TOLOSHNIAK et al., 2019; ALMEIDA et al., 2019; KANOUN et al., 2014). No entanto, alguns parâmetros devem ser previamente considerados com o objetivo de se obter um filme de boa qualidade e estabilidade. Dentre esses parâmetros estão a escolha do material do eletrodo, o tipo de tratamento em que este será submetido e

as principais características da técnica de deposição. Esta última define o tipo de interação entre o filme e a superfície e o tempo gasto para a modificação do eletrodo. Dentre as técnicas mais exploradas na deposição de filmes estão: (i) *drop casting*, que é a técnica de deposição mais simples, rápida e de baixo custo (CHONG et al., 2020; MA et al., 2018; KANOUN et al., 2014; ALMEIDA, 2012); (ii) deposição química em fase de vapor (CVD), que se fundamenta no emprego de misturas gasosas que necessitam de temperatura elevada (HOYOS-PALACIO et al., 2019; CAI et al., 2018); (iii) *layer by layer*, que se baseia na deposição por camada, baseando-se nas forças de atração eletrostáticas entre as espécies a serem depositadas e o substrato (ZHAO et al., 2021; LIU et al., 2020; KANOUN et al., 2014); (iv) *spin coat*, em que o eletrodo é mantido em movimento giratório e a solução com o filme é dispensada na superfície (PURWIDYANTRI et al., 2016; SPADAVECCHIA et al., 2004); (v) *spray coating*, em que o filme é depositado na superfície do eletrodo na forma de aerossol (BOBZIN et al., 2021; ESLAMIAN, 2014).

A técnica de *drop casting* é uma das mais utilizadas em virtude da facilidade na aplicação dos filmes em EQM (CHONG et al., 2020; MA et al., 2018). Fundamenta-se em gotejar o filme na superfície do eletrodo, seguido de evaporação do solvente, sendo mantido em razão de forças de Van der Waals (CHONG et al., 2020; MA et al., 2018; ALMEIDA, 2012). Essa técnica foi a utilizada neste trabalho. Na Figura 41 é representado o esquema de deposição por *drop casting*.

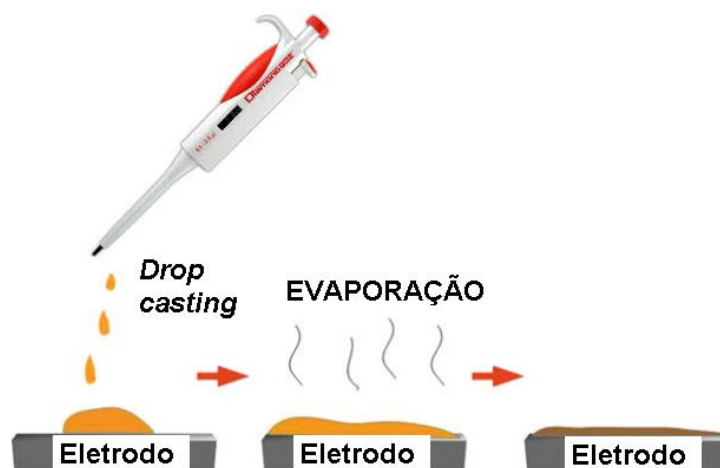


Figura 41- Representação esquemática do processo de deposição pelo método *drop casting*. Adaptada de KAJAL, GOSH, POWAR (2018).

Em vista disso, empregou-se a técnica de *drop casting*, com duas estratégias diferentes de deposição, a SUC e a SDC, conforme mencionado no item 3.5.2. Assim, realizou-se estudo para determinar a estratégia em que se obtém a melhor resposta eletroquímica para as espécies indentificadas na redução de NF. Também nesse caso, a definição da estratégia escolhida para ser utilizada no sensor final é a que apresentar o melhor resultado em termos de intensidade de sinal da corrente de pico. Para estes experimentos, utilizou-se $0,1 \text{ mmol L}^{-1}$ de NF em pH 7,41. Estes resultados são apresentados na Figura 42.

Na Figura 42A, que correspondem aos sistemas em SUC, pode-se notar que os perfis voltamétricos para todas as modificações são semelhantes, com registro de única onda de redução ($E_{pc,1}$) irreversível. Também é possível observar que os valores de $E_{pc,1}$ são muito próximos em todos os sistemas, $\cong -0,495 \text{ V}$. Assim, para pH 7,41, as modificações não promoveram antecipação de potencial, ou seja, não ocorreu processo de eletrocatalise. Não obstante, os sinais obtidos distinguem-se quanto aos valores das correntes de pico catódica ($I_{pc,1}$). Os maiores valores para a referida corrente foram observados para os sistemas modificados na seguinte ordem FTAL-Co, HEM e FTAL-Cu. As razões para estes sistemas frente o ECV-SM foram de aproximadamente, cinco vezes para FTAL-Co e HEM e de quatro vezes para o derivado com o cobre. Conforme descritos na literatura (CHIAVASSA, CAMILO, LA-SCALEA, 2021; MOSCOSO et al., 2020; BRITO, FERREIRA, LA-SCALEA- 2020; SERRANO, MARTINS, JULIÃO, 2014; BRITO et al., 2013; LA-SCALEA et al., 2005; 2009; HALL, BOT, WILKINSON, 2011; BOLLO et al., 2010; SQUELLA et al., 2005, 2007; MORALES et al. , 1984, 1987), os resultados apresentaram o perfil voltamétrico típico para a redução eletroquímica de nitro-heterocíclicos com os picos $E_{pc,1}$ e $E_{pa,1}$ em meio fisiológico. Os referidos picos correspondem à redução do grupo nitro a hidroxilamina (reação 5) ao respectivo derivado nitroso decorrente de oxidação da hidroxilamina (reação 6), previamente discutido neste trabalho. É válido mencionar que a proporção de 3:1 entre NTC-F e os complexos metálicos foi a ideal, pois em quantidades menores dos complexos os sinais do analito foram menores e em quantidades maiores dos mesmos houve o aparecimento de múltiplos picos referentes aos próprios agentes modificadores, dificultando a distinção dos mesmos com o pico do analito, nitrofural.

No entanto, pela Figura 42B, que relaciona a estratégia SDC de *drop casting*, com a formação dos mesmos compósitos (ECV-NTC-F-HEM, ECV-NTC-F-FTAL-Cu e ECV-NTC-F-FTAL-Co) em bicamadas verifica-se a ausência de picos redox de NF, na faixa de potencial estudada para todos os sistemas. Vale lembrar que neste trabalho a SDC realizou-se com a aplicação individual de cada agente modificador. Nota-se que o perfil voltamétrico típico para a classe dos nitro-heterocíclicos não foi observado. Outro ponto a ser ressaltado é que todos os voltamogramas cíclicos obtidos para todos os modificadores em SDC possuem comportamentos similares em relação às correntes capacitivas da superfície da bicamada formada em ECV. Dessa maneira, a corrente capacitiva proveniente da bicamada depositada no ECV estaria sobrepujando os picos referentes aos processos redox de NF.

A supressão dos sinais voltamétricos após a deposição individualizada sobre o ECV pode ser uma consequência de processos de transferência de energia ou elétrons na interface entre esses materiais. Como o sistema de transferência de elétrons é um processo de curta distância (HALLS et al., 1996), existe uma grande probabilidade de que o ultrassom tenha promovido a diminuição das referidas distâncias entre NTC-F e os complexos metálicos, em SUC, devido ao número de choques efetivos entre os compostos em um mesmo sistema reacional. Os filmes cujos constituintes em SDC são adsorvidos na superfície do eletrodo podem até ser sustentados parcialmente mediante força coulombiana, todavia esta não é a principal força associada na formação dos filmes (PONTES et al., 1999). Outras forças, entre elas, interações de Van der Waals, hidrofóbicas, ligações de hidrogênio e eletrostática entre os compósitos são determinantes na manutenção e eficiência destas estruturas (PONTES et al., 1999). Assim, indica-se que a estratégia de SUC favoreceu a obtenção dos sinais voltamétricos de NF, pois se tem uma interação química e, em SDC, esta é física.

Mediante esta abordagem, é possível compreender que a técnica de aplicação de compósitos na superfície de eletrodos é parâmetro importante na sensibilidade dos sinais voltamétricos, pois está relacionada à melhor transferência de elétrons. Tal fato é produto da eficiência do tipo de interação entre NTC-F e os complexos metálicos.

Com a realização deste trabalho, confirmou-se a formação de um filme fino de compósito empregando nanomateriais, NTC-F-HEM, NTC-FTAL-Cu, NTC-F-FTAL-Co, na superfície do ECV mediante aplicação de *drop casting*, em SUC.

Com esta estratégia, o filme apresentou excelente desempenho nos estudos voltamétricos de NF, mostrando boa estabilidade e sensibilidade. Com base nestes resultados, a estratégia *drop casting*, SUC, foi escolhida para a continuação deste trabalho.

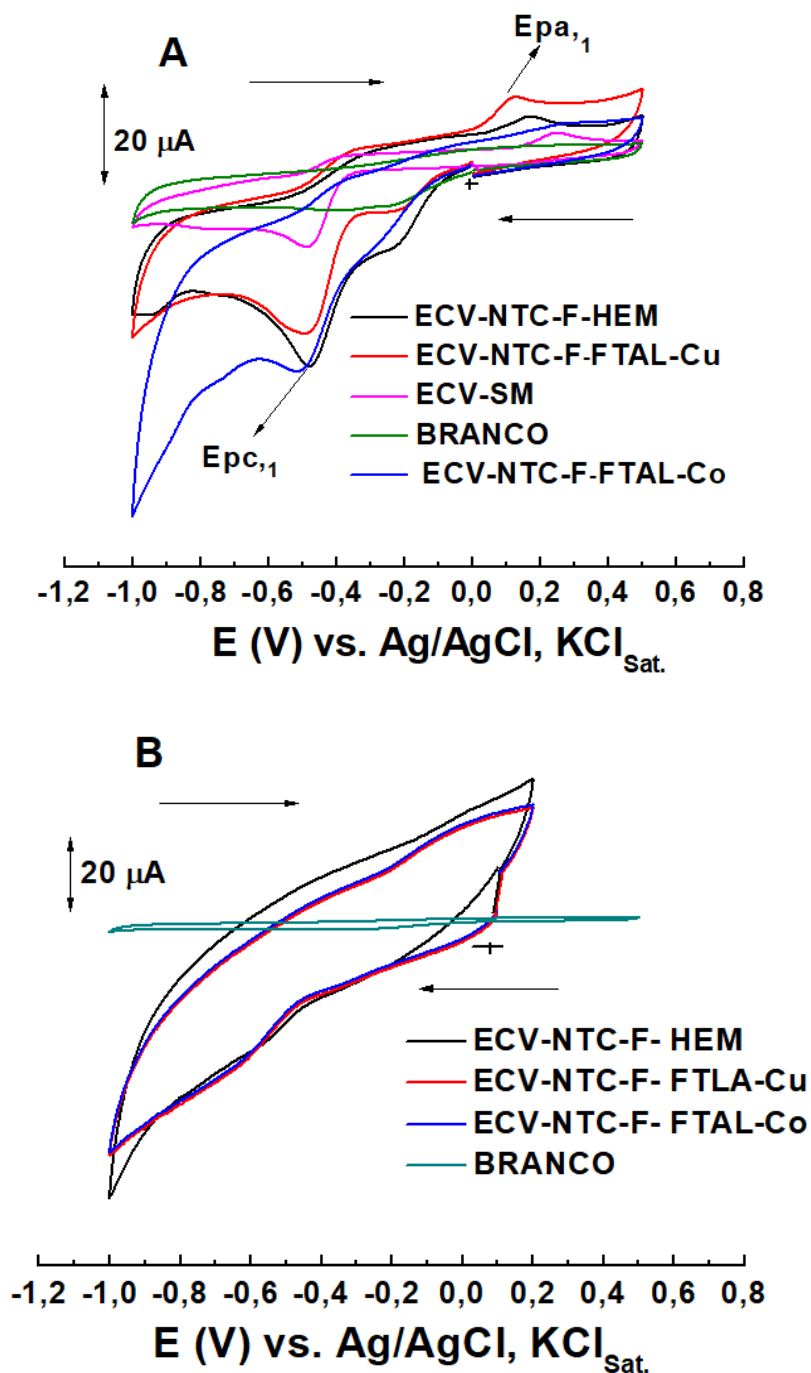


Figure 42- Voltamogramas cíclicos registrados em pH 7,41,(A) SUC e (B) SDC (1º ciclo), [NF] = 0,1 mmol L⁻¹ e $v = 0,1 \text{ V s}^{-1}$.

4.3.2.2 Estudo do tempo de ultrassom nas dispersões

Analisou-se a influência do tempo de ultrassom no $I_{pc,1}$ por VC sobre ECV-NTC-F-HEM e ECV-NTC-F-FTAL-Cu, em tampão fosfato pH 4,02. As Figuras 43A e 43B mostram os voltamogramas cíclicos registrados para o NF nos dois sensores modificados citados acima, nos intervalos de $1 \leq t \leq 18$ min.

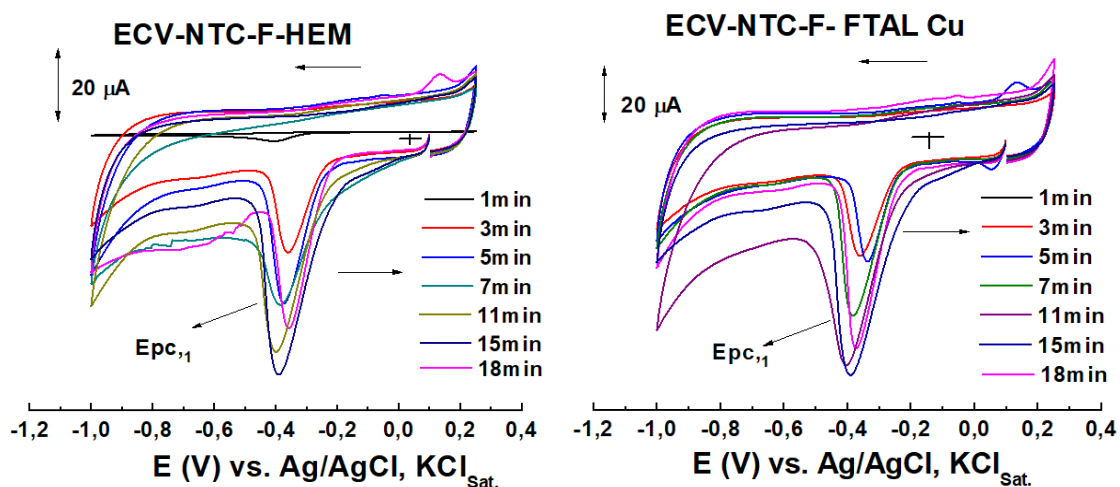


Figure 43- Voltamogramas cíclicos registrados em pH 4,02 sobre ECV-NTC-F-HEM e ECV-NTC-F-FTAL-Cu (1º ciclo), nos intervalos de tempo em ultrassom de $1 \leq t \leq 18$ min. $[NF] = 0,1 \text{ mmol L}^{-1}$, $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$.

Obtiveram-se os maiores valores de $I_{pc,1}$ em tampão fosfato para o tempo de 15 min de dispersão para ambos os sensores. Assim, otimizaram-se as suspensões contendo hemina e ftalocianina de cobre combinadas com NTC-F, pois proporcionou a máxima intensidade de $I_{pc,1}$. Entende-se que a diminuição de $I_{pc,1}$ para valores maiores que 15 min de dispersão esteja relacionado a danos ocorridos no próprio NTC-F, em sua estrutura sp^2 , que é o principal componente na transferência de carga (ALREKABI et al., 2016).

4.3.3 COMPORTAMENTO VOLTAMÉTRICO DE NF NA SUPERFÍCIE DE ECV EM SENSORES MODIFICADOS PELA COMBINAÇÃO DE NTC-F ASSOCIADOS A HEM, FTAL-Cu ou FTAL-Co

4.3.3.1 Comportamento voltamétrico de NF utilizando ECV-NTC-F-HEM, ECV-NTC-FTAL-Cu e ECV-NTC-F-FTAL-Co em meio ácido

A discussão feita a seguir apresenta de forma detalhada os resultados registrados para o comportamento voltamétrico de NF, nos eletrodos quimicamente modificados, ECV-NTC-F-HEM, ECV-NTC-F-FTAL-Cu, ECV-NTC-F-FTAL-Co frente ao ECV-SM, com a finalidade de melhor compreender a contribuição dos agentes modificadores na transferência eletrônica.

Os voltamogramas cíclicos registrados em solução $0,1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ de NF em meio ácido, no intervalo de $2,03 \leq \text{pH} \leq 6,06$, apresentaram comportamento voltamétrico semelhantes, com registro de única onda de redução ($E_{pc,1}$) irreversível e também, registrou-se na região positiva de potencial um pico de oxidação ($E_{pa,1}$) sem o respectivo componente catódico. Os picos citados referem-se aos intermediários da hidroxilamina, $E_{pc,1}$, e o nitroso, $E_{pa,1}$, conforme citado em estudos anteriores empregando ECV-NTC-F. A Tabela 10 apresenta os respectivos resultados desses potenciais nos sensores modificados e em ECV-SM.

Nestas condições experimentais, nota-se que os valores de $E_{pc,1}$ são deslocados para valores mais negativos com o aumento de pH. É válido realçar quando se compara no mesmo pH, os valores $E_{pc,1}$ se apresentam em potenciais menos negativos para os sistemas modificados. Desta maneira, pode-se compreender que as modificações efetuadas na superfície de ECV promoveram antecipação de potencial em todos os sistemas modificados frente ao ECV-SM, ou seja, ocorreu o processo de eletrocatalise.

Esses resultados são semelhantes aos já destacados com emprego de NTC-F em ECV, ou seja, pode se inferir que os compósitos HEM, FTAL-Cu e FTAL-Co associados aos NTC não melhoraram a capacidade de transferência de

carga. Com a finalidade de esclarecer esse efeito, escolheu-se o valor de pH 4,02, sendo que ECV-NTC-F-HEM, ECV-NTC-F-FTAL-Cu e ECV-NTC-F-FTAL-Co anteciparam os potenciais em 100, 91, 64 mV, respectivamente, frente ao ECV-SM. Os sistemas com a HEM e FTAL-Cu apresentaram valores semelhantes de $E_{pc,1}$ frente ao ECV modificado apenas com NTC-F. Todavia, o sistema com a presença do átomo de cobalto registrou valor com uma diferença de 40 mV mais positivo em relação a ECV-NTC-F.

Tabela 10- Valores dos potenciais de pico, ($E_{pc,1}$) em NF $0,1 \text{ mmol L}^{-1}$ em $2,03 \leq \text{pH} \leq 6,06$

ELETRODO	- $E_{p,c1}$ (V)				
	pH 2,03	pH 3,03	pH 4,02	pH 5,02	pH 6,06
ECV-SM	0,358	0,401	0,435	0,461	0,501
ECV-NTC-F-HEM	0,261	0,315	0,335	0,384	0,406
ECV-NTC-F-FTAL-Cu	0,293	0,310	0,344	0,395	0,413
ECV-NTC-F-FTAL-Co	0,300	0,325	0,371	0,392	0,419

Outrossim, na Figura 44, nota-se que em todos os sistemas modificados os valores das correntes de pico catódicas ($I_{pc,1}$) são maiores que os do ECV-SM, em toda faixa de pH. É possível notar que os maiores valores de $I_{pc,1}$ foram observados para os sistemas constituídos com Cu, seguidos de HEM e Co, em toda faixa em estudo. Até o pH 6,06, os valores médios das correntes para Cu, HEM e Co foram de $4,07 \pm 0,46$; $4,10 \pm 0,70$ e $3,20 \pm 0,20 \times 10^{-5}$ A, respectivamente. As razões entre os valores de $I_{pc,1}$ ECV modificado com NTC-F- FTAL-Cu, NTC-F-HEM e NTC-FTAL-Co frente a ECV-SM foram de, aproximadamente 4, 4 e 3 vezes, respectivamente. Cumpre mencionar que, esses resultados são aproximadamente 14 vezes menores, quando se utilizou ECV modificado apenas com NTC-F. Pode-

se inferir que o NTC-F é o principal responsável pelo aumento das correntes de pico ($i_{pc,1}$) e quando ligado a outros grupos transportadores de carga como HEM, FTAL-Cu e FTAL-Co, o NTC-F fica menos disponível para a referida transferência.

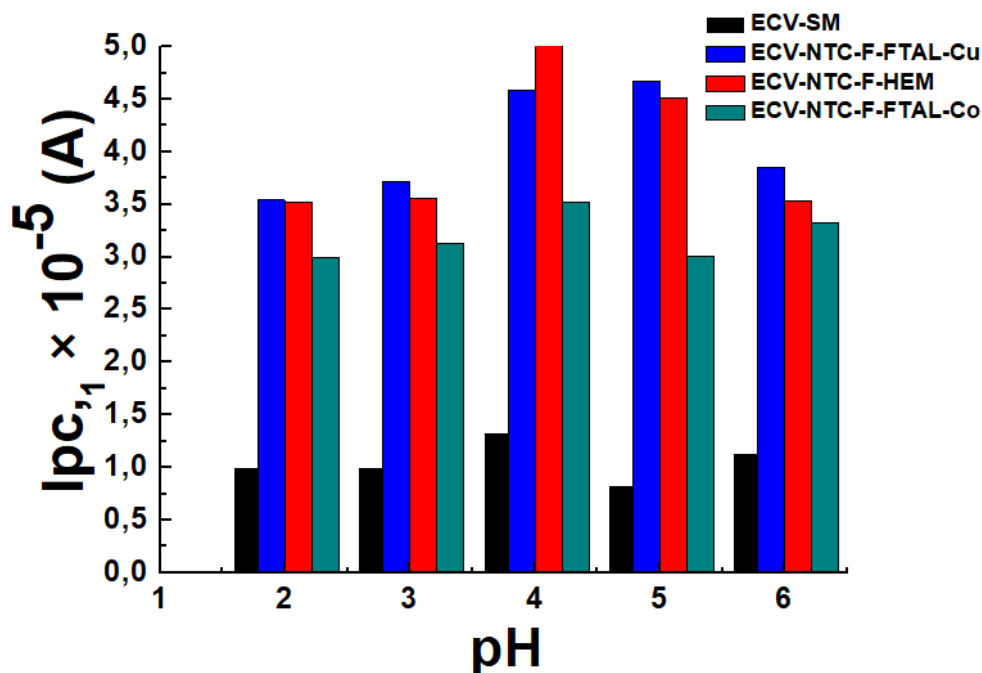


Figura 44- Gráfico de barras comparativo em $2,03 \leq \text{pH} \leq 6,06$ entre os valores das correntes de pico catódicas ($i_{pc,1}$), com NF $0,1 \text{ mmol L}^{-1}$ em $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$.

Constata-se, pela Figura 45, que, a partir de pH 9,05, pode ser observado processo distinto em todos sistemas modificados, com exceção de ECV-NTC-F-FTAL-Co, com o surgimento de um pico em potencial mais positivo ($E_{pc,2}$). O desdobramento deste pico em meio alcalino é atribuído à geração do nitro radical aniônico com o respectivo componente anódico ($E_{pa,2}$). Esse pico, refere-se ao par redox $\text{R-NO}_2/\text{R-NO}_2^{\bullet -}$ já indicado neste trabalho, quando se utilizou apenas NTC-F em ECV. Observa-se efeito eletrocatalítico para o pico $E_{pc,2}$ na redução de NF, uma vez que o potencial de redução para este pico em ECV-SM é em torno de $-0,510 \text{ V}$. Todavia, em ECV-NTC-F-HEM e ECV-NCT-F-FTAL-Cu, $E_{pc,2}$ diminuiu para $-0,261 \text{ V}$ e $-0,221 \text{ V}$, respectivamente. Isto indica uma antecipação de, aproximadamente, 290 e 250 mV, para ECV-NTC-F-FTAL-Cu e ECV-NTC-F-HEM,

respectivamente, quando comparado com o ECV-SM. Ademais, os sistemas modificados mencionados anteriormente, promoveram antecipação de 90 e 50 mV, respectivamente, quando comparados com ECV-NTC-F, pois o mesmo, antecipou o potencial de $E_{pc,2}$ em 207 mV, informação já registrada neste trabalho.

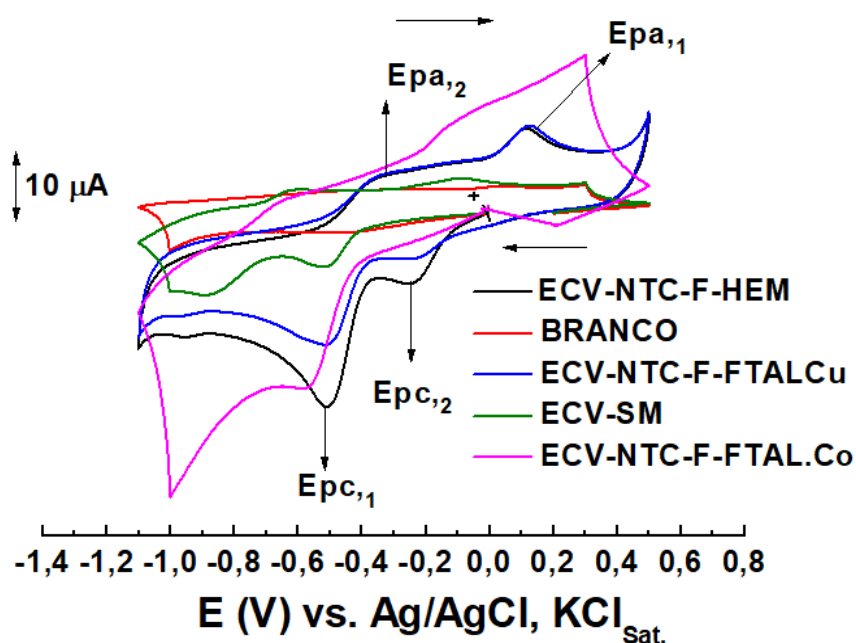


Figura 45- Voltamogramas cíclicos dos ECV modificados com NTC-F contendo HEM, FTAL-Cu, FTAL-Co (1º ciclo), em tampão fosfato pH 9,05 contendo NF 0,1 mmol L⁻¹ em $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$.

Neste sentido, os resultados confirmam a influência positiva da HEM e da FTAL-Cu na eletrocatalise do processo de redução da geração do nitro radical aniônico. De acordo com Frumkin et al. (1971) e Savéant (2008), a eletrocatalise é entendida como a aceleração de um processo eletroquímico pela natureza do eletrodo, que pode ser notada pela antecipação de potencial. É válido citar que o efeito eletrocatalítico apresenta-se com a finalidade de reduzir a energia de ativação da reação, envolvendo elétrons, (TICIANELLI, CAMARA, SANTOS, 2005). Bockris e colaboradores (2002) afirmam que basicamente todos os eletrodos que possuem sítios reacionais envolvendo reagentes e/ou intermediários poderiam ser considerados catalíticos, porém, na prática, somente os eletrodos nos quais as velocidades de reação são relativamente rápidas podem ser assim considerados, comparativamente, à mesma reação em outros eletrodos.

Cumpra mencionar que esses EQM com HEM e FTAL-Cu demonstraram as melhores respostas em relação ao sinal de corrente, frente à ECV-SM, todavia com menores valores comparativamente ao ECV modificado com NTC-F. Por outro lado, o sistema com a ftalocianina de cobalto apresentou apenas um pico de redução ($E_{pc,1}$), que se deslocou para valor de potencial próximo de -0,60 V. Como já inferido neste trabalho, pelos resultados de MEV, a transferência eletrônica para o derivado de Co é dificultada, pois se apresenta com forma oligomérica mais complexa, dificultando a transferência eletrônica e a detecção de $E_{pc,2}$. Os resultados apresentados neste trabalho, para os sistemas modificados com HEM e FTAL-Cu, mostraram-se adequados para a detecção do nitro radical aniônico em NF, pois houve aumento de corrente de pico para o referido radical. Além disso, os sistemas mencionados necessitaram de menor energia para a detecção do radical em NF, pois houve antecipação significativa de potencial frente ao ECV-SM.

Diante do exposto, direcionou-se o foco do trabalho no aprofundamento dos estudos sobre a caracterização e reversibilidade do par redox $R-NO_2/R-NO_2^{\bullet -}$, referente ao nitro radical aniônico. Para isto, empregaram-se os sistemas modificados com HEM e FTAL-Cu juntamente com NTC-F frente ECV-SM por VC, em meio alcalino-aquoso.

4.3.3.2 Estudo voltamétrico do nitro radical aniônico ($R-NO_2/R-NO_2^{\bullet -}$)

Como descrito no desenvolvimento deste trabalho, NF foi eletroquimicamente reduzido aplicando EQM através da técnica de VC, envolvendo a redução do grupo nitro dependente do pH; (a) *em meio ácido*, obteve-se um único pico de redução ($E_{pc,1}$) devido à transferência de quatro elétrons para formar o derivado hidroxilamínico (RNHOH) e (b) *em meio alcalino*, observou-se um pico catódico ($E_{pc,2}$) anterior ao pico principal, envolvendo a formação do nitro-radical aniônico com a transferência de um elétron com o seu respectivo par redox. Merece realçar que a detecção do radical foi realizada nos sistemas ECV-SM, ECV-NTC-F, ECV-NTC-F-HEM e ECV-NTC-FTAL-Cu.

Considerando que nosso principal interesse corresponde na detecção e estabilidade do nitro radical e na modificação no ECV por agentes miméticos, HEM

e FTAL, focamos nossos estudos em meio alcalino nestes sensores, em que esse radical foi cineticamente estável. Além disso, considerando estudos da literatura (LIMA et al., 2020; BRITO, FERREIRA, LA-SCALEA, 2020; BRITO et al., 2013, JULIÃO et al., 2006; ARGÜELLO et al., 2006; FOTOUHI, FARAMARZI, 2004; MANDAL et al., 2004), selecionamos a técnica de VC como ferramenta muito útil para estudar o radical nitro ânion para os sistemas modificados frente ao ECV –SM.

Por conseguinte, complementando os dados já obtidos para a caracterização do comportamento voltamétrico de NF empregando ECV-NTC-F juntamente com HEM e FTAL-Cu e com o propósito de dirimir qualquer incerteza a respeito da geração e estabilidade do nitro radical em meio aquoso, alguns parâmetros eletroquímicos foram empregados, para confirmar a formação do par $R-NO_2/R-NO_2^{\bullet-}$. Desta forma, a fim de avaliar a natureza do transporte do material eletroativo para a superfície dos eletrodos e o grau de reversibilidade realizaram-se experimentos de VC em diferentes velocidades de varredura ($200 \leq v \leq 900 \text{ mV s}^{-1}$), ajustadas em janela de potencial apropriado ($0,2 \text{ V} \leq E_{cp,2} \leq -0,8 \text{ V}$) em meio suficientemente alcalino e concentração de $0,1 \text{ mmol L}^{-1}$ para NF. Vale destacar que não houve a realização de polimento no ECV entre as medidas.

A Figura 46 exhibe os voltamogramas cíclicos registrados em pH 10,04 nas condições anteriormente mencionadas. Verifica-se, nesta figura, que os sistemas modificados se apresentam mais bem resolvidos frente ao ECV-SM. No entanto, verificam-se para todos os sistemas respostas características para processos reversíveis, pois a diferença entre os potenciais de pico catódico ($E_{pc,2}$) e anódico ($E_{pa,2}$) mantém-se constante à proporção que a velocidade de varredura do potencial é aumentada. De acordo com a literatura (BROWN, SANDIFER, 1986; BARD, FALUKANER, 2001; BRETT-BRETT, 1996), para sistemas semi-reversíveis o valor da diferença de potencial ($\Delta E_p = E_{pc,2} - E_{pa,2}$) pode variar entre $120/n$ e $60/n$ mV. Para todos os sistemas os valores de ΔE_p obtidos foram de aproximadamente 80 mV, sugerindo processo monoeletrônico para o referido par redox, Figura 47.

Observa-se, na Figura 48, que o gráfico de funções de corrente, referentes ao pico catódico do radical ($I_{pc,2}/Cv^{1/2}$) mostrou-se independente da velocidade de varredura para todos os sistemas, registrando-se valores constantes e próximos a

0,01, 0,08 e 0,20 A mol⁻¹ L V^{1/2} s^{1/2}, para os sistemas ECV-SM, ECV-NTC-F-FTAL-Cu e ECV-NTC-F-HEM. Esta diferença é um indicativo de que as modificações melhoraram a condutividade eletrônica e aumentaram as taxas de transferência eletrônica na superfície eletródica.

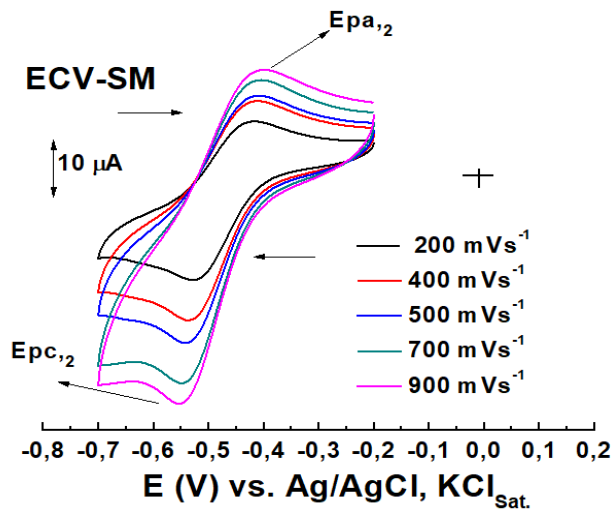
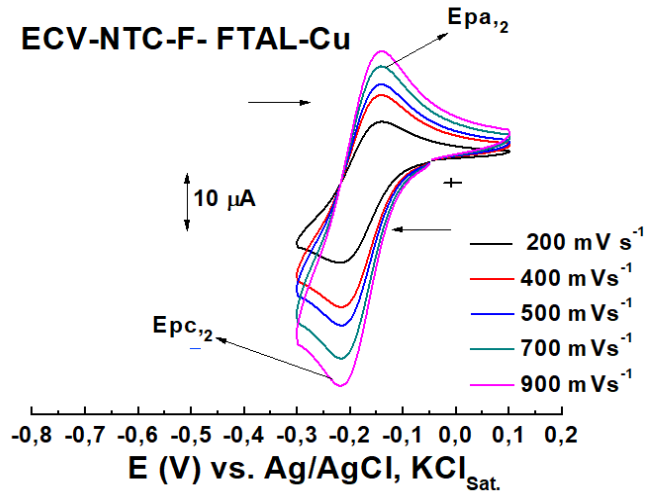
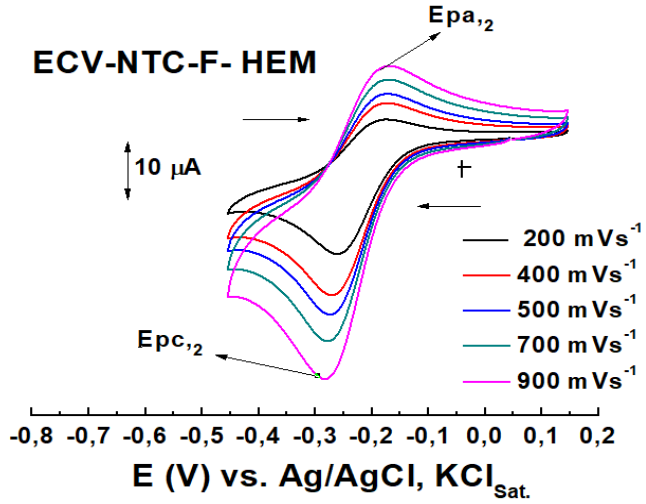
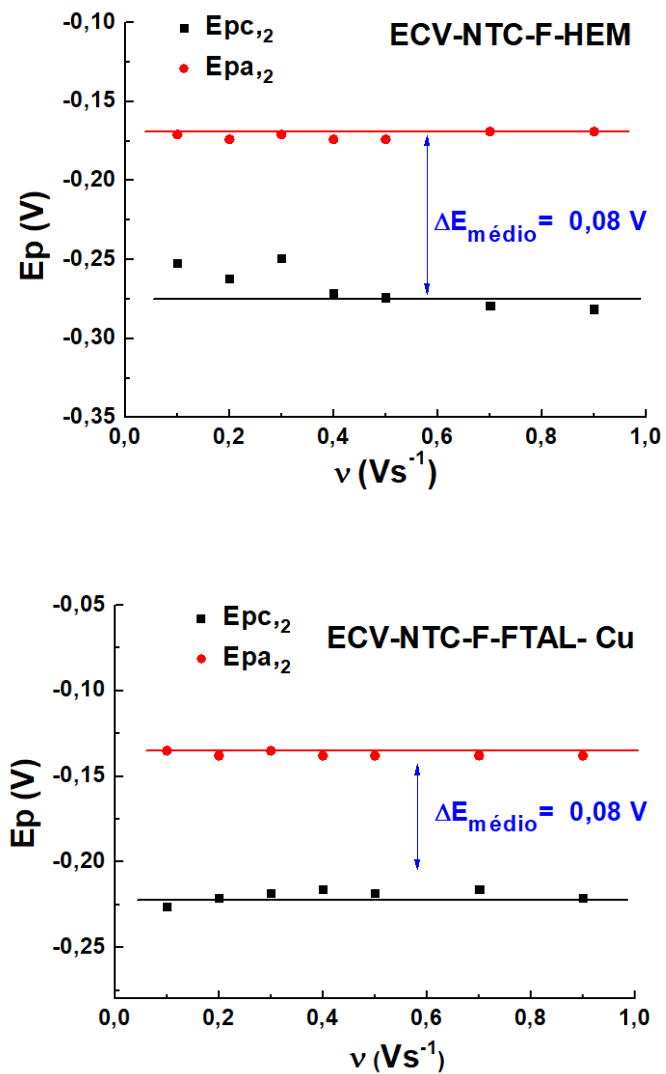


Figura 46- Voltamogramas cíclicos para os eletrodos ECV-NTC-F-HEM, ECV-NTC-F-FTAL-Cu e ECV-SM (1º ciclo) em tampão fosfato pH 10,04 contendo [NF]= 0,1 mmol L⁻¹ no intervalo de $200 \leq \nu \leq 900$ mV s⁻¹.



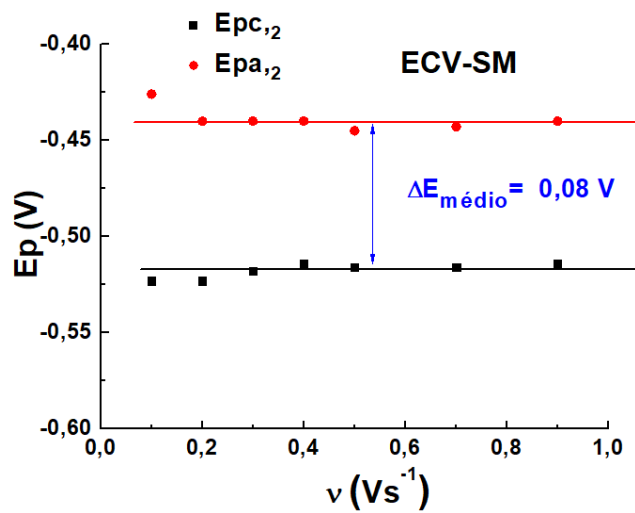


Figura 47- Variação de $E_{pc,2}$ e $E_{pa,2}$ como função de ν em pH 10,04, $[\text{NF}] = 0,1 \text{ mmol L}^{-1}$, $200 \leq \nu \leq 900 \text{ mV s}^{-1}$.

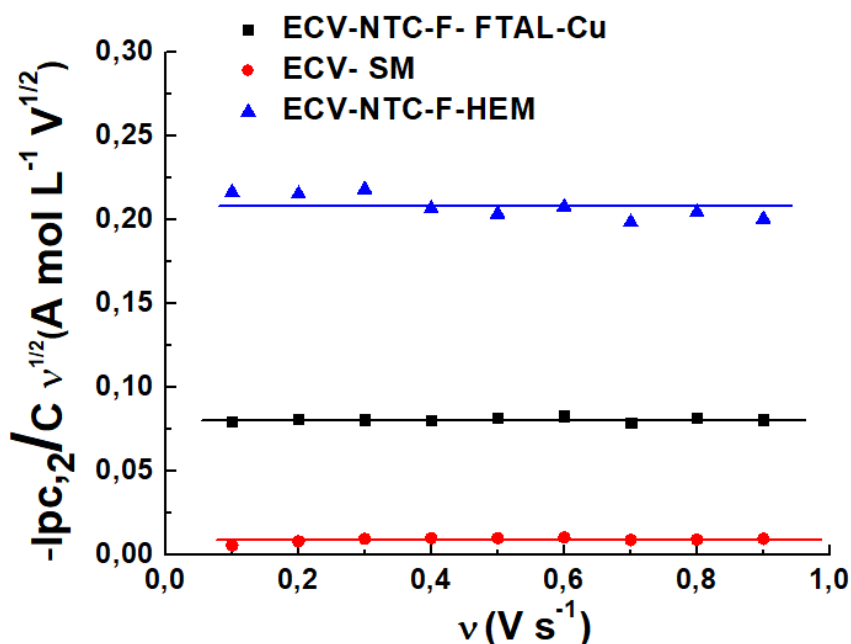


Figura 48- Relação entre $I_{pc,2}/Cv^{1/2}$ e a velocidade de varredura para NF 0,1 mmol L⁻¹ em tampão fosfato pH 10,04, $200 < v < 900$ mV s⁻¹.

Outrossim, outra informação importante deste sistema reversível é a dependência linear da corrente de pico ($I_{pc,2}$) com a variação da raiz quadrada da velocidade de varredura ($v^{1/2}$), Figura 49. Este resultado demonstra que processo é controlado tipicamente por difusão (BARD, FALUKANER, 2001; BRETT, BRETT, 1993; GOSSER Jr., 1993) e que os processos adsorptivos não influenciam na redução do par R-NO₂/R-NO₂^{•-} sobre os eletrodos. Na Tabela 11 constam os dados das equações de reta para todos os sistemas. Ao analisar a referida Tabela evidenciam-se os maiores valores de coeficientes angulares para os sistemas modificados, comparativamente a ECV-SM. Com isso, é possível identificar que os maiores valores de corrente de pico ($I_{pc,2}$) para o radical estão na seguinte ordem: HEM e FTAL-Cu. As razões destes sistemas frente a ECV-SM foram de 13 e 7 vezes maiores, respectivamente.

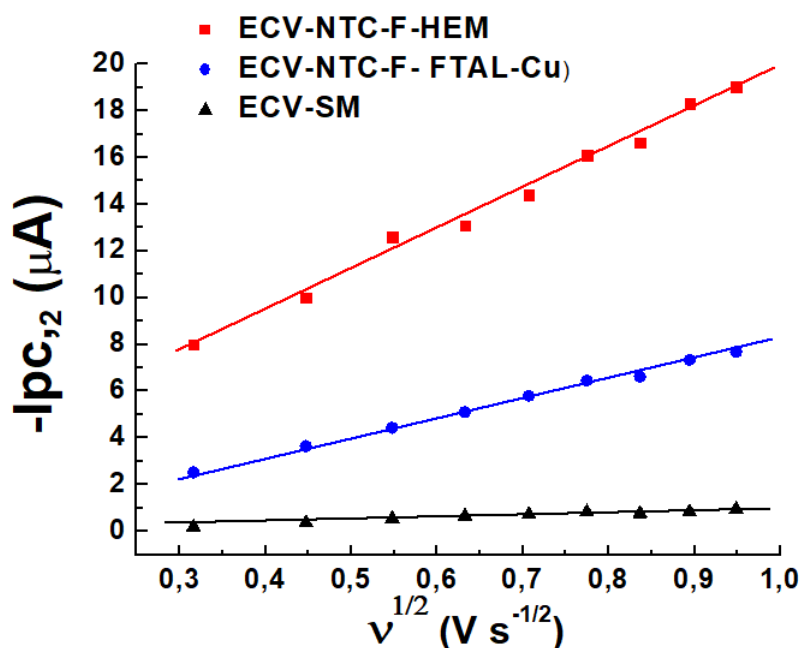


Figura 49- Relação entre a corrente de pico ($I_{pc,2}$) e a raiz quadrada da velocidade de varredura para NF $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ em tampão fosfato pH 10,04, $100 < v < 1000 \text{ mV s}^{-1}$.

Tabela 11- Valores das equações de reta referentes à Figura 49 entre os sistemas modificados e ECV-SM em pH 10,04 referentes ao pico de $E_{pc,2}$.

ELETRODO	EQUAÇÃO DE RETA	R ² (*)
ECV-SM	$-I_{pc} = 1,33 v^{1/2} (\pm 0,09) - 0,21 (\pm 0,06) \mu\text{A}$	0,997
ECV-NTC-F-HEM	$-I_{pc} = 17,40 v^{1/2} (\pm 0,62) + 2,43 (\pm 0,44) \mu\text{A}$	0,990
ECV-NTC-F-FTAL-Cu	$-I_{pc} = 9,72 v^{1/2} (\pm 0,16) - 1,81 (\pm 0,11) \mu\text{A}$	0,995

(*) R²: coeficiente de correlação.

Com a finalidade de confirmar o comportamento difusional apresentado pelo pico $I_{pc,2}$, realizou-se estudo entre o logaritmo dessa corrente pelo logaritmo da

velocidade de varredura, Figura 50. Na Tabela 12, constam os dados das equações de reta para todos os sistemas.

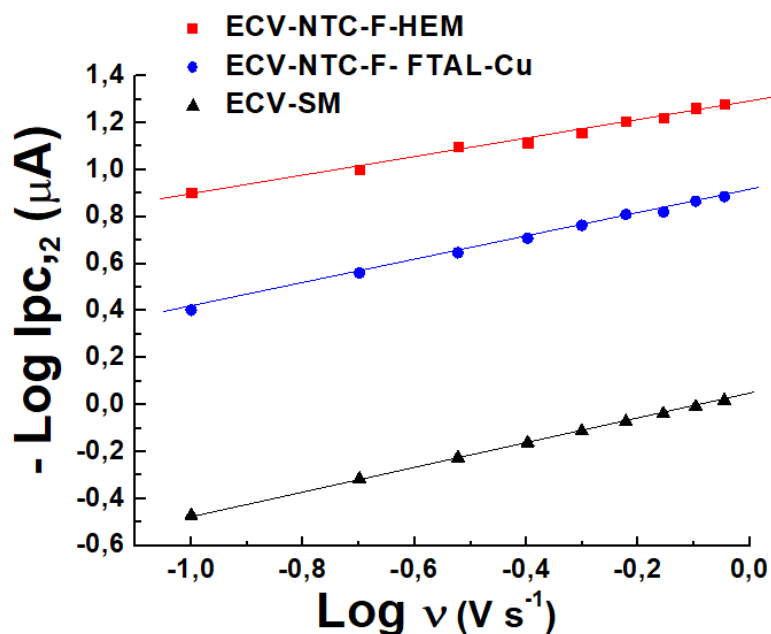


Figura 50- Relação entre log de $I_{pc,1}$ e log de v , em estudos para NF 0,1 mmol L⁻¹ em tampão fosfato pH 10,04, $200 < v < 900$ mV s⁻¹ em ECV-NTC-F-HEM, ECV-FTAL-Cu e ECV-SM, como eletrodos de trabalho.

Tabela 12- Valores das equações de reta referentes à Figura 50 entre os sistemas modificados e ECV-SM em pH 10,04 referentes ao pico de $E_{pc,2}$.

ELETRODO	EQUAÇÃO DE RETA	R ² (*)
ECV-SM	$-\text{Log } I_{pc} = 0,512 \text{ Log } v (\pm 0,001) + 0,041 (\pm 0,001) \mu\text{A}$	0,997
ECV-NTC-F-HEM	$-\text{Log } I_{pc} = 0,416 \text{ Log } v (\pm 0,005) + 1,289 (\pm 0,007) \mu\text{A}$	0,990
ECV-NTC-F-FTAL-Cu	$-\text{Log } I_{pc} = 0,501 \text{ Log } v (\pm 0,001) + 0,911 (\pm 0,004) \mu\text{A}$	0,995

(*) R²: coeficiente de correlação

Ao avaliar os dados da Tabela 12, nota-se que o valor do coeficiente angular é muito próximo de 0,5, o que empiricamente representa o processo de transferência de carga difusional (GOSSER Jr., 1993).

De acordo com os resultados apresentados, a presença de hemina e ftalocianina de cobre inserida em nanotubos funcionalizados influenciou de forma positiva na resposta eletroquímica do sinal referente ao nitro radical aniônico de NF, com respectivos aumentos de $I_{pc,2}$. Desta maneira, vê-se que os conjuntos mencionados proporcionaram aumento significativo nos sinais analíticos obtidos.

A seguir serão apresentados os estudos referentes aos aspectos cinéticos, que podem estar presentes no processo de geração e estabilização do nitro radical aniônico em meio aquoso, empregando os sistemas ECV-NTC-F-HEM e ECV-NTC-F-FTAL-Cu, comparativamente ao ECV-SM.

4.3.3.3 Avaliação de alguns parâmetros cinéticos relacionados ao nitro radical aniônico

Aplicando a metodologia de Olmstead-Nicholson (1969), determinaram-se as razões de corrente ($I_{pa,2}/I_{pc,2}$) para o par redox $R-NO_2/R-NO_2^{\bullet -}$, pois este é o principal parâmetro eletroquímico para estudos de estabilidade do radical (CHIAVASSA, CAMILO, LA-SCALEA, 2021; BRITO, FERREIRA, LA-SCALEA, 2020, BRITO, et al., 2013; LA-SCALEA et al., 2009; MANDAL et al., 2004). De acordo com registros da literatura, a razão de corrente apresenta dependência de alguns fatores, dentre eles, velocidade de varredura e concentração da espécie eletroativa (TOCHER, 1997; SYMONS et al., 1991).

Conforme registros da Figura 51, verifica-se que com o aumento da velocidade de varredura as razões de corrente variaram para valores crescentes. Segundo dados reportados por alguns autores (NICHOLSON, SHAIN, 1964; NUÑEZ-VERGARA et al., 1993, 1995), este efeito indica etapa de transferência de carga reversível, seguida de reação química irreversível de desproporcionamento, caracterizando-se como mecanismo E_rC_i representada pela reação 8 e comentada em estudos com ECV-NF.

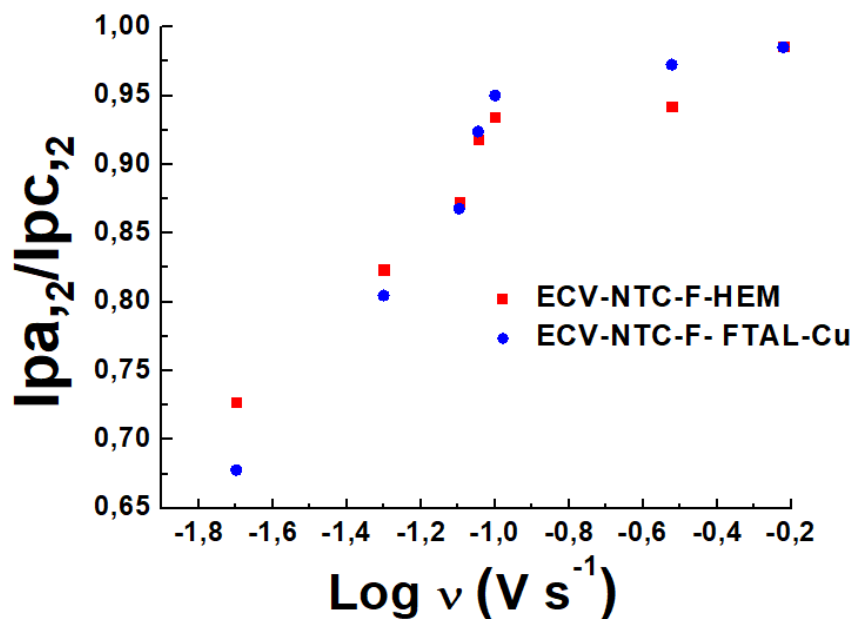


Figura 51- Relação entre as razões de $I_{pa,2}/I_{pc,2}$ e $\log v$. $[NF] = 0,1 \text{ mmol L}^{-1}$ em tampão fosfato pH 10,04, $20 < v < 600 \text{ mV s}^{-1}$ em ECV-NTC-F-HEM e, ECV-FTAL-Cu, como eletrodos de trabalho.

Pode-se verificar que esses resultados, empregando HEM e FTAL-Cu são muito semelhantes entre si, e com os resultados obtidos de ECV-NTC-F, conforme apresentado neste trabalho. É fundamental realçar que para o cálculo de $I_{pa,2}/I_{pc,2}$ tomou-se como premissa que os valores da corrente de inversão (I_λ) fossem numericamente menores que os valores da corrente catódica, com a finalidade de minimizar a influência da segunda onda catódica relacionada à hidroxilamina. Os valores das razões de corrente tendem ao valor de 1 com o aumento da velocidade de varredura.

Outrossim, de acordo a observação de que os valores de $I_{pa,2}/I_{pc,2}$ são menores que 1, sugere-se uma etapa de transferência de carga seguida de reação química irreversível, E_rC_i . A avaliação dos efeitos da concentração de NF em $I_{pa,2}/I_{pc,2}$ pode contribuir em auxiliar com a resposta cinética, pois em reações químicas que ocorrem após a transferência de carga seguindo cinética de primeira-ordem, as razões de corrente permanecem constantes com o aumento da concentração (OLMSTEAD, HAMILTON, NICHOLSON, 1969). Por outro lado, conforme é constatado na Figura 52, os valores de $I_{pa,2}/I_{pc,2}$ decrescem com o aumento das concentrações de NF, para ambos os sistemas: ECV-NTC-F e ECV-

NTC-F-FTAL-Cu. Esse resultado indica a ocorrência de reação química de segunda ordem, após a transferência de carga (SQUELLA, BOLLO, NUÑEZ-VERGARA, 2005; OLMSTEAD, HAMILTON, NICHOLSON, 1969). As constantes de velocidade (k_2) e o tempo de meia-vida do radical ($t_{1/2}$) foram determinados em seguida.

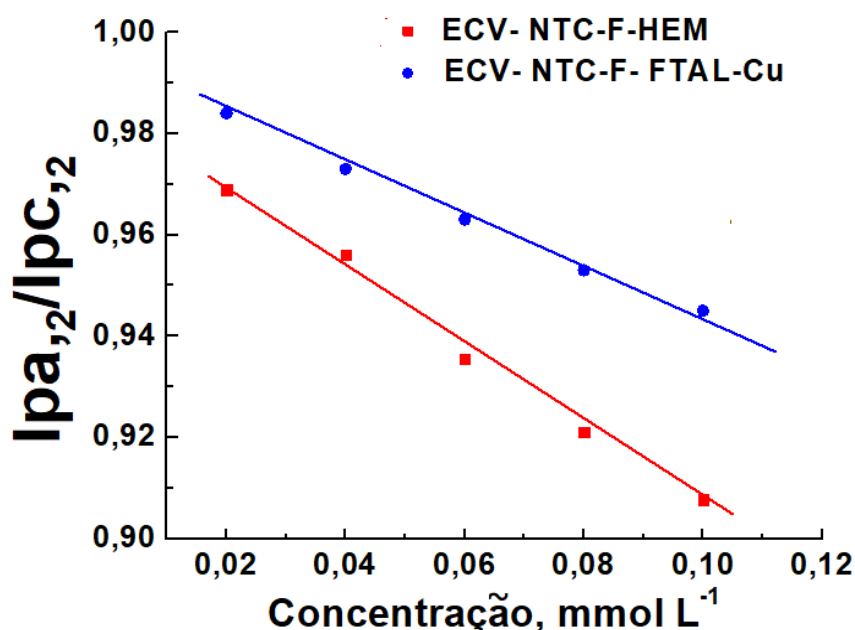


Figura 52- Relação entre as razões de $I_{pa,2}/I_{pc,2}$ em função da concentração de NF. Dados obtidos em tampão fosfato pH 10,04, com $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$ usando ECV-NTC-F-HEM e, ECV-FTAL-Cu, como eletrodos de trabalho.

4.3.3.4 Determinação das constantes de velocidade (k_2) e tempo de meia-vida ($t_{1/2}$)

Seguindo metodologia desenvolvida por Olmstead-Nicholson, determinaram-se os valores de k_2 e $t_{1/2}$ da mesma maneira que se realizou com ECV-NTC-F. Recentemente, essa ferramenta foi utilizado por Lima e co-autores (2020), para estudo da estabilidade cinética de outro composto nitroheterocíclico e em meio aquoso. A Figura 53 mostra o perfil dos gráficos, com perfil linear entre os parâmetros cinéticos, τ em função de τ , obtidos em pH 10,04 para NF, empregando ECV-NTC-F-HEM e ECV-NTC-FTAL-Cu, como eletrodos de trabalho. Observa-se que em ECV-NTC-F-HEM a inclinação da reta foi menos acentuada do que em ECV-NTC-F-FTAL-Cu, indicando os menores valores para k_2 e sugerindo maior estabilidade do nitro radical.

Na Tabela 13, referente aos valores de k_2 e $t_{1/2}$, compararam-se os resultados dos sistemas ECV-NTC-F e ECV-FTAL-Cu com os resultados já apresentados de ECV-NTC-F. Pelos dados apresentados dessa tabela referentes ao $t_{1/2}$, nota-se que a estabilidade do nitro radical é maior com o derivado de hemina, seguido dos sistemas ECV-NTC-F e ECV-NTC-F-FTAL-Cu, confirmando que o desproporcionamento do $R\text{-NO}_2^{\bullet -}$ é ligeiramente mais lento para com o emprego da hemina, com diferença de tempo de 0,15 s frente ao ECV-NTC-F. Este resultado é interessante do ponto de vista biológico, uma vez que a HEM é estruturalmente mais semelhante às enzimas redutases do complexo P450, pois apresenta o grupo prostético heme, tendo o átomo de ferro como centro metálico.

Estas observações corroboram as hipóteses preconizadas nos resultados registrados em MEV e em FTIR, em que os menores blocos e a interação adicional, por meio de ligação de hidrogênio, respectivamente, contribuem para a maior eficiência na transferência eletrônica do derivado de HEM. O anel porfirínico se liga ao NTC-F por interação eletrostática com o átomo de ferro e por duas ligações de hidrogênio, e a interação do orbital π - π do anel porfirínico e da superfície dos NTC-F possibilitam a transferência eletrônica. Essa forma de interação é sobretudo interessante, pois possibilita explorar os efeitos sinérgicos entre HEM e NTC-F. Ademais, esse sistema, ECV-NTC-F-HEM permite que a funcionalidade eletrônica da HEM seja anexada ao NTC-F, enquanto se preserva a estrutura eletrônica dos NTC-F. Por outro lado, o tempo de meia-vida do radical com o sistema modificado com HEM foi superior ao sistema com FTAL-Cu em 0,45 s.

Outra possível explicação para o sensor com a hemina apresentar maior estabilidade do radical pode ser justificada pelo fato de que fármacos que apresentam o átomo de nitrogênio, como por exemplo, o nitrofural, ligam-se preferencialmente ao ferro do grupo prostético heme, presente por exemplo, na HEM (AMENDOLA et al., 2008). Em trabalho desenvolvido por Tanaka e colaboradores (2003) observou-se que o metal de transição desempenha a função como centro ativo e que o centro metálico com a presença do átomo de ferro tem-se destacado como o mais promissor na atividade eletrocatalítica e em propriedades redox dos EQM. Para confirmar estas observações mencionadas, têm-se como perspectiva deste trabalho o uso de química computacional, para definir as possíveis interações, determinar os orbitais de fronteira, HOMO e LUMO e parâmetros termodinâmicos, destacando-se: entalpia e energia

livre. Entende-se que a definição destes parâmetros auxiliarão na melhor compreensão e nas possíveis diferenças entre cada um dos sensores. Na continuação deste trabalho, avaliou-se a interação do $\text{R-NO}_2^{\bullet-}$ com aceptores eletrônicos biológicos naturais, como grupos tiólicos e oxigênio molecular, na tentativa de compreender a ação dos o mecanismo de ação de nitro-heterocíclicos *in vivo* por meio da técnica eletroquímica VC.

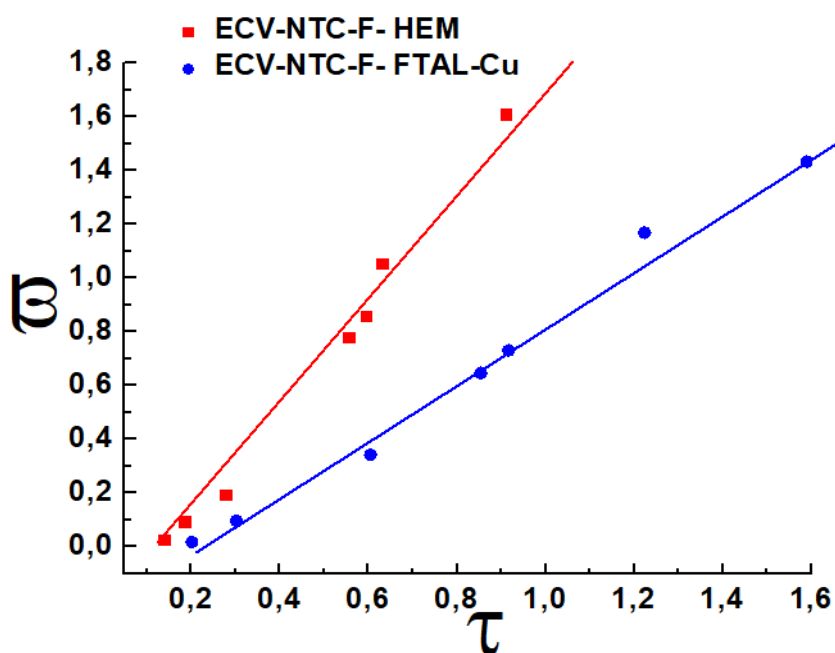


Figura 53- Relação entre ω e τ . Dados obtidos em tampão fosfato pH 10,04, $[\text{NF}] = 0,1 \text{ mmol L}^{-1}$, com velocidade de varredura de $50 \leq v \leq 400 \text{ mV s}^{-1}$ usando ECV-NTC-F-HEM e, ECV-FTAL-Cu, como eletrodos de trabalho.

Tabela 13- Determinação dos valores de k_2 e $t_{1/2}$ na reação de desproporcionamento do radical em ECV-SM e em EQM propostos deste trabalho em $[NF] = 0,1 \text{ mmol L}^{-1}$, $\text{pH} = 10,04$

ELETRODO	$k_2 \times 10^{+3} (\text{L mol}^{-1}\text{s}^{-1})$	$t_{1/2} (\text{s})$
ECV-SM (*)	7,07	0,28
ECV-NTC-F (**)	12,86	0,78
ECV-NTC-F-HEM	10,70	0,93
ECV-NTC-F-FTAL-Cu	20,77	0,48

(*) Dado obtido em trabalho desenvolvido por BRITO et al., 2013. (**) Dado registrado no item 4.1.4.4, deste trabalho.

4.3.3.5 Análise voltamétrica das interações entre o nitro radical aniônico $\text{R-NO}_2^{\bullet -}$ e os aceptores eletrônicos, como tióis e oxigênio molecular em meio aquoso

Diversos estudos usando a VC demonstraram que oxigênio molecular e os compostos tióis, tais como a glutatona e cisteína, podem atuar como agentes aceptores de radicais (JULIÃO et al., 2006; SQUELLA et al., 1993). No entanto, a interação entre as espécies de radicais com as substâncias mencionadas não tem recebido atenção adequada. O mecanismo de interação é complexo e o efeito da adição dos aceptores eletrônicos na estabilidade do $\text{R-NO}_2^{\bullet -}$ depende da identidade doceptor, do fármaco, da superfície do eletrodo (SYMONS et al., 1991) e da concentração do eletrólito de suporte (TOCHER, EDWARDS, 1994). Os aceptores eletrônicos podem atuar como agentes oxidantes, regenerando o nitro-heterocíclico original, ou como agente redutor, diminuindo ou consumindo por completo a formação do derivado de hidroxilamina (TOCHER, EDWARDS, 1994). A atividade biológica dos

nitro-heterocíclicos depende da redução *in vivo* de $R\text{-NO}_2^{\bullet -}$ por nitrorredutases, o que é eliminado pelo *Trypanosoma cruzi* por ação da tripanotona na forma reduzida, biologicamente semelhante à glutathiona também na forma reduzida. Assim, o radical pode ser eliminado via reação com oxigênio molecular, O_2 , produzindo o radical $O_2^{\bullet -}$ por meio da superóxido dismutase (SOD) (VIODÉ et al., 1999).

O processo biológico descrito ocorre em meio aquoso avaliou-se a interação entre $R\text{-NO}_2^{\bullet -}$ com glutathiona, cisteína e oxigênio molecular, empregando ECV-NTC-F-HEM e ECV-NTC-F-FTAL-Cu.

4.3.3.5.1 Comportamento voltamétrico de NF em presença de glutathiona (GSH) e cisteína (Cis)

A Figura 54 exhibe os VC registrados em solução tampão fosfato pH 10,04 em NF $0,1 \text{ mmol L}^{-1}$ na ausência e presença de GSH, para ECV-NTC-F-HEM e ECV-NTC-F-FTAL-Cu, respectivamente.

Os resultados com a adição de GSH em ambos os sistemas modificados apresentaram pequenas diferenças entre si. Em ECV-NTC-F-HEM, o pico catódico referente ao radical, $E_{pc,2}$, praticamente não sofreu grandes variações independentemente das concentrações. Por outro lado, quando se empregou o sistema com a ftalocianina de cobre, houve decréscimo de 23% e 18%, para as concentrações de $3,5$ e $10,5 \text{ mmol L}^{-1}$, respectivamente. Os maiores decréscimos foram observados para o pico catódico relacionado à hidroxilamina, $E_{pc,1}$, sendo próximos de 15% e 40%, para ambos os sistemas analisando da menor para a maior concentração de GSH. Para o pico anódico, $E_{pa,2}$, referente à oxidação do radical, notou-se uma diminuição com o aumento da concentração de GSH, para os dois sistemas.

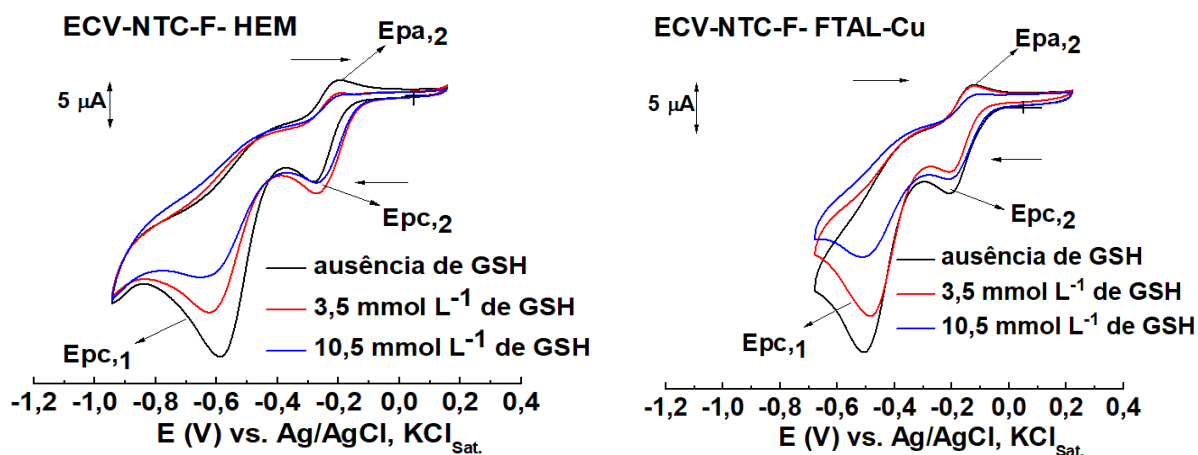


Figura 54- Voltamogramas cíclicos registrados em ECV-NTC-F-HEM e ECV-NTC-F-FTAL-Cu (1º ciclo) em tampão fosfato pH 10,04, [NF] = 0,1 mmol L⁻¹ v = 100 mV s⁻¹ empregando GSH como acceptor eletrônico.

A Figura 55 mostra os VC registrados em solução tampão fosfato pH 10,04 em NF 0,1 mmol L⁻¹ na ausência e presença de Cis, para ECV-NTC-F-HEM e ECV-NTC-F-FTAL-Cu, respectivamente.

Os resultados para ambos os sistemas indicam que a Cis não proporcionou alterações significativas no pico Epc,2. Por outro lado, promoveu decréscimo significativo referente ao pico de Epc,1, sendo de 18% e 26% para os sistemas com hemina e ftalocianina de cobre, respectivamente, quando se empregou a adição de 3,5 mmol L⁻¹ de Cis. Com o aumento da concentração de Cis houve uma queda brusca deste para 34% e 30% referente ao pico na ausência do acceptor eletrônico, para ECV-NTC-F-HEM e ECV-NTC-F-FTAL-Cu, respectivamente. Por conseguinte, os picos anódicos para ambos os sistemas apresentaram queda nos respectivos valores.

Pode-se afirmar, que para ambos os sistemas modificados, GSH e Cis, tióis biológicos empregados neste trabalho, houve consumo parcial do radical disponível para a formação de hidroxilamina e oxidação da corrente anódica. Estes resultados diferem dos resultados obtidos por Julião e co-autores (JULIÃO et al., 2006), que empregaram NF em eletrodo de diamante dopado com boro. Todavia, se assemelham ao trabalho desenvolvido por Squella e colaboradores (1994) quando se estudou a interação entre GSH com nicardipino em eletrodo gotejante de mercúrio. Desta forma,

pode-se compreender que estes resultados são dependentes da natureza da superfície do eletrodo de trabalho.

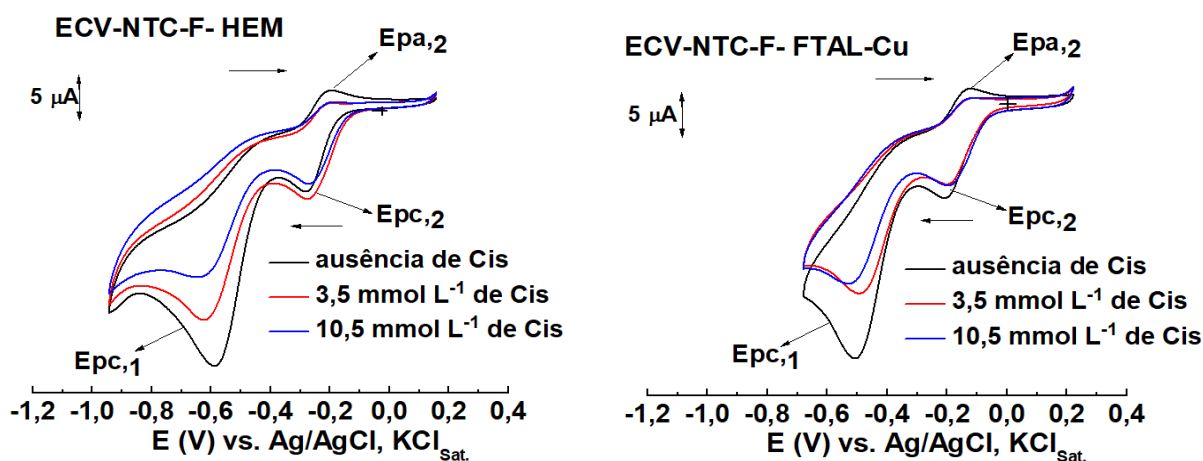


Figura 55- Voltamogramas cíclicos registrados em ECV-NTC-F-HEM e ECV-NTC-F-FTAL-Cu (1º ciclo) em tampão fosfato pH 10,04, [NF] = 0,1 mmol L⁻¹ com velocidade de varredura de 100 mV s⁻¹ empregando Cis como acceptor eletrônico.

4.3.3.5.2 Comportamento voltamétrico de NF em presença de oxigênio molecular (O₂)

A Figura 56 mostra os VC registrados em solução tampão fosfato pH 10,04 em NF 0,1 mmol L⁻¹ na ausência e presença de oxigênio molecular para ECV-NTC-F-HEM e ECV-NTC-F-FTAL-Cu.

O comportamento do radical na presença de oxigênio molecular é bem distinto do observado com os aceptores tióis, pois os picos catódico e anódico, Epc,1 e Epa,2, foram completamente consumidos. Pode-se observar, que após a formação do pico Epc,2 tem-se uma queda brusca na corrente de fundo, o que pode estar associado ao processo de redução do próprio oxigênio. Em meio alcalino e em regiões negativas de potencial, o oxigênio é reduzido em duas etapas com envolvimento de 4 elétrons e formação do radical peróxido de hidrogênio (H₂O₂) e íons hidroxila (OH⁻). Por conseguinte, para dirimir qualquer dúvida sobre os resultados obtidos, empregou-se menor janela de potencial, correspondente apenas ao par redox R-NO₂-R-NO₂^{•-}, Figura 57. Com estes resultados, fica evidente que com a utilização

do oxigênio molecular houve consumo total do radical disponível, dificultando a formação de hidroxilamina e da componente anódica relacionada com o par redox.

Com a finalidade de estabelecer a eficiência de cada acceptor eletrônico determinaram-se os parâmetros cinéticos k_2 e $t_{1/2}$.

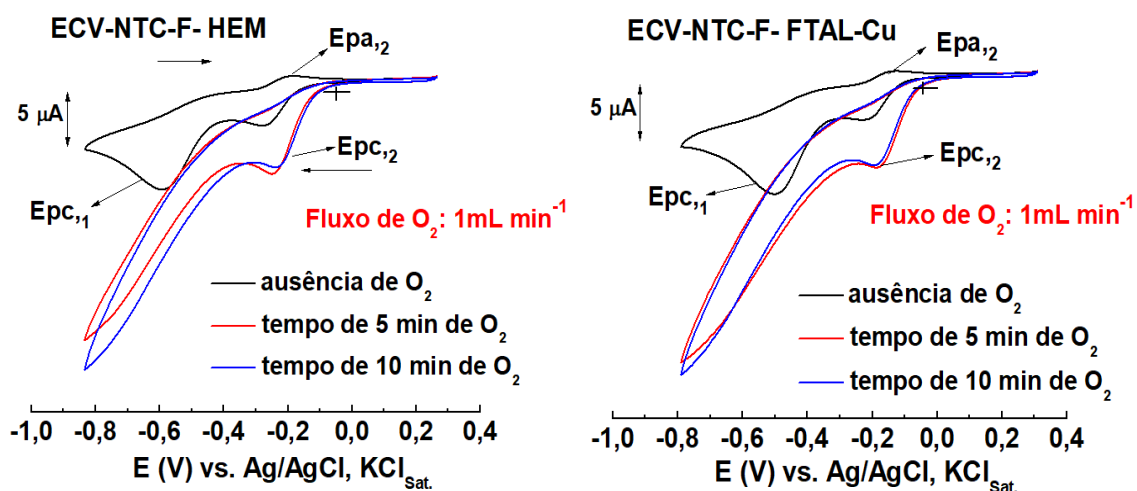


Figura 56- Voltamogramas cíclicos registrados em ECV-NTC-F-HEM e ECV-NTC-F-FTAL-Cu (1º ciclo) em tampão fosfato pH 10,04, $[NF] = 0,1 \text{ mmol L}^{-1}$, $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$ empregando O_2 molecular como acceptor eletrônico.

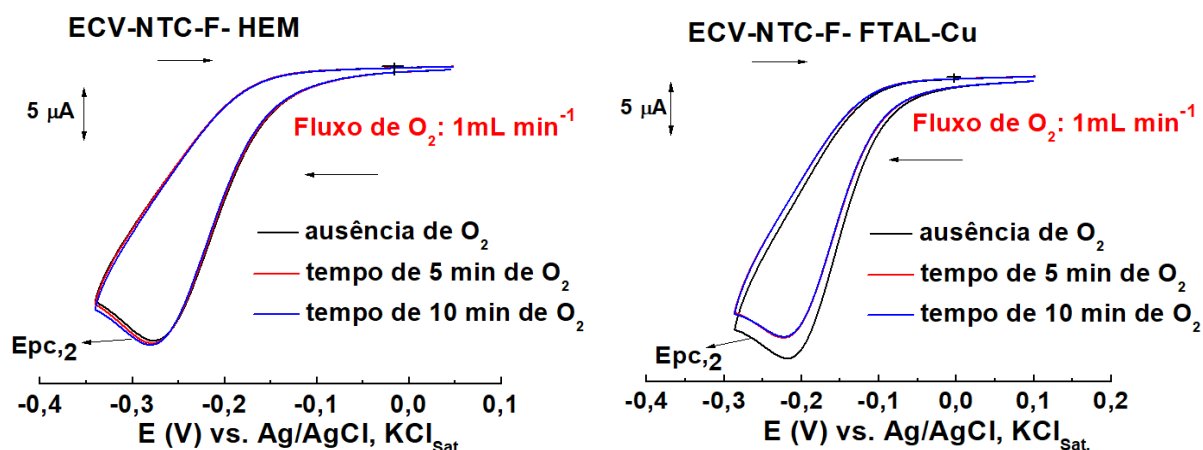


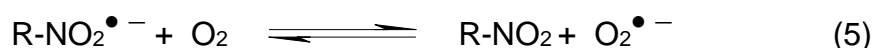
Figura 57- Voltamogramas cíclicos registrados em ECV-NTC-F-HEM e ECV-NTC-F-FTAL-Cu (1º ciclo) em tampão fosfato pH 10,04, $[NF] = 0,1 \text{ mmol L}^{-1}$, $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$ empregando O_2 molecular como acceptor eletrônico em faixa restrita de potencial ($0,0 \text{ V} \leq E \leq -0,35 \text{ V}$).

4.3.3.5.3 *Determinação das constantes de velocidade (k_2) e tempo de meia-vida ($t_{1/2}$) do nitro radical $R\text{-NO}_2^{\bullet -}$ com os aceptores eletrônicos*

A Figura 58 apresenta os gráficos entre os parâmetros cinéticos, τ em função de τ , registrados em solução tampão fosfato pH 10,04 em NF 0,1 mmol L⁻¹ empregando os sistemas modificados na presença dos aceptores eletrônicos mencionados anteriormente. Verificaram-se as inclinações mais acentuadas para ambos os sistemas modificados mediante aplicação do oxigênio molecular, indicando os maiores valores para k_2 propondo menor estabilidade do radical. Isto é um indicador que o oxigênio apresentou-se com o melhor desempenho como acceptor do radical frente aos derivados tiólicos.

A Tabela 14 reporta os valores de k_2 e $t_{1/2}$, destacando o menor $t_{1/2}$, quando se empregou o oxigênio para ambos os sensores modificados. Para ambos os sistemas, HEM e FTAL-Cu, o radical apresentou a menor estabilidade, em razão dos menores valores de $t_{1/2}$. Para os sistemas com HEM e FTAL-Cu o valores de $t_{1/2}$ foram aproximadamente de 2,6 e 1,5 vezes menores frente aos mesmos sistemas na ausência de oxigênio. Isto confirma quantitativamente a maior eficiência deste acceptor eletrônico frente a GSH e Cis. No entanto, a GSH mostrou-se com melhor desempenho frente a Cis como acceptor de radical em ambos os eletrodos modificados. Ademais, o ECV-NTC-F-FTAL-Cu na presença de Cis praticamente não houve alteração significativa em $t_{1/2}$ quando comparado aos resultados na ausência deste acceptor.

Desta forma, estes resultados sugerem que em condições aeróbicas o radical é transferido para o oxigênio molecular e produz o superóxido $\text{O}_2^{\bullet -}$ que é biologicamente ativo, como já indicado na reação 5, no transcorrer deste trabalho:



Estes resultados são interessantes do ponto de vista biológico no tratamento de DC, pois o protozoário apresenta apenas com único sistema de defesa ao combate ao superóxido formado, que é por meio da enzima TR; diferentemente com o que ocorre no organismo humano, pois este se apresenta com um inúmeros mecanismos no combate aos provenientes de radicais livres.

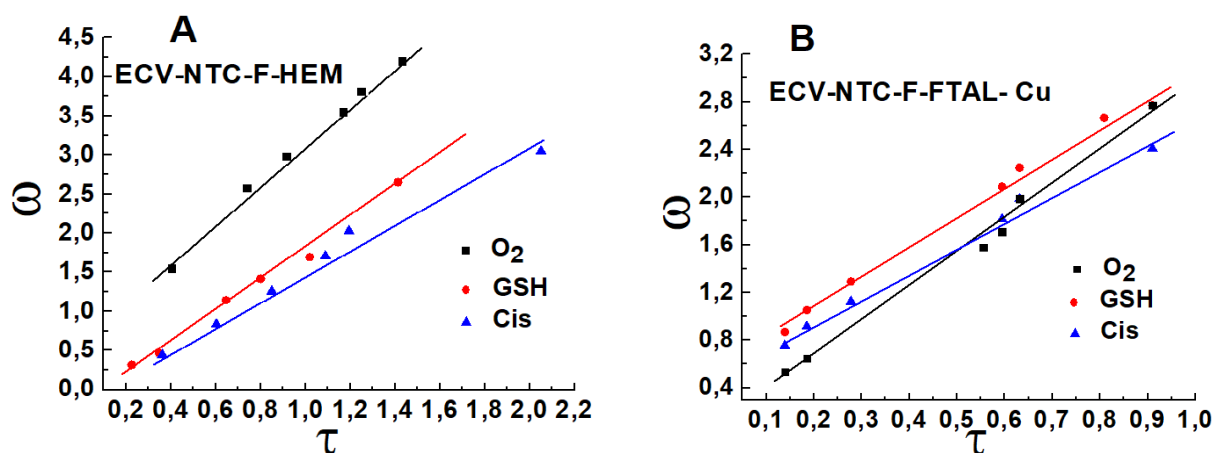


Figura 58- Relação entre ω e τ . Dados obtidos em tampão fosfato pH 10,04, $[NF] = 0,1 \text{ mmol L}^{-1}$ com velocidade de varredura de $50 \leq v \leq 400 \text{ mV s}^{-1}$ usando ECV-NTC-F-HEM e, ECV-FTAL-Cu, como eletrodos de trabalho.

Tabela 14- Determinação dos valores de k_2 e $t_{1/2}$ na reação de desproporcionamento do radical em ECV-SM e em EQM propostos neste trabalho, em $[NF] = 0,1 \text{ mmol L}^{-1}$, pH= 10,04, empregando os sequestrantes de radicais

ELETRODO	SEQUESTRANTES	$k_2 \times 10^3 \text{ (L mol}^{-1}\text{s}^{-1}\text{)}$	$t_{1/2} \text{ (s)}$
ECV-NTC-F-HEM	- (*)	10,70	0,93
	O ₂	26,52	0,38
	GSH	19,48	0,51
	Cis	15,68	0,63
ECV-NTC-F-FTAL-Cu	- (*)	20,77	0,48
	O ₂	29,0	0,34
	GSH	24,96	0,40
	Cis	21,72	0,46

(*) Dado registrado na Tabela 13, deste trabalho.

4.3.3.6 Tempo de vida útil dos sensores ECV-NTC-F-HEM e ECV-NTC-F-FTAL-Cu na redução eletroquímica de NF

Avaliou-se o tempo de vida útil dos sensores biomiméticos através de VC obtidos do processo de redução de NF em meio ácido, tampão fosfato, pH 4,02, ao longo de diferentes dias, sendo realizadas 5 leituras em cada dia. Ambos os sensores foram armazenados de acordo com item 3.8.

Durante o desenvolvimento do presente trabalho, manteve-se a modificação em todo o experimento, com apenas lavagem com água desionizada na superfície dos sensores. Desta forma, iniciaram-se ensaios para avaliar o tempo de vida dos sensores, ECV-NTC-F-HEM e ECV-NTC-F-FTAL-Cu. Para esta finalidade, as respostas dos sensores foram monitoradas por 11 dias e os gráficos das Figuras 59 e 60 exibem o perfil de resposta do tempo de vida dos sensores. Vale ressaltar que se dividiu cada resultado dos gráficos mencionados de cada sensor em 4 grupos com quedas de corrente, baseando-se nos valores dos desvios padrão de cada grupo. Os valores de cada grupo relacionado com os seus respectivos sensores são próximos entre si.

No entanto, cumpre mencionar, que o sensor com a hemina apresentou maior estabilidade, com decréscimo da corrente de pico, $I_{pc,1}$, queda de 13,01% a partir da 29ª leitura, frente ao sensor com o derivado de cobre, que apresentou valor próximo de queda, mas a partir da 21ª leitura. O sensor com o grupo HEM demonstrou queda de 50% de sua leitura inicial, a partir de 54ª leitura ≤ 56ª leitura e o sensor com FTAL-Cu em 50ª leitura ≤ 56ª leitura.

Uma vantagem metodológica efetiva com os sensores modificados foi a eliminação do processo de polimento, que é indispensável quando se manuseiam eletrodos sólidos, como é o caso do ECV. O polimento remove grupos químicos que se adsorvem na superfície do ECV, entre cada leitura, e, também, altera a atividade de grupos químicos do próprio ECV, constituindo grande problema na reprodutibilidade dos dados. Em trabalho desenvolvido pelo nosso grupo, com NF e análogos, identificaram-se resultados distintos quando se empregaram suspensões de alumina e diamante como agentes no polimento em ECV (BRITO et al., 2013). O

polimento com o diamante colaborou para a detecção do nitro radical, pois produziu na superfície do ECV um meio mais hidrofóbico (BRITO et al., 2013).

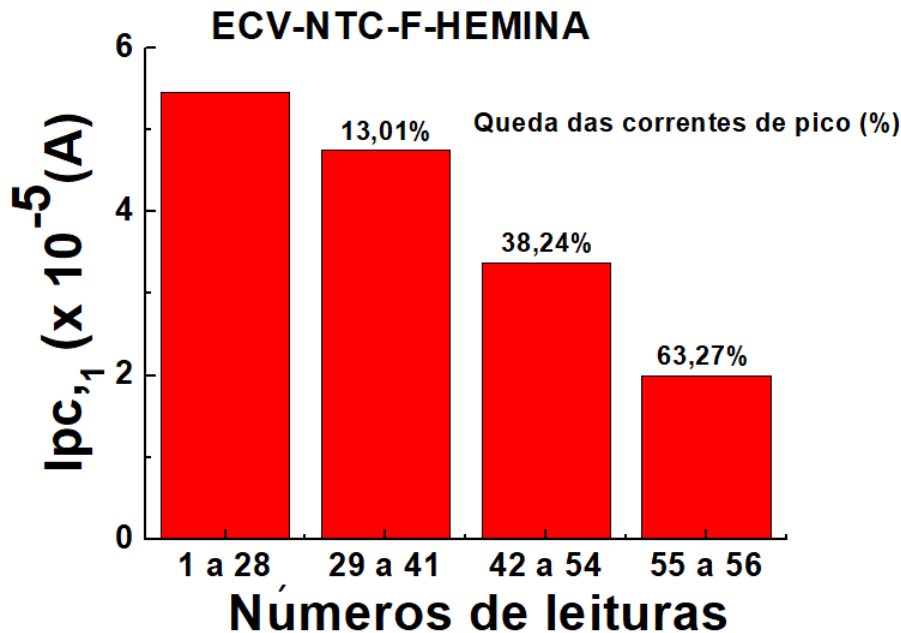


Figura 59- Perfil da variação da resposta do sensor ECV-NTC-F-HEM em período de 11 dias, com 56 leituras obtidas. Dados obtidos em tampão fosfato pH 4,02, [NF] = 0,1 mmol L⁻¹ empregando VC e em $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$.

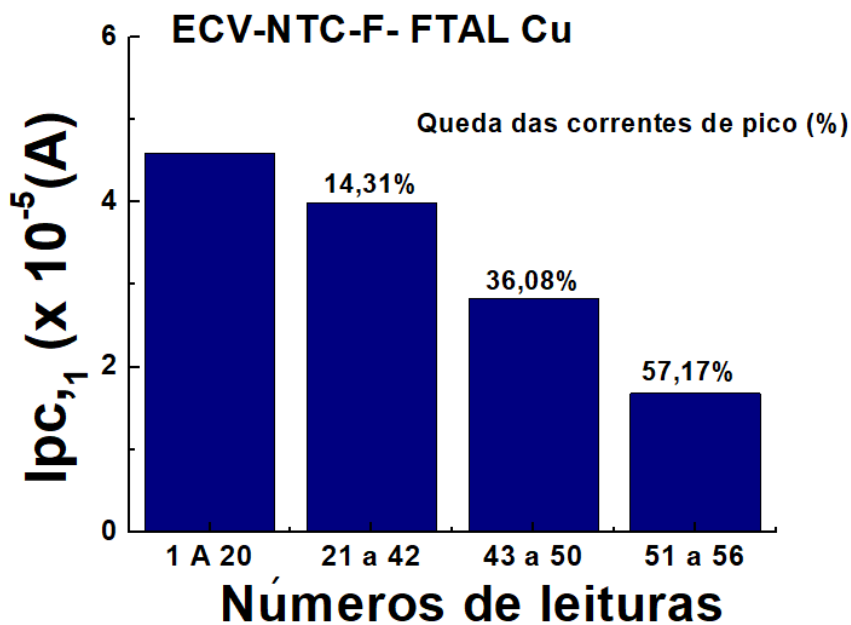


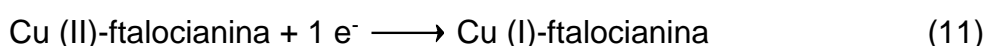
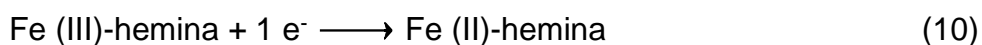
Figura 60- Perfil da variação da resposta do sensor ECV-NTC-F-HEM em período de 11 dias, com 56 leituras obtidas. Dados obtidos em tampão fosfato pH 4,02, [NF] = 0,1 mmol L⁻¹ empregando VC e em $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$.

Como consequência dos resultados registrados neste trabalho pode-se compreender que os sensores desenvolvidos são bastante promissores para estudos de mecanismos de reação de fármacos nitro-heterocíclicos. Vale realçar, que ambos dispositivos propiciam ensaios contínuos e confiáveis por longo número de análises sem a necessidade de polimento. Por meio das determinações obtidas, ficou claro que esses dispositivos podem ser empregados de forma eficiente em outros nitro-heterocíclicos, de importância farmacêutica e/ou ambiental e que apresenta tempo útil. Outrossim, a preparação de ambos os dispositivos é relativamente simples, com boa sensibilidade e os reagentes usados nas construções dos sensores são disponíveis comercialmente e de relativamente de baixo custo.

4.3.3.7 Proposta do mecanismo de resposta dos sensores ECV-NTC-F-HEM e ECV-NTC-F-FTAL-Cu na redução eletroquímica de NF

Com a finalidade de indicar um mecanismo de resposta para os sensores ECV-NTC-F-HEM e ECV-NTC-F-FTAL-Cu com base nas evidências experimentais obtidas, a Figura 61 mostra um esquema para a resposta dos sensores na redução de NF.

No mecanismo proposto da Figura 61, pode-se inferir que a redução de NF, em meio ácido ou alcalino, nos sensores ECV-NTC-F-HEM e ECV-NTC-F-FTAL-Cu inclui duas etapas, Na *primeira etapa* há o processo de redução do centro metálico de HEM (Fe III para Fe II) e de FTAL-Cu (Cu II para Cu I) e na *segunda etapa*, oxidação do centro metálico e redução de NF. As reações 10 e 11 indicam o processo relacionado à etapa 1, para HEM e FTAL-Cu, respectivamente, e estão de acordo com registros da literatura para a hemina (LA-SCALEA, SILVA, FERREIRA, 2007; BISTOLAS et al., 2005; FREIRE et al., 2003) e para a ftalocianina de cobre (GU et al., 2016):



Subsequentemente, na etapa 2, a forma reduzida de cada um dos centros metálicos promove a redução de NF, para ambos os meios ácido e alcalino, e em seguida sofre processo de oxidação, retornando ao seu estado de oxidação original. As reações 12 e 13 mostram as reações envolvendo a formação do nitro radical com os respectivos sensores, em meio alcalino:

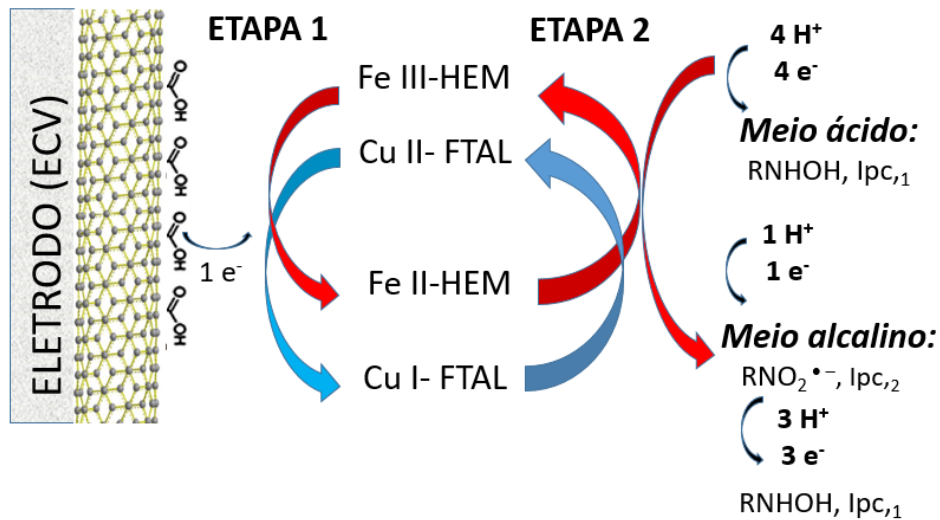
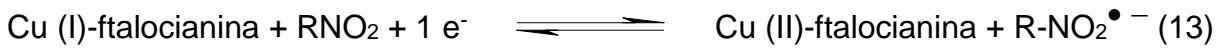


Figura 61- Proposta do mecanismo para a resposta dos sensores, ECV-NTC-F-HEM e ECV-NTC-F-F TAL-Cu para a redução eletroquímica de NF.

CAPÍTULO 5

CONCLUSÕES

5.1. CONCLUSÕES

- Neste trabalho, a funcionalização do NTC ocorreu por uso de mistura de ácidos sulfúrico e nítrico (3: 1) e constituiu etapa fundamental, pois melhorou o desempenho eletroquímico dos sensores deste trabalho.
- A modificação no ECV pela inserção de NTC, *funcionalizados ou não*, isolados ou combinados com complexos organometálicos empregados neste trabalho, não alterou o mecanismo de redução de nitrofural (NF).
- Em contrapartida, o emprego isolado dos modificadores organometálicos (HEM, FTAL-Cu ou FTAL-Co) mostraram-se inapropriados, pois houve o aparecimento de vários picos, na mesma faixa de potencial aos estudos voltamétricos de NF.
- Em meio ácido, o perfil voltamétrico de NF foi semelhante para todos os sistemas modificados, ECV-NTC-F, ECV-NTC-N e ECV-NTC-F combinados com HEM, FTAL-Co ou FTAL-Cu. Apresentaram-se com única onda de redução ($E_{pc,1}$) irreversível e, registraram-se, também, na região positiva de potencial um pico de oxidação ($E_{pa,1}$) sem o respectivo componente catódico. O pico $E_{pc,1}$ refere-se ao derivado da hidroxilamina e o $E_{pa,1}$ ao derivado nitroso.
- Em meio ácido, observou-se, para $E_{pc,1}$, processo eletrocatalítico em todos os sistemas modificados, sendo que no ECV-NTC-F observou-se a maior antecipação de potencial. O NTC-F foi o principal responsável pela antecipação de potencial para $E_{pc,1}$, pois individualmente antecipou o potencial em 102 mV em comparação ao ECV-SM. As inclusões dos grupos organometálicos HEM e FTAL-Cu, juntamente com os NTC-F, não alteraram essa antecipação de potencial, sendo valores próximos do ECV-NTC-F, com antecipação de 100 e 91 mV, respectivamente. Ademais, o derivado com cobalto promoveu

antecipação de 65 mV em relação ao ECV-SM.

- Também, em meio ácido, a corrente de pico relacionada a hidroxilamina, $I_{pc,1}$, ECV-NTC-F apresentou-se com o maior valor, sendo 32 vezes maior, frente ao ECV-SM. Quando se realizou a introdução dos complexos organometálicos, o valor diminuiu em 12 vezes comparativamente ao ECV-NTC-F. Assim, mostrou-se que o NTC-F foi o principal agente responsável tanto na antecipação quanto na obtenção do maior sinal de corrente.
- Em meio alcalino, a partir de pH 9,05, em todos os sistemas modificados, com exceção de ECV-NTC-F-FTAL-Co constatou-se o aparecimento de um pico de redução, $E_{pc,2}$, com respectivo componente anódico, $E_{pa,2}$. Esse sinal refere-se a presença do nitro radical aniônico.
- O sinal $E_{pc,2}$ indicou-se com efeito eletrocatalítico, sendo que em ECV-NTC-F houve antecipação de 200 mV frente ao sistema ECV-SM. Ambos os sistemas, com FTAL-Cu ou HEM, quando combinados com ECV-NTC-F promoveram a antecipação de 290 e 250 mV, respectivamente, frente ao ECV-SM. Por conseguinte, os complexos contribuíram para um melhor efeito eletrocatalítico.
- O sinal de corrente para o radical mencionado acima, $I_{pc,2}$, para os sistemas ECV-NTC-F-HEM e ECV-NTC-F-FTAL-Cu foram 13 e 7 vezes maiores frente ao ECV-SM. Contudo, esses sistemas apresentaram-se menores em 12 e 15 vezes, respectivamente, quando comparados ao ECV-NTC-F. Isso indica que o aumento de corrente nos sistemas modificados foi proveniente do NTC-F.
- Com os resultados obtidos confirmou-se a existência de uma reação química de desproporcionamento irreversível de segunda-ordem, seguindo mecanismo E_rC_i . Obteve-se o maior tempo de vida do radical, para o sistema com HEM, 0,93 s, seguido de NTC-F, 0,78 s e FTAL-Cu, 0,48 s.
- Todos os sequestrantes de radicais empregados, GSH, Cis e O_2 mostraram efetivos em capturar o radical, proveniente da redução eletroquímica de NF. O O_2 revelou-se o mais eficiente, pois diminuiu o tempo de meia-vida do radical em 2,6 e 1,5 vezes para HEM e FTAL-Cu, respectivamente, quando da ausência do próprio O_2 .
- Pode-se inferir que em condições aeróbicas o radical é transferido para o oxigênio molecular e produz o superóxido $O_2^{\bullet -}$ que é biologicamente ativo.

- Estes resultados são interessantes do ponto de vista biológico, uma vez que a HEM é estruturalmente é mais semelhante as enzimas do complexo P450, redutase, pois apresenta o grupo prostético heme, átomo de ferro como centro metálico.
- Com base nos resultados obtidos, é possível confirmar que os sistemas ECV-NTC-F-HEM e ECV-NTC-F-FTAL-Cu apresentaram-se robustos, de fácil preparação e altamente sensível para avaliação do radical aniônico. Desta forma, esses dispositivos tornar-se-ão ferramenta real para análise de estudos de estabilidade de radicais para análise provenientes de quaisquer nitro-heterocíclicos.

CAPÍTULO 6

PERSPECTIVAS

6. 1. PERSPECTIVAS

- Empregar técnicas de química computacional, para confirmar as interações entre NTC-F com os organometálicos e compreender os principais fatores associados à maior estabilidade do radical frente aos modificadores.
- Realizar experimentos com o derivado de NFOH e outros nitro-heterocíclicos, para compreender a aplicabilidade dos sensores desenvolvidos no estudo cinético da estabilidade do nitro radical aniônico.
- Correlacionar os parâmetros obtidos por VC sobre o nitro radical, tais como k_2 e $t_{1/2}$, com a atividade antichagásica.
- Avaliar interação do nitro radical com a tripanotiona redutase, que é um sequestrante de radical do próprio *T. cruzi*.
- Realizar estudos de EQM com a própria nitrorredutase (CCR) e correlacionar com os eletrodos biomiméticos.
- Investigar a melhor estratégia para se obter os sensores empregando EPC, e assim, construir os sistemas com NTC e FTAL, de forma isolada e associada para NF, NFOH e outros nitro-heterocíclicos.

CAPÍTULO 7

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7.1. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBAR, J.C.; METI, M.D.; NADIBEWOR, S.T. Sensitive and selective voltammetric oxidation and determination of an antiemetic drug using gold electrode and its biomedical applications. **Surface and Interfaces**, v. 19, 100484, 2020.
- ADEGOKE, O.; ZOLOTOVSKAYA, S.; ABDOLVAND, A.; DAEDID, N.N. Biomimetic graphene oxide-cationic multi-shaped gold nanoparticle-hemin hybrid nanozyme: Tuning enhance catalytic activity for the rapid colorimetric apta-biosensing of amphetamine-type stimulants. **Talanta**, v. 216, 120990, 2020.
- AERTS, C.; SUNYOTO, T.; TEDIOSI, F.; SICRUI, E. Are public-private partnerships the solution to tackle neglected tropical diseases? A systematic review of the literature. **Health Policy**, v. 121, p. 745-754, 2017.
- AGUIRRE, G., BOIANI, M., CERECETTO, H., DI MAIO, R., GONZÁLEZ, M., PORCAL, W., DENICOLA, A., PIRO, O. E., CASTELLANO, E. E., SANT'ANNA, C. M. R., BARREIRO, E. J., New potent 5-substitute benzofuroxans as inhibitors of *Trypanosoma cruzi* growth: Quantitative structure-activity relationship studies. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 13, p. 6336-6346, 2005.
- ALHANS, R.; SINGH, A.; SINGHAI, C.; NARAG, J.; WADHWA, S.; MATHUR, A. Comparative analysis of single-walled and multi-walled carbon nanotubes for electrochemical sensing of glucose on gold printed circuit boards. **Materials Science and Engineering: C**, v. 90, p. 273-279, 2018.
- ALI, S. M. M.; SAJAD, P. Simultaneous determination of dopamine and acetaminophen by a carbon paste electrode doubly modified with poly (Pyrrole) and CuO nanoparticles. **Analytical and Bioanalytical Electrochemistry**, v. 8, p. 777-789, 2016.
- ALI, H.; VAN LIER, J. Synthesis of phthalocyanine dimers, trimers, and oligomers bridged via phenyl groups. **Tetrahedron Letters**, v. 55, p. 4163-4167, 2014.
- ALIM, S.; VEJAYAN, J.; YUSSOF, M.M.; KAFI, A.K.M. Recent uses of carbon nanotubes & gold nanoparticles in electrochemistry with application in biosensing. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 121, p. 125-136, 2018.

- ALMEIDA, L.C.; CORREIA, R.D.; SQUILACCI, G.; MORANA, A.; LA CARA, F.; CORREIA, J.C.; VIANA, A.S. Electrochemical deposition of bio-inspired laccase-polydopamine films for phenolic sensors. **Electrochimica Acta**, v. 319, p. 462-471, 2019.
- ALMEIDA, L.C.P. **Filmes finos multicamadas de polímeros condutores, nanotubos de carbono e fulerenos modificados para aplicação na conversão de energia solar**. Tese de doutorado- Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, p. 1-154, 2012.
- ALREKABI, S.; CUNDY, A.; LAMPROPOULOS, A.; SAVINA, I. Experimental investigation on the effect of ultrasonication on dispersion and mechanical performance of multi-wall carbon nanotube-cement mortar composites. **International Journal of Civil, Environmental, Structural, Construction and Architectural Engineering**, v. 10, p. 306-312, 2016.
- ALVAREZ, V.E.; IRBARREN, P.A.; NIEMIROWICZ, G.T.; CAZZULO, J.J. Update on relevant trypanosome peptidases: Validated targets and future challenges. **Biochimica et Biophysica Acta Proteins and Proteomics**, v. 1869, 140577, 2021.
- ALVES, L.A.; CASTRO, A.H.; MENDONÇA, F.G.; MESQUITA, J. Characterization of acid functional groups of carbon dots by nonlinear regression data fitting of potentiometric titration curves. **Applied Surface Science**, v. 370, p. 486-495, 2016.
- AMENDOLA, V.; DALLACOSTA, C.; FABBRIZZI, L.; MONZANI, E. A hybrid molecular machine. **Tetrahedron**, v. 64, p. 8318-8323, 2008.
- ANDRADE, N.F.; VASCONCELOS, T.L.; GOUVEA, C.P.; ARCHANJO, B.S.; ANCHETE, C.A.; KIM, Y.A.; ENDO, M.; FANTINI, C.; DRESSELHAUS, M.S.; FILHO, A.G.SOUZA. Linear carbon chains encapsulated in multiwall carbon nanotubes: Resonance Raman spectroscopy and transmission electron microscopy studies. **Carbon**, v. 90, p. 172-180, 2015.
- ANDRADE, D.V.; GOLLOB, K.J.; DUTRA, W.O. Acute Chagas disease: new global challenges for an old neglected disease. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 8, p. 1-10, 2014.
- ANDRADE, Z., A. Patologia da Doença de Chagas. In: BRENER, Z.; ANDRADE; Z.A.; BARRAL, M. N. **Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 201-230, 2000.
- ANDRES, T.; ECKMANN, L.; SMITH, D.; Voltammetry of nitrobenzene with cysteine and others acids in DMSO. Implications for the biology In reactivity of reduced nitroaromatics with thiols. **Electrochimica Acta**, v. 92, p. 257-268, 2013.

- ANUAR, N.S.; BASIRUN, W.J.; LADAN, M.; SHALAUDDIN, M.D.; MEHMOOD, M.S. Fabrication of platinum nitrogenoped graphene nanocomposite modified electrode for the electrochemical detection of acetaminophen. **Sensors and Actuators B Chemical**, v. 266, p. 375-383, 2018.
- ARAÚJO, A.J.G.; SABROZA, P.J.; SILVA, L.F.R.F. *Epidemiologia: situação atual*. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/chagas/cgi/cgilua.exe/start.htm>, Acesso em 26 de outubro de 2020.
- ARGÜELLO, J.; NUÑEZ-VERGARA, L.J.; BOLLO, S.; SQUELLA, J.A. Nitro radical anion formation from nitrofuryl substituted 1,4- dihydropyridine derivatives in mixed and non-aqueous media. **Bioelectrochemistry**, v. 69, p. 104-112, 2006.
- APETREI, I. M.; RODRIGUES-MENDEZ, M.L.; APETREI, C.; SAJA, J.A. Enzyme sensor based on carbon nanotubes/cobalt(II) phthalocyanine and tyrosinase used in pharmaceutical analysis. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 177, p. 138–144, 2013.
- AZAB, S.M. A comprehensive structural comparison between cellulose and starch polymers functionalized cobalt nanoparticles sensors for the nanomolar detection of paracetamol. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 840, p. 319-327, 2019.
- BABAEI, A. GARRET, D.J.; DOWNARD, A.J. Selective simultaneous determination of paracetamol and uric acid using a glassy carbon electrode modified with multiwalled carbon nanotube/chitosan composite. **Electroanalysis**, v. 23, p. 417-425, 2011.
- BAHIA, M.T.; ANDRADE, I.M.; MARTINS, T.A.; NASCIMENTO, Á.F.; DINIZA, L.F.; CALDAS, I.S.; TAVANI, A.; TRUNZ, B.B.; TOREELE, E.; RIBEIRO, I. Fexinidazole: a potential new drug candidate for Chagas disease. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 6, p. 1870-1879, 2012.
- BAILEY, S.; SMITH, K., FAIRLAMB, A.H., HUNTER, W.N. Substrate interactions between trypanothione reductase and N1-glutathionylspermidine disulphide at 0.28 nm resolution. **European Journal of Biochemistry**, v. 213, p. 67-75, 1993.
- BAKER, R.; WILKINSON, D.P.; ZHANG, J. Electrocatalytic activity and stability of substituted iron phthalocyanines towards oxygen reduction evaluated at different temperatures. **Electrochimica Acta**, v. 53, p. 6906-69019, 2008.
- BALDRIANOVA, L.; SVANCARA, I.; SOTIROPOULOS, S. Anodic stripping voltammetry at a new type of disposable bismuth-plated carbon paste minielectrodes. **Analytica Chimica Acta**, v. 599, p. 249–255, 2007.
- BARD A.J., FAULKNER L.F. **Electrochemical Methods, Fundamentals and Applications**, 2nd ed, Wiley, New Work, 2001, 102p.

- BAUR, J.E. Diffusion coefficients. In: ZOSKI, C.G. (Ed.) **Handbook of electrochemistry**. Amsterdam: Elsevier, p. 829-848, 2007.
- BEIG, M.; OELLIEN, F.; GAROFF, L.; NOACK, S.; KRAUTH-SIEGEL, R.; SELZER, P.M. Trypanothione reductase: A target protein for a combined *in vitro* and *in silico* screening approach. **Plos Neglected Tropical Diseases**, p. 1-19, 2015.
- BELIN, T.; EPRON, F. Characterization methods of carbon nanotubes: a review. **Materials Science and Engineering: B**, v. 119, p. 105-118, 2005.
- BERN C.; VERASTEGUI M.; GILMAN, R.H.; LAFUENTE, C.; GALDOS-CARDENAS, G.; CALDERON M.; PACORI, J.; DEL CARMEN ABASTOFLOR, M; APARICIO, H.; BRADY, M.F.; FERRUFINO, L.; ÂNGULO, N.; MARCUS, S.; STERLING, C.; MAGUIRE, J.H. Congenital *Trypanosoma cruzi* transmission in Santa Cruz Bolivia. **Clinical Infectious Diseases**, v. 49, p. 1167-1174, 2009.
- BISTOLAS, K.; WOLLENBERGER, U.; JUNG, C.; SCHELLER, F.W. Cytochrome P450 biosensors- a review. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 20, p. 2408-2423, 2005.
- BOBZIN, K.; WIETHEGER, W.; KNOCH, M.A.; HEINEMANN, H.; SCHACHET, A.; GILLNER, A.; HUMMEL, M. Thermally sprayed sensor coatings for spatially resolved temperature detection. **Journal of Material Processing Technology**, v. 291, 117043, 2021.
- BOCKRIS, J.O.M.; REDDY, A.K.N. GAMOA-ALDECO, M. **Electrochemistry Fundamentals of Electrodes**, 2nd ed., Modern, New York, 2002, 817p.
- BOLLO, S.; JARA-ULLOA, P.; ZAPATA-TORRES, G.; CUTIÑO, E.; STURM, J.C.; NUÑES-VERGARA, L.J.; SQUELLA, J.A. Voltammetric reduction of 4-nitroimidazole derivatives: Influence of the N-1 substitution in protic and aprotic media. **Electrochimica Acta**, v. 55, p. 4558-4566, 2010.
- BOLLO, S., NUNES-VERGARA, L.J., MARTINEZ, C., CHAUVIERE, G., PÉRIÉ, J., SQUELLA, J.A. Voltammetric Study of Nitro-radical anion generated from some nitrofurans compounds of pharmacological significance. **Electroanalysis**, v. 15, p. 9-25, 2003.
- BONI, A.C.; WONG, A.; DUTRA, R.A.F.; SOTOMAYOR, M.D.P.T. Cobalt phthalocyanine as a biomimetic catalyst in the amperometric quantification of dipyrone using FIA. **Talanta**, v. 85, p. 2067-2073, 2011.
- BONI, A. C.; SOTOMAYOR, M. D. P. T.; LANZA, M. R. V.; TANAKA, S. M. C. N.; TANAKA, A. A. Application of a biomimetic sensor based on iron phthalocyanine chloride: 4-methylbenzylidene-camphor detection. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 21, p. 1377-1383, 2010.
- BONNEY, K.M. Chagas disease in the 21 st century: a public health success or an emerging threat? **Parasite**, v. 21, p. 11-21, 2014.

- BOSQUESI, P.L. **Avaliação da presença do grupo nitro na atividade antichagásica e mutagênica do candidato a fármaco hidroximetilnitrofurais (NFOH)**. Dissertação de mestrado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, p. 1- 125, 2009.
- BOT, C.; HALL, B.S.; ÁLVAREZ, G.; DI MAIO, R.; GONZÁLEZ, M.; CERECETTO, H.; WILKINSON, S.R. Evaluating 5-nitrofurans as trypanocidal agents. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**, v. 57, p. 1638–1647, 2013.
- BOUMYA, W.; TAOUIK, N.; ACHAK, M.; BARKA, N. Chemically modified carbon-based electrodes for the determination of paracetamol in drugs and biological samples. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, v. 11, p. 138-154, 2021.
- BRAHMA, B.; SEN, S.; SARKAR, P.; SARKAR, U. Interference-free electrocatalysis of p-chloro metal xylenol (PCMX) on uniquely designed optimized polymeric nanohybrid of P(EDOT-coOPD) and MWCNT modified glassy carbon electrode. **Analytica Chimica Acta**, v. 1168, 338595, 2021.
- BRAHMAN, P.K.; SURESH, L.; LOKESH, V.; NIZAMUDDUN, S.; Fabrication of highly sensitive and selective nanocomposite film based on CuNPs/Fullerene-C60/MWCNTs: An electrochemical nanosensor for trace recognition of paracetamol. **Analytica Chimica Acta**, v. 917, p. 107-116, 2016.
- BRETT, A.M.O.; BRETT, A.M.O., **Electrochemistry. Principles, Methods and Applications**, Oxford University Press, New York, 1996, 464p.
- BRITO, C.L.; FERREIRA, E.I.; LA-SCALEA, M. Multi-walled carbon nanotube functionalization and the dispersing agents study applied for the glassy carbon electrode modification and voltammetric reduction of nitrofurazone. **Journal of Solid State Electrochemistry**, v. 24, p. 1969-1980, 2020.
- BRITO, A.R.; TAVARES, I.M.C.; CARVALHO, M.S.; OLIVEIRA, A.J.; SALAY, L.C.; SANTOS, A.S.; DOS ANJOS, P.N.M.; OLIVEIRA, J. R.; FRANCO, M. Study of the interaction of the lactase enzyme immobilized in a carbon nanotube matrix for the development of the chemically modified carbon paste electrode. **Surfaces and Interfaces**, v. 20, 100592, 2020.
- BRITO, C.L.; TROSSINI, G.H.G.; FERREIRA, E.I.; LA-SCALEA, M.A. Nitrofurazone and its nitroheterocyclic analogues: a study of the electrochemical behavior in aqueous medium. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 24, p. 1964-1973, 2013.
- BROWN, E.R., SANDIFER, J.R.; Cyclic voltammetry, AC polarography and related techniques, In: ROSSITER, B.W., HAMILTON, J.F., eds. **Physical methods of chemistry: electrochemical methods**. 2nd ed, New York: John Wiley, v. II, p. 273-432, 1986.

- BRYANT, C.; DELUCA, M. Nitrorredutases. In MULLER, F.(Ed.) **Chemistry and biochemistry of flavoenzymes**, v. II. Boca Raton: CRC Press, p. 291-304, 1991.
- BUANG, N.A.; FADIL, F.; FADIL, F.; MAJID, Z.A.; SHAIR, S. Characteristic of mild acid functionalized multiwalled carbon nanotubes towards high dispersion with low structural defects. **Digest Journal Nanomaterials Biostructures**, v. 7, p. 33-39, 2012.
- BUORO, R.M.; BACIL, R.P.; SANZ, C.G.; CAMPOS, O.S.; SERRANO, S.H.P. Biomimetic behavior and nanolar detection of hydrogen peroxide on an electrochemically pre-treated hematin modified glassy carbon electrode. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 250, p. 169-178, 2017.
- CAI, Z.; LIU, B.; ZOU, X.; CHENG, H-M. Chemical Vapor Deposition growth and applications of two-dimensional materials and their heterostructures. **Chemical Reviews**, v. 118, p. 6091–6133, 2018.
- CARDENAS, A.; FRONTANA, C. Evaluation of a carbon ink chemically modified electrode incorporating a copper-neocuproine complex for the quantification of antioxidants. **Sensor and Actuators B: Chemical**, v. 313, 128070, 2020.
- CARL ROTH, <http://carloth.com/fispqs-reagentes.php>. Acessado em 16 de Julho de 2021.
- CARVALHO, L.M.; CARVALHO, T.V.; FERRAZ, A.T.; MARQUES, F.S.; ROATT, B.M.; FONSECA, K.S.; REIS, L.E.S.; CAARNEIRO, C.M.; VIEIRA, P.M.A. Histopathological changes in the gastrointestinal tract and systemic alterations triggered by experimental oral infection with *Trypanosoma cruzi*. **Experimental Parasitology**, v. 2018, 108012, 2020.
- CARVALHO, L. A. DE; ANDRADE, A. R. DE; BUENO, P. R. Espectroscopia de impedância eletroquímica aplicada ao estudo das reações heterogêneas em ânodos dimensionalmente estáveis. **Química Nova**, v. 29, p. 796–804, 2006.
- CASTRO, A.S.; DE MENEZES, M.M.T.; ALVES, G.M.; DE OLIVEIRA, M.F. Voltammetric analysis of cocaine hydrochloride at carbon paste electrode chemically modified with *N,N*-ethylene-*bis*-(salicylideneimonato) manganese (II) Schiff base complex. **Microchemical Journal**, v. 153, 104399, 2020.
- CASTRO, V.G.; COSTA, I.B.; LOPES, M.C.; LAVALL, R.L.; FIGUEIREDO, K.C.S.; SILVA, G.G. Tailored degree of functionalization and length preservation of multiwalled carbon nanotubes by an optimized acid treatment process. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 28, p. 1158-1166, 2017.
- CERECETTO, H.; GONZÁLEZ, M. Anti-*T. cruzi* agents: our experience in the evaluation of more than five hundred compounds. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 8, p.1355-1383, 2008.

- CERNAT, A.; TERTIS, M.; SANDULESCU, R. BEDIQUI, F.; CRISTEA, A.; CRISTEA, C. Electrochemical sensors based on carbon nanomaterials for acetaminophen detection: a review. **Analytica Chimica Acta**, v. 886, p. 16-28, 2015.
- CHAMI, G. G.; BUNDY, D. A. P. More medicines alone cannot ensure the treatment of neglected tropical diseases. **Lancet Infectious Diseases**, v. S1473-3099, p. 30160-30164, 2019.
- CHAUAN, S. M. S.; KUMARI, P. Biomimetic oxidation of metribuzin with hydrogen peroxide catalyzed by 5,10,15,20-tetraarylporphyrinatoiron(III) chlorides. **Tetrahedron Letters**, v. 48, p. 5035-5038, 2007.
- CHANG, B.-Y.; PARK, S.-M. Electrochemical Impedance Spectroscopy. **Annual Review of Analytical Chemistry**, v. 3, p. 207–229, 2010.
- CHAVES, J.A.P.; ARAÚJO, M.F.A.; VARELA, J.G.J.; TANAKA, A.A. Eletrocatalise da reação de redução de oxigênio sobre eletrodos de grafite modificados com ftalocianina tetracarboxilada de ferro. **Eclética Química**, v. 28, p. 9-20, 2003.
- CHIANG, Y.-C.; HIAN, W.H.; CHANG, Y.-C. The influence of treatment duration on multi-walled carbon nanotubes functionalized by H₂SO₄/HNO₃ oxidation. **Applied Surface Science**, v. 257, p. 2401–2410, 2011.
- CHIAVASSA, L.D.; CAMILO, F.F.; LA-SCALEA, M.A. Voltammetric generation and kinetic stability of nitro anion radical from nitrofurazone in ionic liquids. **Journal Brazilian Chemical Society**, v. 32, p. 889-899, 2021.
- CHIAVASSA, L.D.; LA-SCALEA, M.A. Square wave voltammetry of nitrofurans in aqueous media using a carbon fiber microelectrode. **Journal of Solid State Electrochemistry**, v. 22, p. 1395-1402, 2018.
- CHIBALE, K.; MUSONDA, C.C. The synthesis of parasitic cysteine protease and trypanothione reductase inhibitors. **Current Medicinal Chemistry**, v. 10, 1863-1869, 2003.
- CHOU, A.; BOCKING, T.; SINGH, N. K.; GOODING, J.J. Demonstration of the importance of oxygenated species at the ends of carbon nanotubes for their favourable electrochemical properties. **Chemical Communications**, v. 7, p. 842–844, 2005.
- CHONG, W.S.; GAN, S.X.; AL-TUWIRIT, H.M.; CHONG, W.Y.; LIM, C.S.; AHMAD, H. Nanolitre solution drop-casting for selective area grapheme oxide coating on planar surfaces. **Materials Chemistry and Physics**, v. 249, 122970, 2020.
- CHOWDHRY, A.; KAUR, J.; KHATRI, M.; PURI, V.; TULI, R.; PURI, S. Characterization of functionalized multiwalled carbon nanotubes and comparison of their cellular toxicity between HEK 293 cells and zebra fish *in vivo*. **Heliyon**, v. 5, p. 1-11, 2019.

- CHUNG, M.C.; MARTINELLI, T.F.; GONÇALVES, M.T.; GÜIDO, R.V.C.; VARANDA, E.A.; POLLI, M.C.; BOTELHO, K.C.; COLLI, W.; MIRANDA, M.T.M.; FERREIRA, E.I. Synthesis and *in vitro* evaluation of potential antichagasic hydroxymethylnitrofurazone (NFOH-121): A new nitrofurazone prodrug. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v.11, p. 4779-4783, 2003.
- CONTEH, L., ENGELS, T., MOLYNEUX, D. H. Socioeconomic aspects of neglected tropical diseases. **Lancet**, v. 375, p. 239-247, 2010.
- CORDEIRO, T.A.R.; GONÇALVES, M.V.C.; FRANCO, D.L.; REIS, A.B.; MARTINS, H.; FERREIRA, L.F. Label-free electrochemical impedance immunosensor based on modified screen-printed gold electrodes for the diagnosis of canine visceral leishmaniasis. **Talanta**, v. 195, p. 327-332, 2019.
- CORTES-SERRA, N.; LOSADA-GALVA, I.; PINZAO, M.-J.; FERNANDEZ-BECERA, C.; GASCON, J.; ALONSO-PADILHA, J. State-of-the-art in host-derived biomarkers of Chagas disease prognosis and early evaluation of anti-*Trypanosoma cruzi* treatment response. **Biochimica et Biophysica Acta Molecular Basis of Disease**, v. 1866, 165758, 2020.
- COURA, J.R.; VIÑAS, P.A. Chagas disease: a new worldwide challenge. **Nature**, v. 465, p. S6-S7, 2010.
- COURA, J. R.; DE CASTRO, S. L. A critical review on Chagas disease chemotherapy. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, p. 3-24, 2002.
- CURTIPOT, <http://www.iq.usp.br/gutz>. Acesso em 20 de Agosto de 2019.
- DAI, W.; WANG, J.; GAN, X.; WANG, H.; SU, X.; CHEN, X. A systematic investigation of dispersion concentration and particle size distribution of multi-wall carbon nanotubes in aqueous solutions of various dispersants. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 589, 124369, 2020.
- DALCANALE, F.; GROSSENBACHER, J.; BLUGANN G.; GULLO, M.R.; BRUGGER, J.; TEVAEARAI, H.; GRAULE, T.; KUEBLER, J. Rapid carbon nanotubes suspension in organic solvents using organosilicon polymers. **Journal of Colloid Interface Science**, v. 470, p. 123-131, 2016.
- DAMASCENO, J.P.V.; ZARBIN, A.J.G. Electrostatic stabilization of multi-walled carbon nanotubes dispersed in nonaqueous media. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 529, p. 187-196, 2018.
- DA SILVA, W.M.; RIBEIRO, H.; NEVES, J.C.; CALADO, H.D.R. SILVA, G.G. Multi-walled carbon nanotubes functionalized with triethylenetetramine as fillers to enhance epoxy dimensional thermal stability. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 115, p. 1021-1027, 2014.

- DE GROOT, M.T.; MERKX, M.; WONDER, A.H.; KOPER, M.T.M. Electrochemical reduction of NO by hemin adsorbed at pyrolytic graphite. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, p. 7579-7586, 2005.
- DEKANSKI, A.; STEVANOVIC, J.; STEVANOVIC, R.; NIKOLIC, B.; JOVANOVIĆ, V.M. Glassy carbon electrodes: I. Characterization and electrochemical activation. **Carbon**, v. 39, p. 1195-1205, 2001.
- DE OLIVEIRA, D. P. C.; RIBEIRO, F.W.P.; BECKER, H.; LIMA-NETO, P.; CORRREIA, A.N. Biossensor eletroquímico baseado na enzima tirosinase para a determinação de fenol em efluentes. **Química Nova**, v. 38, p. 924–931, 2015.
- DEVASENATHIPATHY, R.; PALANISAMY, S.; CHEN, S.M.; KARUPPIAH, C.; MANI, V.; RAMARAI, S.K.; ALI, M.A.; AL-HEMAID, F.M.A. An amperometric biological toxic hydrazine sensor based on multiwalled carbon nanotubes and iron tetrasulfonated phthalocyanine composite modified electrode. **Electroanalysis**, v. 27, p. 1403–1410, 2015.
- DIAS, L.C.; DESSOY, M.A.; SILVA, J.N.S.; THIEMANN, O.H.; OLIVA, G.; ANDICOPULO, A.D. Quimioterapia da doença de Chagas: estado da arte e perspectivas no desenvolvimento de novos fármacos. **Química Nova**, v. 32, p. 2444-2457, 2009.
- DIAS, J. C. P. Globalização, iniquidade e doença de Chagas. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, p. S13-22, 2007.
- DINÂMICA QUÍMICA, <http://dinamicaquimica.com.br/fispqs-reagentes.php>. Acessado em 16 de Julho de 2021.
- DING, M.; CHEN, G.; XU, W.; JIA, C.; LUO, H. Bio-inspired synthesis of nanomaterials and smart structures for electrochemical energy storage and conversion. **Nano Materials Science**, v. 2, p. 264-280, 2020.
- DORIM, A.C.A.; ALEIXO, H.; BARCELOS, E.D.; OKUMURA, L.L. Influence of the solvent on the “casting” methodology for MWCNT-modified glassy carbon and platinum electrodes. **Electroanalysis**, v. 27, p. 2663-2669, 2015.
- DRESSELHAUS, M.S.; DRESSELHAUS, G.; JORIO, A. Carbon nanotubes: advanced topics in the structure, properties and applications, Springer, Berlin, 2008, 720p.
- EGUÍLAZ, M.; DALMASSO, P.R.; RUBIANES, M.D.; GUTIERREZ, F.; RODRÍGUEZ, M.C.; GALLAY, P.A.; MUJICA, M.E.J.L.; RAMÍREZ, M.L.; TETTAMANTI, C.S.; MONTEMERLO, A.E.; RIVAS, G.A. Recent advances in the development of electrochemical hydrogen peroxide carbon nanotube-based (bio) sensors. **Current Opinion in Electrochemistry**, v. 14, p. 157-165, 2019.

- ERADY, V.; MASCARENHAS, R.J.; SATPATI, A.K.; BHAKTA, A.K.; MEKHALIF, Z.; DELHALLE, J. Sensitive voltammetric determination of Morin in *Psidium guajava* leaf extract at nickel (II) phthalocyanine modified carbon paste electrode. **Surfaces and Interfaces**, v. 19, 100517, 2020.
- ERDEN, P.E.; TASDEMIR, I. H.; KACAR, C.; KILIC, E. Simultaneous determination of valsartan and amlodipine besylate in human serum and pharmaceutical dosage forms by voltammetry. **International Journal Electrochemistry Science**, v. 9, p. 2208-2220, 2014.
- ESLAMIAN, M. Spray-on thin film pv solar cells: advances, potentials and challenges. **Coatings**, v. 4, p. 60–84, 2014.
- FAIRLAMB, A.H. Target Discovery and validation with special reference to trypanothione. In: FAIRLAMB, A.H.; RIDLEY, R.G.; VIAL, H.J. **Drugs against parasitic diseases**. Disponível R&D methodologies and issues- Discoveries and drug development. 2001. Disponível em: <http://www.who.int/tdr/publication/publications/prd-drug.htm>. Acesso em: 15 de Junho de 2016.
- FAIRLAMB, A.H., CERAMI, A. Metabolism and functions of trypanothione in the Kinetoplastida. **Annual Review of Microbiology**, v. 46, p. 695-729, 1992.
- FATHIRAD, F.; AFZALI, D.; MOSTAFAVI, A.; SHAMSPUR, T.; FOZOONI, S. Fabrication of a new carbon paste electrode modified with multi-walled carbon nanotube for stripping voltammetric determination of bismuth (III). **Electrochimica Acta**, v. 103, p. 206-210, 2013.
- FAURE, O.; GAUVREAU, B.; JUNKER, F.; LAFON, P.; BOURLIER, C. Modeling of random ground roughness effects by an effective impedance and application to time-domain methods. **Applied Acoustics**, v. 119, p. 1-8, 2017.
- FEDORCZYK, A.; RATAJCZAK, J.; KUZMYCH, O.; SKOMPSKA, M. Kinetic studies of catalytic reduction of 4-nitrophenol with NaBH₄ by means of Au nanoparticles dispersed in a conducting polymer matrix. **Journal of Solid State Electrochemistry**, v. 19, p. 2849-2858, 2015.
- FOTOUHI, L.; FARAMARZI, S. Voltammetric studies on nitro radical anion formation from furazolidone and kinetic of the coupled chemical reaction. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 568, p. 93-99, 2004.
- FREIRE, R.S.; PESSOA, C.A.; MELLO, L.D.; KUBOTA, L. T. Direct electron transfer: An approach for electrochemical biosensors with higher selectivity and sensitivity. **Journal Brazilian Chemical Society**, v. 14, p. 230-243, 2003.

- FRUMKIN, A.; POLIANOVSKAYA, N.; BAGOTSKAYA, I.; GRIGORYEV, N. Electroanalysis and electrode surface properties. **Journal Electroanalytical Chemistry**, v. 33, p. 319-328, 1971.
- FUJITA, D. M.; NASCIMENTO, M. S.; ANDRADE-JÚNIOR, H. F. The oral transmission of chagas disease in Brazil: New food supplies and travel experience. **Acta Tropica**, v. 197, p. 105038-105039, 2019.
- GARCIA, L.V.; ROURA, M.; PELL, C.; POSADA, E.; GASCÓN, J.; ALDASORO, E.; MUÑOZ, J.; POOL, R. Socio-cultural aspects of Chagas disease: a systematic review of qualitative research. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, p.1-8, 2013.
- GENG, J.; KO, Y.K.; YOUN, S.C.; KIM, Y.-H.; KIM, S.A.; JUNG, D.H., JUNG, H.T. Synthesis of SWNT rings by noncovalent hybridization of porphyrins and single-walled carbon nanotubes. **Journal of Physical Chemistry C**, v. 112, p. 12264-12271, 2008.
- GÓMEZ, L.A.; GUTIERREZ, F.R.S.; PEÑUELA, O.A. *Trypanosoma cruzi* infection in transfusion medicine. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 41, p. 262-267, 2019.
- GÓMEZ, J.; KLAN, A. H.; FUNTEALHA, M.; SIERRA, D.; OLEA-AZAR, C.; MAYA, J. D.; MEDINA, M. E. Ferrocenyl and cyrhetrenyl azines containing a 5- nitroheterocyclic moiety: Synthesis, structural characterization, electrochemistry and evaluations as anti-*Trypanosoma cruzi*. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 839, p. 108-115, 2017.
- GONG, F.C.; ZHANG, X.B.; GUO, C.C.; SHEN, G.L.; YU, R.Q. Amperometric metronidazole sensor based on the super molecular recognition by metalloporphyrin incorporated in carbon paste electrode. **Sensors**, v. 3, p. 91-100, 2003.
- GONZALES, S.N.; MILLS, J.J.; MAUGNE, D.; OLAYA, C.; LAGUERA, B.L.; ENDERS, J.R.; SHERMAN, J.; RODRIGUEZ, A.; PIERCE, J.G.; CAZZOL, J.J.; D'ANTONIO, E.L. Design, synthesis and evaluation of substrate-analogue inhibitors of *Trypanosoma cruzi* ribose 5-phosphate isomerase type B. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 32, 127723, 2021.
- GONZÁLEZ-SEGURA, K.; CAÑATE-ROSALES, D.R.R.; YAÑEZ, C.; FERREYRA, N.F.; RIVAS, G.A.; BOLLO, S. Effect of the dispersing agent on the electrochemical response of glassy carbon electrodes modified with dispersions of carbon nanotubes. **Electroanalysis**, v. 24, p. 2317-2323, 2012.
- GONZÁLEZ-GUERRERO, A.B.; MENDOZA, E.; PELLICER, E.; ALSINA, F.; SÁNCHEZ, C.F.; LECHUGA, L.M. Discriminating the carboxylic groups from total acidic sites in oxidized multi-wall carbon nanotubes by means of acid-base titration. **Chemical Physics Letters**, v. 462, p., 256-259, 2008.

- GOODING, J. J. Nanostructuring electrodes with carbon nanotubes: a review on electrochemistry and applications for sensing. **Electrochimica Acta**, v. 50, p. 3049-3060, 2005.
- GOPAL, T.V.; REDDY, T.M.; VENKATAPRASAD, G.; SHAIKSHAVALLI, P.; GOPAL, P. Rapid and sensitive electrochemical monitoring of paracetamol and its simultaneous resolution in presence of epinephrine and tyrosine at GO/poly(Val) composite modified carbon paste electrode. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical Engineering Aspects**, v. 545, p. 117-126, 2018.
- GORDUK, O.; GENCTEN, M.; GORDUK, S.; SAHIN, M.; SAHIN, Y. Electrochemical fabrication and supercapacitor performances of metallo phthalocyanine/functionalized-multiwalled carbon nanotube/polyaniline modified hybrid electrode materials. **Journal of Energy Storage**, v. 33, 102049, 2021.
- GOSSER, D.K. JR. **Cyclic Voltammetry: simulation and analysis of reaction mechanisms**. VCH, New York, 1993, 156p.
- GOUNDEN, D.; NOMBONA, N.; ZYL, W.E. Recent advances in phthalocyanines for chemical sensor, non-linear optics (NLO) and energy storage applications. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 420, 213359, 2020.
- GOYANES, S.; RUBIOLO, G.R.; SALAZAR, A.; JIMENO, A.; CORCUERA, M.A.; MONDRAGON, I. Carboxylation treatment of multi-walled carbon nanotubes monitored by infrared and ultraviolet spectroscopies and scanning probe microscopy. **Diamond & Related Materials**, v. 16, p. 412-417, 2007.
- GU, Y.; YAN, X.; LI, C.; ZHENG, B.; ZHENG, B.; LI, Y.; LIU, W.; ZHANG, Z.; YANG, M. Biomimetic sensor based on molecularly imprinted polymer with nitro reductase –like activity for metronidazole detection. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 77, p. 393-399, 2016.
- GU, T.T.; WU, X.M.; DONG, Y.M.; WANG, G.L. Novel photoelectrochemical hydrogen peroxide sensor based on hemin sensitized nanoporous NiO based photocathode. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 759, p. 27-31, 2015.
- GUPTA, N.; GUPTA, S.M.; SHARMA, S.K. Carbon nanotubes: synthesis, properties and engineering applications. **Carbon Letters**, v. 29, p. 419-447, 2019.
- GUTIERREZ, F. R. S., GUEDES, P. M. M., GAZZINELLI, T., SILVA, J.S. The role of parasite persistence in pathogenesis of Chagas heart disease. **Parasite Immunology**, v. 31, p. 673-685, 2009.
- HAIDER, S.; PARK, S.Y.; SAEED, K.; FARMER, B.L. Swelling and electro responsive characteristics of gelatin immobilized onto multi-walled carbon nanotubes. **Sensors and Actuators B**, v. 124, p. 517-528, 2007.

- HALL, B.S.; BOT., C.; WILKINSON, S. R. Nifurtimox activation by trypanosomal type I nitro reductases generates cytotoxic nitrile metabolites. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 286, p. 13088-13095, 2011.
- HALLS, J.J.; PICHLER, K.; FRIEND, R.H.; MORATTI, S.C.; HOLMES, A.B. Exciton diffusion and dissociation in a poly(p-phenylenevinylene)/C₆₀ heterojunction photovoltaic cell. **Applied Physics Letters**, v. 68, p. 3120- 3122, 1996.
- HARTMANN, A.P.; CARVALHO, M.R.; BERNARDES, L.S.C.; MORAES, M.H.; DE MELO, E.B.; LOPES, C.D.; DA SILVA, J.S.; CARVALHO, I. Synthesis and 2D-QSAR studies of neolignan-based diaryl-tetrahydrofuran and furan analogues with remarkable activity against *Trypanosoma cruzi* and assessment of the trypanothione reductase activit. **Europe Journal of Medicinal Chemistry**, v. 140, p. 187-199, 2017.
- HERNANDEZ, I.Q.; DUMONTEIL, E. Advances and challenges toward a vaccine against Chagas disease. **Human Vaccines**, v.7, p.1184-1191, 2011.
- HLAVICA, P. Models and mechanisms of O-O bond activation by cytochrome P450: a critical assessment of the potential role of multiple active intermediates in oxidative catalysis. **European Journal of Biochemistry**, v. 271, p. 4335-4360, 2004.
- HILDING, J.; GRULKE, E.A.; ZHANG, Z.G.; LOCKWOOD, F. Dispersion of carbon nanotubes in liquids. **Journal of Dispersion Science Technology**, v. 24, p. 1-41, 2003.
- HIRSCH, A. Functionalization of single-walled carbon nanotubes. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 41, p. 1853-1859, 2002.
- HOCEVAR, S. B.; SVANCARA, I.; VYTRAS, K.; OGOREVC, B. Novel electrode for electrochemical stripping analysis based on carbon paste modified with bismuth powder. **Electrochimica Acta**, v. 51, p. 706–710, 2005.
- HOLANDA, L.F.; RIBEIRO, F.W.P.; SOUSA, C.P.; COSCIANO, P.N.S.; LIMA-NETO, P.; CORREIA, A.N. Multi-walled carbon nanotubesecobalt phthalocyanine modified electrode for electroanalytical determination of acetaminophen. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 772, p. 9-16, 2016.
- HOLLER, F.J.; SKOOG, D.A.; CROUCH, S.R. **Princípios da Análise Instrumental**. 6^o ed. Porto Alegre, Bookman, 2009, 1056 p.
- HOYOS-PALACIO, L.M.; CASTRO, D.P.C.; ORTIZ-TRUJILLO, I.C.; PALACIO, L.E.B.; UPEGUI, B.J.G.; MORA, N.J.E.; CORNELIO, J.A.C. Compounds of carbon nanotubes decorated with silver nanoparticles via *in-situ* by chemical vapor deposition (CVD). **Journal of Materials Research and Technology**, v. 8, p. 5893-5898, 2019.
- HU, C.; HU, S. Carbon nanotube-based electrochemicals sensors: principals and applications in biomedical systems. **Journal of Sensors**, v. 2009, p. 1-41, 2009.

- HU, H.; BHOMIK, P.; ZHAO, B.; HAMOM, M.A.; ITKIS, M.E.; HADDON, R.C. Determination of the acidic sites of purified single-walled carbon nanotubes by acid-base titration. **Chemical Physics Letters**, v. 345, p. 25-28, 2001.
- HUANG, J.; ZHANG, X.; LIU, S.; LIN, Q.; HE, X.; XING, X.; LIAN, W. Electrochemical sensor for bisphenol a detection based on molecularly imprinted polymers and gold nanoparticles. **Journal of Applied Electrochemistry**, v. 41, p. 1323–1328, 2011.
- HUDSON INSTITUTE. Social and economic impact review on neglected tropical diseases. 2012. Disponível em: https://www.hudson.org/content/researchattachments/attachment/1083/social_and_economic_impact_review_on_neglected_tropical_diseases_hudson_institute_and_sabin_institute_november_2012.pdf. Acesso em 21 de Abril de 2021.
- HUNTER, W.N.; BAILEY, S.; HABASH, J.; HARROP, J.S.; HELLIWEL, J.R.; ABOAGYE-KWARTENG, T.; SMITH, K.; FAIRLAMB, A.H. Active site of trypanothione reductase: A Target for rational drug design. **Journal of Molecular Biology**, v. 227, p. 322-333, 1992.
- IJIMA, S. Helical microtubules of graphitic carbon. **Letters to Nature**, v. 354, p. 56-58, 1991.
- IRSHAD, M.; IQBAL, N.; MUJAHID, A.; AFZAL, A.; HUSSAIN, T.; SHARIF, A.; AHMAD, E.; ATHAR, M.M. Molecularly imprinted nanomaterials for sensor applications. **Nanomaterials**, v. 3, p. 615-637, 2013.
- JASHARI, G.; MURIQUI, S.; ARBNESHI, T.; METELKA, R.; SVANCARA, I.; SÝS, M. A new voltammetric approach for the determination of β -carotene in vegetables and pharmaceutical capsules using a gold electrode. **Talanta**, v. 227, 122088, 2021.
- JAYAPRAKASH, G.K.; KUMARA SWAMY, B.E.; CHANDRASHEKAR, N.B.; FLORES-MORENO, R. Theoretical and cyclic voltammetric studies on electrocatalysis of benzethonium chloride at carbon paste electrode for detection of dopamine in presence of ascorbic acid. **Journal of Molecular Liquids**, v. 240, p. 395-401, 2017.
- JILANI, B.S.; MALATHESH, M.P.; MRUTHYUNJAYACHAARI, C.D; REDDY, K.R.V. Cobalt (II) tetra methyl-quinoline oxy bridged phthalocyanine carbon nano particles modified glassy carbon electrode for sensing nitrite: A voltammetric study. **Materials Chemistry and Physics**, v. 239, 121920, 2020.
- JULIÃO, M.S.S.; FERREIRA, E.I.; FERREIRA, N.G.; SERRANO, S.H.P. Voltammetric detection of the interactions between $R-NO_2^{\bullet -}$ and electron acceptors in aqueous medium at highly doped diamond electrode (HBDDE). **Eletrochimica Acta**, v. 51, p. 5080-5086, 2006.
- JULIÃO, M.S.S.; ALMEIDA, E.C.; LA-SCALEA, M.; FERREIRA, N.G.; COMPTON, R.G.; SERRANO, S.H.P. Voltammetric behavior of nitrofurazone at highly boron doped diamond electrode. **Electroanalysis**, v. 17, p. 269-274, 2005.

- KADISH, K.M.; SMITH, K.M.; GUILARD, R. **Physiochemical Characterization. The Porphyrin Science Handbook**-World Scientific Publishing, 2010, 42p.
- KAJAL, P.; GHOSH, K.; POWAR, S. Manufacturing techniques of perovskite solar cells. **Applications of Solar Energy**, p. 341–364, 2018.
- KALAMBATE, P.K.; SRIVASTASA, A.K. Simultaneous voltammetric determination of paracetamol, cetirizine and phenylephrine using a multiwalled carbon nanotube-platinum nanoparticles nanocomposite modified carbon paste electrode. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 233, p. 237-248, 2016.
- KANOUN, O.; MULLER, C.; BENCHIROUF, A.; SANLI, A.; DINH, T. N.; AL-HAMRY, A.; BU, L.; GERLACH, C.; BOUHAMED, A. Flexible carbon nanotube films for high performance strain sensors. **Sensors**, v. 14, p.10042–10071, 2014.
- KANTIZE, K.; BOOYSEN, I. N.; MAMBANDA, A. Electrochemical sensing of acetaminophen using nanocomposites comprised of cobalt phthalocyanines and multiwalled carbon nanotubes. **Journal of Electrochemical Chemistry**, v. 850, 113391, 2019.
- KARUPPIAH, C.; PALANISAMY, S.; CHEN, S.-M.; EMMANUEL, R.; ALI, M.A.; MUTHUKRISHNAN, P.; PRAKASH, P.; AL-HEMAID, F.M.A. Green biosynthesis of silver nanoparticles and nanomolar detection of p-nitrophenol. **Journal of Solid State Electrochemistry**, v. 18, p. 1847-1854, 2014.
- KASUGA, K.; TSUTSUI, M. Some new developments in the chemistry of metallophthalocyanines. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 32, p. 67-95, 1980.
- KHAN, M.; HUSAIN, Q.; BUSHRA, R. Immobilization of β -galactosidase on surface modified cobalt/multiwalled carbon nanotube nanocomposite improves enzyme stability and resistance to inhibitor. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 105, p. 693-701, 2017.
- KHAN, A.Y.; NORONHA, S.B.; BANDYOPADHYAYA, R. Superior performance of a carbon-paste electrode-based glucose biosensor containing glucose oxidase enzyme in mesoporous silica powder. **Advanced Powder Technology**, v. 27, p. 85-92, 2016.
- KHARISSOVA, O.V.; KHARISOV, B.I.; ORTIZ, E.G.C. Dispersion of carbon nanotubes in water and non-aqueous solvents. **RSC Advances**, v. 3, p. 24812-24852, 2013.
- KHUMNGERN, S.; JIRAKUNAKORN, R.; THAVARUNGKUL, P.; KANATHARANA, P.; NUMNUAM, A. A highly sensitive flow injection amperometric glucose biosensor using a gold nanoparticles/polytyramine/Prussian blue modified screen-printed carbon electrode. **Bioelectrochemistry**, v. 138, 107718, 2021.
- KIM, D.; LEE, S.; PIAO, Y. Electrochemical determination of dopamine and acetaminophen using activated graphene-Nafion modified glassy carbon electrode. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 794, p. 221-228, 2017.

- KIM, S. J.; KIM, H. I.; KIM, S. J. P.; KIM, I. Y.; LEE, S. H.; LEE, T. S.; KIM, S. I. Behavior in electric fields of smart hydrogels with potential application as bio-inspired actuators. **Smart Materials and Structures**, v. 14, p. 511-514, 2005.
- KISS, L.; KUNSÁGI-MÁTÉ, S. Voltammetric oxidation of acetophenone derivatives and benzophenone in acetonitrile on a platinum and glassy carbon electrode. **Comptes Rendus Chimie**, v. 22, p. 316-320, 2019.
- KITIYANAN, B.; ALVAREZ, W.E.; HARWELL, J.H.; RESASCO, D.E. Controlled production of single-wall carbon nanotubes by catalytic decomposition of CO on bimetallic Co–Mo catalysts. **Chemical Physics Letters**, v. 317, p. 497–503, 2000.
- KOBAYASHI, N. Dimers, trimers and oligomers of phthalocyanines and related compounds. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 227, p. 129-152, 2002.
- KOBORI, T.; SASAKI, H.; LEE, W.C.; ZENNOS.; SAIGO, K.; MURPHY M.E.; TANOKURA, M. Structure and site-directed mutagenesis of a flavoprotein from *Escherichia coli* that reduces nitrocompounds: alteration of pyridine nucleotide binding by a single amino acid substitution. **Journal of Biological Chemistry**, v. 276, p. 2816-2823, 2001.
- KOSAKIAN, A.; SECANELL, M. Estimating charge-transport properties of fuel-cell and electrolyzer catalyst layers via electrochemical impedance spectroscopy. **Electrochimica Acta**, v. 367, 137521, 2021.
- KRASNOV, P.O.; IVANOVA, V. N.; BASOVA, T. Carbon nanotubes functionalized with Zinc (II) phthalocyanines: Effect of the expanded aromatic system and aromatic substituents on the binding energy. **Applied Surface Science**, v. 547, 149172, 2021.
- KRAUTH-SIEGEL, R.L., BAUER, H., SCHIRMER, H. R.. Dithiol proteins as guardians of the intracellular redox milieu in parasites: old and new drug targets in trypanosomes and malaria-causing plasmodial, **Angewandte Chemie International Edition**, v. 44, p. 690-715, 2005.
- KULAKOVSKAYA, S.I.; KULIKOV, A.V.; ZYUBIN, A.S.; KONEV, D.V.; SVIRIDOVA, L.N.; STENINA, E.V.; RYABENKO, A.G.; ZOLOTUKHINA, E.V. Role of non-covalent interactions at the oxidation of 2,5-di-Me-pyrazine-di-N-oxide at glassy carbon nanotube paper electrodes. **Carbon Trends**, v. 4, 100057, 2021.
- KUMAR, A.K.S.; ZHANG, Y.; LI, D.; COMPTON, R.G. A mini-review: How reliable is the drop casting technique? **Electrometry Communications**, v. 121, 106867, 2020.
- KUMAR, M.; SWAMY, B.E.K.; REDDY, S.; ZHAO, W.; CHETANA, S.; KUMAR, V.G. ZnO/functionalized MWCNT and Ag/functionalized MWCNT modified carbon paste electrodes for the determination of dopamine, paracetamol and folic acid. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 835, p. 96-105, 2019.

- KUMAWAT, L.K.; MERGU, N.; SINGH, A.K.; GUPTA, V.K. A novel optical sensor for copper ions based on phthalocyanine tetrasulfonic acid. **Sensor and Actuators B**, v. 212, p. 389-394, 2015.
- LAI, T.-C.; FANG, C.; LIU, C.; ZHAO, R.; CAO, Y.-Q.; WU, D.; LI, A.-D. Biomimetic strain sensors based on patterned polymethylsiloxane and Ir nanoparticles decorated multi-walled carbon nanotubes. **Sensors and Actuators A: Physical**, v. 289, p. 57-64, 2019.
- LANE, G.H. Electrochemical reduction mechanisms and stabilities of some cation types used in ionic liquids and other organic salts, **Electrochimica Acta**, v. 83, p. 513-528, 2012.
- LARA-RAMIREZ, E. E.; L'POEZ-CEDILLO, J. C.; NOGUEDA-TORRES, B.; KASHIF, M.; GARCIA-PEREZ, C.; BOCANEGRA-GARCIA, V.; AGUSTI, R.; UHRIG, M. L.; RIVERA, G. An *in vitro* and *in vivo* evaluation of new potential *trans*-sialidase inhibitors of *Trypanosoma cruzi* predicted by a computational drug repositioning method. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 132, p. 249-261, 2017.
- LA-SCALEA, M.A.; TROSSINI, G.H.G.; MENEZES, C.M.S.; CHUNG, M.C.; FERREIRA, E.I. Electrochemical reduction using glassy carbon electrode in aqueous medium of a potential anti-Chagas drug: NFOH. **Journal of the Electrochemical Society**, v. 156, p. F93-F97, 2009.
- LA-SCALEA, M.A.; SILVA, H.S.R.C.; FERREIRA, E.I. Redução voltamétrica de artemisinina e sua interação com grupo heme (hemina). **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, p. 371-383, 2007.
- LA-SCALEA, M.; MENEZES, C.M.S.; JULIÃO, M.S.S.; CHUNG, M.C.; SERRANO, S.H.P.; FERREIRA, E.I. Voltammetric behavior of nitrofurazone and its hydroxymethyl prodrug with potencial anti-Chagas activity. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 16, p. 774-782, 2005.
- LA-SCALEA, M., Comportamento voltamétrico e mecanismo de ação biológico de nitroimidazóis. **Revista de Farmácia e Bioquímica da Universidade de São Paulo**, v. 34, p. 58-62, 1998.
- LEE, H.; KANG, D.; KIM, J.; CHOI, K.; CHUNG, W. Void detection of cementitious grout composite using single-walled and multi-walled carbon nanotubes. **Cement and Concrete Composites**, v. 95, p. 237-246, 2019.
- LEVER, A.B.P. The phtalocyanines-molecules of enduring value: a two-dimensional analysis of redox potentials. **Journal of Porphyrins and Phtalocyanines**, v. 3, p. 48-499, 1999.
- LEVER, A.B.P. **Inorganic electronic spectroscopy**, 2nd ed., New York, Elsevier, 1984, 864p.

- LI, J.; REN, Q.; LIU, L.; SUN, K.; GU, X. Non-covalent conjugation of sulfonated porphyrins to polyethylenimine-grafted multiwalled carbon nanotubes as efficient recyclable heterogeneous catalysts for dihydroxynaphthalenes photooxidation. **Molecular Catalysis**, v. 470, p. 97-103, 2019.
- LI, J.; XU, J.; ZHAO, L.; SHEN, S.; YUAN, M.; LIU, W.; TU, Q.; YU, R.; WANG, J. Au nanoparticles/poly(caffeic acid) composite modified glassy carbon electrode for voltammetric determination of acetaminophen. **Talanta**, v. 356-364, 2016.
- LI, J.; LIU, J.; TAN, G.; YANG, J.; PENG, S.; DENG, M.; QIAN, D.; FENG, Y.; LIU, Y. High-sensitivity paracetamol sensor based on Pd/graphene oxide nanocomposite as an enhanced electrochemical sensing platform, **Biosensors and Bioelectronics**, v. 54, p. 468-475, 2014.
- LI, H.; ZU, Z.; LI, H.; HOU, X.; CAO, G.; ZHANG, Q.; CAO, Z. Modification of multi-walled carbon nanotube with cobalt phthalocyanine: effects of the templates on the assemblies. **Journal of Materials Chemistry**, v. 21, p. 1181-1186, 2011.
- LIMA, T.S.; ALMEIDA, M.O.; LA-SCALEA, M.A.; HONORIO, K.M.; CODOGNOTO, L. Diamond electrodes applied to the voltammetric generation of nitro-anion radicals from methyl parathion in aqueous media. **Diamond & Related Materials**, v. 110, 108112, 2020.
- LIMA, P.R.; SANTOS, W.J.R.; LUZ, R.C.S.; DAMOS, F.S.; OLIVEIRA, A.B.; GOULART, M.O.F.; KUBOTA, L.T. An amperometric sensor based on electrochemically triggered reaction: Redox-active Ar-NO/Ar-NHOH from nitrophthalonitrile-modified electrode for the low voltage cysteine detection. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 612, p. 87-96, 2008.
- LIN, W.; LI, N.; HU, G.; LI, H. Hemin-intercalated layer-by-layer electropolymerized co-deposition of bisphenol A on carbon nanotubes for dual electrocatalysis towards ascorbate oxidation and oxygen reduction. **Electrochimica Acta**, v. 340, 135946, 2020.
- LIN, Z.; WU, G.; LING, Z.; LAI, K.W.C. Carbon nanomaterial-based biosensors: A review of design and applications. **IEE Nanotechnology Magazine**, v. 13, p. 4-14, 2019.
- LIU, N.; LI, S.; CHEH, L.; ZHENG, W. A promising temperature sensor based on all-quantum-dot multilayer via layer-by-layer self-assembled method. **Optical Materials**, v. 108, 114060, 2020.
- LIU, Y.; YAN, S.; LI, M.; WANG, K.; ZENG, D.; YANG, H. A new polyethyleneimine-gold nanoparticles- protoporphyrin cobalt (II) nanocomposite for electrochemical hydrogen peroxide biosensing. **Colloids and Surface A> Physicochemical and Engineering Apects**, v. 572, p. 345-351, 2019.

- LO PRESTI, M.S.; BAZÁN, P.C.; STRAUSS, M.; BÁEZ, A.L.; RIVAROLA, H.W.; PAGLINI-OLIVA, P.A. Trypanothione reductase inhibitors: Overview of the action of thioridazine in different stages of Chagas disease. **Acta Tropica**, v. 145, p. 79-87, 2015.
- LOBO, A.O., MARTIN, A.A., ANTUNES, E.F., TRAVA-AIROLDI, V.J., CORAT, E.J. Caracterização de Materiais Carbonosos por Espectroscopia Raman. **Revista Brasileira de Aplicações de Vácuo**, v. 24, p. 98-103, 2005.
- LOEW, N.; OFUJI, T.; SHITANDA, I.; HOSHI, Y.; KITAZUMI, Y.; KANO, K.; ITAGAKI, M. Cyclic voltammetry and electrochemical impedance simulations of the mediator-type enzyme electrode reaction using finite element method. **Electrochimica Acta**, v. 367, 137483, 2021.
- LURIE, J.; Handbook of Analytical Chemistry; Mir: Moscow, 1978, 488p.
- MA, B.; GUO, H.; WANG, M.; WANG, Q.; YANG, W.; WANG, Y.; YANG, W. Electrocatalysis and simultaneous determination of hydroquinone and acetaminophen using PN-COF/graphene oxide modified electrode. **Microchemical Journal**, v. 155, 104776, 2020.
- MA, M.; ZHE, T.; MA, Y.; WANG, Z.; CHEN, Q.; WANG, J. Highly sensitive and reproducible non-enzymatic glucose sensor fabricated by drop-casting novel nanocomposite with 3D architectures and tailorable properties prepared in controllable way. **Talanta**, v. 180, p. 133-143, 2018.
- MACIEJEWSKA, B.M; JASIURKOWSKA-DELAPORTE, M; VASYLENKO, A.I; KOZIOT, K.K; JURGA, S. Experimental and theoretical studies on the mechanism for chemical oxidation of multiwalled carbon nanotubes. **RSC Advances**, v. 4, p. 28826-28831, 2014.
- MADRAKIAN, T.; HAGHSHENAS, E.; AFKHAMI, A. Simultaneous determination of tyrosine, acetaminophen and ascorbic acid using gold nanoparticles/multiwalled carbon nanotube/glassy carbon electrode by differential pulse voltammetric method. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 193, p. 451- 460, 2014.
- MALAFAIA, G.; RODRIGUES, A. S. D. L. **Centenário do descobrimento da doença de Chagas: desafios e perspectivas**, v. 43, p. 483–485, 2010.
- MALEKI, R.; AFROUZI, H. H.; HOSSEINI, M.; TOGHRAIE, D.; PIRANFAR, A.; ROSTAMI, S. pH-sensitive loading/releasing of doxorubicin using single-walled carbon nanotube and multi-walled carbon nanotube: A molecular dynamics. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, v. 186, 105210, 2020.
- MANDAL, P.C. Reactions of the nitro radical anion of metronidazole in aqueous and mixed solvent: a cyclic voltammetric study. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 570, p. 55-61, 2004.

- MANJUNATHA, K.G.; KUMARA SWAMY, B.E.; MADHUCHANDRA, H.D.; VISHNUMURTHY, K.A. Synthesis, characterization and electrochemical studies of titanium oxide nanoparticle modified carbon paste electrode for the determination of paracetamol in presence of adrenaline. **Chemical Data Collections**, v. 31, 100604, 2021.
- MARBANIANG, P.; INGAVALE, S.; KARUPPANAN, P.; SWAMI, A.; KALADE, B. Rationale approach of nitrogen doping at defect sites of multiwalled carbon nanotubes: A strategy for oxygen reduction electrocatalysis. **International journal of Hydrogen Energy**, v. 46, p. 10268-10280, 2021.
- MARTÍNEZ-SANCHES, C.; MONTIEL-GONZÁLEZ, F.; RODRÍGUES-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**, v. 96, p. 382-389, 2019.
- MASHETER, A.T.; AFIMAN, P.; WILDOGOOSE, G.G.; WONG, E.; XIAO, L.; REES, N.V.; TAYLOR, R.; ATTARD, G.A., GARY, A.; BARON, R.; CROSSLEY, A.; JONES, J.H.; COMPTON, R.G. Investigating the reactive sites and the anomalously large changes in surface pKa values of chemically modified carbon nanotubes of different morphologies. **Journal of Materials Chemistry**, v. 17, p. 2616-2626, 2007.
- MASINI, J.C.; GODINHO, O.E.S.; ALEIXO, L.M. Determination of ionizable groups of proteins by potentiometric titration in concentrated solutions of guanidine hydrochloride. **Journal of Analytical Chemistry**, v. 360, p. 104-111, 1998.
- MAZZETI, A.L.; DINIZ, L.F.; GONÇALVES, K.R.; NASCIMENTO, F.S.; SPÓSITO, P.A.F.; MOSQUEIRA, V.C.F.; MACHADO-COELHO, G.L.L.; RIBEIRO, I.; BAHIA, M.T. Time and dose-dependence evaluation of nitroheterocyclic drugs for improving efficacy following *Trypanosoma cruzi* Infection: A pre-clinical study. **Biochemical Pharmacology**, v. 149, p. 213-221, 2018.
- MEDJO, R.E. **Physical and Chemical Propertiers of Carbon Nanotubes**, p 171-194, 2013.
- MELO, M.F.F. **Preparação e determinação da atividade toxicológica do pró-fármaco hidroximetilnitrofuril, potencialmente antichagásico**. Dissertação de mestrado-Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual paulista, p. 1-106, 2006.
- MERINO, M.; NUÑEZ-VERGARA, L.J.; SQUELLA, J.A. Reduction of different nitro-compounds on electroenzymatic system; cytochrome c reductase-NAD(P)H modified carbono paste electrode. **Electroanalysis**, v. 11, p. 1285-1292, 1999.
- MESQUITA, J.P.; MARTELLI, P.B.; GORGULHO, H.F. Characterization of copper adsorption on oxidized active carbon. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 17, p. 1133-1143, 2006.

- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Fundação Oswaldo Cruz. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/chagas/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=25>. Acesso em: 5 de Maio de 2016.
- MOHAMMED, I.; NEMAKAL, M.; ARALEKALLU, S.; SAJJAN, V.A.; DIVAKARA, T.R.; PALANNA, M.; PRABU, K.; SANNEGOWDA, L.K. Phthalocyanine sheet polymer based amperometric sensor for the selective detection of 2,4-dichlorophenol. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 871, 114292, 2020.
- MOHAMMADI, S.; TAHER, M.A.; BEITOLLAHI, H.; NAGHIZADE, M. Sensitive voltammetric determination of cadmium at a carbon nanotubes/Fe₃O₄/eggshell composites modified carbon paste electrode. **Environmental Nanotechnology, Monitoring & Management**, v. 12, 100241, 2019.
- MOKHTAR, A.; KARIMI-MbonioALEH, H.; ENSAFI, A. A.; BEITOLLAHI, H. Application of modified multiwall carbon nanotubes paste electrode for simultaneous voltammetric determination of morphine and diclofenac in biological and pharmaceutical samples. **Sensors Actuators B: Chemical**, v. 169, p. 96-105, 2012.
- MORAES, C. B.; GIARDINI, M. A.; KIM, H.; FRANCO C.H.; ARAUJO-JUNIOR, A.M.; CHATELIAN, E.; FREITAS-JUNIOR, L. H. Nitroheterocyclic compounds are more efficacious than CYP51 inhibitors against *Trypanosoma cruzi*: implications for Chagas disease drug discovery and development. **Science Reports**, v. 4, p. 4703-4714, 2014.
- MORAES, F.C.; GOLINELLI, D.L.C.; MASCARO, L.H.; MACHADO, A.S. Determination of epinephrine in urine using multi-walled carbon nanotube modified with cobalt phthalocyanine in a paraffin composite electrode. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 148, p. 492-497, 2010.
- MORAES, F. D. de. **Nanotubos de carbono no desenvolvimento de sensores eletroquímicos**. 2010. 126 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Centro de Ciências Exatas e Tecnologia, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2010.
- MORALES, A.; RICHTER, P., TORAL, M.I. voltammetric behavior of nitrofurazone, furazolidone and other nitro derivatives of biological importance. **Analyst**, v. 112, p. 965-970, 1987.
- MORALES, A.; RICHTER, P., TORAL, M.I. Polarographic behaviour an determination of nitrofuratoin, chloramphenicol and related compounds. **Analyst**, v. 109, p. 663-636, 1984. MOREIRA, F. T. C.; GUERREIRO, J. R. L.; AZEVEDO, V. L.; KAMEL, A. H.; SALES, M. G. F. New biomimetic sensors for the determination of tetracycline in biological samples: batch and flow mode operations. **Analytical Methods**, v. 2, p. 2039-2045, 2010.

- MOREIRA, D.R.M.; LEITE, A.C.L.; SANTOS, R.R.; SOARES, M.B.P. Approaches for the development of new anti- *Trypanosoma cruzi* agents. **Current Drug Targets**, v. 10, p. 212-231, 2009.
- MORILLA, M. J.; ROMERO, E. L. Nanomedicine against Chagas disease: an update on therapeutics, profilaxis and diagnosis. **Nanomedicine**, v. 10, p. 465-481, 2015.
- MORITA, I.M.; ARAÚJO, G.M.; CODOGNOTO, L.; SIMÕES, F.R. Functionalized multi-walled carbon nanotubes modified electrode for sensitive determination of Diuron in seawater samples. **International Journal Environmental Analytical Chemistry**, v. 99, p.1565-1574, 2019.
- MOSCOSO, R.; ÁLVAREZ-LUEJE, A.; SQUELLA, J.A. Nanostructured interfaces containing MWCNT and nitro aromatics: A new tool to determine nimesulide. **Microchemical Journal**, v. 139, 105361, 2020.
- MOSCOSO, R.; CARBAJO, J.; MOZO, J.D.; SQUELLA, S.A. Voltammetric behavior of 3,5-dinitrobenzoic acid in solution on GCE and encapsulated on multiwalled carbon nanotube modified electrode. **Journal Electroanalytical Chemistry**, v. 765, p.149-154, 2016.
- MOSCOSO, R.; CARBAJO, J.; SQUELLA, J.A. 1,3-Dioxolane: A green solvent for the preparation of carbon nanotube-modified electrodes. **Electrochemistry Communications**, v. 48, p. 69-72, 2014.
- MOSES, P.R.; WLER, L.; MURRAY, R.W. Chemically modified tin oxide electrode. **Analytical Chemistry**, v. 47, 1882-1886, 1975.
- MOZO, J.D; CARBAJO, J.; STURM, J.C.; NUÑEZ-VERGARA, L.J.; MOSCOSO, R.; SQUELLA, J.A. The use of digital simulation to improve the cyclic voltammetric determination of rate constants for homogeneous chemical reactions following charge transfer. **Analytica Chimica Acta**, v. 1, p. 33-43, 2011.
- MSF, MÉDICOS SEM FRONTEIRAS. <http://www.msf.org.br>. Acesso 03 de abril de 2021.
- MULLER, S.; LIEBAU, E.; WALTER, R.D.; KRAUTH-SIEGEL, L. Thiol-based redox metabolism of protozoan parasites. **Trends Parasitology**, v. 19, p. 320-328, 2003.
- MUÑOZ-CALDERÓN, A.; DÍAZ-BELLO, Z.; VALLADARES, B.; NOYA, O.; LÓPEZ, M. C.; DE NOYA, B. A.; THOMAS, M. C. Oral transmission of Chagas disease: Typing of *Trypanosoma cruzi* form five outbreaks occurred in Venezuela show multiclonal and common infections in patients, vectors and reservoirs. **Infection, Genetic and Evolution**, v. 17, p. 113-122, 2013.
- MUÑOZ, J.; PORTÚS, M.; CORTACHAN, M.; FUMADÓ, V. Congenital *Trypanosoma cruzi* infection in a non-endemic area. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine Hygiene**, v. 101, p. 1161-1162, 2007.

- MURPHY, M.P.; HOLMGREN, A.; LARSSON, N.G.; HALLWELL, B.; CHANG, C.J.; KALYANARAMAN, B.; RHEE, S.G.; THORNALLEY, P.J.; PARTRIDGE, L.; GEMS, D.; NYSTROM, T. ; BELOUSOV, V.; SCHUMACKER, P.T.; WINTERBOURN, C.C. Unraveling the biological roles of reactive oxygen species. **Cell Metabolism**, v. 13, p. 361-366, 2011.
- NALWA, H.S. **Supramolecular photosensitive and electrodes materials**. Academic Press: Elsevier, 2001. 970p.
- NASCIMENTO, R. F; SELVA, T. M. G.; RIBEIRO, W. F.; BELIAN, M. F.; ANGNES, L.; NASCIMENTO, V. B. Flow-injection electrochemical determination of citric acid using a cobalt(II)-phthalocyanine modified carbon paste electrode. **Talanta**, v. 105, p. 354–359, 2013.
- NASCIMENTO, V.B.; ANGNES, L. Eletrodos fabricados por “silk-screen”. **Química Nova**, v. 21, p. 614-629, 1998.
- NEPALI, K.; LEE, H.-Y.; LIO, J.-P. Nitro-group-containing drugs. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 62, p. 2851-2893, 2019.
- NUÑEZ-VERGARA, L. J., ORTIZ, M .E., BOLLO, S., SQUELLA, J. A., Electrochemical generation and reactivity of free radical redox intermediates from *ortho*- and *meta*-nitro substituted 1,4 dihydropyridines. **Chemico-Biological Interactions**, v. 106, p. 1-14, 1997.
- NUÑEZ-VERGARA, L.J.; ALDUNATE, J.; LETELIER, M.E.; BOLLO, S.; REPETTO, Y.; MORELLO, A.; SPENCER, P.L.; SQUELLA, J.A. Nitro radical formation from nifurtimox II: electrochemical evidence. **Bioelectrochemistry and Bioenergetics**, v. 38, p.355-358, 1995.
- NUÑEZ-VERGARA, L.J.; BOLLO, S.; ALVAREZ, A.F.; SQUELLA, J.A.; BLAZQUEZ, M. Nitro radical formation from nimodipine. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 345, p. 121-134, 1993.
- NICHOLSON, R.S.; SHAIN, I. Theory of stationary electrode polarography, single scan and cyclic methods applied to reversible, irreversible and kinetics systems. **Analytical Chemistry**, v. 36, p. 706-723, 1964.
- OISHI, S.S. **Síntese, dopagem e caracterização das resinas furfúrica e fenol-furfúrica visando a otimização do processamento de carbono vítreo reticulado**. Universidade Estadual Paulista, Tese de Doutorado, p. 1-153, 2009.
- OLIVEIRA, A. C.; MASCARO, L. H. Evaluation of carbon nanotube paste electrode modified with copper microparticles and its application to determination of quercetin. **International Journal of Electrochemical Science**, v. 6, p. 804-818, 2011.

- OLIVEIRA, R.B.; ZANI, C.L.; FERREIRA, R.S.; LEITE, R.S.; ALVES, M.A.; SILVA, T.H.A.; ROMANHA, A.J. Síntese, avaliação biológica e modelagem molecular de arilfuranos como inibidores da tripanotiona redutase. **Química Nova**, v. 31, p. 261-267, 2008.
- OLMSTEAD, M.L.; NICHOLSON, R.S. Cyclic voltammetry theory for disproportionation reaction and spherical diffusion. **Analytical Chemistry**, v. 41, p. 862-864, 1969.
- ORAZEM, M.E.; TRIBOLLET, B. **Electrochemical Impedance Spectroscopy**, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc, 2008, 768p.
- OZDEMIR, M.; KOKSOY, B.; YALÇIN, B.; TASKIN, T.; SEÇUKI, N.A.; SALAN, U.; DURMUS, M.; BULUT, M. Novel lutetium (III) phthalocyanine-coumarin dyads; synthesis, characterization, photochemical, theoretical and antioxidant properties. **Inorganica Chimica Acta**, v. 517, 120145, 2021.
- OZOEMENA, K. I.; NKOSI, D.; PILLAY, J. Influence of solution pH on the electron transport of the self-assembled nanoarrays of single-walled carbon nanotube-cobalt tetra-aminophthalocyanine on gold electrodes: Electrocatalytic detection of epinephrine. **Electrochimica Acta**, v. 53, p. 2844–2851, 2008.
- PAIXÃO, V.G.; PITA, S.S.R., *In silico* identification and evaluation of new *Trypanosoma cruzi* trypanothione reductase (TcTR) inhibitors obtained from natural products data of the Bahia semi-arid region (NatProDB). **Computational Biology and Chemistry**, v. 79, p. 36-47, 2019.
- PALAKOLLU, V.N.; CHIWUNZE, T.E; LIU, C.; KARPOORMATH, R. Electrochemical sensitive determination of acetaminophen in pharmaceutical formulations at iron oxide/ graphene composite modified electrode. **Arabia Jorunal Chemistry**, v. 13, p. 4350-4357, 2020.
- PANCHAKARLA, L.; GOVINDARAJ, A. Covalent and non-covalent functionalization and solubilization of double-walled carbon nanotubes in nonpolar and aqueous media. **Journal of Chemical Sciences**, v. 120, p. 607-611, 2008.
- PARODI, A.R.; MERLO, C.; CÓRDOBA, A.; PALOPOLI, C.; FERREYRA, J.; SIGNORELLA, S.; FERREIRA, M.J.; MAGARIO, J. Application of metal complexes as biomimetic catalysts on glycerol oxidation. **Molecular Catalysis**, v. 481, 110236, 2020.
- PARRA V., DOBULANS, R., FONAVS, E., LATVELS, J.; BOUVET M. A. Novel gas sensor transducer based on phthalocyanine heterojunction devices. **Sensors**, v. 7, p. 2984-2996, 2007.
- PASTRANA-MARTÍNEZ, L. M.; MORALES-TORRES, S.; GOMES, H. T.; SILVA, A. M. T. Nanotubos e grafeno: os primos mais jovens da família do carbono. **Química**, v. 128, p. 21-27, 2013.
- PATTERSON, S.; FAIRLAMB, A.H. Prospects Future: Of nitrocompounds as drugs for trypanosomiasis and leishmaniasis. **Current Medicinal Chemistry**, v. 26, p. 1-20, 2019.

- PATTERSON, S.; WYLLIE, S. Nitro drugs for the treatment of trypanomatid diseases: past, present and future prospects. **Trends in Parasitology**, v. 30, p. 289-298, 2014.
- PAULIUKAITE, R.; METELKA, R.; SVANCARA, I.; KROLICKA, A.; BOBROWSKI, A.; VYTRAS, K.; NORKUS, E.; KALCHER, K. Carbon paste electrodes modified with Bi₂O₃ as sensors for the determination of cadmium and lead. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 374, p. 1155-1158, 2002.
- PEREIRA, A.C.; SANTOS, A.S.; KUBOTA, L.T. Tendências em modificação de eletrodos amperométricos para aplicações eletroanalíticas. **Química Nova**, v. 25, p. 1012-1021, 2002.
- PENG, R.; OFFENHAUSSER, A.; ERMOLENKI, Y.; MOURZINA, Y. Biomimetic sensor based on Mn(III) *meso*-tetra(N-methyl-4-pyridyl) porphyrin for non-enzymatic electrocatalytic determination of hydrogen peroxide and as an electrochemical transducer in oxidase biosensor for analysis of biological media. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 321, 128437, 2020.
- PILLAY, J.; OZOEMENA, K. I. Electrochemical properties of surface-confined films of single-walled carbon nanotubes functionalised with cobalt(II)tetra-aminophthalocyanine: Electrocatalysis of sulfhydryl degradation products of V-type nerve agents. **Electrochimica Acta**, v. 52, p. 3630–3640, 2007.
- PITA, S.S.R.; PASCUTTI, P.G. Alvos terapêuticos na doença de Chagas: a tripanotiona redutase como foco. **Revista Virtual de Química**, v. 3, p. 307-324, 2011.
- PEREZ, C.J.; LYMBERY, A.J.; THOMPSON, R.C.A. Reactivation of Chagas disease: Implications for global health. **Trends in Parasitology**, v. 31, p. 595-603, 2015.
- PÉREZ-MOLINA, J.; PEREZ, A. M. ; NORMAN, F. F.; MONGE-MAILLO, B.; L'PEZ-VÉLEZ, R. Old and new challenges in Chagas disease. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 15, p. 1347-1356, 2015.
- PONTES, R.S.; RAPOSO, M.; CAMILO, C.S.; DHANABALAN, A.; FERREIRA, M.; OLIVEIRA JUNIOR, O.N. Non-equilibrium adsorbed polymer layers via hydrogen bonding. **Physica Status Solid A- Applied Research**, v. 173, p. 41-50, 1999.
- PORTO, L.S.; SILVA, D.N.; OLIVEIRA, A.F.DE; PEREIRA, A.C.; BORGES, K.B. Carbon nanomaterials: synthesis and applications to development of electrochemical sensors in determination of drugs and compounds of clinical interest. **Review in Analytical Chemistry**, v. 38, 20190017, 2019.
- PORTO, A.B; SILVA, G.G; SANTOS, H.F; OLIVEIRA, L.F.C. Oxidation of Single-Walled Carbon Nanotubes under Controlled Chemical Conditions. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 29, p. 2387-2396, 2018.

- PRADHAN, S.; JITYEN, A.; JUAGWON, T.; SISARP, A.; OSOTCHAN, T. Development of electrochemical electrodes using carbon nanotube and metal phthalocyanine to classify pharmaceutical drugs. **Materials Today: Proceedings**, v. 23, 732-737, 2020.
- PURWIDYANTRI, A.; CHENG, C.-H.; HWANG, B.-J.; LUO, J.-D.; CHIOU, C.-C.; TIAN, Y.-C.; LIN, C.-Y.; CHENG, C.-H.; LAI, C.-S. Spin-coated Au-nanohole arrays engineered by nanosphere lithography for a *Staphylococcus aureus* 16S rRNA electrochemical sensor. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 77, p. 1086-1094, 2016.
- PUSHPANJAL, P.A.; MANJUNATHA, J.G.; D'SOUZA, E.S.; CHARINTHRA, M.M.; PRINITH, N.S. Voltammetric analysis antihistamine drug cetirizine and paracetamol at poly(L-Leucine) layered carbon nanotube paste electrode. **Surface and Interfaces**, v. 24, 101154, 2021.
- QIAN, W.-M.; VAHID, M.H.; SUN, Y.-L.; HEIDARI, A.; BARBAZ-ISFAHANI, R.; SABER-SAMANDARI, S.; KHANDAN, A.; TOGHRAIE, D. Investigation on the effect of functionalization of single-walled carbon nanotubes on the mechanical properties of epoxy glass composites. Experimental and molecular dynamics simulation. **Journal of Materials Research and Technology**, v. 12, p. 1931-1945, 2021.
- QIN, H.; WANG, Y.; WANG, B.; DUAN, Z.; LEI, H.; ZHANG, X.; ZHENG, H.; ZHANG, W.; CAO, R. Cobalt porphyrins supported on carbon nanotubes as model catalysts of metal-N₄/C sites for oxygen electrocatalysis. **Journal of Energy Chemistry**, v. 53, p. 77-81, 2021.
- QUINTANA, C. ; ATIENZAR, P.; BUDRONI, G.; MORA, L.; HERNÁNDEZ, L.; GARCÍA, H.; CORMA, A. Development and characterization of fluorine tin oxide electrodes modified with high area porous thin films containing gold nanoparticles. **Thin Solid Films**, v. 519, p. 487–493, 2010.
- RACE, P.R.; LOVERING, A.L.; GREE, R.M.; OSSOR, A.; WHITE, S.A.; SEARLE, P.F.; WRIGHTON, C.J.; HYDE, E.I. Structural and mechanistic studies of *Escherichia coli* nitroreductase with the antibiotic nitrofurazone. **Journal Biological Chemistry**, v. 280, p. 13256-13264, 2005.
- RAETHER, W.; HÄNEL, H. Nitroheterocyclic drugs with broad spectrum activity. **Parasitology Research**, v. 90, p. S19-S39, 2003.
- RASSI-JÚNIOR, A.; RASSI, A.; REZENDE, J.M. American trypanosomiasis (Chagas disease). **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 26, p. 275-291, 2012.
- RAHMAM, S.; MOHAMED, N.M.; SUFIAN, S. Effect of acid treatment on the multiwalled carbon nanotubes. **Materials Research Innovations**, v. 18, p. S6-196- S6-199, 2014.
- RATHINAVEL, S.; PRIYADHARSHINI, K.; PANDA, D. A review on carbon nanotube: Na overview of synthesis, properties, functionalization, characterization, and the application. **Materials Science and Engineering: B**, v. 268, 115095, 2021.

- RABÓCZKAY, T. **Físico-química de interfaces**, Edusp, São Paulo, 2020, 208p.
- RIBEIRO, F.W.P.; LUCAS, F.W.S.; MASCARO, L.; MORAIS, S.; CASCIANO, P.N.S.; LIMA-NETO, P.; CORREIA, A.N. Electroanalysis of formetanate hydrochloride by a cobalt phthalocyanine functionalized multiwalled carbon nanotubes modified electrode: characterization and application in fruit. **Electrochimica Acta**, v. 194, p. 187-198, 2016.
- RICHARD, J.V.; WERBOVETZ, K.A. New antileishmanial candidates and lead compounds. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 14, p. 447-455, 2010.
- RIOS, L.; CAMPOS, E. E.; MENON, R.; ZAGO, M. P.; GARG, N. J. Epidemiology and pathogenesis of maternal-fetal transmission of *Trypanosoma cruzi* and case a for vaccine development against congenital Chagas disease. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1866, p. 1-36, 2020.
- RIVAS, G.A.; RUBIANES, M.D.; PEDANO, M.L.; FERREYRA, N.F.; LUQUE, RODRIGUEZ, M.C.; MISCORIA, S.A. Carbon nanotubes paste electrodes. A new alternative for the development of electrochemical sensors. **Electroanalysis**, v. 19, p. 823-831, 2007.
- RIVERO, R.; BISIO, M.; VELÁZQUEZ, E.B.; ESTEVA, M. I.; SCOLLO, K.; GONZÁLEZ, N.L.; ALTCHER, J.; RUIZ, A.M. Rapid detection of *Trypanosoma cruzi* by colorimetric loop-mediated isothermal amplification (LAMP): A potential novel tool for the detection of congenital Chagas infection. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 89, p. 26-28, 2017.
- ROLDAN, M.D.; PEREZ-REINADO, E.; CASTILLO, F.; MORENO-VIVIAN, C. Reduction of polynitroaromatic compounds: the bacterial nitroreductases. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 32, p. 474-500, 2008.
- ROMÃO, P.R.T.; TOVAR, J.; FONSECA, S.G.; MORAES, R.H.; HOTHERSALL, J.G.; NORONHA-DUTRA, A.A.; FERREIRA, S.H.; CUNHA, F.Q. Glutathione and the redox control system trypanothione/trypanothione reductase are involved in the protection of *Leishmania* spp. Against nitrosothiol-induced cytotoxicity. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 39, p. 355-363, 2006.
- ROTH, F.; KÖNIG, A.; KRAUS, R.; GROBOSCH, M.; KROLL, T.; KNUPFER, M. Probing the molecular orbitals of FePc near the chemical potential using electron energy-loss spectroscopy. **European Physical Journal B**, v. 74, p. 339-344, 2010.
- RUY, M.R.S.; FIGUEIRA, E.C.; SOTOMAYOR, M.D.P.T. Biomimetic Sensor for Detection of Hydrochlorothiazide Employing amperometric detection and chemometrics for application in doping in sports. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 26, p. 2069-2076, 2015.

- SABATINI, E.; RUBINSTEIN, I. Organized self-assembling monolayers on electrodes. 2. monolayer-based ultramicroelectrodes for the study of very rapid electrode-kinetics. **Journal of Physical Chemistry**, v. 91, p. 6663-6669, 1987.
- SAHIHAZAR, M.M.; AHMADI, M.T.; NOURI, M.; RAHMANI, M. Quantum conductance investigation on carbon nanotube-based antibiotic sensor. **Journal of Solid State Electrochemistry**, v. 23, p. 1641-1650, 2019.
- SAIKIA, P.; DUTTA, K.; GUHA, A.K.; DOLUI, S.K.; BARMAN, P., BORTHAKUR, L.J.; High performance aqueous electrolyte-based supercapacitor of carboxylic acid functionalized carbon-nanotubes and graphene nano composite. **Materials Chemistry and Physics**, v. 258, 123786, 2021.
- SAITO, R.; HOFFMANN, M.; DRESSELHAUS, G.; JORIO, A.; DRESSELHAUS, M.S. Raman spectroscopy of graphene and carbon nanotubes. **Advances in Physics**, v. 60, p. 413-550, 2011.
- SAKA, E.T.; YALAZAN, H.; BRYIKIOGLU, Z.; KANTEKIN, H.; TEKINTAS, K. Synthesis, aggregation, photocatalytic and electrochemical properties of axially 1-benzylpiperidin-4-oxy units substituted silicon phthalocyanine. **Journal of Molecular Structure**, v. 1199, 126944, 2020.
- SANTOS, K.L.M.; BARROS, R.M.; LIMA, D.P.S.S.; NUNES, A.M.A.; SATO, M.R.; FACCIO, R.; DAMASCENO, B.P.G.L.; OSHIRO- JUNIOR, J. A. Prospective application of phthalocyanines in the photodynamic therapy against microorganisms and tumor cells: A mini- review. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 32, 102032, 2020.
- SANTOS, S. X.; CAVALHEIRO, E. T. G. Using of a graphite-polyurethane composite electrode modified with a schiff base as a bio-inspired sensor in the dopamine determination. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 25, p. 1071-1077, 2014.
- SANTOS, R.M.; RODRIGUES, M.S.; LARANJINHA, J.; BARBOSA, R.M. Biomimetic sensor based on hemi/carbon nanotubes/chitosan modified microelectrode for nitric oxide measurement in the brain. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 44, p. 152-159, 2013.
- SANZ, C.G.; DIAS, K.A.; BACIL, R.P.; SERAFIM, R.A.M.; ANDRADE, L.H.; FERREIRA, E.I.; SERRANO, S.H.P. Electrochemical characterization of *para* and *meta*- nitro substituents in aqueous media of new antichagasic pharmaceutical leaders. **Electrochimica Acta**, v. 368, 137582, 2021.
- SARLAUKAS, J.; NEMEIKAITĖ-CENIENĖ, A.; ANUSEVICIUS, Z.; MISEVICIENE, L.; JULVEZ, M.M.; MEDINA, M.; GÓMEZ-MORENO, C.; CENAS, N. Flavoenzyme-catalyzed redox cyclic of hydroxylamino and minor metabolites of 2,4,6 trinitrotoluene:

- implications for their cytotoxicity. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 425, p. 184-192, 2004.
- SAVÉANT, J.M. Molecular catalysis of electrochemical reactions. Mechanistic aspects. **Chemical Reviews**, v. 108, p. 2348-2378, 2008.
- SCARIM, C.B.; OLMO, F.; FERREIRA, E.I.; MAN CHIN, C.; KELLY, J.M.; FRANCISCO, A.F. Image-based in vitro screening reveals the trypanostatic activity of hydroxymethylnitrofurazone against *Trypanosoma cruzi*. **International Journal of Molecular Sciences**, v.22, p.6930-6941, 2021
- SCHMIDT, M.; GEILENKEUSER, W.J.; SIREIS, W.; SEIFRIED, E.; HOURFAR, K. Emerging pathogens – how safe is blood? **Transfusion Medicine and Hemotherapy**, v. 41, p. 10-17, 2014.
- SERP, P.; CORRIAS, M.; KALCK, P. Carbon nanotubes and nanofibers in catalysis. **Applied Catalysis A**, v. 253, p. 337-358, 2003.
- SERRANO, S.H.P.; MARTINS, J.V.; JULIÃO, M.S.S. Determinação do potencial de redução do par $\text{RNO}_2/\text{RNO}_2^{\bullet -}$ derivado de nitrofural utilizando biosensor de glicose. **Essentia**, v. 16, p. 263-274, 2014.
- SHAHROKHINA, S.; GHALKHANI, M.; AMINI, M.K. Application of carbon-paste electrode modified with iron phthalocyanine for voltammetric determination of epinephrine in the presence of ascorbic acid and uric acid. **Sensors and Actuators B**, v. 137, p. 669-675, 2009.
- SHARMA, K.; SAXENA, K.K.; SKUKLA, M. Effect of multiple stone-wales and vancacy defects on the mechanical behavior of carbon nanotubes using molecular dynamics. **Procedia Engineering**, v. 38, p. 3373-3380, 2012.
- SHERVEDANI, R. K.; LASIA, A. Evaluation of the surface roughness of microporous Ni-Zn-P electrodes by in situ methods. **Journal of Applied Electrochemistry**, v. 29, p. 979–986, 1999.
- SHI, W.; LIU, H.; DONG, Z.; MI, Z.; SHICH, S.R.; SUN, X.; LIU, X. High pressure study of nitrogen doped carbono nanotubes using Raman spectroscopy and synchrotron X-ray diffraction. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 13, p. 3008-3016, 2020.
- SHIRAZI, Y.; TOFIGHY, A.T.; MOHAMMADI, T.; PAK, A. Effects of different carbon precursors on synthesis of multiwall carbono nanotubes: purification and functionalization. **Applied Surface Science**, v. 257, p. 7359-7367, 2011.
- SHU, Y.; CHEN, J.; ZU, Z.; JIN, D.; XU, Q.; HU, X. Nickel metal-organic framework nanosheet/hemin composite as biomimetic peroxidase for electrocatalytic reduction of H_2O_2 . **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 845, p. 137-143, 2019.

- SILVA, N.; CASTRO-CASTILLO, C.; OYARZÚN, M.P.; RAMÍREZ, S.; GUTIERREZ-CERON, C.; MARCO, J.F.; SILVA, J.F.; ZAGAL, J.H. Modulation of the electrocatalytic activity of Fe phthalocyanine to carbon nanotubes: Electrochemistry to *L*-cysteine and *L*-Cystine. **Electrochimica Acta**, v. 10, p. 295-306, 2019.
- SILVA, T.A.; ZAIN, H.; SAITO, E.; MEDEIROS, R. A.; VICENTINI, F.C.; CORAT, E. J.; FATIBELL-FILHO, O. Electrochemical behaviour of vertically aligned carbon nanotubes and graphene oxide nanocomposite as electrode material. **Electrochimica Acta**, v. 119, p. 114-119, 2014.
- SILVERSTEIN, R.M.; WEBSTER, F.X.; KIEMLE, D. **Spectrometric identification of organic compounds**, 8th ed, Wiley, New York, 2014, 506p.
- SOLDATOV, V.S.; SOSINOVICH, Z.I.; KORSHUNIVA, T.A.; MIRONOVA, T. V. Acid-base properties of ion exchangers. I. Optimising of potentiometric titration of ion exchangers exemplified by carboxylic acid resins. **Reactive and Functional Polymers**, v. 58, p. 3-12, 2004.
- SOSA-ESTANI, S.; SEGURA, E.L. Integrated control of Chagas disease for its elimination as public health problem- a review. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 110, p. 289-298, 2015.
- SOTOMAYOR, M. D. P. T.; TANAKA, A. A.; FREIRE, R. S.; KUBOTA, L. T. Amperometric sensors based on biomimetic catalysts. In: GRIMES, C. A.; DICKEY, E. C.; PISHKO, M. V. (Ed.). **Encyclopedia of sensors**. Stevenson Ronchi: American Scientific Publishers, v. 1, p. 195-209, 2006.
- SPADAVECCHIA, J.; CICARELLA, G.; SICILIANO, P.; CAPONE, S.; RELLA, R. Spin-coated thin films of metal porphyrin-phthalocaynine blend for an optochemical sensor of alcohol vapours. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v; 100, p. 88-93, 2004.
- SQUELLA, J.A.; NUÑES-VERGARA, L.J.; CAMPERO, A.; MARAVER, J.; JARA-ULLOA, P.; CARBAJO, J.; JARA-ULLOA, P. BOLLO, S. NUÑEZ-VERGARA, J.; SQUELLA, J.A. Voltammetric reduction of a 4-nitroimidazole derivative on a multiwalled carbon nanotubes modified glassy carbon electrode. **Electroanalysis**, v. 20, p. 1470-1474, 2008.
- SQUELLA, J.A.; NUÑES-VERGARA, L.J.; CAMPERO, A.; MARAVER, J.; JARA-ULLOA, P.; CARBAJO, J. Electrochemical reduction of 2- nitroimidazole in aqueous mixed medium. **Journal of The Electrochemical Society**, v. 154, p. F77-F81, 2007.
- SQUELLA, J.A.; BOLLO,S.; NUÑES-VERGARA, L.J. Recent developments in the electrochemistry of some nitro compounds of biological significance, **Current Organic Chemistry**, v. 9, p. 565-581, 2005.

- SQUELLA, J.A.; GONZALES, P.; BOLLO, S.; NUÑEZ-VERGARA, L.J. Electrochemical generation and interaction study of the radical anion from nimesulide, **Pharmaceutical Research**, v. 16, p. 161-164, 1999.
- SQUELLA, J. A.; BOLLO, S.; LA FUENTE, J.; NUÑES-VERGARA, L.J. Electrochemical study of the nitro radical anion from nicardipine: kinetic parameters and its interaction with glutathione. **Bioelectromistry and Bioenergetics**, v. 34, p. 13-18, 1994.
- STOILJKOVIC, Z.Z.; IVIC, A.; PETROVIC, S.D.; MIJIN, D.Z.; STEVANOVIC, S.I.; LACNJEVAC, U.C.; MARINKOVIC, A.D. Voltammetric and square-wave anodic stripping determination of amlodipine besylate on gold electrode. **International Journal of Electrochemical Science**, v. 7, p. 2288-2303, 2012.
- SU, H.C.; TRAN, T.-T.; BOZE, W.; MYUNG, N.V. Chemiresistive sensor arrays for detection of air pollutants based on carbon nanotubes functionalized with porphyrin phthalocyanine derivatives. **Sensors and Actuators Reports**, v. 2, 100011, 2020.
- SUBBIAH, D.K.; NESAKUMAR, N.; KULANDAISAMY, A.J.; RAYAPPAN, J.B.B. Ferricyanide/reduced graphene oxide as electron mediator for the electrochemical detection of methanol in canned citrus sinensis and citrus limetta. **Sensor and Actuators B; Chemical**, v. 248, p. 708-717, 2017.
- SUN, D.; ZHU, L.; ZHU, G. Glassy carbon ceramic composites electrodes. **Analytica Chimica Acta**, v. 564, p. 243-247, 2007.
- SYMONS, T.; TOCHER, J.H.; TOCHER, D.A.; EDWARDS, I. Electrochemical studies of nitroheterocyclic compounds of biological interest. VII. Effect of electrode material. **Free Radical Research Communications**, v.14, p.33-40, 1991.
- TAKKAR, J.B.; GUPTA, S.; PRABJA, C.R. Acetylcholine esterase enzyme doped multiwalled carbon nanotubes for the detection of organophosphorus pesticide using cyclic voltammetry. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 137, p. 895-903, 2019.
- TANAKA, A.A.; CHAVES, J.A.P.; ARAÚJO, M.F.A.; VARELLA, J.J.G. Eletrocatalise da reação de redução de oxigênio sobre eletrodos de grafite modificados com ftalocianina tetracarboxilada de ferro. **Eclética Química**, v. 28, p. 9-19, 2003.
- TEFERA, M.; TESSEMA, M.; ADMASSIE, S.; MEHRETIE, S. Electrochemical sensor for determination of fenitrothion at multi-wall carbon nanotubes modified glassy carbon electrode. **Analytical & Bioanalytical Chemical Research**, v. 2, p. 139-150, 2015.
- TICIANELLI, E.A.; CAMARA, G.A.; SANTOS, L.G.R.A. Eletrocatalise das reações de oxidação de hidrogênio e de redução de oxigênio. **Química Nova**, v. 28, p. 664-669, 2005.

- TOLOSHNIAK, T.; GUHEL, Y.; BESQ, A.; BOUDART, B. First results of humidity sensors based on CeO₂ thick film deposited by a new deposition technique from a suspension of nanoparticles. **Microelectronic Engineering**, v. 207, p. 7-14, 2019.
- TOCHER, J.H. Reductive activation of nitroheterocyclic compounds. **General Pharmacology**, v. 28, p. 485-487, 1997.
- TOCHER, J.H.; EDWARDS, D.I. Evidence for the direct interaction of reduced nitroimidazole derivatives with DNA bases. **Biochemical Pharmacology**, v. 48, p. 1084-1089, 1994.
- TOSO, A.M.; VIAL, F.U.; GALANTI N. Transmisión de la enfermedad de Chagas por vía oral. **Revista Médica de Chile**, v. 139, p. 258-66, 2011.
- TRASATTI, S.; PETRII, O.A. Real surface area measurements in electrochemistry. **Journal Electroanalytical Chemistry**, v. 327, p. 353-376, 1992.
- TROJANOWICZ, M. Analytical applications of carbon nanotubes: a review. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 25, p. 480-489, 2006.
- UPADHYAY, S.; GADHARI, N.;SRIVASTAVA, A.K. Biomimetic sensor for ethambutol employing β -cyclodextrin mediated chiral cooper metal organic framework and carbon nanofibers modified glassy carbon electrode. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 165, 112397, 2020.
- URBINA, J.A. Specific chemotherapy of Chagas disease: relevance, current limitations and new approaches. **Acta Tropica**, v. 15, p. 55-68, 2010.
- URBINA, J.A.; DOCAMPO, R. Specific chemotherapy of Chagas disease: controversies and advances. **Trends in Parasitology**, v. 19, p. 495-501, 2003.
- VARGAS, A., MALTA, J.M.A.S., COSTA, V.M., CLÁUDIO, L.G., ALVES, R.V., CORDEIRO, G.S., AGUIAR, L.M.A., PÉRCIO, J. Investigação de surto de doença de Chagas aguda na região extra-amazônica, Rio Grande do Norte, Brasil, 2016. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, p. 1-8, 2018.
- VIEIRA, I. C.; LUPETTI, K. O.; FATIBELLO-FILHO, O. Determina o de paracetamol em produtos farmacêuticos usando um biossensor de pasta de carbono modificado com extrato bruto de abobrinha. **Química Nova**, v. 26, p. 39-43, 2003.
- VIEIRA, H.S.; ANDRADA, M.; MENDONÇA, R.; SANTOS, A.P.; MARTINS, D.; MACEDO, W.A.A.; GORGULHO, H.F.; PIMNETA, L.P.S.; MOREIRA, R.L.; JORIO, A.; PIMENTA, M.A.; FURATDO, C.A. Decarboxylation of oxidized SWNTs. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, v. 7, p. 3421-3430, 2007.
- VIODÉ, C.; BETTACHE, N.; CENAS, N.; KRAUTH-SIEGEL, R.L.; CHAVI RE, G.; BAKALARA, N.; P RIE, J. Enzymatic reduction studies of nitroheterocycles. **Biochemical Pharmacology**, v. 57, p. 549-557, 1999.

- VOLKERT, A. A.; HAES, A. J. Advancements in nanosensors using plastic antibodies. **Analyst**, v. 139, p. 21-31, 2014.
- VULLEVE, V. I. From biomimesis to bioinspiration: what's the benefit for solar energy conversion applications? **The Journal of Physical Chemistry Letters**, v. 2, p. 503-508, 2011.
- WAN, Y.; LIANG, Q.; LI, Z.; XU, S.; HU, X.; LIU, Q. Significant improvement of styrene oxidation over zinc phthalocyanine supported on multi-walled carbon nanotubes. **Journal of Molecular Catalysis. A, Chemical**, v. 402, p. 29–36, 2015.
- WANG, Y.; ZHAO, J.; YANG, T.; ZHANG, Y.; TAO, D.; HASEBE, Y.; ZHANG, Z. Electrochemical evaluation of sulfide mineral modified glassy carbon electrode as novel glucose biosensor. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 894, 115357, 2021.
- WANG, H.; ZHANG, S.; LI, S.; QU, J. Electrochemical sensor based on palladium-reduced graphene oxide modified with gold nanoparticles for simultaneous determination of acetaminophen and 4-aminophenol. **Talanta**, v. 178, p. 188-193, 2018.
- WANG, Y.; TAO, S.; AN, Y.; WU, S.; MENG, C. Bio-inspired high performance electrochemical supercapacitors based on conducting polymer modified coral-like monolithic carbon. **Journal of Materials Chemistry A**, v. 1, p. 8876-8887, 2013.
- WANG, G. ; HE, X.; ZHOU, F.; ZEJUN, L.; FANG, B.; WANG, L. Application of gold nanoparticles/TiO₂ modified electrode for the electrooxidative determination of catechol in tea samples. **Food Chemistry**, v. 135, p. 446–451, 2012.
- WANG, J. **Analytical electrochemistry**. 2nd. ed. New York: Wiley-VCH, 2001. 222p.
- WEI, P.J.; YU, G.Q.; NARUTA, Y.; LIU, J.G. Covalent grafting on carbon nanotubes with a biomimetic heme model compound to enhance oxygen reduction reactions. **Angewandte Chemie International**, v. 53, p. 1-6, 2014.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Chagas disease** (American trypanosomiasis). <<http://www.who.int/chagas/epidemiology/en/>>. Acesso em 22 de abril de 2021.
- WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Investing to overcome the global impact of neglected tropical diseases, Geneva, 2015.
- WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION), 2014. Disponível em:<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/index.html>. Acesso em: 04 de abril de 2021.
- WILKINSON, S.R.; KELLY, J.M. Trypanocidal drugs: mechanisms, resistance and new targets. **Expert Reviews Molecular Medicine**, v. 11, p. 1-24, 2009.
- WINTERBOURN, C.C. Reconciling the chemistry and biology of reactive oxygen species. **Nature Chemical Biology**, v. 4, p. 278-286, 2008.

- WONG, A.; SANTOS, A.M.; FAVA, E.L.; FATIBELLO-FILHO, O.; SOTOMAYOR, M.D.P.T. Voltammetric determination of 17 β -estradiol in different matrices using a screen-printed sensor modified with CuPc, Printex 6L carbon and nafion film. **Microchemical Journal**, v. 147, p. 365-373, 2019.
- WONG, A.; MATERON, E.M.; SOTOMAYOR, M. D. P. T. Development of a biomimetic sensor modified with hemin and graphene oxide for monitoring of carbofuran in food. **Eletrochimica Acta**, v. 146, p. 830-837, 2014.
- WONG, A. **Desenvolvimento de sensores eletroquímicos e métodos de extração em fase sólida baseados em sistemas biomiméticos para análise de poluentes ambientais**. Tese de doutorado- Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, p. 1- 172, 2014.
- WONG, A.; SOTOMAYOR, M.D.P.T. Biomimetic sensor based on 5,10,15,20-tetrakis(pentafluorophenyl)- 21*H*,23*H*-porphyrin iron (III) chloride and MWCNT for selective detection 2,4 D. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v, 181, p. 332-339, 2013.
- WONG, A.; LANZA, M.R.V.; SOTOMAYOR, M.D.P.T. Sensor for diuron quantitation based on the P450 biomimetic catalyst nickel (II) 1,4,8,11,15,18,22,25-octabutoxy-29*H*,31 *H*-phthalocyanine. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 690, p. 83-88, 2013.
- WONG, A.; LANZA, M. R. V.; SOTOMAYOR, M. D. P. T. Development and application of a highly selective biomimetic sensor for detection of captopril, an important ally in hypertension control. **Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening**, v. 13, p. 666-674, 2010.
- XAVIER, J.A.; SILVA, T.L.; TORRES-SANTOS, E.C.; VASCONCELOS, C.C.; BOANE, A.; SANTOS, R.A.; XAVIER, A.F.; GOULART, M.O.F. Unveiling the relevance of the redox character of nitroaromatic and nitroheteroaromatic compounds as potential medicines. **Current Opinion in Electrochemistry**, v. 23, p. 1-10, 2021.
- YADAV, H.M.; LEE, J.J. One-pot synthesis of copper nanoparticles on glass: application for non-enzymatic glucose detection and catalytic reduction of 4- nitrophenol. **Journal of Solid State Electrochemistry**, v. 23, p. 503-602, 2019.
- YAMADA, Y.; SUGIURA, T.; MORITA, K.; ARIGA-MIWA, H.; TANAKA, K. Improved synthesis of monocationic μ - nitrido-bridged iron phthalocyanine dimer with no peripheral substituents, **Inorganica Chimica Acta**, v. 489, p. 160-163, 2019.
- YAÑEZ, C.; PEZOA, J.; RODRIGUES, M.; NUÑES-VERGARA, L.J.; SQUELLA, J.A. Voltammetric behavior of a 4-nitroimidazole derivatives nitro radical anion formation and stability. **Journal of the Electrochemical Society**, v. 152, p. J46-J51, 2005.

- YANG, C.; DENNO, M.E.; PYAKUREL, P.; VENTON, B.J. Recent trends in carbon nanomaterial-based electrochemical sensors for biomolecules: A review. **Analytica Chimica Acta**, v. 887, p. 17-37, 2015.
- YIGIT, A.; YARDIMA, Y.; ÇELEBI, M.; LEVENT, A.; SENTURK, Z. Graphene/Nafion composite film modified glassy carbon electrode for simultaneous determination of paracetamol, aspirin and caffeine in pharmaceutical formulations, **Talanta**, v. 158, p. 21-29, 2016.
- YIN, H.; ZHOU, Y.; HANR, R.; QIU, Y.; AI, S.; ZHU, L. Electrochemical oxidation behavior of 2,4-dinitrophenol at hydroxylapatite film-modified glassy carbon electrode and its determination in water samples. **Journal of Solid State Electrochemistry**, v. 16, p. 75-82, 2012.
- YUAN, X.; ZHANG, H.; CHEN, Y. Effect of ultrasonic disperse on the properties of carbon nanotube supercapacitors. **Advanced Materials Research**, v. 148-149, p.1417-1420, 2011.
- VYTRAS, K.; SVANCARA, I.; METELKA, R. Carbon paste electrodes in electroanalytical chemistry. **Journal of the Serbian Chemical Society**, v. 74, p. 1021-1033, 2009.
- ZAGAL, J. H.; GRIVEAU, S.; SANTANDER-NELLI, M.; GRANADOS, S.G.; BEDIQUI, F. Carbon nanotubes and metalloporphyrins and metallophthalocyanines-based materials for electroanalysis. **Journal of Porphyrins and Phthalocyanines**, v. 16, p. 713–740, 2012.
- ZAITSEVA, V.S.; TYULYAEVA, E.Y.; TYURIN, D.V.; ZDANOVICH, S.; KOIFMAN, O.I. Carbido-bridged diruthenium *bis*-phthalocyanine as a biomimetic catalyst in oxidation of β -carotene. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 912, 121164, 2020.
- ZANNOTTI, M.; GIOVANNETTI, R.; D'AMATO, C. A.; ROMMOZZI, E. Spectroscopic studies of porphyrin functionalized multiwalled carbon nanotubes and their interaction with TiO₂ nanoparticles surface. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 153, p. 22–29, 2016.
- ZARBIN, A.J.G.; OLIVEIRA, M.M. Nanoestruturas de carbon (nanotubos, grafeno): *quo vadis?* **Química Nova**, v. 36, p. 1533-1539, 2013.
- ZEN, J.-M.; KUMAR, A. S.; TSAI, D.-M. Recent updates of chemically modified electrodes in analytical chemistry. **Electroanalysis**, v. 15, p. 1073-1087, 2003.
- ZHAI, X.; XU, F.; LI, Y.; JUN, F.; LI, S.; ZHANG, CHUNXIAN, WANG, H. CAO, B. A highly selective and recyclable sensor for the electroanalysis of phosphothioate pesticides using silver-doped ZnO nanorods arrays. **Analytica Chimica Acta**, v. 1152, 338285, 2021.
- ZHAO, Y.-Y.; LUO, H.; GE, Q.; LIU, M.; TAO, Z.; CONG, H. An ultrasensitive photoelectrochemical sensor with layer-by layer assembly of chiral multifarene [3,2,1]

- and g-C₃N₄ quantum dots for enantio-recognition towards thyroxine. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 336, 129750, 2021.
- ZHAO, C.; JI, L.; LIU, H.; GU, H.; ZHANG, S.; YANG, M.; YANG, Z. Functionalized carbon nanotubes containing isocyanate groups. **Journal of Solid State Chemistry**, v. 177, p. 4394-4398, 2004.
- ZHANG, J.; TERRONES, M.; PARK, C. R.; MUKHERJEE, R.; MONTHIOUX, M.; KORATKAR, N.; KIM, Y. S.; HURT, R.; FRACKOWIAK, E.; ENOKI, T.; CHEN, Y.; CHEN, Y.; BIANCO, A. Carbon science in 2016: Status, challenges and perspectives. **Carbon**, v. 98, p. 708-732, 2016.
- ZHANG, Z.; PFEFFERLE, L.; HALLER, G.L. Characterization of functional groups on oxidized multi-wall carbon nanotubes by potentiometric titration. **Catalysis Today**, v. 249, p. 23-29, 2015.
- ZHANG, X.; JU, H.; WANG, J. **Electrochemical sensors, biosensors and their biomedical applications**. Elsevier, 2008, 616 p.
- ZHANG, J.; ZOU, H.; QING, Q.; YANG, Y.; LI, Q.; LIU, Z.; GUO, X.; DU, Z. Effect of chemical oxidation on the structure of single-walled carbon nanotubes. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 107, p. 3712-3717, 2003.
- ZIMINOV, A.V.; RAMSH, S.M.; TERUKOV, E.I.; TRAPEZNIKOVA, I.N.; SHARMANIN, V.V.; YURRE, T.A. Correlation dependences in infrared spectra of metal phthalocyanines. **Semiconductors**, v. 40, p. 1131, 2006.

CAPÍTULO 8

APÊNDICE

8.1 COMPORTAMENTO VOLTAMÉTRICO DE NF UTILIZANDO ELETRODO PASTA DE CARBONO COM NTC-F

8.1.1 AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO DA PASTA DE CARBONO: RELAÇÃO ENTRE GRAFITE E ÓLEO

As pastas de carbono consistuem em mistura homogênea entre pó de grafite em pó com um líquido hidrofóbico e viscoso (óleos de parafina, silicone ou mineral), colocados em um determinado tubo de polietileno ou de vidro. A sua superfície é renovada facilmente, pois a camada da parte mais superficial pode ser removida, por corte ou lixamento. O pó de grafite empregado na elaboração da pasta apresentar-se com baixa capacidade de adsorção de oxigênio e impurezas eletroativas, uniformidade na distribuição granulométrica e alta pureza química (MANJUNATHA et al., 2021, VYTRAS, SVANCARA, METELKA, 2009). O óleo representa o agente aglutinante, atua em viabilizar consistência à mistura e em completar os vazios entre as partículas de grafite, e também, possuir apresentar-se com baixa volatilidade e impurezas e ser imiscível em meio aquoso (MANJUNATHA et al., 2021, VYTRAS, SVANCARA, METELKA, 2009).

A pasta de carbono pode ser elaborada com diferentes procedimentos, sendo que na literatura são reportados exemplos em que o pó de grafite é misturado com óleo mineral (Nujol) (WONG, SOTOMAYOR, 2013), óleo de silicone (MANJUNATHA et al., 2021, BALDRIANOVA, SVANCARA, SOTIROPOULOS, 2007; HOCEVAR et al., 2005) e parafina líquida (PAULIUKAITE et al., 2002),

Na Tabela 15, a fim de se estabelecer a melhor relação entre de grafite em pó misturado com óleo mineral, apresentam-se os resultados, em diferentes proporções. Realizou-se este estudo empregando solução de ferricianeto de potássio $0,5 \text{ mmol L}^{-1}$ em solução de KCl $0,5 \text{ mol L}^{-1}$.

Construíram-se seis conjuntos de EPC, em proporções distintas, e avaliou-se que a proporção F foi a melhor obtida, constituindo uma relação pó de grafite e óleo mineral de 2,7:1 em massa/volume, que indicou menor ΔE (107 mV). Verifica-se que para relações entre pó de grafite e óleo entre 0,5 a 0,7 (A e B, respectivamente) não foi possível a construção dos eletrodos, pois o sistema apresentou-se substancialmente viscoso, devido ao excesso de óleo. Dessa forma, não foi possível preencher o interior da seringa com esta mistura. Para os sistemas em que a proporção foi de 0,83 a 1,0, (C, D e E), foi possível a construção do eletrodo, no entanto, os sinais do par redox ficaram extremamente deslocados, $\Delta E \approx 396$ mV. Sabe-se que o valor ideal para este sistema deve estar no intervalo de $59 \text{ mV} \leq \Delta E \leq 118 \text{ mV}$, que corresponde à transferência associada a um elétron. Este fato é justificado pelo excesso de óleo, impondo maior resistência ao sistema que, por consequência, provocou maior dificuldade na passagem do elétron.

Com base nos resultados, a relação 2,7:1 entre grafite e óleo é a que foi mantida nas construções dos eletrodos de pasta de carbono (EPC) modificados com NTC. Sendo assim, estes dados estão em concordância com registrados por Baldrianova e colaboradores, 2007. Na Figura 62, observam-se os voltamogramas obtidos pelos EPC.

Tabela 15- Estudo das relações entre grafite e óleo mineral, para formação da pasta de carbono

SISTEMA	MASSA DE GRAFITE (mg)	VOLUME DE ÓLEO NUJOL (μL)	Observações
A	75	100	Produto muito oleoso, impossibilitando a construção do eletrodo
B	75	150	
C	125	150	Os sinais do par redox ficaram muito deslocados com valores próximos de $\Delta E = 400 \text{ mV}$
D	100	100	
E	150	150	
F	67,5	25	Os sinais do par redox foram bem definidos $\Delta E = (107 \text{ mV})$

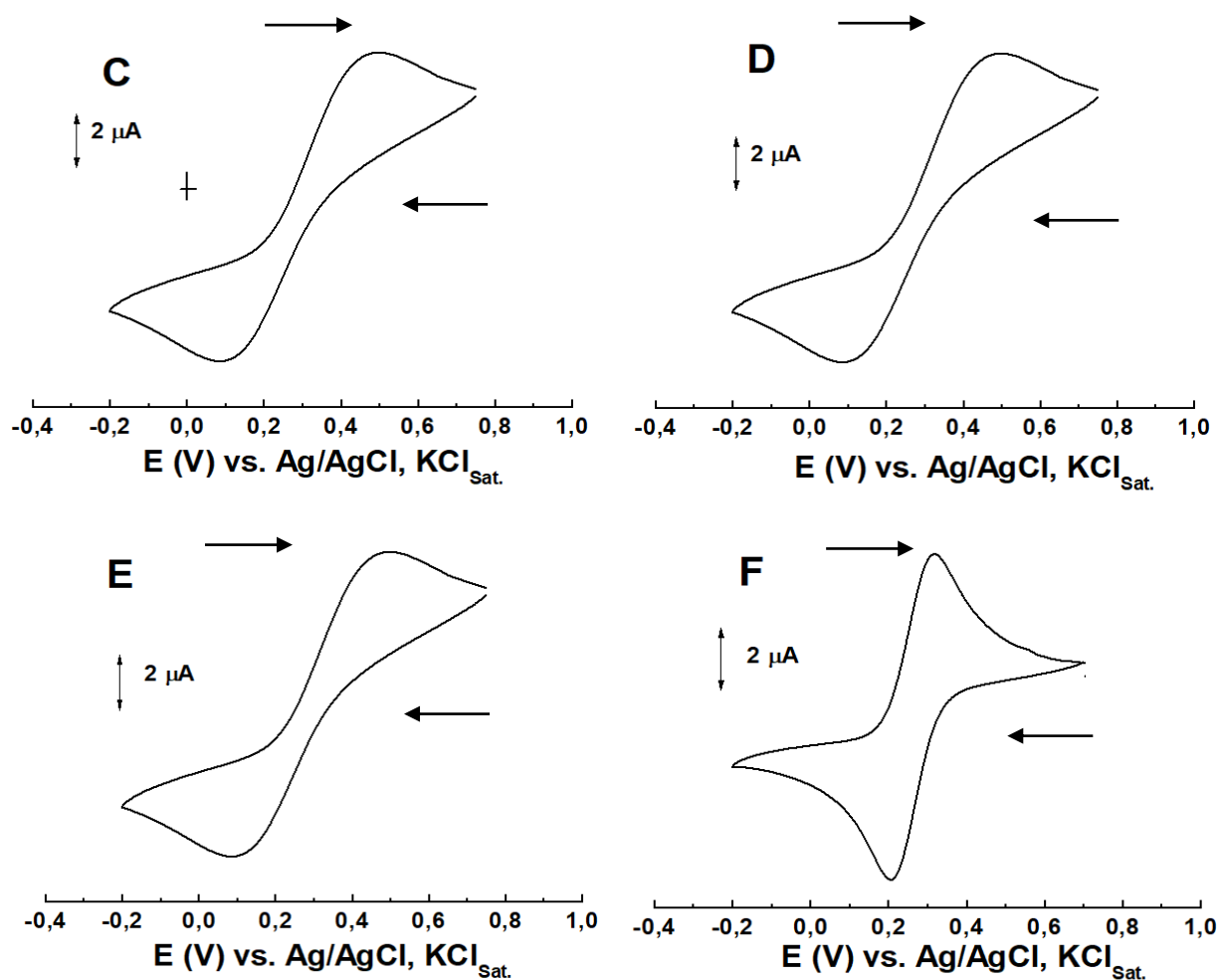


Figura 62- Voltamogramas cíclicos obtidos com eletrodos de pasta de carbono (1^o ciclo) em diferentes proporções entre grafite e Nujol em mg/μL (C), 0,75; (D) 0,5; (E) 1 e (F) 2,7 em meio de 0,5 mmol L⁻¹ de KCl contendo 0,5 mmol L⁻¹ de K₃[Fe(CN)₆], $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$.

8.1.2 CARACTERIZAÇÃO ELETROQUÍMICA DO SENSOR MODIFICADO EPC-NTC-F

A construção de EQM usando EPC modificada tem se apresentado muito versátil na determinação de inúmeros analitos, sendo uma das principais vantagens é a fácil renovação da superfície apenas por um simples lixamento (MANJUNATHA et al., 2021; OLIVEIRA, MASCARO, 2011).

Considerando-se as vantagens desta superfície eletródica aliada ao NTC-F, realizaram-se estudos sobre a construção do sistema EPC-NTC-F, conforme consta na Figura 63, em NF $0,1 \text{ mmol L}^{-1}$, em tampão fosfato pH 4,02.

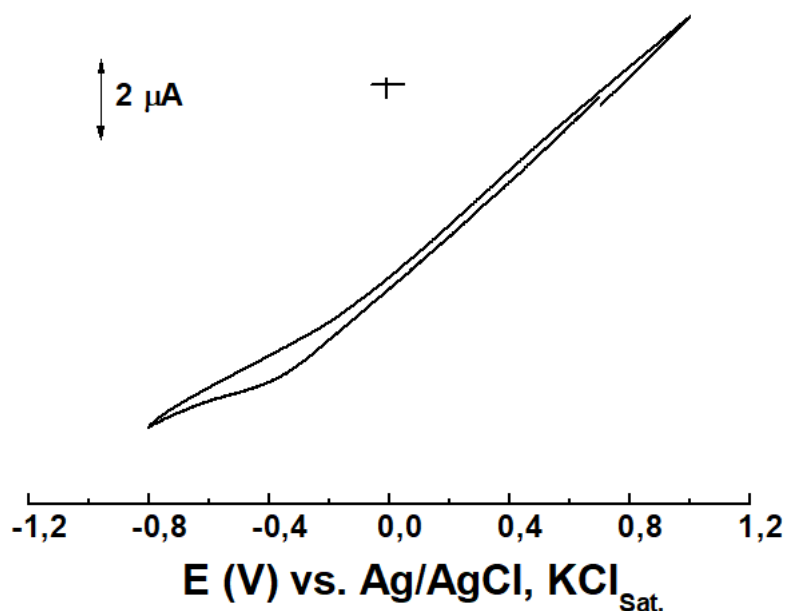


Figura 63- Voltamograma cíclico registrado em pH 4,02 em EPC-NTC-F (1º ciclo).
 $[\text{NF}] = 0,1 \text{ mmol L}^{-1}, v = 100 \text{ mV s}^{-1}$.

O sensor EPC-NTC-F não apresentou a formação de sinal analítico proveniente do processo de redução de NF. Aliás, o sinal analítico obtido é quase linear entre corrente e potencial. Desta forma, a relação empregada apresentou um típico sinal de resistência ôhmica, prejudicando a transferência de elétrons. No entanto, este resultado é bem distinto de muitos encontrados na literatura empregando EPC -NTC-F (MOKHTAR et al.; 2012; BONI et al.2011). Com isso, este procedimento será refeito e procurar-se-á aperfeiçoar as proporções entre pasta e ftalocianinas, bem como reavaliar outras condições, tais como: pré-tratamento do grafite, tempo de homogeneização e ordem da adição dos mesmos juntamente com o solvente apropriado.

Para os resultados obtidos, empregou-se o grafite sem nenhum tratamento prévio e misturou-se com óleo (Nujol) por aproximadamente 3 minutos, uma vez, que com este tempo a mistura apresentou-se homogeneizada. Além disso, a ordem de

adição das substâncias citadas acima seguiu modelo desenvolvido por BONI et al., 2011, na qual se verteu o óleo no grafite.

Após revisão da literatura, foi possível identificar que existem alguns parâmetros que são relevantes na preparação dos EPC, dentre eles: pureza do grafite e o emprego de solventes orgânicos. Por isto, deve-se investigar metodologia de tratamento no grafite, para que o mesmo se apresente com o mesmo tamanho, isento de impurezas, baixo potencial em adsorver oxigênio (VIEIRA, LUPETTI, FATIBELLO-FILHO, 2003). Com o intuito de permitir fácil evaporação, sugere-se adição de solvente orgânico, como por exemplo, clorofórmio, com a finalidade de diminuir a quantidade de óleo mineral e garantir melhor homogeneidade (MOKHTAR et al., 2012).

Desta forma, ter-se-á como uma das perspectivas deste trabalho buscar novas alternativas para solucionar o problema de resistência ôhmica nos EPC-NTC-F, para posteriormente incluir a hemina e as ftalocianinas deste trabalho a efeito de comparar com os resultados obtidos em ECV.

CAPÍTULO 9

ANEXOS

9.1. ANEXOS

9.1.1 FICHA DO ALUNO

Janus - Sistema Administrativo da Pós-Graduação



Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas

FICHA DO ALUNO

9138 - 3575863/2 - Charles de Lima Brito

Email:	charles.brito@usp.br
Data de Nascimento:	15/06/1978
Cédula de Identidade:	RG - 23.244.580-1 - SP
Local de Nascimento:	Estado de São Paulo
Nacionalidade:	Brasileira
Graduação:	Bacharel em Química - Universidade Mackenzie - São Paulo - Brasil - 2002
Mestrado:	Mestre em Ciências - Área: Insumos Farmacêuticos - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo - São Paulo - Brasil - 2011

Curso:	Doutorado
Programa:	Fármaco e Medicamentos
Área:	Insumos Farmacêuticos
Data de Matrícula:	02/03/2017
Início da Contagem de Prazo:	02/03/2017
Data Limite para o Depósito:	30/08/2021
Orientador:	Prof(a). Dr(a). Elizabeth Igne Ferreira - 02/03/2017 até o presente. Email: hajudan@usp.br
Proficiência em Línguas:	Inglês, 02/03/2017
Data de Aprovação no Exame de Qualificação:	Aprovado em 11/04/2019

Data do Depósito do Trabalho:

Título do Trabalho:

Data Máxima para Aprovação da Banca:

Data de Aprovação da Banca:

Data Máxima para Defesa:

Data da Defesa:

Resultado da Defesa:**Histórico de Ocorrências:**

Primeira Matrícula em 02/03/2017

Aluno matriculado no Regimento da Pós-Graduação USP (Resolução nº 6542 em vigor de 20/04/2013 até 28/03/2018).

Última ocorrência: Matrícula de Acompanhamento em 15/03/2021

Impresso em: 15/07/2021 23:45:53

Janus - Sistema Administrativo da Pós-Graduação



Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas

FICHA DO ALUNO

9138 - 3575863/2 - Charles de Lima Brito

FBF5779-3/1	Preparo de Artigos Científicos na Área de Farmácia	10/03/2017	19/05/2017	90	6	100	A	N	Concluída	
FBF5805-2/4	Delineamento de Experimentos e Ferramentas Estatísticas Aplicadas às Ciências Farmacêuticas	03/08/2017	11/10/2017	90	6	100	A	N	Concluída	
FBF5724-8/1	Latência	11/09/2017	19/11/2017	90	6	100	A	N	Concluída	
QFL5710-9/3	Sensores Químicos e Biossensores (Instituto de Química - Universidade de São Paulo)	17/08/2018	18/10/2018	90	6	100	A	N	Concluída	

Disciplinas:	0	20	24
Estágios:			
Total:	0	20	24

Créditos Atribuídos à Tese: 167

Conceito a partir de 02/01/1997:
A - Excelente, com direito a crédito; B - Bom, com direito a crédito; C - Regular, com direito a crédito; R - Reprovado; T - Transferência.
Um(1) crédito equivale a 15 horas de atividade programada.

9.1.2 ARTIGOS PUBLICADOS A PARTIR DESTA TESE

1. Brito, C.L.; Ferreira, E.I.; La-Scala, M.A. Multi-walled carbon functionalization and the dispersing agents study applied for the glassy carbon electrode modification and voltammetric reduction of nitrofurazone. **Journal of Solid State Electrochemistry**, v. 24, p. 1969-1980, 2020.

ABSTRACT

Multiwalled carbon nanotubes (MWCNT) have structures characterized by remarkable mechanical and electronic properties. However, their applications can be hindered because of their hydrophobic nature, lack of homogeneity due to impurities and their variable sizes. Thus, MWCNT was treated by acidic oxidation (H_2SO_4 3:1 HNO_3), seeking out to evaluate the influence of this functionalization on the electrochemical reduction behavior of nitrofurazone applying cyclic voltammetry, having the glassy carbon surface been modified as working electrode. The MWCNT functionalization was characterized by using scanning electron microscopy, infrared and Raman spectroscopies, thermogravimetric analysis and potentiometric titration. Differences between non-functionalized and functionalized MWCNT were observed, suggesting that carboxylic groups were introduced in the carbon nanotube walls. Moreover, the glassy carbon surface modification was also studied concerning the dispersing agents for functionalized MWCNT. Several solvents of different natures, hydrophilic and lipophilic, were evaluated. The best dispersion associated with electrochemical response of nitrofurazone was obtained with 1,3-dioxolane as dispersing agent, which presented higher affinity with MWCNT than the other solvents. The electrochemical response of the glassy carbon electrode modified with MWCNT was evaluated by nitrofurazone voltammetric behavior with emphasis on the $\text{R-NO}_2/\text{R-NO}_2^{\bullet-}$ couple generation and its kinetic stability.

Keywords: *electrochemical sensor, carbon nanotubes, chemical functionalization, nitrofurazone, voltammetry*

2. Silva, A.B.; Brito, C.L., Trossini, G.H.G., La-Scala, M.A. Electrochemical and theoretical studies on the artesunate reduction. **Orbital: The Electronic Journal of Chemistry**, v. 12, 2020.

ABSTRACT

Malaria is the most devastating tropical disease in the world and this scenario is worsened by the absence of effective treatment. However, the plasmodium resistance to artemisinin does not show clinical relevance. The drug mechanism of action is associated to the endoperoxide moiety breakage. Artesunate is a semi-synthetic derivative of artemisinin and its absorption is facilitated due to its higher solubility in water. As a sesquiterpene lactone, artesunate can be electrochemically reduced in aqueous media on the glassy carbon electrode, having been studied by cyclic voltammetry, square wave voltammetry and chronoamperometry. The artesunate voltammetric reduction is diffusion-controlled and significantly irreversible. Its reduction is pH-independent, but from pH = 6.0 the cathodic current values increase in alkaline media, indicating that the proton-equilibrium occurs after the electron transfer step. The α_n values calculated vary from 0.30 to 0.37, leading to the 0.0975 s⁻¹ value for k_s . From the chronoamperometric data, two electrons (1.9 ± 0.4) are involved in the reduction process, being confirmed by the exact number of electrons obtained for artemisinin (1.9 ± 0.2). According to these results and computational findings, both drugs have the same reduction mechanism with the breakage of the endoperoxide bridge and consequent diol-derivative formation followed by the deoxy analog stabilization through the existence of a set of reactions involving protonation and charge transfer steps on the electrode surface.

9.1.3 ARTIGOS EM ELABORAÇÃO A PARTIR DESTA TESE

Brito, C.L.; Caixeta, A.E.M.; La-Scalea, M.; Ferreira, E.I. Carbon nanotubes family of nanomaterial applications in drug delivery: a review.

Brito, C.L.; .Ferreira, E.I.; La-Scalea, M.A. Free radical formation evidence from nimorazole reduction in aqueous media.

Brito, C.L.; .Ferreira, E.I.; La-Scalea, M.A. Biomimetic electrochemical sensor based on hemin and carbon nanotubes for nitrofurazone in aqueous media.

Brito, C.L.; .Ferreira, E.I.; La-Scalea, M.A. Biomimetic electrochemical sensor based on copper phthalocyanine and carbon nanotubes for nitrofurazone in aqueous media.

9.1.4 CURRICULLUM LATTES

Charles de Lima Brito

- Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/3919876058387642>
- Última atualização do currículo em 17/06/2021

Resumo informado pelo autor

Possui graduação em Química pela Universidade Prebisteriana Mackenzie- (2001) e mestrado em Fármaco e Medicamentos pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo - FCF/USP (2011). Atualmente é doutorando e responsável técnico químico no Laboratório de Planejamento de Fármacos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, atuando nos seguintes temas: Planejamento de Fármacos, Antichagásicos Potenciais, Química Analítica, com ênfase em Eletroanalítica em estudos de mecanismos de reações eletródicas e desenvolver de metodologia analítica visando aplicação direta na área biológica, principalmente com foco nas Doenças Negligenciáveis; atuando principalmente nos seguintes temas: técnicas voltamétricas, mecanismo de ação, análise de fármacos, eletrodos quimicamente modificados e biossensores. **(Texto informado pelo autor)**

Identificação

Nome

Charles de Lima Brito

Nome em citações bibliográficas

BRITO, C. L.;BRITO, CHARLES DE LIMA


Endereço

Endereço Profissional

Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas.
Av. Lineu Prestes, 580
Cid. Universtária
05508000 - São Paulo, SP - Brasil
Telefone: (11) 30913687

Formação acadêmica/titulação

2017

Doutorado em andamento em Ciências Farmacêuticas (Conceito CAPES 7).
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.
Título: Estudo eletroquímico de compostos nitro-heterocíclicos potencialmente antichagásicos utilizando eletrodos quimicamente modificados com ftalocianinas,
Orientador:  Elizabeth Igne Ferreira.
Coorientador: Mauro Aquiles La-Scala.
Palavras-chave: bioeletroquímica; eletrodos quimicamente modificados; Biossensores.
Grande área: Ciências Exatas e da Terra

Grande Área: Ciências da Saúde / Área: Farmácia.

Grande Área: Ciências Exatas e da Terra / Área: Química / Subárea: Química Analítica / Especialidade: Eletroanalítica.

2009 - 2011

Mestrado em Fármacos e Medicamentos (Conceito CAPES 4).

Universidade de São Paulo, USP, Brasil.

Título: : Antichagásticos potenciais: Síntese e estudo do comportamento voltamétrico de bioisómero do nitrofural, Ano de Obtenção: 2011.

Orientador:  Elizabet Igne Ferreira.

Palavras-chave: bioisómero; nitroheterocíclicos; redução eletroanalítica; Nitrofural.

Grande área: Ciências da Saúde

1997 - 2001

Graduação em química bacharelado.

Universidade Presbiteriana Mackenzie, MACKENZIE, Brasil.

Título: Ação agressiva dos íons cloreto e sulfato em concreto.

Orientador: Valdecir Angelo Quarcioni.

1993 - 1995

Ensino Médio (2º grau).

Oswaldo Catalano, SP, Brasil.

Formação Complementar

2019-2019

"Espectroeletrólítica – Fundamentos e Aplicações". (Carga horária: 4 h)

Simpósio Brasileiro de Eletroquímica e Eletroanalítica, SIBEE, Brasil.

2019-2019

"Espectroscopia de Impedância Eletroquímica (EIS), Fundamentos, Aplicações e Instrumentação".

(Carga horária: 4 h)

Simpósio Brasileiro de Eletroquímica e Eletroanalítica, SIBEE, Brasil.

2019-2019

"O uso da eletroquímica para um meio ambiente sustentável". (Carga horária: 6 h)

Sociedade Brasileira de Química, SBQ, Brasil.

2018 – 2018

"Planejamento de fármacos baseado na estrutura do receptor (SBDD) e do ligante (LDBB)"

(Carga horária: 16h).

Sociedade Brasileira de Química, SBQ, Brasil.

2018 – 2018

Workshop "Química Orgânica e Medicinal: da Academia até a Iniciativa Privada". (Carga horária: 8h).

Sociedade Brasileira de Química, SBQ, Brasil.

2010 – 2010

Dinâmica Molecular Básica.. (Carga horária: 6h).

Laboratório Nacional de Computação Científica, LNCC, Brasil.

2010 – 2010

New Approaches in Drug Discovery. (Carga horária: 16h).
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.

2010 – 2010

"Planejamento de candidatos à novos fármacos. (Carga horária: 12h).
Sociedade Brasileira de Química, SBQ, Brasil.

2010 – 2010

Workshop "Interfaces entre a Química e a Biologia. (Carga horária: 8h).
Sociedade Brasileira de Química, SBQ, Brasil.

2010 – 2010

Mini-curso: Planejamento de candidatos a novos fármacos.. (Carga horária: 20h).
Simpósio Brasileiro de Química, SBQ, Brasil.

2009 – 2009

Aplicação da Met. QSAR-4D usando o prog. LQTA-QSAR. (Carga horária: 20h).
Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Brasil.

2008 – 2008

Extensão universitária em Difusão: Biônica-ponte entre a natureza e evolução. (Carga horária: 20h).
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.

Atuação Profissional

Universidade de São Paulo, USP, Brasil.

Vínculo institucional

2001 – Atual

Vínculo: Servidor Público, Enquadramento Funcional: Técnico de Laboratório II, Carga horária: 40

Outras informações

Pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos quimioterápicos relacionados com as seguintes linhas de pesquisa :
MODELAGEM MOLECULAR NO PLANEJAMENTO DE CANDIDATOS A FÁRMACOS CONTRA ENEMIAS TROPICAIS E
TUBERCULOSE GRUPO DE PLANEJAMENTO DE QUIMIOTERÁPICOS POTENCIAIS CONTRA MALÁRIA, DOENÇA DE
CHAGAS, LEISHMANIOSE, TUBERCULOSE ELETROQUÍMICA DE COMPOSTOS POTENCIALMENTE ANTICHAGÁSTICOS

Atividades**05/2001 - Atual**

Pesquisa e desenvolvimento , Faculdade de Ciências Farmacêuticas, .

Linhas de pesquisa

Química Analítica Análise de Fármacos Relação entre Estrutura Química e Propriedade Físico-químicas Relação entre Estrutura Química e Atividade Biológica Mecanismo de Ação de Fármacos Eletroquímica de Fármacos e Moléculas Bioativas Técnicas Eletroanalíticas

Vínculo institucional

1997 – 2001

Vínculo: Estagiário, Enquadramento Funcional: Estagiário, Carga horária: 30

Outras informações

Pesquisa, desenvolvimento e serviços , Instituto de Pesquisas Tecnológicas de São Paulo, Departamento de Química de Materiais. Linhas de pesquisa ANÁLISE QUÍMICA DE MATERIAIS VINCULADAS A CONSTRUÇÃO CIVIL, COMO: CIMENTO, CONCRETO, CAL, RECONSTITUIÇÃO DE TRAÇO, ÁGUA DE AMASSAMENTO.

Vínculo institucional

1996 – 1996

Vínculo: Colaborador, Enquadramento Funcional: Plantonista, Carga horária: 16

Outras informações

Ensino de exercícios e conceitos de Química

Vínculo institucional

2008 – 2008

Vínculo: Docente- Temporário, Enquadramento Funcional: Docente, Carga horária: 12

Outras informações

Ministro aulas da disciplina: Gerenciamento em Laboratório. Curso de Aprendiz, Química.

Linhas de pesquisa

1.

Química Analítica Análise de Fármacos Relação entre Estrutura Química e Propriedade Físico-químicas Relação entre Estrutura Química e Atividade Biológica Mecanismo de Ação de Fármacos Eletroquímica de Fármacos e Moléculas Bioativas Técnicas Eletroanalíticas

Projetos de pesquisa

2017 - Atual

ESTUDO ELETROQUÍMICO DE COMPOSTOS NITRO-HETEROCÍCLICOS POTENCIALMENTE ANTICHAGÁSICOS UTILIZANDO ELETRODOS QUÍMICAMENTE MODIFICADOS COM FTALOCIANINAS

Situação: Em andamento; Natureza: Pesquisa.

Integrantes: Charles de Lima Brito - Integrante / FERREIRA, ELIZABETH IGNE - Coordenador / LA-SCALEA, MAURO AQUILES - Integrante.

Áreas de atuação

1.

Grande área: Ciências Exatas e da Terra / Área: Química / Subárea: Química Analítica/Especialidade: Eletroanalítica.

2.

Grande área: Ciências Exatas e da Terra / Área: Química / Subárea: Eletrodos quimicamente modificados.

3.

Grande área: Ciências Exatas e da Terra / Área: Química / Subárea: biossensores.

4.

Grande área: Ciências Exatas e da Terra / Área: Química / Subárea: QUÍMICA FARMACÊUTICA.

5.

Grande área: Ciências Exatas e da Terra / Área: Química / Subárea: Farmácia.

Idiomas

Inglês

Compreende Bem, Fala Pouco, Lê Razoavelmente, Escreve Razoavelmente.

Prêmios e títulos

2007

10. lugar em Trabalhos Técnico-Científicos: "Estudo de docking e atividade de inibição da cruzipaina de análogos de nitrofural com atividade antichagástica, Universidade de São Paulo- Faculdade de Ciências Farmacêuticas.








2006

10. lugar em Trabalhos Técnico Científicos: "Planejamento molecular de análogos do nitrofural à atividade antichagástica potencial, Universidade de São Paulo- Faculdade de Ciências Farmacêuticas.

Produções

Produção bibliográfica

Artigos completos publicados em periódicos

1.  BRITO, CHARLES LIMA; FERREIRA, ELIZABETH IGNE; LA-SCALEA, MAURO AQUILES Multi-walled carbon nanotube functionalization and the dispersing agents study applied for the glassy carbon electrode modification and voltammetric reduction of nitrofurazone. JOURNAL OF SOLID STATE ELECTROCHEMISTRY.  , v.24, p.1969 - 1980, 2020
2.  Audrey B.Silva; BRITO, C. L.; TROSSINI, G. H. G.; LA-SCALEA, MAURO AQUILES Electrochemical and theoretical studies on the artesunate reduction. ORBITAL: THE ELECTRONIC JOURNAL OF CHEMISTRY. , v.12, p.108 - 117, 2020.
3.  BRITO, CHARLES DE LIMA; TROSSINI, GUSTAVO HENRIQUE GOULART; FERREIRA, ELIZABETH IGNE; LA-SCALEA, MAURO AQUILES. Nitrofurazone and its nitroheterocyclic analogues: a study of the electrochemical behavior in aqueous medium. Journal of the Brazilian Chemical Society (Impresso).  , v.24, p.1964 - 1973, 2013.
4.   Brandt, C.A.; Silva, A.C.M.P., Pancote, C.G., BRITO, C. L., Silveira, M.A.B.

Efficient Synthetic method for beta-enamino ester using ultrasound. *Synthesis* (Stuttgart). **JCR**, v.10, p.1557 - 1559, 2004.

5. **doi>** Grillo, r., Melo, N.F.S., Fraceto, L.F., BRITO, C. L., Trossini, G.H.G., Menezes, C.M.S., Ferreira, E.I., Moraes, C.M. Caracterização físico-química de complexo de inclusão entre hidroximetilnitrofurazona e hidroxipropil-beta-ciclodextrina. *Química Nova* (Impresso). **JCR**, v.31, p.290 - 295, 2008.

Resumos publicados em anais de congressos

1.

BRITO, C. L.; FERREIRA, ELIZABETH IGNE ; LA-SCALEA, MAURO AQUILES . Biomimetic sensor: Generation and Electrochemical Stabilization of Free Radical Formation from the Reduction of Nitrofurazone (NF) in Aqueous Media. In: 43a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2020, Maceió-AL.

2.

BRITO, C. L.; FERREIRA, ELIZABETH IGNE ; LA-SCALEA, MAURO AQUILES. Biomimetic electrochemical sensor based on hemin and carbonnanotubes for nitrofurazone electrochemical behavior study. In: 42a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2019, Joinvile-SC.

3.

BRITO, C. L.; FERREIRA, ELIZABETH IGNE ; LA-SCALEA, MAURO AQUILES . Biomimetic sensor for nitro-anion radical detection from nitrofurazone in aqueous medium using metal phthalocyanines complexes and hemin combined with carbon nanotubes. In: XXII Simpósio Brasileiro de Eletroquímica e Eletroanalítica, 2019, Ribeirão Preto-SP.

4.

BRITO, C. L.; FERREIRA, ELIZABETH IGNE ; LA-SCALEA, MAURO AQUILES . Voltammetric behavior study of nitrofurazone at multi-wall carbon nanotube- modified glassy carbon electrode in aqueous media. In: 41a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2018, Foz do Iguaçu-PR.

5.

BRITO, C. L.; FERREIRA, E. I. ; LA-SCALEA, MAURO AQUILES ; TROSSINI, GUSTAVO HENRIQUE GOULART . Estudo Eletroquímico da Geração do Nitro radical Aniônico em meio aquoso a partir de análogos do Nitrofurazone com Potencial Atividade Antichagásic. In: XVIII Simpósio Brasileiro de Eletroquímica e Eletroanalítica (SIBEE), 2011, BENTO GONÇALVES-RS. XVIII Simpósio Brasileiro de Eletroquímica e Eletroanalítica (SIBEE), 2011.

6.

BRITO, C. L.; FERREIRA, E. I. ; LA-SCALEA, MAURO AQUILES ; TROSSINI, G. H. G. . : Efeito do pH e polimento em ECV sobre a redução de bioisómeros de NF potencialmente antichagásicos. In: 33. Simpósio Brasileiro de Química- SBQ., 2010, Águas de Lindóia. 33. Simpósio Brasileiro de Química- SBQ., 2010.

7.

BRITO, C. L.; FERREIRA, E. I. ; LA-SCALEA, MAURO AQUILES ; TROSSINI, G. H. G. . Effect of pH and glassy carbon electrode (GCE) polishing on reduction of NF bioisomers potentially active as antichagasic agents. In: XXXV Semana Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, 2010, SÃO PAULO. XXXV Semana Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, 2010.

8.

BRITO, C. L.; FERREIRA, E. I. ; LA-SCALEA, MAURO AQUILES . Estimate of the number of involved electrons in the voltammetric reduction of potentially antichagasic bioisomers of nitrofurazone. In: XXIV Semana Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP., 2009, SÃO PAULO. XXIV Semana Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP., 2009.

9.

BRITO, C. L.; FERREIRA, ELIZABETH IGNE ; LA-SCALEA, MAURO AQUILES . Estudo do comportamento voltamétrico de bioisósteros do nitrofural potencialmente antichagásicos. In: 31. Simpósio Brasileiro de Química- SBQ., 2008, Águas de Lindóia. 31. Simpósio Brasileiro de Química- SBQ., 2008.

10.

BRITO, C. L.; FERREIRA, ELIZABETH IGNE ; LA-SCALEA, MAURO AQUILES ; TROSSINI, G. H. G. . Avaliação de parâmetros físico-químicos de bioisósteros do nitrofural (NF) com potencial atividade antichagásica. In: 30. Simpósio Brasileiro de Química- SBQ., 2007, Águas de Lindóia. 30. Simpósio Brasileiro de Química- SBQ., 2007.

11.

BRITO, CHARLES DE LIMA; FERREIRA, ELIZABETH IGNE ; LA-SCALEA, MAURO AQUILES ; RANDO, D. G. . Comportamento voltamétrico de decomposição de nitrotiofênicos com atividade leishmanicida potencial. In: 29. Simpósio Brasileiro de Química- SBQ, 2006, Águas de Lindóia. 29. Simpósio Brasileiro de Química- SBQ, 2006.

12.

TROSSINI, GUSTAVO HENRIQUE GOULART ; MENEZES, C. M. ; **BRITO, C. L.** ; FERREIRA, E. I. . Planejamento molecular de análogos do nitrofural à atividade antichagásica potencial.. In: XXXI Semana Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP;, 2006, São Paulo. XXXI Semana Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP;, 2006.

13.

BRITO, C. L.; FERREIRA, ELIZABETH IGNE ; LA-SCALEA, MAURO AQUILES ; MENEZES, C. M. . Emprego de agentes moduladores da resistência e isolados brasileiros de Plasmodium falciparum resistentes à cloroquina: 2. Análise comparativa da interação com grupo Heme. In: XLII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2006, Terezina. XLII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2006.

14.

BRITO, CHARLES DE LIMA; FERREIRA, ELIZABETH IGNE ; LA-SCALEA, MAURO AQUILES ; RANDO, D. G. . Comportamento de dois derivados nitrotiofênicos com potencial leishmanicida. In: XV Simpósio Brasileiro de Eletroquímica;, 2005, Londrina. XV Simpósio Brasileiro de Eletroquímica;, 2005.

Eventos

Participação em eventos, congressos, exposições e feiras

1.

43a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2020, Maceió-AL. Biomimetic sensor: Generation and Electrochemical Stabilization of Free Radical Formation from the Reduction of Nitrofurazone (NF) in Aqueous Media. Participação virtual.

2.

43a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2019, Joinville-SC. Biomimetic electrochemical sensor based on hemin and carbonnanotubes for nitrofurazone electrochemical behavior study

3.

XXII Simpósio Brasileiro de Eletroquímica e Eletroanalítica, 2019, Ribeirão Preto-SP. Biomimetic sensor for nitro-anion radical detection from nitrofurazone in aqueous medium using metal phthalocyanines complexes and hemin combined with carbon nanotubes.

4.

41. Reunião Anual Sociedade Brasileira de Química. Voltammetric Behavior Study of Nitrofurazone at Multi-wall Carbon Nanotube-Modified Glassy Carbon Electrode in Aqueous Media. 2018. (Congresso).

- 5.**
XXIII SEMANA FARMACÊUTICA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA. Voltammetric Behavior Study of Nitrofurazone at Multi-wall Carbon Nanotube-Modified Glassy Carbon Electrode in Aqueous Media. 2018. (Simpósio).
- 6.**
XVIII Simpósio Brasileiro de Eletroquímica e Eletroanalítica. Estudo eletroquímico da geração do nitro radical aniônico em meio aquoso a partir de análogos do nitrofural com potencial atividade antichagásica. 2011. (Congresso).
- 7.**
XXXVI Semana Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP. Nitro radical formation from analogues of nitrofurazone aqueous with potential activity antichagasic. 2011. (Congresso).
- 8.**
33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. EFEITO DO pH E POLIMENTO DO ECV SOBRE A REDUÇÃO DE BIOISÓSTEROS DE NF POTENCIALMENTE ANTICHAGÁSICOS. 2010. (Simpósio).
- 9.**
XXV Semana Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP. Effect of pH and carbon electrode (GCE) polishing on reduction of NF bioisosters potentially active as antichagasic agents. 2010. (Simpósio).
- 10.**
Simpósio de pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos para doenças negligenciadas. não houve apresentação. 2009. (Simpósio).
- 11.**
XXXIV Semana Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP. Estimate of the number of involved electrons in the voltammetric reduction of potentially antichagasic bioisosters of nitrofurazone. 2009. (Simpósio).
- 12.**
31. Simpósio Brasileiro de Química- SBQ. Estudo do comportamento voltamétrico de bioisósteros do nitrofural potencialmente antichagásticos. 2008. (Simpósio).
- 13.**
30. Simpósio Brasileiro de Química- SBQ. Avaliação de parâmetros físico-químicos de bioisósteros do nitrofural (NF) com potencial atividade antichagástica. 2007. (Simpósio).
- 14.**
XXXII Semana Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP. Estudo de docking e atividade de inibição da cruzipaina de análogos de nitrofural com atividade antichagástica. 2007. (Outra).
- 15.**
29. Simpósio Brasileiro de Química- SBQ.: Comportamento voltamétrico de decomposição de nitrotiofênicos com atividade leishmanicida potencial. 2006. (Simpósio).

16.

XLII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, do I Encontro Tropical dos Países de Língua Portuguesa, do II Encontro Brasileiro de Coccidioidomicose, do Fórum de Propriedade. Emprego de agentes moduladores da resistência e isolados brasileiros de *Plasmodium falciparum* resistentes à cloroquina:: 2. Análise comparativa da interação com grupo Heme. 2006. (Congresso).

17.

XXXI Semana Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP. Planejamento molecular de análogos do nitrofuril à atividade antichagástica potencial. 2006. (Outra).

18.

XV Simpósio Brasileiro de Eletroquímica. Comportamento de dois derivados nitrotiofênicos com potencial leishmanicida. 2005. (Congresso).

Organização de eventos, congressos, exposições e feiras

1.

FERREIRA, E. I. ; VARGAS, J.G. ; **BRITO, C. L.** . V. Simpósio de Planejamento e Desenvolvimento de Fármacos para Doenças Negligenciadas (Simpósio).. 2018. (Congresso).

2.

BRITO, C. L.; FERRAZ, H.G. . Escola de Inverno em Fármacos e Medicamentos (EPIFAR). 2018. (Exposição).

3.

BRITO, C. L.; FERREIRA, E. I. ; VARGAS, J.G. ; PRIMI, M.C. . V Symposium on Drug Design and Development for Neglected Diseases. 2018. (Congresso).

4.

BRITO, C. L.; FERREIRA, E. I. ; VARGAS, J.G. ; PRIMI, M.C. . IV Symposium on Drug Design and Development for Neglected Diseases.. 2015. (Congresso).

5.

★ **BRITO, C. L.**; FERREIRA, E. I. ; LA-SCALEA, MAURO AQUILES ; VARGAS, J.G. ; SERAFIM, R.A.M. . IV Symposium on Drug Design and Development for Neglected. 2015. (Congresso).

6.

★ **BRITO, C. L.**; FERREIRA, E. I. ; YAGUI, C.O.R. ; SERAFIM, R.A.M. . III Simpósio de Planejamento e Desenvolvimento de Novos Fármacos para Doenças Negligenciadas.. 2013. (Congresso).

7.

BRITO, C. L.; FERREIRA, E. I.; VARGAS, J.G. ; PRIMI, M.C. . III Symposium on Drug Design and Development for Neglected Diseases.. 2013. (Congresso).

8.

BRITO, C. L.; FERREIRA, E. I.; TROSSINI, G. H. G. ; YAGUI, C.O.R. . II Simpósio de doenças negligenciadas. 2011. (Congresso).

9.
BRITO, C. L.; FERREIRA, E. I. ; PRIMI, M.C. ; VARGAS, J.G. . II Symposium on Drug Design and Development for Neglected Diseases.. 2011. (Congresso).

10.
★ TROSSINI, G. H. G.; **BRITO, C. L.** ; FERREIRA, E. I. ; TAVARES, L.C. ; YAGUI, C.O.R. . I Simpósio de pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos para doenças negligenciadas. 2009. (Congresso).

11.
BRITO, C. L.; FERREIRA, E. I.; TROSSINI, G. H. G. ; VARGAS, J.G. . I Symposium on Drug Design and Development for Neglected Diseases.. 2009. (Congresso).

Orientações

Orientações e supervisões concluídas

Iniciação científica

1.
ANDRÉ EDUARDO MEJIAS CAIXETA. PLANEJAMENTO E SÍNTESE DE PRÓ-FÁRMACOS DE FTALOCIANINA COM NANOTUBOS DE CARBONO, POTENCIALMENTE ATIVOS EM LEISHMANIOSE E DOENÇA DE CHAGAS. Início: 2019. Iniciação científica (Graduado em Farmácia) - Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas. (Orientador).

Educação e Popularização de C & T

Organização de eventos, congressos, exposições e feiras

1.
BRITO, C. L.; FERREIRA, H.G. . Escola de Inverno em Fármacos e Medicamentos (EPIFAR). 2018. (Exposição).

2.
BRITO, C. L.; FERREIRA, E. I. ; VARGAS, J.G. ; PRIMI, M.C. . V Symposium on Drug Design and Development for Neglected Diseases. 2018. (Congresso).

3.
BRITO, C. L.; FERREIRA, E. I. ; VARGAS, J.G. ; PRIMI, M.C. . IV Symposium on Drug Design and Development for Neglected Diseases.. 2015. (Congresso).

4.
BRITO, C. L.; FERREIRA, E. I. ; TROSSINI, G. H. G.; VARGAS, J.G. ; PRIMI, M.C. . III Symposium on Drug Design and Development for Neglected Diseases.. 2013. (Congresso).

5.
BRITO, C. L.; FERREIRA, E. I. ; PRIMI, M.C. ; VARGAS, J.G. . II Symposium on Drug Design and Development for Neglected Diseases.. 2011. (Congresso).

6.
BRITO, C. L.; FERREIRA, E. I. ; TROSSINI, G. H. G. ; VARGAS, J.G. . I Symposium on Drug Design and Development for Neglected Diseases.. 2009. (Congresso).