



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**ANDREZA LOPES MOREIRA**

**SENSOR ELETROQUÍMICO BASEADO EM ÓXIDO DE GRAFENO REDUZIDO E  
ESTANATO DE ZINCO PARA DETERMINAÇÃO DE PROMETAZINA**

**FORTALEZA**

**2024**

ANDREZA LOPES MOREIRA

SENSOR ELETROQUÍMICO BASEADO EM ÓXIDO DE GRAFENO REDUZIDO E  
ESTANATO DE ZINCO PARA DETERMINAÇÃO DE PROMETAZINA

Dissertação apresentada à Coordenação do programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Química. Área de concentração: Química Analítica.

Orientadora: Profa. Dra. Adriana Nunes Correia.

FORTALEZA

2024

Dados Internacionais de Catalogação na  
Publicação Universidade Federal do Ceará  
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

M836s Moreira, Andreza Lopes.

Sensor eletroquímico baseado em óxido de grafeno reduzido e estanato de zinco para  
determinação de prometazina / Andreza Lopes Moreira. – 2024.  
60 f.: il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências, Programa de Pós-  
Graduação em Química, Fortaleza, 2024.

Orientação: Profa. Dra. Adriana Nunes Correia.

1. Sensor eletroquímico. 2. Prometazina. 3. Estanato de zinco. 4. Óxido de grafeno reduzido. I.  
Título.

CDD 540

---

ANDREZA LOPES MOREIRA

SENSOR ELETROQUÍMICO BASEADO EM ÓXIDO DE GRAFENO REDUZIDO E  
ESTANATO DE ZINCO PARA DETERMINAÇÃO DE PROMETAZINA

Dissertação apresentada à Coordenação do programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Química. Área de concentração: Química Analítica.

Aprovada em: 20 / 12 / 2024

BANCA EXAMINADORA

---

Profa. Dra. Adriana Nunes Correia (Orientadora)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Paulo Naftali da Silva Casciano  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Francisco Wirley Paulino Ribeiro  
Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (UNILAB)

Aos meus pais, Ana e Civando.

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus, por nos fazer parte do todo e por sempre está ao meu lado.

Aos meus pais, Ana e Civando, por toda força, dedicação e esforço, por sempre fazerem o que podem pelos filhos, vocês são minha base.

Aos meus irmãos, Arthur e Anderson, por sempre acreditar em mim.

À Profa. Dra. Adriana Nunes Correia, pela orientação dada e pelos ensinamentos transmitidos.

Ao Wefiton Rocha, por sempre me apoiar e por deixar a vida mais leve.

À minha amiga/irmã, Carol Rouz, por acreditar que eu posso chegar aonde meus sonhos me levarem.

Ao meu amigo, Wendell, por estar comigo em mais essa jornada, pelas conversas e por compartilhar nossos momentos de surtos deixando-os mais leves.

Às minhas amigas, Monalisa, Gisele, Natalia e Raíssa, por compartilharem essa jornada comigo, por ter as conversas mais bobas e por me fazerem sorrir até nos dias difíceis.

Ao meu colega de laboratório, Janevane, por sempre me ajudar quando eu lhe pedia ajuda.

Os autores gostariam de agradecer à Central Analítica-UFC/CT-INFRA/MCTI-SISNANO/Pró-Equipamentos CAPES.

À FUNCAP, pelo apoio financeiro concedido para a realização do mestrado.

*“Mas e se o impossível não fosse impossível? E se o impensável se encaixasse perfeitamente dentro da esfera do pensamento?”*

(Shusterman, N.; 2020)

## RESUMO

Um sensor baseado em eletrodo de carbono vítreo modificado com um compósito de óxido de grafeno reduzido e estanato de zinco (ECV/OGr-Zn<sub>2</sub>SnO<sub>4</sub>) foi desenvolvido para a detecção e quantificação do cloridrato de prometazina (PMZ) em formulações farmacêuticas, por meio da voltametria de onda quadrada (VOQ). As imagens de microscopia eletrônica de varredura (MEV) obtidas apontaram a agregação entre as espécies OGr e Zn<sub>2</sub>SnO<sub>4</sub>. O sinergismo químico entre esses componentes foi observado por espectroscopia de impedância eletroquímica (EIE) e por voltametria cíclica (VC), pela menor resistência à transferência de carga e pelo maior sinal analítico no processo de oxidação, quando comparado com as espécies em separado. A caracterização do comportamento eletroquímico do PMZ sobre ECV/OGr-Zn<sub>2</sub>SnO<sub>4</sub> sugeriu um processo de oxidação quase reversível controlado por difusão-adsorção com o envolvimento de dois elétrons. As condições experimentais da VOQ otimizadas foram tampão McIlvaine pH 5,0, frequência da aplicação dos pulsos de potencial de 80 s<sup>-1</sup>, amplitude dos pulsos de potencial de 25 mV e incremento de pulso de potencial de 2 mV. A curva analítica obtida apresentou faixa de linearidade de  $1,48 \times 10^{-7}$  a  $6,48 \times 10^{-6}$  mol L<sup>-1</sup> com  $R^2 = 0,998$  e valores de limite de detecção (LD) e de quantificação (LQ) iguais a  $1,24 \times 10^{-8}$  e  $3,76 \times 10^{-8}$  mol L<sup>-1</sup>, respectivamente. Estes valores foram comparados aos obtidos por meio de espectroscopia de absorção molecular na região do ultravioleta e do visível (UV-Vis). Além de apresentar ótimos valores de repetibilidade (%DPR = 1,54; n = 12) e reprodutibilidade (%DPR = 1,89; n = 7). O sensor desenvolvido foi aplicado com sucesso na determinação de PMZ em amostras de comprimido farmacêutico comercial, apresentando taxa de recuperação média de 96,62% (%DPR = 1,2).

**Palavras-chave:** sensor eletroquímico; cloridrato de prometazina; óxido de grafeno reduzido; estanato de zinco.



## ABSTRACT

A sensor based on a glassy carbon electrode modified with a composite of reduced graphene oxide and zinc stannate ( $\text{Zn}_2\text{SnO}_4\text{-rGO/GCE}$ ) was developed for the detection and quantification of promethazine hydrochloride (PMZ) in pharmaceutical formulations, by means of square wave voltammetry (SWV). The obtained scanning electron microscopy (SEM) images indicated the aggregation between the rGO and  $\text{Zn}_2\text{SnO}_4$  species. The chemical synergism between these components was observed by electrochemical impedance spectroscopy (EIS) and cyclic voltammetry (CV), by the lower resistance to charge transfer and the higher analytical signal in the oxidation process, when compared to the species separately. The characterization of the electrochemical behavior of PMZ on  $\text{Zn}_2\text{SnO}_4\text{-rGO/GCE}$  suggested an almost-reversible oxidation process controlled by diffusion-adsorption with the involvement of two electrons. The optimized SWV experimental conditions were McIlvaine buffer pH 5.0, frequency of potential pulse application of  $80\text{ s}^{-1}$ , amplitude of potential pulses of 25 mV and potential pulse increment of 2 mV. The analytical curve obtained showed a linearity range of  $1.48 \times 10^{-7}$  to  $6.48 \times 10^{-6}\text{ mol L}^{-1}$  with  $R^2 = 0.998$  and limit of detection (LOD) and quantification (LOQ) values equal to  $1.24 \times 10^{-8}$  and  $3.76 \times 10^{-8}\text{ mol L}^{-1}$ , respectively. These values were compared to those obtained by molecular absorption spectroscopy in the ultraviolet and visible region (UV-Vis). In addition to presenting excellent repeatability (%RSD = 1.54;  $n = 12$ ) and reproducibility (%RSD = 1.89;  $n = 7$ ) values, the developed sensor was successfully applied in the determination of PMZ in commercial pharmaceutical tablet samples, presenting an average recovery rate of 96.62% (%RSD = 1.2).

**Keywords:** electrochemical sensor; promethazine hydrochloride; reduced graphene oxide; zinc stannate.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	– Representação da estrutura do cloridrato de prometazina .....	16
Figura 2	– Representação simplificada da estrutura do óxido de grafeno e do óxido de grafeno reduzido .....	19
Figura 3	– Representação da estrutura cristalina do estanho de zinco .....	20
Figura 4	– Imagens de MEV obtidas para (A) ECV/OG <sub>r</sub> , (B) ECV/Zn <sub>2</sub> SnO <sub>4</sub> com magnificação de 10.000×; e (C) e (D) ECV/OG <sub>r</sub> -Zn <sub>2</sub> SnO <sub>4</sub> com magnificação de 10.000× e 50.000×, respectivamente .....	35
Figura 5	– (A) Gráficos de Nyquist para ECV, ECV/Zn <sub>2</sub> SnO <sub>4</sub> , ECV/OG <sub>r</sub> e ECV/OG <sub>r</sub> -Zn <sub>2</sub> SnO <sub>4</sub> em meio de K <sub>4</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ]/K <sub>3</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ] 1×10 <sup>-3</sup> mol L <sup>-1</sup> e KCl 0,1 mol L <sup>-1</sup> . A inserção corresponde aos gráficos de Nyquist na região de altas frequências, (B) Circuito elétrico equivalente ao ECV/OG <sub>r</sub> -Zn <sub>2</sub> SnO <sub>4</sub> .....	37
Figura 6	– (A) Voltamogramas cíclicos representativos do primeiro ciclo em diferentes superfícies eletródicas na presença de PMZ 2,91×10 <sup>-5</sup> mol L <sup>-1</sup> , (B) ECV/OG <sub>r</sub> -Zn <sub>2</sub> SnO <sub>4</sub> na ausência e presença de PMZ 2,91×10 <sup>-5</sup> mol L <sup>-1</sup> em tampão BR pH 5,0 a 50 mV s <sup>-1</sup> , (C) Representação do mecanismo de oxidação proposto para o PMZ .....	39
Figura 7	– (A) Voltamogramas de onda quadrada em diferentes valores de pH, obtidos na presença de PMZ 2,91×10 <sup>-1</sup> mol L <sup>-1</sup> sob ECV/OG <sub>r</sub> -Zn <sub>2</sub> SnO <sub>4</sub> em meio de tampão BR, empregando $f = 100 \text{ s}^{-1}$ , $a = 50 \text{ mV}$ e $\Delta E_s = 2 \text{ mV}$ , (B) Dependência entre $I_p$ e $E_p$ com o pH .....	41
Figura 8	– (A) Voltamograma de onda quadrada em meio aos tampões: BR, biftalato de potássio, McIlvaine e Sørensen com PMZ 2,91×10 <sup>-1</sup> mol L <sup>-1</sup> sob ECV/OG <sub>r</sub> -Zn <sub>2</sub> SnO <sub>4</sub> , empregando $f = 100 \text{ s}^{-1}$ , $a = 50 \text{ mV}$ e $\Delta E_s = 2 \text{ mV}$ , (B) Otimização do eletrólito de suporte .....	42
Figura 9	– (A) Voltamogramas de onda quadrada em diferentes valores de pH, obtidos na presença de PMZ 2,91×10 <sup>-1</sup> mol L <sup>-1</sup> sob ECV/OG <sub>r</sub> -Zn <sub>2</sub> SnO <sub>4</sub> em meio ao tampão McIlvaine, empregando $f = 100 \text{ s}^{-1}$ , $a = 50 \text{ mV}$ e $\Delta E_s = 2 \text{ mV}$ , (B) Otimização do pH do tampão McIlvaine .....	42

Figura 10	– Voltamograma de onda quadrada obtidos na presença de PMZ $2,91 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ em meio ao tampão McIlvaine pH 5,0 .....	43
Figura 11	– Voltamogramas cíclicos obtidos na presença de PMZ $2,91 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ em meio ao tampão McIlvaine pH 5,0, sob ECV/OGr-Zn <sub>2</sub> SnO <sub>4</sub> , com velocidade de varredura entre 10 e 200 $\text{mV s}^{-1}$ .....	44
Figura 12	– Dependência de $I_p$ com a variação de $f$ , obtidos na presença de PMZ $2,91 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ em meio ao tampão McIlvaine pH 5,0, sob ECV/OGr-Zn <sub>2</sub> SnO <sub>4</sub> , empregando $a = 50 \text{ mV}$ e $\Delta E_s = 2 \text{ mV}$ .....	46
Figura 13	– Dependência de $I_p$ com a variação de $a$ , obtidos na presença de PMZ $2,91 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ em meio ao tampão McIlvaine pH 5,0, sob ECV/OGr-Zn <sub>2</sub> SnO <sub>4</sub> , empregando $f = 100 \text{ s}^{-1}$ e $\Delta E_s = 2 \text{ mV}$ .....	46
Figura 14	– Dependência de $I_p$ com a variação de $\Delta E_s$ , obtidos na presença de PMZ $2,91 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ em meio ao tampão McIlvaine pH 5,0, sob ECV/OGr-Zn <sub>2</sub> SnO <sub>4</sub> , empregando $f = 100 \text{ s}^{-1}$ e $a = 50 \text{ mV}$ .....	47
Figura 15	– Voltamogramas de onda quadrada para PMZ em concentração de $1,48 \times 10^{-7}$ a $6,48 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ sob ECV/OGr-Zn <sub>2</sub> SnO <sub>4</sub> , em meio de tampão McIlvaine pH 5,0, empregando $f = 80 \text{ s}^{-1}$ , $a = 25 \text{ mV}$ e $\Delta E_s = 2 \text{ mV}$ . A inserção apresenta a curva média de calibração de três curvas .....	48
Figura 16	– Influência dos interferentes na presença de PMZ sob ECV/OGr-Zn <sub>2</sub> SnO <sub>4</sub> em meio de tampão McIlvaine pH 5,0 empregando $f = 80 \text{ s}^{-1}$ , $a = 25 \text{ mV}$ e $\Delta E_s = 2 \text{ mV}$ .....	50
Figura 17	– Voltamogramas de onda quadrada para recuperação de PMZ em Fenegan® em concentração de $9,99 \times 10^{-7}$ a $5,49 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ sob ECV/OGr-Zn <sub>2</sub> SnO <sub>4</sub> , empregando $f = 80 \text{ s}^{-1}$ , $a = 25 \text{ mV}$ e $\Delta E_s = 2 \text{ mV}$ . A inserção apresenta a curva média de recuperação de três curvas .....	52

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Lista de reagentes utilizados com fórmula química, procedência e pureza .....	26
Tabela 2 – Valores de $R_s$ , $R_{tc}$ e $n$ obtidos para ECV, ECV/ $Zn_2SnO_4$ , ECV/OGr e ECV/OGr- $Zn_2SnO_4$ .....	38
Tabela 3 – Parâmetros analíticos calculados das curvas de calibração para determinação de PMZ usando VOQ e UV-Vis .....	48
Tabela 4 – Características analíticas para determinação de PMZ aplicado a diversos sistemas eletroquímicos .....	49
Tabela 5 – Resultados de interferentes obtidos para ECV/OGr- $Zn_2SnO_4$ aplicado na determinação de PMZ .....	51
Tabela 6 – Recuperação de PMZ em fármaco Fenegan <sup>®</sup> em diferentes concentrações, utilizando VOQ em ECV/OGr- $Zn_2SnO_4$ , empregado $f = 80s^{-1}$ , $a = 25 mV$ e $\Delta E_s = 2 mV$ .....	53
Tabela 7 – Parâmetros analíticos para recuperação de PMZ em amostras de Fenegan <sup>®</sup> utilizando as técnicas VOQ e UV-Vis .....	53

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>14</b>
<b>1.1</b>	<b>Contaminantes emergentes</b>	<b>14</b>
<b>1.2</b>	<b>Cloridrato de prometazina</b>	<b>15</b>
<b>1.3</b>	<b>Sensores eletroquímicos</b>	<b>17</b>
<b>1.4</b>	<b>Estado da arte</b>	<b>20</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>25</b>
<b>2.1</b>	<b>Objetivo geral</b>	<b>25</b>
<b>2.2</b>	<b>Objetivos específicos</b>	<b>25</b>
<b>3</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>26</b>
<b>3.1</b>	<b>Reagentes e soluções</b>	<b>26</b>
<b>3.1.1</b>	<b>Reagentes</b>	<b>26</b>
<b>3.1.2</b>	<b>Soluções</b>	<b>27</b>
<b>3.1.2.1</b>	<i>Solução de ferrocianeto/ferricianeto de potássio <math>1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}</math> em meio de KCl <math>0,1 \text{ mol L}^{-1}</math></i>	<b>27</b>
<b>3.1.2.2</b>	<i>Solução tampão Britton-Robinson</i>	<b>27</b>
<b>3.1.2.3</b>	<i>Solução tampão biftalato de potássio</i>	<b>27</b>
<b>3.1.2.4</b>	<i>Solução tampão Mellvaine</i>	<b>27</b>
<b>3.1.2.5</b>	<i>Solução tampão Sørensen</i>	<b>27</b>
<b>3.1.2.6</b>	<i>Solução estoque de PMZ</i>	<b>28</b>
<b>3.1.2.7</b>	<i>Soluções de possíveis interferentes</i>	<b>28</b>
<b>3.1.2.8</b>	<i>Solução de Fenergan®</i>	<b>28</b>
<b>3.2</b>	<b>Instrumentação</b>	<b>28</b>
<b>3.3</b>	<b>Preparo do eletrodo de trabalho</b>	<b>29</b>
<b>3.3.1</b>	<i>Preparo da suspensão OGr-Zn<sub>2</sub>SnO<sub>4</sub></i>	<b>29</b>
<b>3.3.2</b>	<i>Modificação do eletrodo</i>	<b>30</b>
<b>3.4</b>	<b>Técnicas eletroquímicas</b>	<b>30</b>
<b>3.4.1</b>	<i>Espectroscopia de impedância eletroquímica</i>	<b>30</b>
<b>3.4.2</b>	<i>Voltametria cíclica</i>	<b>31</b>
<b>3.4.3</b>	<i>Voltametria de onda quadrada</i>	<b>31</b>
<b>3.5</b>	<b>Aplicação em amostras complexas</b>	<b>33</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>35</b>

<b>4.1</b>	<b>Caracterização da superfície eletródica .....</b>	<b>35</b>
<b>4.1.1</b>	<b><i>Caracterização morfológica .....</i></b>	<b>35</b>
<b>4.1.2</b>	<b><i>Caracterização eletroquímica no sistema ferrocianeto/ferricianeto .....</i></b>	<b>36</b>
<b>4.1.3</b>	<b><i>Comportamento eletroquímico do PMZ .....</i></b>	<b>38</b>
<b>4.2</b>	<b>Otimização do pH e do eletrólito de suporte .....</b>	<b>40</b>
<b>4.3</b>	<b>Componentes de corrente .....</b>	<b>43</b>
<b>4.4</b>	<b>Efeito da velocidade de varredura .....</b>	<b>43</b>
<b>4.5</b>	<b>Otimização dos parâmetros voltamétricos .....</b>	<b>45</b>
<b>4.6</b>	<b>Curva analítica e figuras de mérito .....</b>	<b>47</b>
<b>4.7</b>	<b>Estudo de possíveis interferentes .....</b>	<b>50</b>
<b>4.8</b>	<b>Ensaio de recuperação .....</b>	<b>52</b>
<b>4.9</b>	<b>Efeito matriz .....</b>	<b>54</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>55</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>56</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Contaminantes emergentes

Contaminantes emergentes (CE) são uma classe de compostos que apresentam potencial de provocar danos ao meio ambiente e à saúde humana e que não estão incluídos em programas de monitoramento, ou seja, não possuem uma legislação acerca dos seus limites e níveis de emissões no ambiente. Uma diversidade de materiais pode compor essa classe, como fármacos, hormônios, produtos de higiene pessoal, drogas ilícitas, pesticidas, entre outros. Inúmeros estudos comprovam a presença dos CE em diferentes matrizes ambientais, como em águas superficiais, águas subterrâneas e solos, em concentrações que variam na ordem de  $\text{ng a } \mu\text{g L}^{-1}$  (MONTAGNER; VIDAL; ACAYABA, 2017; MARSON *et al.*, 2022).

A contaminação dessas matrizes pode ocorrer de diversas maneiras, sendo o esgoto doméstico uma das principais fontes de contaminação, visto que as estações de tratamento de água e esgoto dos municípios não são projetadas para remover esse tipo de contaminantes; logo seus efluentes contendo os CE são descartados em águas superficiais, podendo infiltrar-se em águas subterrâneas ou permanecerem adsorvidas em solos e sedimentos (STARLING; AMORIM; LEÃO, 2019). No Brasil, essa ocorrência se torna mais preocupante dado que, segundo a Agência Nacional de Águas (ANA), apenas 55% da população brasileira possui esgoto coletado e tratado, enquanto 18% têm seu esgoto coletado e não tratado e 27% não possuem coleta nem tratamento (ANA, 2017). Outros exemplos de fontes de contaminações são os escoamentos de produtos farmacêuticos de uso veterinário e pesticidas em campos agrícolas, liberação de hidrocarbonetos aromáticos em incêndios florestais e descarte de águas residuais industriais não tratadas (STARLING; AMORIM; LEÃO, 2019).

Uma das preocupações em relação a esses contaminantes é que se desconhece, em totalidade, os seus impactos prejudiciais aos organismos vivos. No entanto, estudos indicam que a exposição prolongada a certos compostos é de fato prejudicial. Por exemplo, hormônios como  $17\alpha$ -etinilestradiol, dietilestilbestrol,  $17\beta$ -estradiol e estriol podem funcionar como desreguladores endócrinos (BILA; DEZOTTI, 2007). Enquanto alguns antibióticos podem estimular o desenvolvimento de bactérias resistentes, além de potencialmente causarem outros efeitos ecotoxicológicos. Estudos realizados com peixe-zebra mostraram que os antibióticos clortetraciclina, ciprofloxacino e ceftazidima provocam o declínio da cognição, aumento da agressividade e hiperlocomoção dessa espécie (PETERSEN *et al.*, 2021; OKOYE *et al.*, 2022).

Dentre os CE, os fármacos são uma das classes mais estudadas em todo o mundo, tanto por serem continuamente liberados no meio ambiente em grandes quantidades, quanto por serem produzidos com a finalidade de apresentar efeitos biológicos. Embora grande parte desses medicamentos possa ser metabolizado pelo organismo, muitos são persistentes e podem bioacumular, causando efeitos adversos aos ecossistemas aquáticos. Ao longo dos anos, o consumo de medicamentos se intensificaram, aumentando a concentração liberada no ambiente. Na literatura, fármacos com ações analgésica, anti-inflamatória e/ou antibiótica, como ibuprofeno, diclofenaco, paracetamol e eritromicina, são frequentemente citados como CE em artigos de monitoramento ambiental (PATEL *et al.*, 2019; MARSON *et al.*, 2022; HUSSAIN *et al.*, 2023).

No Brasil, diversos estudos têm evidenciado a presença de contaminantes emergentes no meio ambiente. Ao realizar uma pesquisa no banco de dados da "Web of Science" utilizando os termos "*emerging contaminants*" (contaminantes emergentes) e "*Brazil*" (Brasil), abrangendo o período de 2019 a 2024, foram encontrados um total de 950 artigos, dos quais 166 são artigos de revisão. Em 2024, especificamente, foram registrados 190 artigos, o que reflete um aumento na produção científica sobre os contaminantes emergentes no contexto brasileiro. Exemplificando essa tendência, o estudo realizado em amostras de água das bacias hidrográficas João Goulart e Cancela-Tamandaí, localizadas no estado do Rio Grande do Sul, mostrou a presença de ibuprofeno e paracetamol na ordem de  $\mu\text{g L}^{-1}$ , em ambas as bacias (GHESTI; DO CARMO, 2019). Outro estudo, realizado na bacia hidrográfica do Rio Doce, localizada em Minas Gerais, mostrou a presença de dez contaminantes de origem farmacêutica, apresentando valores que variaram na ordem de 4,6 a 14,5  $\mu\text{g L}^{-1}$ , nos quais estavam presente fármacos como amoxicilina, eritromicina, azitromicina, ciprofloxacino, entre outros (GOMES *et al.*, 2022).

Devido às problemáticas envolvendo os CE, torna-se cada vez mais importante a investigação desses componentes para compreender suas dinâmicas no ambiente e para se desenvolver metodologias analíticas capazes de monitorar esses compostos, visando uma possível legislação.

## 1.2 Cloridrato de prometazina

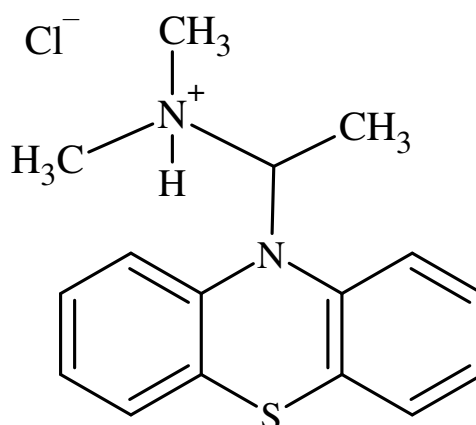
A prometazina ((RS)-N,N-dimetil-1-(10H-fenotiazina-10-il)propano-2-amina)) é um fármaco pertencente ao grupo das fenotiazinas, conhecida por apresentar ação anti-histamínica, antiemética, sedativa, anticolinérgica e analgésica. Em formulações



farmacêuticas, esse composto apresenta a composição de cloridrato de prometazina (PMZ) e pode ser encontrado na forma de comprimido, xarope, pomada ou injeção. É indicado para o controle de náuseas, vômitos, tonturas, enjoos e reações alérgicas. Além disso, pode ser utilizado para pacientes adormecerem ou reduzir a ansiedade em procedimentos pré e pós-cirúrgicos (CANTISANI *et al.*, 2013; ALYAMI *et al.*, 2021; SAMARDŽIĆ *et al.*, 2023).

PMZ é um fármaco vendido sem necessidade de prescrição médica, porém se aconselha ter cuidado com o seu uso, pois ele pode causar efeitos adversos, como problemas respiratórios, alucinações, convulsões, distonia, taquicardia, hipertensão ou hipotensão e, em casos mais graves, até mesmo coma e morte (CANTISANI *et al.*, 2013; GANESAMURTHI *et al.*, 2024). Sua estrutura química está representada na Figura 1.

Figura 1 – Representação da estrutura do cloridrato de prometazina



Fonte: Elaborada pela autora.

O processo de metabolização do PMZ no organismo ocorre por meio de sulfoxidação seguida de desmetilação, formando sulfóxido de prometazina e desmetilprometazina no qual o sulfóxido é o principal componente excretado, representando cerca de 20% da dosagem ingerida. Ainda, em média, 1% de prometazina é encontrada na urina em sua forma inalterada (SANOFI, 2022).

No contexto dos CE, trabalhos como o de Fazolo e colaboradores (2021) e Chaves e colaboradores (2021) que avaliaram amostras de água do rio Tibagi no Paraná e do reservatório e estação de tratamento de água Bolonha no Belém, respectivamente, incluíram a prometazina em suas listas de CE analisados, porém não foi detectada a sua presença nas amostras em questão. Além disso, a toxicidade potencial do PMZ como poluente marinho emergente foi investigada sobre o crustáceo *Artemia sp.*, com foco nas alterações morfológicas

e de desenvolvimento da espécie, quando expostas ao fármaco. O estudo revelou taxas de mortalidade variando de 4% a 18% quando expostas a  $2,5 \mu\text{g mL}^{-1}$  de PMZ por um período de 24 e 48 horas, respectivamente. Demonstrando que ele pode impactar negativamente os ecossistemas aquáticos (IGNOTO *et al.*, 2022). Porém, a primeira vez que a prometazina foi identificada em amostras de biotas foi no trabalho realizado por Wu e colaboradores (2024) em amostras de ostras comestíveis coletadas ao longo das costas dos mares leste e sul da China.

### 1.3 Sensores eletroquímicos

Sensores eletroquímicos são, por definição, dispositivos que convertem dados químicos em um sinal analiticamente utilizável, seja desde a concentração de um único analito até uma análise completa da composição de um sistema. De modo geral, os sistemas eletroquímicos são compostos por um eletrodo de trabalho onde ocorrem as reações de interesse e um eletrodo de referência que mantém um potencial constante quando comparado ao eletrodo de trabalho. É comum o uso de um terceiro eletrodo, o eletrodo auxiliar, cuja finalidade é evitar efeitos de eletromigração, permitindo que a corrente flua entre ele e o eletrodo de trabalho (BARANWAL *et al.*, 2022).

Atualmente, os sensores eletroquímicos vêm recebendo um maior destaque por conter diversas vantagens como alta sensibilidade, rápida resposta analítica, sistemas simples de fácil manuseio e baixo custo. A fim de intensificar fatores necessários como sensibilidade, seletividade e repetibilidade, a modificação de superfícies eletródicas se tornou um crescente alvo de pesquisa. A busca por materiais modificadores que apresentem alta condutividade e boa atividade catalítica para acelerar a condução e amplificar o sinal analítico fez com que materiais como metais, óxidos metálicos, polímeros condutores e estruturas de nanomateriais metal-orgânicos e a base de carbono fossem frequentemente empregados em modificações de superfícies de sensores (BARANWAL *et al.*, 2022; SHI; XIA; LI, 2023). Entre essas modificações, os nanomateriais carbonáceos, como nanotubos de carbono e óxidos de grafeno, têm se destacado por promover avanços significativos na sensibilidade e seletividade das medições eletroquímicas (BOUNEGRU; APETREI, 2020).

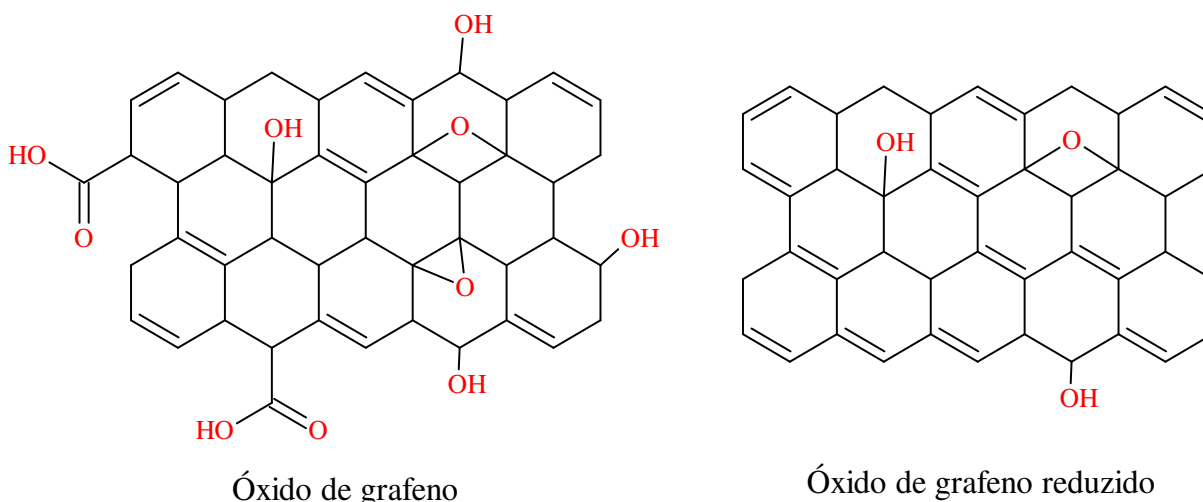
O grafeno e seus óxidos são um dos materiais mais comumente usados em sensores químicos devido à sua grande área superficial específica, boa condutividade térmica e flexibilidade mecânica, além de sua resistência química que lhe permite ter uma ampla gama de aplicações. Dentre as diversas aplicações, tem-se o desenvolvimento de sensores para

detecção de umidade (FEI; HUANG; SHI, 2023), temperatura (WEI *et al.*, 2022), bactérias (PANDIT *et al.*, 2021), gases (TSYMBALENKO *et al.*, 2023) e fármacos (LAI *et al.*, 2022). A versatilidade de utilização desses sensores também é enfatizada, pois alguns deles podem ser empregado diretamente no dia a dia das pessoas, por exemplo, no trabalho realizado por Fei, Huang e Shi (2023) foram desenvolvidos sensores condutivos utilizando eletrodos interdigitais com filmes de poliimida revestido com óxido de grafeno para detecção de umidade, capaz de monitorar sinais fisiológicos humanos como respiração e transpiração. Enquanto no trabalho de Wei e colaboradores (2022) o grafeno foi empregado com nitrocelulose para o desenvolvimento de sensor de alarme de temperatura para monitorar os riscos de incêndio precoce de materiais combustíveis.

O grafeno é composto apenas por átomos de carbono formados em um arranjo bidimensional por meio da hibridização  $sp^2$ , apresentando uma estrutura em favo de mel. Apesar de suas propriedades favoráveis para sistemas eletroquímicos a dificuldade de sua síntese, a formação de aglomerados em solução devido às interações de Van der Waals e sua baixa solubilidade dificultam o uso do grafeno puro, portanto materiais que apresentam estrutura e propriedades semelhantes ao grafeno são frequentemente utilizados como alternativas. O óxido de grafeno (OG), por exemplo, apresenta uma estrutura semelhante à do grafeno com a adição de abundantes grupos funcionais de oxigênio (PAPAGEORGIOU; KINLOCH; YOUNG, 2017; SMITH *et al.*, 2019).

O óxido de grafeno reduzido (OGr) pode ser sintetizado a partir da redução do OG a fim de minimizar o número de grupos oxigenados para se obter propriedades mais próximas ao grafeno puro. O processo de redução do OG pode ocorrer por diferentes vias, seja por processos térmicos, químicos ou eletroquímicos. Durante a redução térmica, o OG é submetido a altas temperaturas, fazendo com que os grupos contendo oxigênio se decomponham em gases CO e CO<sub>2</sub>. A redução química é uma técnica comum que consiste na redução por meios de agentes redutores como hidrazina e hidretos metálicos. Já a redução eletroquímica ocorre pela troca de elétrons entre o OG e determinadas superfícies eletródicas (JIRÍČKOVÁ *et al.*, 2022). A estrutura do OGr é similar à do OG, porém a quantidade de grupos oxigenados é menor, conforme simplificado na Figura 2.

Figura 2 – Representação simplificada da estrutura do óxido de grafeno e do óxido de grafeno reduzido

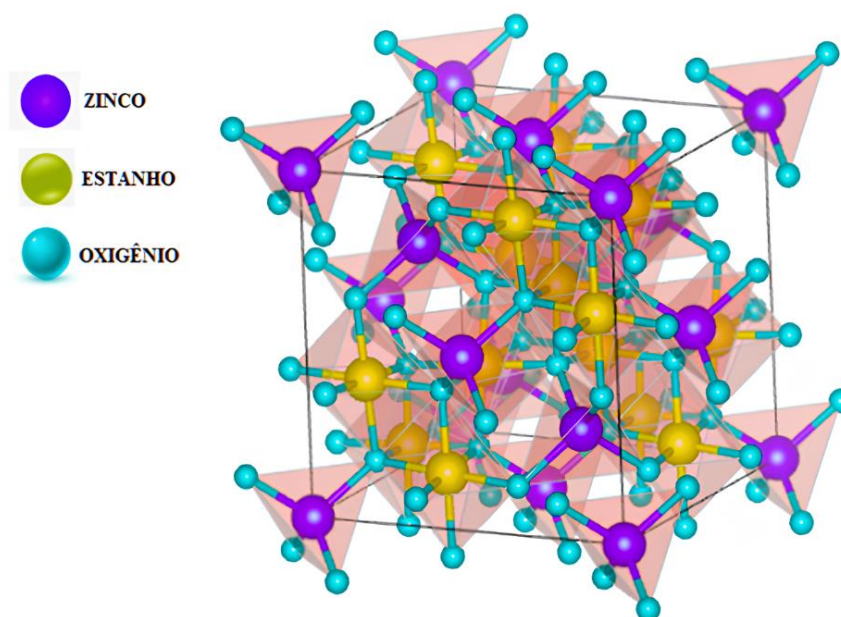


Fonte: Elaborada pela autora.

Outros materiais que têm apresentado bom desempenho quando empregados no desenvolvimento de sensores eletroquímicos são os óxidos nanometálicos por proporcionarem características como curto tempo de resposta e de recuperação, alta sensibilidade e baixo custo. Óxidos como ZnO, CuO, SnO<sub>2</sub> e NiO, por exemplo, apresentaram bons desempenhos quando utilizados na fabricação de sensores para detecção de gases (MIAO *et al.*, 2023). Porém, a utilização desses óxidos não está restrita apenas a sensores de gás, nos trabalhos desenvolvidos por Zaimbashi e colaboradores (2022) e por Yang e colaboradores (2024) sensores à base de carbono foram modificados com nanoflores de ZnO e ZnO wurtzita hexagonal para detecção dos contaminantes emergentes venlafaxina e 6-PPD (N-(1,3-dimetilbutil)-N'-fenil-p-fenilenodiamina), respectivamente. Ambos os trabalhos obtiveram êxito no desenvolvimento dos sensores, possibilitando a detecção dos analitos em concentrações na ordem de  $\mu\text{mol L}^{-1}$ .

Dentre os nanomateriais de óxidos metálicos, o estanato de zinco (Zn<sub>2</sub>SnO<sub>4</sub>) é reconhecido por sua elevada mobilidade eletrônica e condutividade elétrica, com uma estrutura cristalina cúbica octaédrica, conforme representada na Figura 3, o Zn<sub>2</sub>SnO<sub>4</sub> apresenta maior estabilidade em comparação aos óxidos binários (BARUAH; DUTTA, 2011). Considerando essas propriedades, variados sistemas químicos fazem uso desse óxido em diversas aplicações, como em fotocatalisadores (AYESHA *et al.*, 2020), células solares (SUNG *et al.*, 2020), baterias (KIM *et al.*, 2019) e sensores para detecção de gás (CHEN *et al.*, 2020). Deste modo, o Zn<sub>2</sub>SnO<sub>4</sub> se torna um interessante material de estudo para o desenvolvimento de sensores para determinação de CE.

Figura 3 – Representação da estrutura cristalina do estanato de zinco



Fonte: Adaptada de De castro et al., 2024.

#### 1.4 Estado da arte

Na literatura, existem diferentes métodos analíticos para a determinação de PMZ, que incluem cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas (WEN *et al.*, 2023), espectrofotometria (ELIK; ALTUNAY; GÜRKAN, 2019), cromatografia em camada delgada (WÓJCIAK-KOSIOR; SKALSKA; MATYSIK, 2006), eletroforese capilar (YANG *et al.*, 2019) e colorimetria (RAJA; SHAH; MALIK, 2022). No entanto, as técnicas eletroanalíticas ganham destaque por apresentarem vantagens já mencionadas anteriormente, como baixo custo, rápido tempo de resposta e alta sensibilidade, possibilitando baixos limites de detecção (LD) e quantificação (LQ). Além disso, dispensam etapas de pré-tratamento que normalmente são necessárias em outras técnicas analíticas, simplificando o processo e reduzindo a quantidade de reagentes descartados. Ao minimizar o uso de substâncias tóxicas e solventes orgânicos, essas técnicas promovem processos mais sustentáveis, contribuindo para a preservação ambiental e diminuindo o impacto das análises químicas no meio ambiente, alinhando-se, assim, aos princípios da química verde (YÁÑEZ-SEDEÑO; CAMPUZANO; PINGARRÓN, 2019; KALAMBATE *et al.*, 2020).

Ao realizar uma pesquisa sobre os termos "*pharmaceuticals*" (produtos farmacêuticos) e "*electrochemical sensor*" (sensor eletroquímico) no banco de dados da "Web

*of Science*", abrangendo o período de 2019 a 2024, foi identificado um total de 2.337 artigos, dos quais 279 são artigos de revisão. Ao incluir o termo "*promethazine*" (prometazina) na pesquisa, o número de resultados foi reduzido para 23 artigos. Esses resultados mostram a aplicação crescente de sensores eletroquímicos na detecção de medicamentos, como a prometazina.

Sakthivel, Kubendhiran e Chen (2019) desenvolveram um sensor eletroquímico utilizando eletrodo de carbono vítreo (ECV) modificado com sulfeto de bismuto dopado com níquel em estruturas semelhantes a bastonetes, onde a modificação foi sintetizada por processo de ultrassonicação. O sensor foi projetado usando voltametria cíclica (VC) para avaliar a razão molar das concentrações de Ni e Bi, uma razão de 0,5:1 foi determinada como ideal por exibir maior corrente de pico anódica e menor potencial de pico em comparação a outras proporções. Além disso, o estudo dos efeitos do pH e da velocidade de varredura também foram realizados com VC. A técnica amperometria (i-t) foi utilizada para a detecção do PMZ em meio a tampão fosfato salino (PBS) 0,05 mol L<sup>-1</sup>, no potencial constante de 0,625 V e com velocidade de rotação de 1500 rpm. Em termos de desempenho, as curvas analíticas foram construídas com um intervalo linear de 1 nmol L<sup>-1</sup> a 163,17 µmol L<sup>-1</sup> e o LD obtido foi de 0,4 nmol L<sup>-1</sup>. A aplicação na determinação de PMZ foi averiguada em amostras de soro e urina.

De Oliveira e colaboradores (2020) visando a quantificação do PMZ em amostras farmacêuticas desenvolveram uma metodologia eletroanalítica utilizando como eletrodo de trabalho um sensor com configuração de ECV modificado com nanotubos de carbono de paredes múltiplas funcionalizados com polietilenimina. A caracterização do comportamento eletroquímico do PMZ sobre a superfície eletródica sugeriu que o processo de oxidação do PMZ ocorre da perda sucessiva de dois elétrons, formando um radical catiônico seguido de um íon fenazotiazônio que posteriormente é oxidado a sulfóxido de prometazina, sendo o número de elétrons e prótons que participam da oxidação iguais. A técnica voltametria de onda quadrada (VOQ) foi utilizada para as determinações eletroanalíticas com base no processo mais sensível, relacionado à formação do íon fenazotiazônio. As curvas analíticas foram construídas em meio ao tampão Sörensen em pH 2,0, nas condições otimizadas de frequência de aplicação dos pulsos de potencial (*f*) igual a 90 s<sup>-1</sup>, amplitude dos pulsos de potencial (*a*) igual a 40 mV e incremento de pulso de potencial ( $\Delta E_s$ ) igual a 2 mV, com intervalo de linearidade de 0,497 a 5,03 µmol L<sup>-1</sup> e com LD calculado de 0,231 µmol L<sup>-1</sup>. Os estudos de recuperação foram realizados com o fármaco Fenegan<sup>®</sup> e obtiveram taxa média de recuperação de 109,5%.

Muthukutty e colaboradores (2021) propuseram um sensor composto por eletrodo de carbono serigrafado descartável modificado com tungstato de bário híbrido sobre negro de

fumo funcionalizado para a determinação do PMZ a partir da técnica de voltametria de varredura linear (VVL). Sob as condições otimizadas de tampão fosfato  $0,05 \text{ mol L}^{-1}$  e pH 7,2, duas faixas amplas de linearidade foram encontradas, onde a de menor concentração variou entre  $0,03$  e  $234,73 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$  e a de maior concentração variou entre  $274,73$  e  $1314,73 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ , o LD calculado a partir da curva de menor concentração foi igual a  $0,029 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ . A aplicação em matriz complexa foi avaliada em água de lagos, apresentando taxa de recuperação entre 99,06% e 102,16%.

Hwa e colaboradores (2022) propuseram um compósito formado de heteroestruturas tridimensional/unidimensional de nanoflores de estrôncio em microbastões de selênio decorados com óxido de grafeno reduzido como agente modificador da superfície do ECV para a determinação do PMZ em amostras biológicas e ambientais. As flores tridimensionais de estrôncio foram sintetizadas em microbastões de selênio unidimensional pela técnica hidrotermal simples e posteriormente foram incorporadas ultrassonicamente em folhas de OGr em camadas, formando um compósito híbrido. A metodologia para determinação do PMZ utilizou a técnica voltametria de pulso diferencial (VPD), obtendo uma faixa de linearidade de  $0,99$  a  $900 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$  e LD de  $7,7 \text{ nmol L}^{-1}$ , em tampão PBS  $0,05 \text{ mol L}^{-1}$  (pH 7,0) com atmosfera de  $\text{N}_2$  e velocidade de varredura ( $v$ ) de  $0,05 \text{ V s}^{-1}$ , com outros parâmetros voltamétricos não sendo informados. A aplicabilidade da técnica foi avaliada em amostras de água de rio, peixe tilápia e fármaco comercial em comprimido, onde obtiveram taxas de recuperações de 107%, 95% e 97%, respectivamente.

Manikanta e colaboradores (2023) construíram um sensor eletroquímico a partir da modificação da superfície do ECV com óxido de cádmio decorado com nanotubos de polipirrol para detecção do PMZ por meio da técnica VPD. A otimização dos parâmetros pH e carga de suspensão a ser adicionada ao ECV foram analisadas pela técnica de VC com  $200 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$  de PMZ e  $v$  de  $50 \text{ mV s}^{-1}$ , onde obtiveram como condições otimizadas o valor de  $6 \text{ } \mu\text{L}$  de agente modificante e pH 7,0 em tampão PBS. Sob essas condições, as determinações eletroanalíticas foram realizadas com VPD e apresentaram uma faixa linear entre  $50$  e  $550 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$  e LD calculado de  $10,83 \text{ nmol L}^{-1}$ . Os parâmetros voltamétricos da técnica da VPD não foram mencionados. O sensor teve sua aplicação avaliada no fármaco Fenegan<sup>®</sup> e em amostra de água de rio, os valores de recuperação variaram entre 99,8% e 102,56% e 100,7% e 100,12%, respectivamente.

Ganesamurthi e colaboradores (2024) propuseram o uso de catalisadores nanoestruturados de sulfeto de bismuto ( $\text{Bi}_2\text{S}_3$ ) como agente modificante da superfície de ECV para a detecção e fotodegradação do PMZ. Nanoestruturas de  $\text{Bi}_2\text{S}_3$  foram sintetizadas em três

estruturas morfológicas diferentes: nanobastões, nanoflores e nanocorais. O ECV modificado com  $\text{Bi}_2\text{S}_3$  em nanocorais foi escolhido para a determinações eletroanalíticas do PMZ por apresentar maior valor de corrente de pico em relação aos outros sensores. As técnicas VPD e VVL foram utilizadas para as detecções eletroanalíticas em tampão PBS pH 7,0 e atmosfera de  $\text{N}_2$  saturada, com os parâmetros voltamétricos utilizados nas técnicas não sendo informados. Para a técnica de VPD, uma faixa linear de 0,049 a 79,9  $\mu\text{mol L}^{-1}$  e LD de 5,0  $\text{nmol L}^{-1}$  foram encontrados. Para a técnica de VVL, a faixa linear foi de 0,049 a 89,9  $\mu\text{mol L}^{-1}$  com LD de 6,0  $\text{nmol L}^{-1}$ . A aplicabilidade prática do eletrodo foi averiguada pela VPD em amostra de soro sanguíneo humano em adições de 10, 20 e 30  $\mu\text{L}$  de PMZ, com os valores de recuperação obtidos de 98,5%, 99,5% e 99,2%, respectivamente. Na análise de fotodegradação, os sensores com as três nanoestruturas foram examinados. A modificação em nanocorais demonstrou maior eficiência na fotodegradação do PMZ, atingindo uma taxa de decomposição de 98,4% após 40 minutos de exposição à luz ultravioleta (UV).

Dentre os trabalhos científicos analisados é possível observar que a modificação de superfícies eletródicas são bastante estudadas por proporcionarem maior sensibilidade aos sensores desenvolvidos, porém não se tem relatos do uso de nanocompósitos formado pela combinação de  $\text{Zn}_2\text{SnO}_4$  e OGr como agente modificador da superfície do ECV para a determinação do PMZ.

De Castro e colaboradores (2024) desenvolveram uma metodologia eletroanalítica a partir da modificação da superfície do ECV com um compósito à base de  $\text{Zn}_2\text{SnO}_4$  e OGr para a determinação de ofloxacina (OFL) em formulações farmacêuticas por meio da técnica de VOQ. As condições experimentais contaram com a solução de ácido sulfúrico 0,5  $\text{mol L}^{-1}$ , como eletrólito de suporte, e parâmetros voltamétricos otimizados de  $f = 60 \text{ s}^{-1}$ ,  $a = 30 \text{ mV}$  e  $\Delta E_s = 3 \text{ mV}$ . A OFL sobre a superfície eletródica exibiu apenas um processo de oxidação irreversível envolvendo dois elétrons, controlado por difusão-adsorção. As curvas analíticas desenvolvidas apresentaram intervalo linear nas concentrações de 0,0999 a 6,62  $\mu\text{mol L}^{-1}$  e LD de 0,0828  $\mu\text{mol L}^{-1}$ ; além disso, o sistema demonstrou bons valores de repetibilidade ( $\text{RSD} = 3,20\%$ ,  $n = 12$ ) e repetibilidade ( $\text{RSD} = 4,64\%$ ,  $n = 7$ ). A eficiência de aplicação da metodologia desenvolvida foi realizada em amostra do fármaco na forma de solução oftálmica e as taxas de recuperação variaram de 98,03% a 104,91%.

Diante do que foi apresentado acerca da importância da determinação do PMZ, devido aos seus possíveis risco ao meio ambiente e à saúde humana e das vantajosas características dos componentes que fazem parte do sensor proposto neste trabalho, os objetivos foram traçados com o intuito do desenvolvimento de uma metodologia eletroanalítica por meio



de VOQ utilizando um sensor de ECV modificado com um compósito à base de  $\text{Zn}_2\text{SnO}_4$  e OGr para a determinação e quantificação do PMZ em amostras de formulação farmacêutica. Vale destacar que, na literatura, apenas um estudo utiliza essa composição, e ela foi empregada na determinação do fármaco OFL.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

Desenvolver metodologia eletroanalítica para determinação e quantificação de cloridrato de prometazina empregando o uso de eletrodo de carbono vítreo modificado com um compósito de óxido de grafeno reduzido e estanato de zinco, visando aplicar em formulação farmacêutica.

### 2.2 Objetivos específicos

- Caracterizar a superfície eletródica do ECV/OGr-Zn<sub>2</sub>SnO<sub>4</sub>;
- Obter informações sobre o mecanismo eletroquímico envolvido na interação do PMZ sobre a superfície do ECV/OGr-Zn<sub>2</sub>SnO<sub>4</sub> por VC;
- Realizar testes de eletroatividade do PMZ sobre ECV/OGr-Zn<sub>2</sub>SnO<sub>4</sub>, tais como otimizar os parâmetros experimentais (pH e eletrólito de suporte) e os parâmetros voltamétricos ( $f$ ,  $a$ ,  $\Delta E_s$ ), utilizando a técnica de VOQ;
- Construir curvas analíticas e calcular as figuras de mérito, como faixa de linearidade, limite de detecção e quantificação, além de avaliar a precisão metodológica pela repetibilidade e reprodutibilidade;
- Quantificar PMZ em amostras de formulação farmacêutica;
- Comparar os resultados obtidos nos estudos de recuperação com a metodologia indicada na farmacopeia brasileira, espectroscopia de absorção molecular na região do ultravioleta e do visível (UV-Vis).

### 3 PARTE EXPERIMENTAL

#### 3.1 Reagentes e soluções

##### 3.1.1 Reagentes

Todos os reagentes utilizados neste trabalho apresentam grau de pureza analítica e estão representados na Tabela 1, com suas respectivas fórmulas químicas, procedências e purezas.

Tabela 1 – Lista de reagentes utilizados com fórmula química, procedência e pureza

Reagente	Fórmula química	Procedência	Pureza
Acetato de zinco	$\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2$	Dinâmica	98,0%
Ácido acético glacial	$\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$	Vetec	99,7%
Ácido Bórico	$\text{H}_3\text{BO}_3$	Vetec	99,5%
Ácido cítrico	$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$	Vetec	99,5%
Ácido clorídrico	$\text{HCl}$	Neon	37,0%
Ácido fosfórico	$\text{H}_3\text{PO}_4$	Vetec	85,0%
Álcool etílico	$\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$	Neon	95,0%
Amido solúvel	$(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5)_n$	Dinâmica	99,6%
Biftalato de potássio	$\text{C}_8\text{H}_5\text{KO}_4$	Vetec	99,5%
Cloreto de cálcio	$\text{CaCl}_2$	Vetec	96,0%
Cloreto de ferro II	$\text{FeCl}_2$	Sigma-Aldrich	98,0%
Cloreto de potássio	$\text{KCl}$	Neon	99,8%
Cloreto estanhoso	$\text{SnCl}_2$	Dinâmica	98,0%
Cloridrato de prometazina	$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}.\text{HCl}$	Sigma-Aldrich	99,8%
Dimetilformamida	$\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}$	Vetec	99,8%
Ferricianeto de potássio	$\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$	Vetec	99,0%
Ferrocianeto de potássio	$\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$	Vetec	98,5%
Fosfato de potássio	$\text{KH}_2\text{PO}_4$	Vetec	99,0%
Fosfato dissódico	$\text{Na}_2\text{HPO}_4$	Dinâmica	99,0%
Hidróxido de sódio	$\text{NaOH}$	Vetec	98,0%
Lactose hidratada	$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11}.\text{H}_2\text{O}$	Merck	98,0%
Nafion®	$\text{C}_9\text{HF}_{17}\text{O}_5\text{S}$	Sigma-Aldrich	95,0%
Nitrato de sódio	$\text{NaNO}_3$	Vetec	99,0%
Óxido de grafeno reduzido	$\text{C}_x\text{H}_y\text{O}_z$	Sigma-Aldrich	$\text{C} \geq 75\%, \text{O} \leq 22\%$
Óxido de titânio	$\text{TiO}_2$	Vetec	98,0%
Sulfeto de magnésio	$\text{MgSO}_4$	Sigma-Aldrich	99,5%

Fonte: Elaborada pela autora.

### 3.1.2 Soluções

#### 3.1.2.1 Solução de ferrocianeto/ferricianeto de potássio $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ em meio de KCl $0,1 \text{ mol L}^{-1}$

Quantidades na proporção de 1:1 de  $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  e  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  para obter concentração final de  $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$  foram solubilizadas em meio de KCl  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ . A solução obtida foi armazenada sob refrigeração e ao abrigo da luz.

#### 3.1.2.2 Solução tampão Britton-Robinson

A solução tampão Britton-Robinson (BR) foi preparada a partir da mistura equimolar dos ácidos  $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$ ,  $\text{H}_3\text{BO}_3$  e  $\text{H}_3\text{PO}_4$  em concentrações iguais a  $0,04 \text{ mol L}^{-1}$ . O pH foi ajustado com a adição gradual de alíquotas de NaOH  $2,0 \text{ mol L}^{-1}$  e verificado com o auxílio de um pHmetro (BRITTON; ROBINSON, 1931).

#### 3.1.2.3 Solução tampão biftalato de potássio

A solução tampão Biftalato de potássio foi preparada a partir de uma solução de  $\text{C}_8\text{H}_5\text{KO}_4$   $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  com a adição gradual de alíquotas de NaOH  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ . As adições foram realizadas até que a mistura atingisse pH igual a 5,0 (MORITA; ASSUMPÇÃO, 2007).

#### 3.1.2.4 Solução tampão McIlvaine

A solução tampão McIlvaine foi preparada a partir de uma solução de  $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$   $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  com a adição gradual de alíquotas de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$   $0,2 \text{ mol L}^{-1}$ . O pH de interesse foi verificado com o auxílio de um pHmetro (MORITA; ASSUMPÇÃO, 2007).

#### 3.1.2.5 Solução tampão Sørensen

A solução tampão Sørensen foi preparada a partir de uma solução de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$   $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  com a adição gradual de alíquotas de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$   $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ . As adições foram realizadas até que a mistura atingisse pH igual a 5,0 (MORITA; ASSUMPÇÃO, 2007).

### 3.1.2.6 Solução estoque de PMZ

A solução estoque de PMZ foi preparada pesando-se quantidades adequadas desse composto e solubilizando-o em álcool etílico P.A., de modo a se obter uma concentração equivalente a  $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ . A solução foi armazenada em ambiente refrigerado e ao abrigo da luz.

### 3.1.2.7 Soluções de possíveis interferentes

As soluções utilizadas nos testes de interferentes foram preparadas pesando-se quantidades adequadas dos seguintes compostos: Amido, Lactose,  $\text{NaNO}_3$ ,  $\text{KCl}$ ,  $\text{FeCl}_2$ ,  $\text{MgSO}_4$ ,  $\text{TiO}_2$ ,  $\text{CaCl}_2$ . Para se obter soluções com concentração equivalente a  $1 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ . As soluções foram preparadas em meio aquoso.

### 3.1.2.8 Solução de Fenergan<sup>®</sup>

A formulação farmacêutica Fenergan<sup>®</sup> 25 mg por comprimido foi adquirida em comércio local. O preparo das soluções para os testes de recuperação pela técnica VOQ foi realizado a partir da pesagem de cinco comprimidos do fármaco, que foram triturados com o auxílio de um almofariz e pistilo. Dessa amostragem, pesaram-se quantidades adequadas do fármaco para se obter uma concentração equivalente a  $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ , o solvente utilizado foi o álcool etílico P.A.. A amostragem e as soluções preparadas foram armazenadas ao abrigo da luz.

As soluções de Fenergan<sup>®</sup> para os ensaios de doseamento pela técnica UV-Vis foram preparadas conforme o procedimento descrito na Farmacopeia Brasileira para a quantificação em comprimidos (ANVISA, 2019). As soluções foram preparadas para uma concentração final equivalente a  $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ .

## 3.2 Instrumentação

O preparo de todas as soluções foi realizado empregando o uso de água ultrapurificada por meio do purificador de água Millipore 12 Synergy<sup>®</sup> UV ultrapure water (Type 1), que apresenta resistividade de  $18,2 \text{ M}\Omega \text{ cm}$ . As pesagens dos reagentes utilizados foram realizadas em uma balança analítica modelo TB-215D (Denver Instrument) com precisão

analítica de  $\pm 0,01$  mg. Para a verificação do pH, fez-se uso de um pHmetro modelo B474 (Micronal).

Os ensaios voltamétricos e de espectroscopia de impedância eletroquímica (EIE) foram executados utilizando uma célula eletroquímica convencional dotada de três eletrodos: um eletrodo de trabalho de carbono vítreo (BASi diâmetro de 3 mm), um eletrodo de referência de  $\text{Ag}_{(s)}/\text{AgCl}_{(s)}/\text{KCl}_{\text{saturado}}$  e um eletrodo auxiliar de platina (Pt). Os testes de VC e VOQ utilizaram um potenciostato/galvanostato PGSTAT 101 (Metrohm-Eco Chemie), enquanto os de EIE utilizaram um PGSTAT 128N (Metrohm-Eco Chemie), ambos os pontenciostatos foram controlados por um computador pelo programa NOVA versão 2.1.5.

A limpeza do eletrodo de trabalho entre as medidas voltamétricas foi efetuada com uma chapa com agitação magnética modelo 78HW-1 (Warmnest). Antes de receber a modificação o ECV era limpo usando um banho ultrassônico modelo Q335D (Quimis<sup>®</sup>), que também foi utilizado para a homogeneização do compósito modificador.

A caracterização morfológica da superfície do eletrodo de trabalho foi realizada por meio de microscopia eletrônico de varredura com canhão de emissão de campo (MEV-FEG), utilizando o microscópio Quanta<sup>TM</sup> FEG-450.

As medidas de UV-Vis foram realizadas em um espectrofotômetro Lambda 25 (PerkinElmer Inc.) com uma célula de quartzo de comprimento óptico igual a 1 cm.

### 3.3 Preparo do eletrodo de trabalho

#### 3.3.1 Preparo da suspensão OGr-Zn<sub>2</sub>SnO<sub>4</sub>

O OGr utilizado na suspensão foi adquirido comercialmente. Já o Zn<sub>2</sub>SnO<sub>4</sub> foi sintetizado por pesquisadores do Grupo de Química de Materiais Avançados (GQMat) da Universidade Federal do Ceará (UFC).

A síntese do Zn<sub>2</sub>SnO<sub>4</sub> partiu da mistura das soluções de  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  e de  $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{OO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  na proporção molar de 1:2, respectivamente. A mistura foi agitada por 10 minutos e o pH ajustado para 7,0 por meio da adição de 0,75 g de NaOH, o sistema foi mantido em repouso por 15 minutos. Em seguida, a solução foi aquecida em uma autoclave a 200 °C por 22 horas. Após o resfriamento da autoclave, o processo de centrifugação foi realizado para obter um precipitado que foi lavado inúmeras vezes com água deionizada e álcool etílico, a fim de remover quaisquer íons remanescentes. O precipitado foi seco em uma estufa a 80 °C por 12

horas e o material resultante foi armazenado em um frasco adequado (DE CASTRO *et al.*, 2024).

A suspensão foi preparada de modo a obter um composto de 1 mg mL<sup>-1</sup> de OGr e Zn<sub>2</sub>SnO<sub>4</sub>, na proporção molar de 1:1, em meio a dimetilformamida (DMF) e Nafion<sup>®</sup> 0,5%. O processo de preparo se deu a partir da pesagem de uma massa entre 1,05 e 1,5 mg de OGr, ao qual se adicionou 1 mL de DMF; em seguida, sonicou-se a mistura em banho ultrassônico durante 30 minutos. Após esse processo, um volume equivalente da dispersão de OGr resultante foi adicionado a 1 mg de Zn<sub>2</sub>SnO<sub>4</sub> para obter uma fração molar de 1:1. Na sequência, completou-se o volume para 1mL com a adição de 5µL de Nafion<sup>®</sup> e DMF. Por fim, a suspensão foi sonicada durante 60 minutos.

### 3.3.2 Modificação do eletrodo

O ECV foi polido antes de receber a suspensão modificadora de OGr-Zn<sub>2</sub>SnO<sub>4</sub> com pasta de diamante de 3 µm (Arotec). Em seguida, o eletrodo foi imerso em álcool etílico e colocado no banho ultrassônico durante 3 minutos, para remover quaisquer resquícios da pasta de diamante. Posteriormente, o eletrodo foi imerso em água ultrapura e colocado por mais 3 minutos no banho ultrassônico. Paralelamente a este processo, a suspensão modificadora foi sonicada durante 10 minutos, para sua homogeneização. Com o auxílio de uma micropipeta (Digipet<sup>®</sup>), a superfície do eletrodo foi modificada com 1,5 µL da suspensão. Logo após essa etapa, o eletrodo foi seco em uma estufa a ±60 °C por 15 minutos, obtendo-se a plataforma sensora denominada ECV/OGr-Zn<sub>2</sub>SnO<sub>4</sub>.

## 3.4 Técnicas eletroquímicas

### 3.4.1 Espectroscopia de impedância eletroquímica

Para estudar o processo de transferência de carga na superfície eletródica, os ensaios de EIE foram realizados em meio à solução equimolar de ferrocianeto/ferricianeto de potássio 1×10<sup>-3</sup> mol L<sup>-1</sup> em KCl 0,1 mol L<sup>-1</sup> com frequência variando de 60 kHz a 100 mHz e amplitude de 5 mV.

### 3.4.2 Voltametria cíclica

O estudo inicial para avaliar o comportamento eletroquímico que o PMZ apresenta com o sensor desenvolvido foi realizado por VC em meio à solução tampão BR pH 5,0 com intervalo de potencial de  $-0,3$  a  $1,1$  V e  $v$  igual a  $50 \text{ mV s}^{-1}$ .

A fim de obter-se informações mecanísticas a respeito da reação redox do PMZ na superfície do ECV/OGr-Zn<sub>2</sub>SnO<sub>4</sub>, a influência da  $v$  foi estudada em meio ao eletrólito de suporte e pH otimizados (tampão Mcllvaine pH 5,0), em um intervalo de potencial de  $-0,3$  a  $1,5$  V e com os seguintes valores de  $v$ : 10, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175 e  $200 \text{ mV s}^{-1}$ .

### 3.4.3 Voltametria de onda quadrada

A metodologia eletroanalítica foi desenvolvida por meio da técnica VOQ, que por ser uma técnica de pulso promove a elevação da resposta de corrente dos processos redox quando comparada à técnica de VC, sendo, assim, uma técnica mais sensível. No desenvolvimento da metodologia, realizou-se estudos de otimização do pH e do eletrólito de suporte, otimização dos parâmetros voltamétricos, construção de curvas analíticas e ensaios de interferentes. Todas as medidas foram realizadas em triplicatas.

Os experimentos para a otimização do pH e do eletrólito de suporte foram realizados com os parâmetros voltamétricos de  $f = 100 \text{ s}^{-1}$ ,  $a = 50 \text{ mV}$  e  $\Delta E_s = 2 \text{ mV}$  (PRICHARD; BARWICK, 2007). A otimização de pH foi feita em meio de tampão BR no intervalo de pH entre 3,0 e 11,0 na presença de PMZ  $2,91 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ . Após observar que o pH 5,0 era o otimizado, os tampões biftalato de potássio, Mcllvaine e Sörensen foram avaliados como eletrólitos de suporte. Posteriormente, o pH do tampão Mcllvaine foi analisado em uma faixa de variação de pH entre 3,0 e 7,0.

O processo de regeneração da superfície eletródica foi investigado, e antes de cada medição realizada, o eletrodo de trabalho foi limpo por meio de agitação magnética da solução contendo o eletrólito de suporte com PMZ durante 60 segundos. Este procedimento assegurou a reprodutibilidade dos valores obtidos.

A otimização dos parâmetros da VOQ foi executada nas condições otimizadas de tampão Mcllvaine pH 5,0 com a presença de PMZ  $2,91 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ . Para esses testes, a intensidade da corrente de pico ( $I_p$ ) foi verificada em função da variação de cada parâmetro separadamente. Na otimização da  $f$ , esse parâmetro teve seu valor variado de 10 a  $125 \text{ s}^{-1}$  enquanto foram mantidos constantes os valores de  $a = 50 \text{ mV}$  e  $\Delta E_s = 2 \text{ mV}$ . Na otimização da



$a$ , esse parâmetro foi variado de 10 a 80 mV e os valores de  $f = 100 \text{ s}^{-1}$  e  $\Delta E_s = 2 \text{ mV}$  foram mantidos constantes. Na otimização do  $\Delta E_s$ , esse parâmetro foi variado de 1 a 5 mV e os valores de  $f = 100 \text{ s}^{-1}$  e  $a = 50 \text{ mV}$  foram mantidos constantes.

Com os parâmetros experimentais otimizados, três curvas analíticas foram construídas pela adição de alíquotas de solução padrão de PMZ. A partir de cada adição, obtiver-se perfis de VOQ que foram utilizados para a construção da curva analítica média, expressa com pontos médios e barras de erro. A região de linearidade entre a concentração de PMZ e o  $I_p$  foi estabelecida e os valores de LD e LQ foram calculados.

Por definição, LD é a menor concentração que o analito em análise pode ser detectado, mas não necessariamente quantificado e o LQ é a menor concentração que o analito pode ser quantitativamente determinado. Os valores desses parâmetros foram determinados pelas seguintes relações matemáticas (ANVISA, 2017):

$$LD = \frac{3,3 \times \sigma}{IC} \quad (1)$$

$$LQ = \frac{10 \times \sigma}{IC} \quad (2)$$

em que  $\sigma$  é o desvio padrão dos interceptos e  $IC$  é a inclinação da curva analítica média.

Para avaliar a repetibilidade, realizou-se doze medidas consecutivas nas condições otimizadas, regenerando-se a superfície eletródica com agitação magnética por 60 segundos entre cada medida, com concentração do PMZ igual a  $4,48 \mu\text{mol L}^{-1}$ . Os ensaios de reprodutibilidade foram executados em triplicatas utilizando sete sistemas distintos nas condições otimizadas e com concentração do PMZ igual a  $3,48 \mu\text{mol L}^{-1}$ . Esses valores de concentrações foram escolhidos de pontos que estavam dentro da faixa linear da curva de calibração. A análise dos resultados obtidos foi realizada pelo cálculo do desvio padrão relativo (%DPR) dos valores de  $I_p$ , conforme descrito na relação matemática a seguir (ANVISA, 2017):

$$\%DPR = \frac{DP_{I_p}}{\bar{x}} \times 100 \quad (3)$$

em que  $DP_{I_p}$  é o desvio padrão dos valores de  $I_p$  e o  $\bar{x}$  é o valor médio dos  $I_p$ .

O estudo do efeito de interferentes foi realizado com o intuito de se determinar e quantificar, em porcentagem, possíveis interferentes presentes nas amostras analisadas. Soluções desses potenciais interferentes foram preparadas conforme descrito no item 3.1.2.6 e adicionadas em uma proporção 10 vezes maior que a concentração de PMZ. A concentração de

PMZ utilizada neste teste foi de  $4,48 \mu\text{mol L}^{-1}$ . O percentual de interferência foi avaliado pela comparação da amostra com a presença e ausência de possíveis substâncias interferentes (ANVISA, 2017). Para o cálculo, utilizou-se a seguinte equação matemática:

$$INT = \frac{I_{p_x}}{I_{p_{PMZ}}} \times 100 \quad (4)$$

em que  $I_{p_x}$  é o valor médio de corrente de pico da solução de PMZ com o interferente e o  $I_{p_{PMZ}}$  é o valor médio de corrente de pico referente a solução apenas com PMZ.

### 3.5 Aplicação em amostras complexas

A aplicação em amostra complexa foi realizada tanto por meio da metodologia desenvolvida neste trabalho pela técnica VOQ, quanto por meio da metodologia preconizada pela Agência Nacional de vigilância sanitária (ANVISA) por meio da técnica UV-Vis.

Para avaliar a aplicabilidade e a precisão da técnica proposta neste trabalho, utilizou-se amostras de Fenegan<sup>®</sup>. O método empregando VOQ foi executado com soluções do fármaco preparada conforme descrito no item 3.1.2.8. As curvas de recuperação foram realizadas em triplicatas com pontos distribuídos em três faixas de concentração (baixa, média e alta) dentro da linearidade da curva de calibração, obtendo a relação  $I_p$  versus [PMZ]. A técnica UV-Vis foi empregada com comprimento de onda ( $\lambda$ ) igual a 249 nm, conforme disposto na Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2019).

O percentual de recuperação (%REC) foi calculado relacionando as concentrações de PMZ adicionadas e recuperadas, conforme a equação abaixo (MILLER; MILLER, 2018):

$$\%REC = \frac{[PMZ]_{Rec.}}{[PMZ]_{Add.}} \times 100 \quad (5)$$

em que  $[PMZ]_{Rec.}$  é a concentração de PMZ recuperada e  $[PMZ]_{Add.}$  é a concentração de PMZ adicionada.

Ademais, a eficiência na recuperação também foi analisada pelos parâmetros %DPR e %BIAS. A %BIAS foi calculada conforme a seguinte relação matemática (PRICHARD; BARWICK, 2007):

$$\%BIAS = \frac{\bar{x} - x_0}{x_0} \times 100 \quad (6)$$

em que  $\bar{x}$  é a média das concentrações de PMZ recuperadas e  $x_0$  é o valor da concentração de PMZ adicionada.

O efeito matriz é o efeito dos componentes da matriz na resposta analítica. Nas análises realizadas por VOQ, este parâmetro foi avaliado por meio da comparação entre a inclinação da curva de calibração e as inclinações das curvas de recuperação obtidas. A quantificação deste efeito foi expressa por meio da equação abaixo (ANVISA, 2017):

$$\%EM = \frac{S_1 - S_2}{S_2} \times 100 \quad (7)$$

em que  $S_1$  é a inclinação da curva de recuperação e  $S_2$  é a inclinação da curva de calibração.

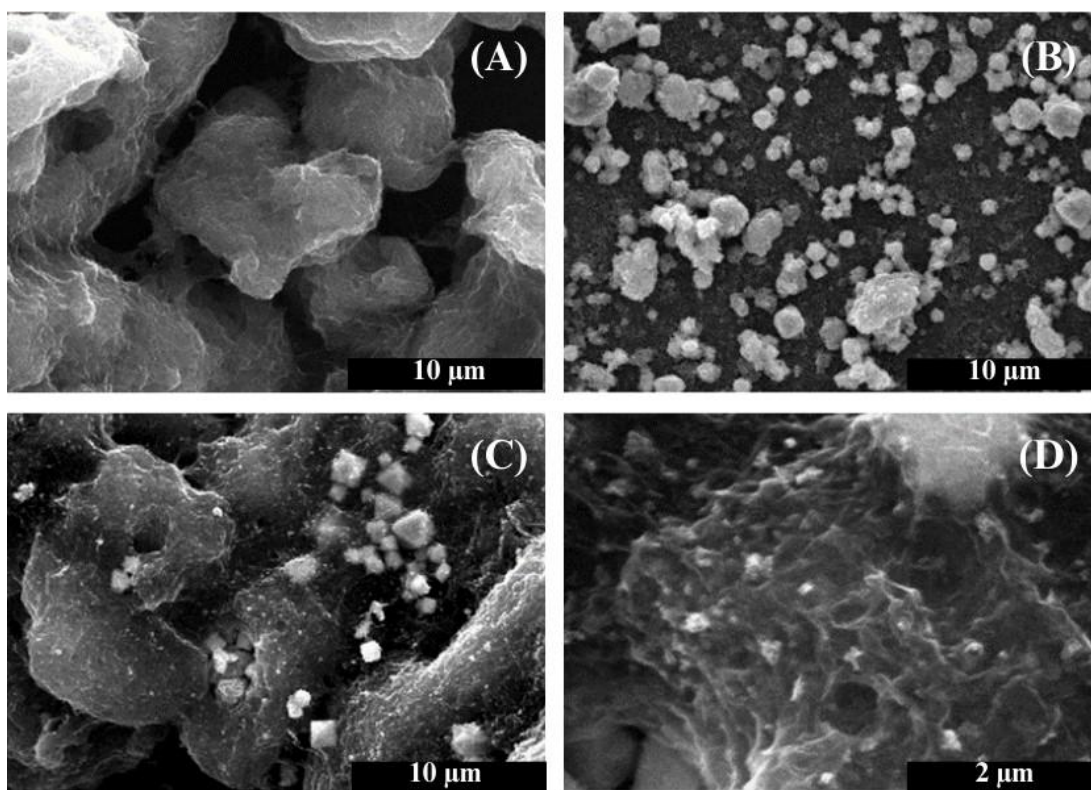
## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 Caracterização da superfície eletródica

#### 4.1.1 Caracterização morfológica

A caracterização morfológica dos eletrodos modificados foi avaliada por imagens de microscopia eletrônica de varredura (MEV). A Figura 4 exibe as imagens obtidas para o ECV modificado com OGr (A),  $\text{Zn}_2\text{SnO}_4$  (B) e OGr- $\text{Zn}_2\text{SnO}_4$  (C e D).

Figura 4 – Imagens de MEV obtidas para (A) ECV/OGr, (B) ECV/ $\text{Zn}_2\text{SnO}_4$  com magnificação de  $10.000\times$ ; e (C) e (D) ECV/OGr- $\text{Zn}_2\text{SnO}_4$  com magnificações de  $10.000\times$  e  $50.000\times$ , respectivamente



Fonte: Elaborada pela autora.

As imagens obtidas mostram que os filmes modificadores foram capazes de recobrir a superfície do ECV. Na superfície do ECV/OGr (Figura 4A), pode-se observar estruturas compactadas com aspecto de folhas enrugadas. A agregação dessas estruturas ocorre devido às interações  $\pi$ - $\pi$  presentes no OGr, a morfologia enrugada proporciona um aumento da área de

superfície, favorecendo a interação com as espécies eletroativas (BORGES; NOSSOL, 2021; HWA *et al.*, 2022). A superfície do ECV/ $\text{Zn}_2\text{SnO}_4$  (Figura 4B) mostrou uma estrutura formada majoritariamente por cristais isolados com estrutura cúbica característicos do  $\text{Zn}_2\text{SnO}_4$ . No entanto, é possível visualizar outras partículas de tamanho maior que podem ser provenientes da síntese incompleta do composto, pois o processo requer altas temperaturas que podem dificultar a obtenção de uma substância completamente pura (BARUAH; DUTTA, 2011).

A imagem da Figura 6C traz a morfologia do ECV/OGr- $\text{Zn}_2\text{SnO}_4$ , onde é possível visualizar agregação entre os componentes do compósito. Na imagem com maior amplificação (Figura 6D) fica mais visível a interação entre as estruturas em folhas do OGr e as partículas de  $\text{Zn}_2\text{SnO}_4$ , evidenciando uma agregação entre os componentes do material.

#### 4.1.2 Caracterização eletroquímica no sistema ferrocianeto/ferricianeto

A resistência à transferência de carga foi avaliada por EIE em meio à  $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]/\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$   $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$  e  $\text{KCl}$   $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ . A Figura 5A mostra os gráficos de Nyquist obtidos para ECV, ECV/ $\text{Zn}_2\text{SnO}_4$ , ECV/OGr e ECV/OGr- $\text{Zn}_2\text{SnO}_4$ . O potencial utilizado foi de 0,23 V, valor determinado a partir de ensaios de VC. Esse potencial foi escolhido porque nele ocorrem tanto o processo anódico quanto o catódico.

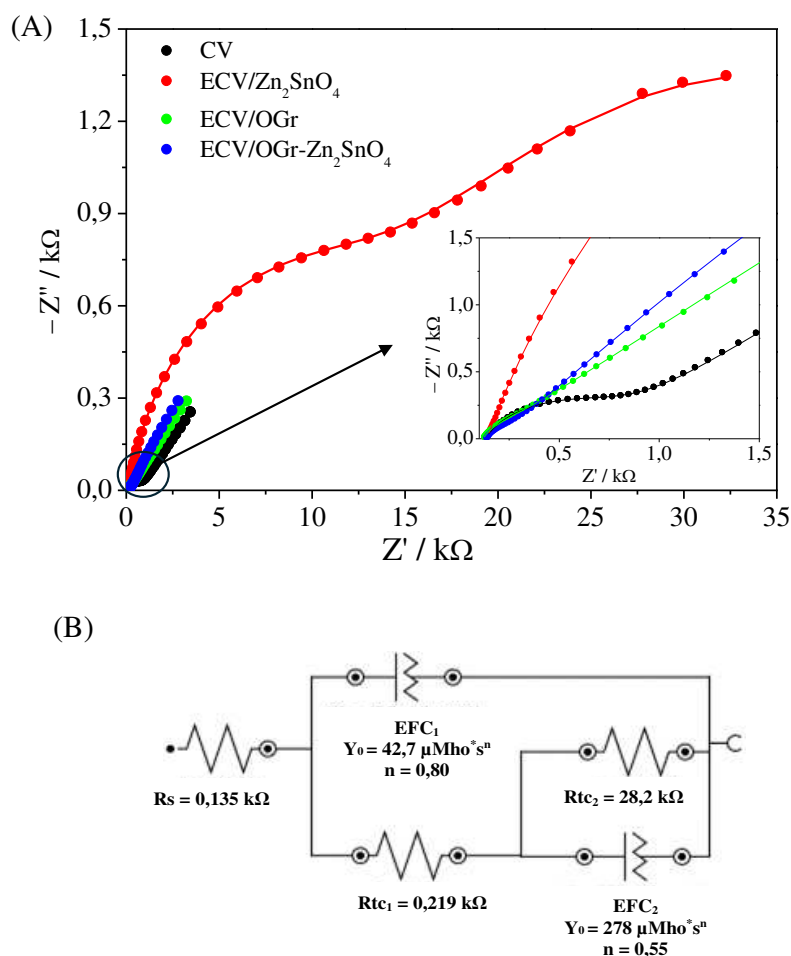
A EIE fornece dados sobre a resistência de transferência de carga ( $R_{tc}$ ), resistência eletrolítica ou resistência de solução ( $R_s$ ) e o elemento de fase constante (EFC). O diâmetro do semicírculo observado está diretamente relacionado à  $R_{tc}$  obtida, de modo que quanto maior o semicírculo, maior será a resistência à transferência dos elétrons, dificultando consequentemente o processo redox na superfície do eletrodo (LASIA, 2014; DE OLIVEIRA *et al.*, 2018).

O diagrama obtido para o ECV apresentou um semicírculo na faixa de alta frequência, com valor de  $R_{tc}$  igual a  $0,713 \text{ k}\Omega$ , seguido de uma linha característica da difusão semi-infinita, conhecida como a linha de difusão de Warburg (LASIA, 2014). O ECV/ $\text{Zn}_2\text{SnO}_4$ , mostrou dois semicírculos diferentes com valores de  $R_{tc}$  iguais a  $16,1$  e  $41,9 \text{ k}\Omega$ , respectivamente, sem a presença da linha de difusão de Warburg. Diagramas semelhantes foram relatados ao se analisar óxidos de estanho. No entanto, não existe um consenso sobre se esse perfil resulta da recombinação de óxidos na superfície do eletrodo ou da formação da camada de passivação (DE CASTRO *et al.*, 2024). Isso indica que a dinâmica na interface do ECV/ $\text{Zn}_2\text{SnO}_4$  é complexa. Esse aspecto, juntamente com os altos valores de  $R_{tc}$  obtidos,

sugere que a utilização exclusiva de  $\text{Zn}_2\text{SnO}_4$  como agente modificador não é a ideal, entre as opções analisadas.

Os diagramas para ECV/OGr e ECV/OGr- $\text{Zn}_2\text{SnO}_4$  mostraram-se semelhantes, ambos com um semicírculo definido, sendo descritos por circuitos equivalentes que incluem  $R_s$  em série com  $R_{tc1}$ , que por sua vez está em paralelo com  $EFC_1$ , e conectados em série com  $EFC_2$ . Os valores de  $R_{tc1}$  para ECV/OGr e ECV/OGr- $\text{Zn}_2\text{SnO}_4$  foram de 0,223  $\text{k}\Omega$  e 0,219  $\text{k}\Omega$ , respectivamente. A superfície do ECV/OGr- $\text{Zn}_2\text{SnO}_4$ , com o menor valor de  $R_{tc}$ , sugere que há um sinergismo entre as espécies do compósito, promovendo uma transferência de elétrons mais eficiente em comparação com as outras composições estudadas. A Figura 5B mostra o circuito equivalente ao ECV/OGr- $\text{Zn}_2\text{SnO}_4$ .

Figura 5 – (A) Gráficos de Nyquist para ECV, ECV/ $\text{Zn}_2\text{SnO}_4$ , ECV/OGr e ECV/OGr- $\text{Zn}_2\text{SnO}_4$  em meio de  $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]/\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$   $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$  e  $\text{KCl}$   $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ . A inserção corresponde aos gráficos de Nyquist na região de altas frequências, (B) Circuito elétrico equivalente ao ECV/OGr- $\text{Zn}_2\text{SnO}_4$



Fonte: Elaborada pela autora.

O EFC é um componente elétrico que modela o comportamento não ideal dos capacitores em sistemas eletroquímicos. O valor de  $n$  dessa componente determina o caráter capacitivo ou resistivo do sistema. Se  $n$  for igual a 1, o sistema se comporta como um capacitor puro; se  $n$  for igual a 0, o sistema se comporta como um resistor puro; e se  $n$  for igual a 0,5, o sistema se comporta como uma difusão semi-infinita, apresentando características de uma impedância de Warburg (RIBEIRO, 2020). A Tabela 2 lista os valores obtidos de  $R_s$ ,  $R_{tc}$  e  $n$ , para cada circuito, onde pode-se observar que os valores de  $n$  dos EFC para ECV/ $Zn_2SnO_4$  são mais próximos a 1,0, o que torna o sistema mais capacitivo. Enquanto, os ECV/OGr e ECV/OGr- $Zn_2SnO_4$  têm valores de  $n$  do EFC<sub>2</sub> próximos a 0,5, significando que o sistema se aproxima a difusão semi-infinita de Warburg (RIBEIRO, 2020; NETO *et al.*, 2022).

Tabela 2 – Valores de  $R_s$ ,  $R_{tc}$  e  $n$  obtidos para ECV, ECV/ $Zn_2SnO_4$ , ECV/OGr e ECV/OGr- $Zn_2SnO_4$

Eletrodo	$R_s$ ( $\Omega$ )	$R_{tc_1}$ ( $k\Omega$ )	$n$ (EFC <sub>1</sub> )	$n$ (EFC <sub>2</sub> )
ECV	132	0,713	0,77	–
ECV/ $Zn_2SnO_4$	139	16,1	0,85	0,65
ECV/OGr	121	0,223	0,83	0,49
ECV/OGr- $Zn_2SnO_4$	135	0,219	0,80	0,55

Fonte: Elaborada pela autora.

É relevante destacar que, embora o Nafion<sup>®</sup> facilite a agregação dos componentes dos sensores, ele pode dificultar o processo de transferência de carga na interface eletrodo/solução ( $K_4[Fe(CN)_6]/K_3[Fe(CN)_6]$ ). Isso se deve ao fato de ser um polímero carregado negativamente, o que provoca uma repulsão eletrostática entre cargas semelhantes, resultando em um aumento dos valores de  $R_{tc}$  (XU *et al.*, 2023; DE CASTRO, 2024).

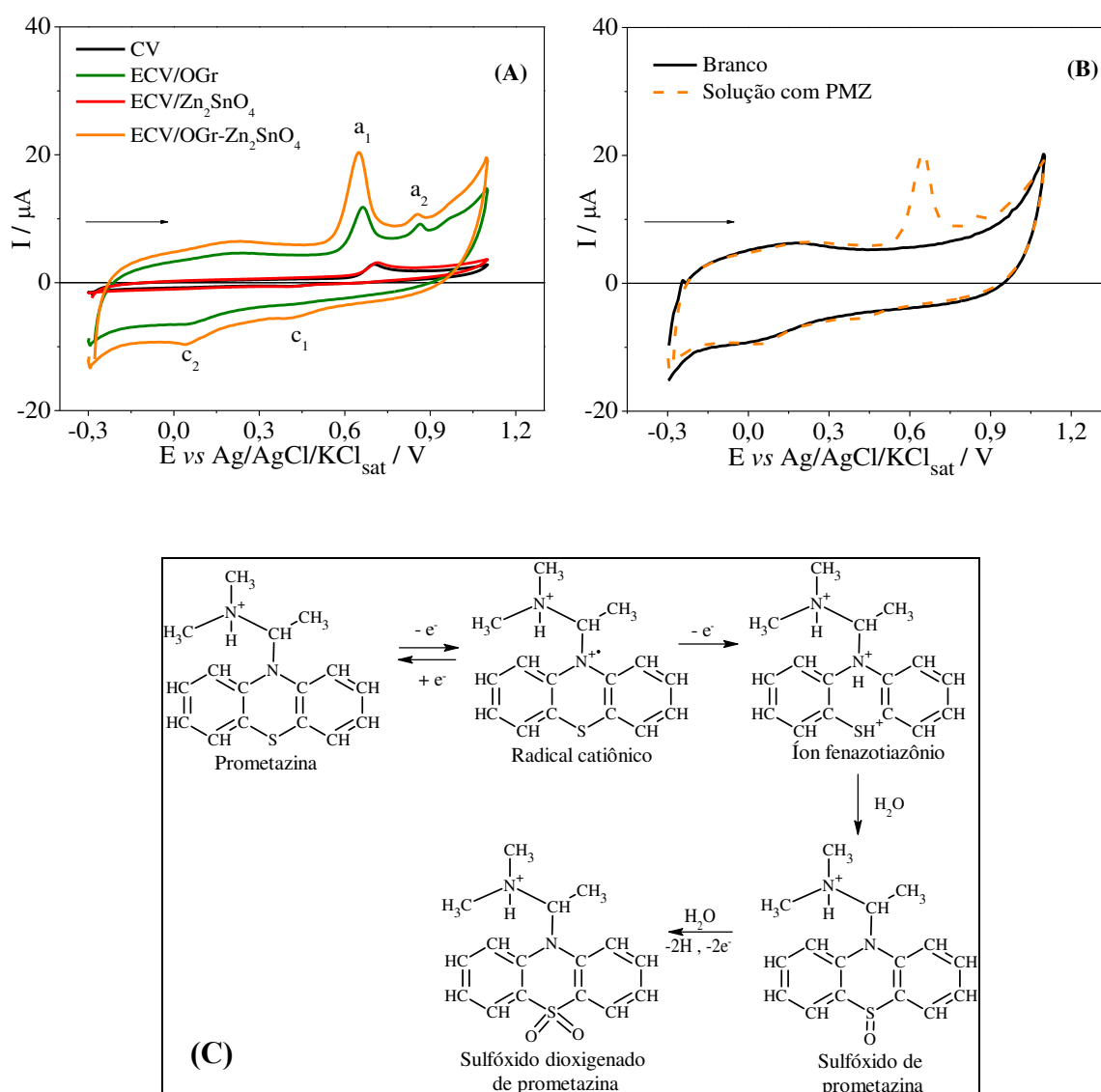
#### 4.1.3 Comportamento eletroquímico do PMZ

O comportamento eletroquímico que o PMZ apresenta em diferentes eletrodos (ECV, ECV/ $Zn_2SnO_4$ , ECV/OGr e ECV/OGr- $Zn_2SnO_4$ ) foi avaliado por VC entre  $-0,3$  a  $1,1$  V e  $v$  de  $50$  mV s<sup>-1</sup>, em meio a tampão BR pH 5,0 com a presença de PMZ  $2,91 \times 10^{-5}$  mol L<sup>-1</sup>. Os voltamogramas obtidos neste estudo encontram-se ilustrados pela Figura 6.

A Figura 6A exibe os voltamogramas cíclicos obtidos para ECV, ECV/ $Zn_2SnO_4$ , ECV/OGr e ECV/OGr- $Zn_2SnO_4$ . A eletroxidação do PMZ sobre o ECV exibiu apenas um

processo anódico em 0,70 V com corrente de pico igual a 1,77  $\mu\text{A}$ , associado à remoção sucessiva de dois elétrons originando o íon fenazotiazônio, por meio de um intermediário radical catiônico. Ao reverter o ciclo, um processo catódico relacionado à quase reversibilidade redox do intermediário do íon fenazotiazônio foi observado em 0,41 V com  $-0,22 \mu\text{A}$  (DE OLIVEIRA *et al.*, 2020; MUTHUKUTTY *et al.*, 2021; HWA *et al.*, 2022). Perfis similares foram obtidos para ECV/ $\text{Zn}_2\text{SnO}_4$ , com processo anódico em 0,71 V com 1,57  $\mu\text{A}$  e processo catódico igual ao do ECV.

Figura 6 – (A) Voltamogramas cíclicos representativos do primeiro ciclo em diferentes superfícies eletródicas na presença de PMZ  $2,91 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ , (B) ECV/OGr- $\text{Zn}_2\text{SnO}_4$  na ausência e presença de PMZ  $2,91 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$  em tampão BR pH 5,0 a  $50 \text{ mV s}^{-1}$ , (C) Representação do mecanismo de oxidação proposto para o PMZ



Fonte: Elaborada pela autora.



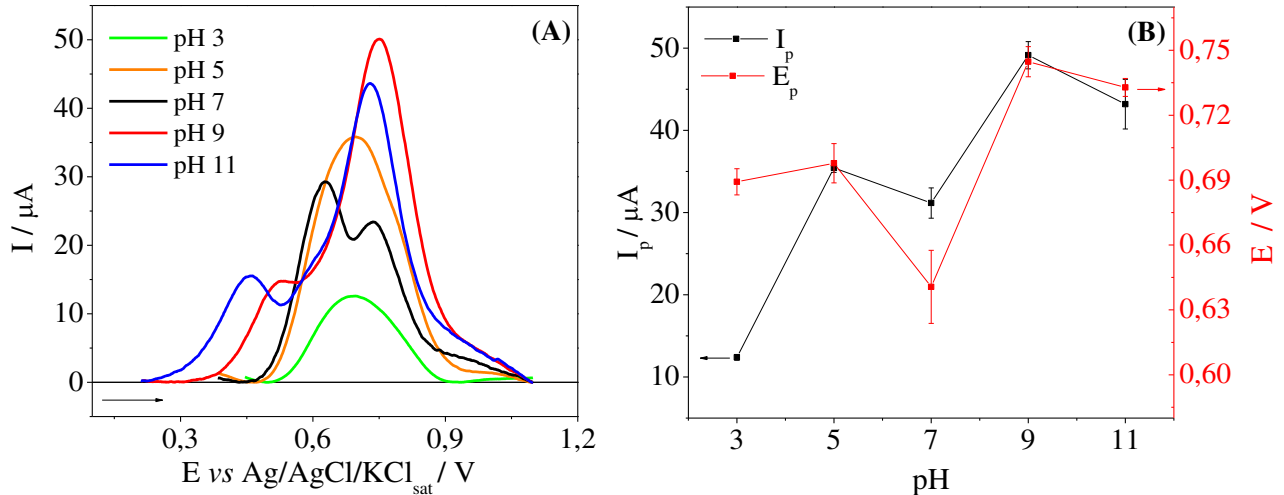
O desempenho eletroquímico do ECV/OGr apresentou dois processos anódicos, com o primeiro em 0,66 V com corrente de pico igual a 6,03  $\mu\text{A}$  ( $a_1$ ) e o segundo em 0,86 V com 1,3  $\mu\text{A}$  ( $a_2$ ). O potencial e corrente de pico do processo  $a_1$  de oxidação foram maiores em relação ao ECV, com um deslocamento de 40 mV de potencial e um aumento de 3,4 vezes na corrente. Este processo está relacionado com o processo redox do íon fenazotiazônio e essas mudanças podem ser relacionadas ao aumento da área superficial e a menor resistência à transferência de elétrons que a estrutura do OGr proporciona (PROMSUWAN *et al.*, 2022). O processo  $a_2$  pode estar associado à formação da estrutura sulfóxido dioxigenada de prometazina (DE OLIVEIRA *et al.*, 2020). Dois processos catódicos também foram observados: o primeiro em 0,42V e com  $-0,13 \mu\text{A}$  ( $c_1$ ) e está relacionado a quase reversibilidade no processo redox para formação do íon fenazotiazônio e o segundo ( $c_2$ ) é proveniente da interação da superfície eletródica com o eletrólito de suporte, visto que este pico está presente na leitura do branco (Figura 6B).

O ECV/OGr- $\text{Zn}_2\text{SnO}_4$  exibiu processos semelhantes aos obtidos em ECV/OGr, com sinal mais intenso. Os processos anódicos foram observados em 0,65 V ( $a_1$ ) e 0,85 V ( $a_2$ ) com as correntes correspondentes de 12,9  $\mu\text{A}$  e 1,0  $\mu\text{A}$ , respectivamente. O processo  $a_1$  apresentou um deslocamento de 10 mV de potencial e um aumento de corrente maior que o dobro quando comparado ao ECV/OGr. O processo catódico  $c_1$  foi obtido em 0,42 V com  $-0,57 \mu\text{A}$ . A intensificação da resposta analítica na superfície modificada com OGr- $\text{Zn}_2\text{SnO}_4$  reforça que há o sinergismo entre as espécies do compósito. O mecanismo proposto para o comportamento redox do PMZ está exposto na Figura 6C, sugerindo um processo oxidativo quase-reversível na etapa determinante, com a formação de um radical catiônico seguida da formação do íon fenazotiazônio, que posteriormente é oxidado a sulfóxido e disulfóxido de prometazina, conforme já observado na literatura (BLANKERT *et al.*, 2005; DE OLIVEIRA *et al.*, 2020; MUTHUKUTTY *et al.*, 2021).

## 4.2 Otimização do pH e do eletrólito de suporte

O pH e o eletrólito de suporte são parâmetros experimentais que costumam influenciar diretamente na resposta dos processos eletroquímicos. Deste modo, com o intuito de maximizar o sinal analítico e obter um sistema com elevada sensibilidade e reprodutibilidade, a influência do pH sobre os valores de  $I_p$  foi avaliada por meio da técnica VOQ, utilizando o tampão BR por apresentar uma larga faixa de trabalho (pH 2,0 – 12,0). A Figura 7A exhibe os perfis obtidos.

Figura 7 – (A) Voltamogramas de onda quadrada em diferentes valores de pH. Obtidos na presença de PMZ  $2,91 \times 10^{-1} \text{ mol L}^{-1}$  sob ECV/OGr-Zn<sub>2</sub>SnO<sub>4</sub> em meio de tampão BR, empregando  $f = 100 \text{ s}^{-1}$ ,  $a = 50 \text{ mV}$  e  $\Delta E_s = 2 \text{ mV}$ , (B) Dependência entre  $I_p$  e  $E_p$  com o pH



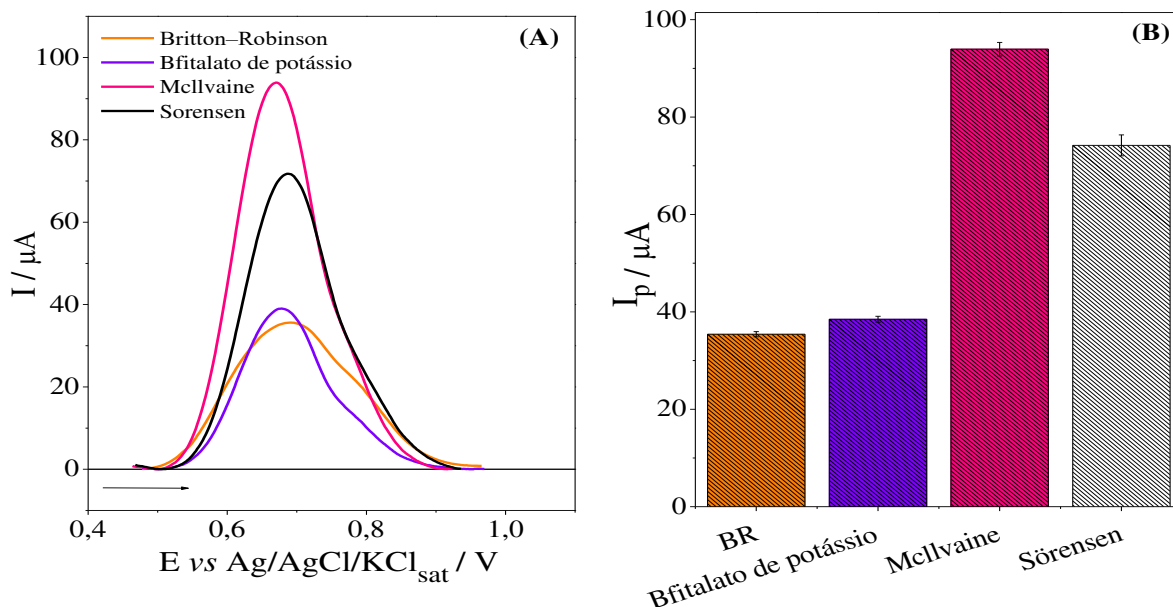
Fonte: Elaborada pela autora.

Para avaliar o efeito do pH sobre os valores de  $I_p$  e  $E_p$  (Figura 7B), os fatores sensibilidade e reprodutibilidade foram levados em consideração. Com o pH variando entre 3,0 e 11,0 foi possível observar que o PMZ não apresenta uma relação linear entre esses fatores e que os maiores valores obtidos foram para o pH 9,0 e 11,0. Entretanto, houve uma dificuldade na reprodução desses valores, de modo que o erro entre suas replicatas foi de 5,8% para o pH 9,0 e 13,0% para o pH 11. Como a reprodutibilidade de um sistema é essencial para o desenvolvimento de uma metodologia analítica, assumiu-se o pH 5,0 com  $I_p = 35,6 \mu\text{A}$  (com erro de 2,81%) como o valor de pH a ser utilizado na etapa seguinte.

Em seguida, verificou-se diferentes composições de eletrólito de suporte que estivessem na faixa tamponante de pH 5,0. Sendo eles os tampões BR, biftalato de potássio, McIlvaine e Sörensen.

A Figura 8 apresenta os resultados obtidos para cada tampão analisado, dentre eles o tampão McIlvaine se destacou por apresentar maior sinal analítico com  $I_p = 93,9 \mu\text{A}$  e erro entre as replicatas de 2,91%. Além disso, outro parâmetro observado foi a largura de meia altura do pico ( $\Delta E_{p/2}$ ), que pode ser associado à seletividade do método (DE CASTRO *et al.*, 2024), na qual o valor obtido foi de 0,131 V. Por apresentar melhores valores que acrescentam na sensibilidade e seletividade, o tampão McIlvaine foi assumido como eletrólito de suporte otimizado.

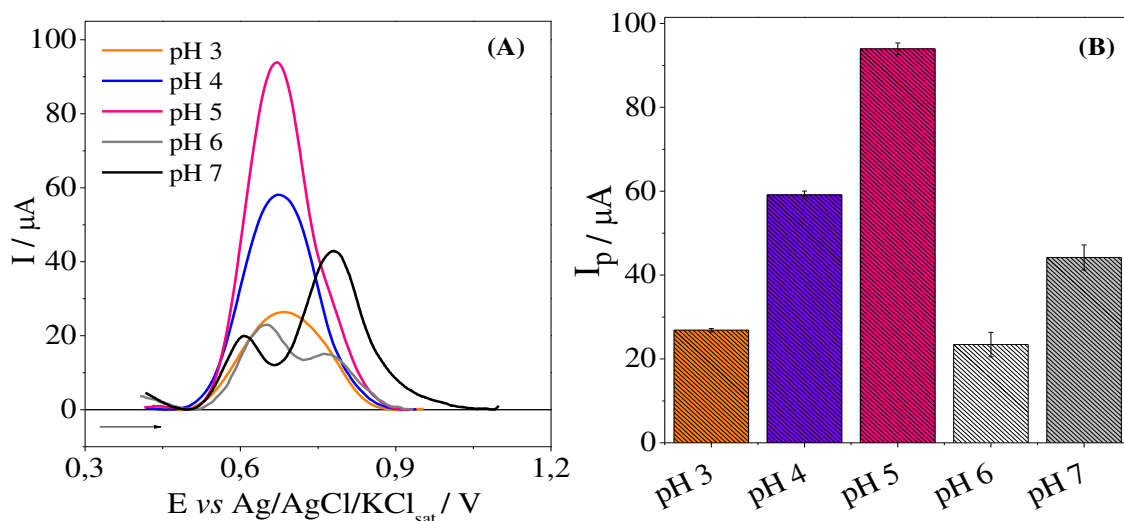
Figura 8 – (A) Voltamograma de onda quadrada em meio aos tampões: BR, biftalato de potássio, Mcllvaine e Sörensen com PMZ  $2,91 \times 10^{-1} \text{ mol L}^{-1}$  sob ECV/OGr-Zn<sub>2</sub>SnO<sub>4</sub>, empregando  $f = 100 \text{ s}^{-1}$ ,  $a = 50 \text{ mV}$  e  $\Delta E_s = 2 \text{ mV}$ , (B) Otimização do eletrólito de suporte



Fonte: Elaborada pela autora.

Posteriormente, realizou-se a variação do pH do tampão Mcllvaine dentro da sua faixa tamponante (pH 3,0 a 7,0), como visto na Figura 9, de modo a obter-se a comprovação de que o tampão Mcllvaine em pH 5,0 é o mais adequado entre as opções analisadas.

Figura 9 – (A) Voltamogramas de onda quadrada em diferentes valores de pH. Obtidos na presença de PMZ  $2,91 \times 10^{-1} \text{ mol L}^{-1}$  sob ECV/OGr-Zn<sub>2</sub>SnO<sub>4</sub> em meio ao tampão Mcllvaine, empregando  $f = 100 \text{ s}^{-1}$ ,  $a = 50 \text{ mV}$  e  $\Delta E_s = 2 \text{ mV}$ , (B) Otimização do pH do tampão Mcllvaine



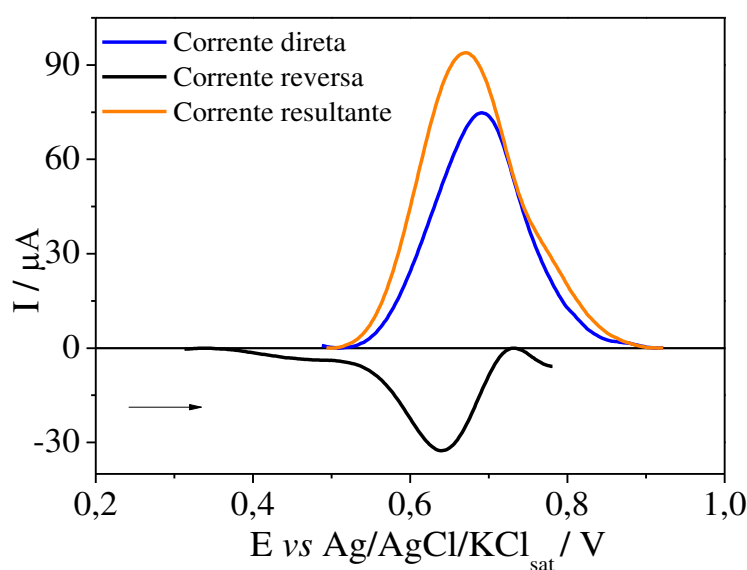
Fonte: Elaborada pela autora.

### 4.3 Componentes de corrente

A VOQ, assim como a VC, é uma ferramenta eficaz para investigar a reversibilidade de processos eletroquímicos. De acordo com a teoria da VOQ fatores como magnitude, perfil e posição dos picos redox estão diretamente relacionados a reversibilidade do sistema. Em sistemas que são reversíveis, os processos de oxidação e redução exibem picos bem definidos com simetria entre eles, enquanto em processos irreversíveis, tipicamente, apenas um desses processos é obtido (SOUZA; MACHADO; AVACA, 2003).

No perfil obtido, foi observada uma assimetria entre a corrente direta e reversa, indicando um processo de quase reversibilidade, como pode ser observado na Figura 10, o que corrobora com os resultados obtidos na VC.

Figura 10 – Voltamograma de onda quadrada obtidos na presença de PMZ  $2,91 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$  em meio ao tampão McIlvaine pH 5,0



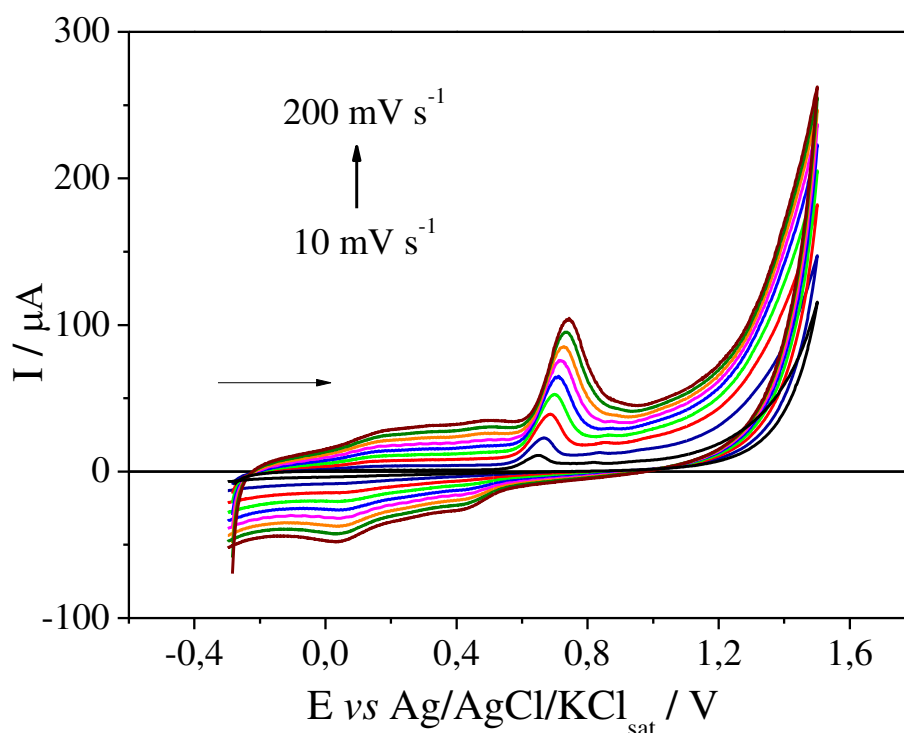
Fonte: Elaborada pela autora.

### 4.4 Efeito da velocidade de varredura

Experimentos de VC foram realizados nas condições experimentais otimizadas (Tampão McIlvaine pH 5,0) para avaliar o efeito da velocidade de varredura entre 10 e 200  $\text{mV s}^{-1}$ , na presença de PMZ  $2,91 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$  usando ECV/OGr- $\text{Zn}_2\text{SnO}_4$  entre 0,0 e 1,5 V. O comportamento eletroquímico obtido é mostrado na Figura 11.

Conforme os perfis obtidos, é possível observar que em altas velocidades, a presença de apenas um processo anódico referente a oxidação do PMZ. Denotando que em altas velocidades, neste meio, não ocorre a formação da estrutura sulfóxido dioxigenada de prometazina no processo de oxidação. Deste modo, a eletrooxidação do PMZ depende da velocidade de varredura.

Figura 11 – Voltamogramas cíclicos obtidos na presença de PMZ  $2,91 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$  em meio ao tampão McIlvaine pH 5,0, sob ECV/OG<sub>r</sub>-Zn<sub>2</sub>SnO<sub>4</sub>, com velocidade de varredura entre 10 e 200 mV s<sup>-1</sup>



Fonte: Elaborada pela autora.

O aumento da  $\nu$  promoveu tanto o aumento dos valores de  $I_p$  quanto o deslocamento do  $E_p$  para valores mais positivos. Uma relação linear entre  $I_p$  e a raiz quadrada da taxa de varredura ( $\nu^{1/2}$ ) foi obtida conforme a equação:  $I_p / \mu\text{A} = -1,13 \times 10^{-5} (\pm 9,45 \times 10^{-7}) + 1,71 \times 10^{-4} (\pm 2,97 \times 10^{-6}) \nu^{1/2} / (\text{V s}^{-1})^{1/2}$  com  $R^2 = 0,998$ , indicando que o processo de oxidação do PMZ é principalmente controlado por difusão.<sup>64</sup> A relação linear entre  $\log I_p$  e  $\log \nu$ , também foi estabelecida com a equação:  $\log (I_p) / \mu\text{A} = -3,66 (\pm 0,01) + 0,72 (\pm 0,01) \log \nu / \text{V s}^{-1}$  com  $R^2 = 0,999$ . O coeficiente angular obtido igual a 0,72 indica que o processo de oxidação possui controle com caráter misto (difusional e adsorbtivo). Contudo, sua inclinação (mais próxima de 0,5) indica que o controle difusional é o principal regente (GOSSER, 1993).

O número de elétrons envolvidos na oxidação da PMZ foi estimado pela relação de  $E_p$  e  $\log v$ , expressa pela equação:  $E_p / V = 0,786 (\pm 5,09 \times 10^{-3}) + 0,07 (\pm 4,22 \times 10^{-3}) \log v / V s^{-1}$  com  $R^2 = 0,974$ , por meio da seguinte relação matemática (GOSSER, 1993):

$$\frac{\Delta E_p}{\Delta \log v} = \frac{2,303RT}{\alpha nF} \quad (8)$$

em que  $R$  é a constante universal dos gases ( $8,314 J K^{-1} mol^{-1}$ ),  $T$  é a temperatura ( $298,15 K$ ),  $F$  é a constante de Faraday ( $96480 C$ ),  $\alpha$  é o coeficiente de transferência de elétrons e  $n$  é o número de elétrons transferidos.

A partir da equação foi obtido o valor de  $\alpha n = 0,845$ . O valor de  $\alpha = 0,5$  é empregado para sistemas com moléculas orgânicas em meio aquoso (WANG, 2001), consequentemente o número de eletros envolvidos na etapa determinante é igual a 2, corroborando com o mecanismo de oxidação proposto.

#### 4.5 Otimização dos parâmetros voltamétricos

O estudo de otimização dos parâmetros da VOQ foram realizados na presença de PMZ  $2,91 \times 10^{-5} mol L^{-1}$  em meio ao tampão McIlvaine pH 5,0, utilizando ECV/OGr-Zn<sub>2</sub>SnO<sub>4</sub>. A variação da  $f$  foi realizada em um intervalo de 10 a 125  $s^{-1}$ , exibido na Figura 12, onde uma dependência linear entre 10 e 80  $s^{-1}$  foi obtida conforme a equação:  $I_p / \mu A = 1,19 \times 10^{-5} (\pm 9,59 \times 10^{-7}) + 9,49 \times 10^{-7} (\pm 2,56 \times 10^{-8}) f / s^{-1}$ , com  $R^2 = 0,995$ . Assim, assumiu-se  $f = 80 s^{-1}$  como frequência otimizada, por representar o limite superior da dependência linear, onde o sinal de  $I_p$  ainda é fortalecido pela frequência sem introduzir ruídos excessivos. (SOUZA, 2003).

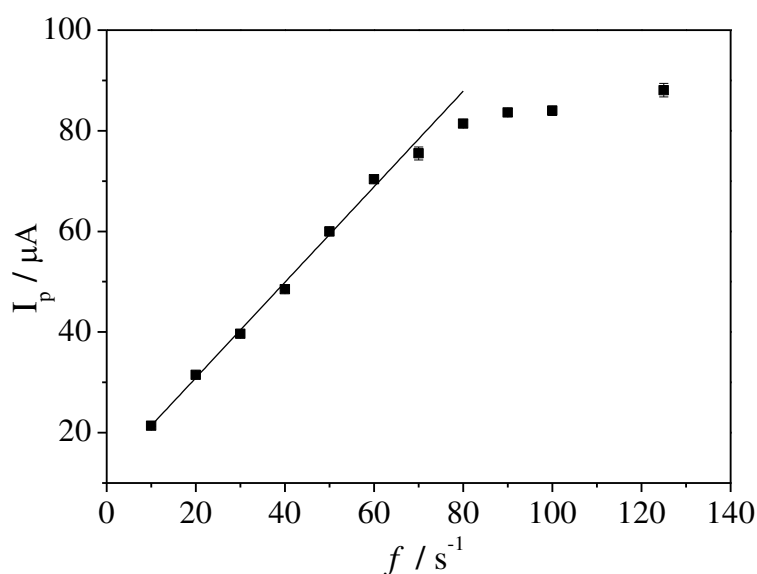
A variação da  $a$  foi realizada no intervalo de 10 a 80 mV, exibido na Figura 13, onde uma dependência linear entre 10 e 50 mV foi obtida conforme a equação:  $I_p / \mu A = 3,54 \times 10^{-6} (\pm 1,31 \times 10^{-6}) + 1,62 \times 10^{-6} (\pm 5,91 \times 10^{-8}) a / mV$ , com  $R^2 = 0,995$ . De acordo com a teoria da VOQ, o valor teórico otimizado de amplitude para se realizar os testes experimentais, segue a relação (GOMES *et al.*, 2019; BARD; FAULKNER; WHITE, 2022):

$$a = \frac{50}{n} \quad (9)$$

em que  $n$  é o número de elétrons envolvidos no processo redox. Dessa forma, o valor de  $a$  assumido como otimizado foi de 25 mV.

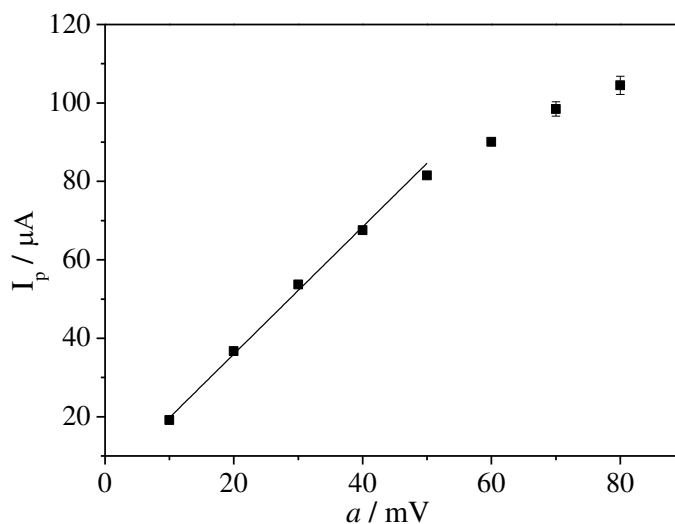
A variação do  $\Delta E_s$  foi realizada no intervalo de 1 a 5 mV, conforme exibido na Figura 14. Porém, a variação desse parâmetro não apresentou uma relação linear; deste modo, manteve-se o valor experimental de 2 mV como otimizado.

Figura 12 – Dependência de  $I_p$  com a variação de  $f$ , obtidos na presença de PMZ  $2,91 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$  em meio ao tampão McIlvaine pH 5,0, sob ECV/OGr-Zn<sub>2</sub>SnO<sub>4</sub>, empregando  $a = 50 \text{ mV}$  e  $\Delta E_s = 2 \text{ mV}$



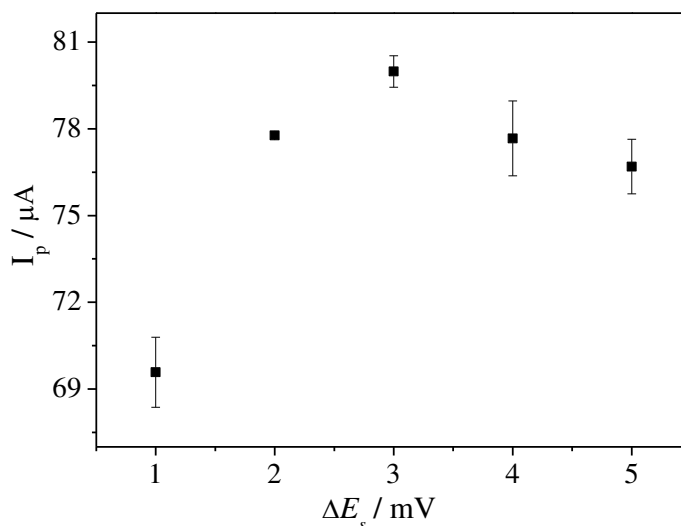
Fonte: Elaborada pela autora.

Figura 13 – Dependência de  $I_p$  com a variação de  $a$ , obtidos na presença de PMZ  $2,91 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$  em meio ao tampão McIlvaine pH 5,0, sob ECV/OGr-Zn<sub>2</sub>SnO<sub>4</sub>, empregando  $f = 100 \text{ s}^{-1}$  e  $\Delta E_s = 2 \text{ mV}$



Fonte: Elaborada pela autora.

Figura 14 – Dependência de  $I_p$  com a variação de  $\Delta E_s$ , obtidos na presença de PMZ  $2,91 \times 10^{-5}$  mol L<sup>-1</sup> em meio ao tampão McIlvaine pH 5,0, sob ECV/OGr-Zn<sub>2</sub>SnO<sub>4</sub>, empregando  $f = 100$  s<sup>-1</sup> e  $a = 50$  mV



Fonte: Elaborada pela autora.

#### 4.6 Curva analítica e figuras de mérito

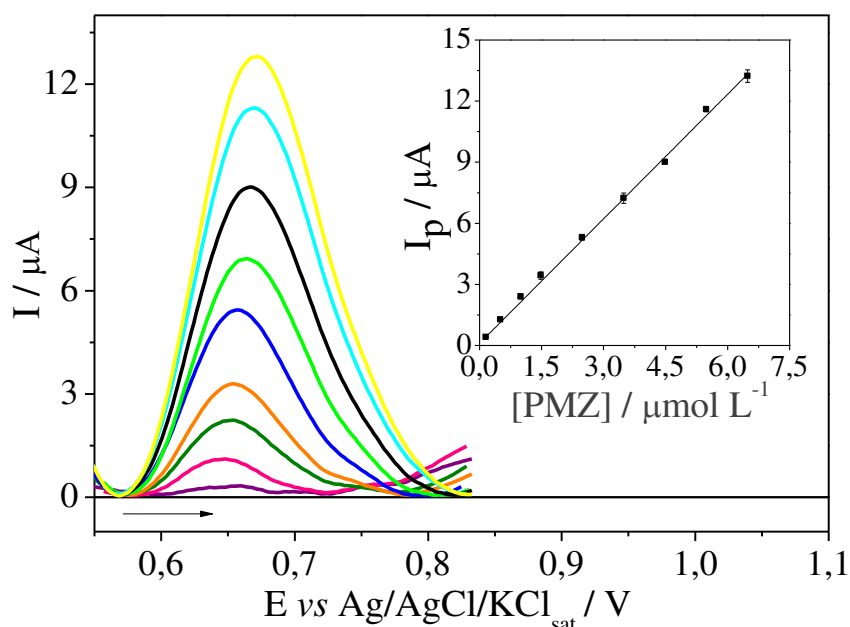
Sob condições otimizadas, construíram-se curvas analíticas pelo método da adição de padrão. A intensidade do pico de PMZ apresentou uma relação linear na faixa de concentração de  $1,48 \times 10^{-7}$  a  $6,48 \times 10^{-6}$  mol L<sup>-1</sup>, com equação da curva média expressa por:  $I_p / \mu A = 1,21 \times 10^{-7} (\pm 6,16 \times 10^{-9}) + 2,0383 (\pm 0,0303) [PMZ] / \text{mol L}^{-1}$ , com  $R^2 = 0,998$ . A Figura 15 apresenta os perfis voltamétricos obtidos, com a inserção de uma curva analítica média, incluindo barras de erro.

Os valores de LD e LQ foram calculados utilizando as equações (1) e (2), descritas na seção 3.4.2, e os valores obtidos foram de  $1,24 \times 10^{-8}$  e  $3,76 \times 10^{-8}$  mol L<sup>-1</sup>, respectivamente. Conforme pode ser observado na Tabela 3, que compara os dados obtidos pelas técnicas VOQ e UV-Vis, os valores para a técnica VOQ foram inferiores, indicando uma sensibilidade satisfatória do sensor desenvolvido.

A precisão da metodologia foi averiguada por meio da reprodutibilidade (*inter-day*) e repetibilidade (*intra-day*). A agência nacional de vigilância sanitária (ANVISA) estabelece que os valores de %DPR para esses parâmetros sejam menores ou iguais a 5% (ANVISA, 2017). O sensor proposto apresentou valores inferiores a 2,0% para ambos os testes, demonstrando a eficiência e a confiabilidade na determinação de PMZ.



Figura 15 – Voltamogramas de onda quadrada para PMZ em concentração de  $1,48 \times 10^{-7}$  a  $6,48 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$  sob ECV/OGr-Zn<sub>2</sub>SnO<sub>4</sub>, em meio de tampão McIlvaine pH 5,0, empregando  $f = 80 \text{ s}^{-1}$ ,  $a = 25 \text{ mV}$  e  $\Delta E_s = 2 \text{ mV}$ . A inserção mostra a curva média de calibração de três curvas



Fonte: Elaborada pela autora.

Tabela 3 – Parâmetros analíticos calculados das curvas de calibração para determinação de PMZ usando VOQ e UV-Vis

Parâmetros	VOQ – ECV/OGr-Zn <sub>2</sub> SnO <sub>4</sub>	UV-Vis
Faixa linear / mol L <sup>-1</sup>	$1,48 \times 10^{-7}$ a $6,48 \times 10^{-6}$	$8,99 \times 10^{-8}$ a $5,53 \times 10^{-6}$
Equação da curva	$I_p = 1,21 \times 10^{-7} + 2,0383[\text{PMZ}]$	$A = 0,0055 + 29221[\text{PMZ}]$
R <sup>2</sup>	0,998	0,999
IC <sub>a</sub> / A	$\pm 6,16 \times 10^{-9}$	$\pm 3,47 \times 10^{-4}$
IC <sub>b</sub> / A mol <sup>-1</sup> L	$\pm 3,03 \times 10^{-2}$	$\pm 113,6$
S <sub>a</sub> / A	$7,67 \times 10^{-9}$	$1,81 \times 10^{-4}$
LD / mol L <sup>-1</sup>	$1,24 \times 10^{-8}$	$2,04 \times 10^{-8}$
LQ / mol L <sup>-1</sup>	$3,76 \times 10^{-8}$	$6,18 \times 10^{-8}$
%DPR (Reprodutibilidade)	1,89 (n = 7)	–
%DPR (Repetibilidade)	1,54 (n = 12)	–

R<sup>2</sup>: coeficiente de correlação; IC<sub>a</sub>: intervalo de confiança do coeficiente linear; IC<sub>b</sub>: intervalo de confiança do coeficiente angular; S<sub>a</sub>: desvio padrão do coeficiente linear; %DPR: Desvio padrão relativo; LD: limite de detecção; LQ: limite de quantificação.

Fonte: Elaborada pela autora.

O desempenho analítico do sensor desenvolvido foi comparado com estudos publicados sobre a determinação do PMZ, conforme exposto na Tabela 4. Essa comparação revela que a metodologia proposta neste trabalho possui um LD inferior e uma sensibilidade superior em relação à maioria dos trabalhos listados.

Tabela 4 – Características analíticas para determinação de PMZ aplicado a diversos sistemas eletroquímicos

Eletrodo	Técnica	LD ( $\mu\text{mol L}^{-1}$ )	Sensibilidade ( $\text{A mol L}^{-1}$ )	Amostra	[Ref.]
ECV/ $\text{Bi}_2\text{S}_3$ -Ni	Amperometria	0,04	0,061	Urina e soro humano	SAKTHIVEL; KUBENDHIRAN; CHEN, 2019
ECV/NTCPMf-PEI	VOQ	0,231	0,3	Formulação farmacêutica	DE OLIVEIRA <i>et al.</i> , 2020
ECV/AuNP-GrNP	VRA	0,0004 0,0014	6,68 2,83	Fluido biológico e amostra forense	PROMSUWAN <i>et al.</i> , 2020
ECSD/f-CB/ $\text{BaWO}_4$	VVL	0,029	0,1619 0,1032	Água de lago	MUTHUKUTTY <i>et al.</i> , 2021
ECV/OGr/Sr@SE	VPD	0,0077	0,385	Água de rio, tilápia e formulação farmacêutica	HWA <i>et al.</i> , 2022
ECV/Pt/Ni@NTCPMs	Amperometria	0,033	0,0191 0,0136	Urina, saliva e bebida	SARABAN <i>et al.</i> , 2023
DCO/MS/GCE	VPD	0,005	0,2647	Amostras ambientais e biológicas	KOVENTHAN; PANDIYAN; CHEN, 2023
SmWO/SGCN/ GCE	VDP	0,0081	0,1033	Amostras aquáticas ambientais	ALAGUMALAI <i>et al.</i> , 2024
ECV/OGr- $\text{Zn}_2\text{SnO}_4$	VOQ	0,0113	2,0383	Formulação farmacêutica	Este trabalho

**VOQ:** Voltametria de onda quadrada; **VVL:** Voltametria de varredura linear; **VPD:** Voltametria de pulso diferencial; **VRA:** Voltametria de redissolução adsorptiva; **ECV:** Eletrodo de carbono vítreo; **ECSD:** Eletrodo de carbono serigrafado; **NTCPMf:** Nanotubo de paredes múltiplas funcionalizado, **PEI:** Polietilenoimina; **f-CB:** Carbono black funcionalizado; **AuNP:** Nanopartícula de ouro; **GrNP:** Nanopartícula de grafeno; **DCO:** óxido de cobalto disprósio sintetizado; **MS:** dissulfeto de molibdênio; **SGCN:** nitreto de carbono grafítico dopado com enxofre.

Fonte: Elaborada pela autora.

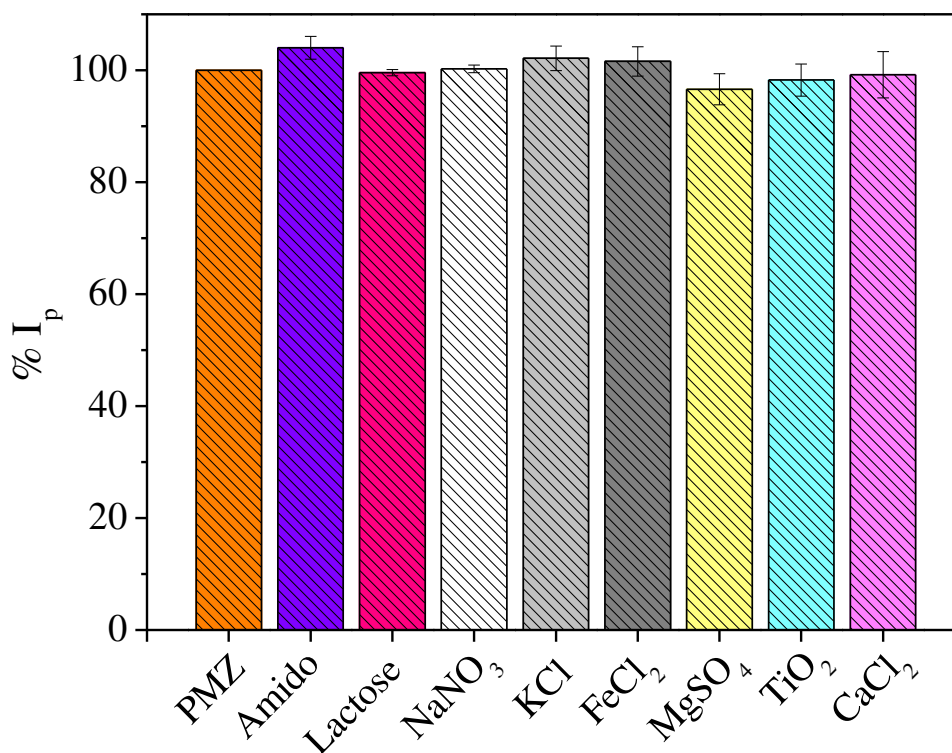
Ademais, entre os estudos realizados por De Oliveira e colaboradores (2020) e Hwa e colaboradores (2022), que também determinaram o PMZ em formulações farmacêuticas, apenas o trabalho de Hwa e colaboradores (2022) apresentou um LD inferior. No entanto, sua sensibilidade foi aproximadamente 5,3 vezes menor. A metodologia desenvolvida por Promsuwan e colaboradores (2020) mostrou valores melhores tanto para o LD quanto para a sensibilidade, mas utilizou a voltametria de redissolução adsorptiva, que, em comparação com a

técnica VOQ, geralmente oferece maior sensibilidade. Ademais, o eletrodo utilizado incluía nanopartículas de ouro, o que aumenta o valor agregado do sensor. Portanto, o sensor ECV/OGr-Zn<sub>2</sub>SnO<sub>4</sub> proposto possui características comparáveis e adequadas para a determinação do PMZ.

#### 4.7 Estudo de possíveis interferentes

A fim de se estudar a influência de possíveis interferentes nas amostras analisadas algumas espécies que poderiam estar presente na formulação farmacêutica, como lactose, amido solúvel e dióxido de titânio, e alguns íons comuns como K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Fe<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Cl<sup>-</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup> e SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> foram adicionados a célula eletroquímica em uma proporção de 10:1 (Interferente:PMZ), sob condições otimizadas. A Figura 16 demonstra os resultados de %I<sub>p</sub>, que representa a porcentagem do I<sub>p</sub> em relação ao valor de I<sub>p</sub> sem a presença de interferentes, para cada substância adicionada.

Figura 16 – Influência dos interferentes na presença de PMZ sob ECV/OGr-Zn<sub>2</sub>SnO<sub>4</sub> em meio de tampão Mcllvaine pH 5,0, empregando  $f = 80 \text{ s}^{-1}$ ,  $a = 25 \text{ mV}$  e  $\Delta E_s = 2 \text{ mV}$



Fonte: Elaborada pela autora.

Os resultados obtidos para os possíveis interferentes analisados demonstraram que, em concentrações 10 vezes superiores que àquela do PMZ, essas substâncias apresentaram interferência inferior a  $\pm 5\%$ . Com bases nos valores de  $\%I_p$ , foi aplicado o teste t para avaliar a significância estatística das diferenças observadas. A hipótese nula estabelecida foi de que não há variação significativa entre os valores obtidos na ausência e na presença dos interferentes.

O teste t é utilizado para determinar se existe uma diferença significativa entre as médias de dois grupos. O cálculo do valor t fornece uma medida da diferença relativa em relação à variabilidade dos dados, permitindo a avaliação da hipótese nula (MILLER; MILLER, 2018). Neste caso, ele permite verificar se a presença dos interferentes afeta de forma significativa os resultados da análise. A fórmula utilizada foi a seguinte (MILLER; MILLER, 2018):

$$t = \frac{(x - \mu)\sqrt{n}}{s} \quad (10)$$

em que  $x$  é a média dos valores obtidos,  $\mu$  é o valor esperado ( $\mu=100$ ),  $n$  é o tamanho da amostra ( $n = 3$ ) e  $s$  é o desvio padrão da média dos valores obtidos.

Na Tabela 5 é possível observar os resultados obtidos para cada interferente. Os valores de  $t_{\text{calculado}}$  foram inferiores ao valor de  $t_{\text{crítico}}$  (4,30), para um nível de significância de 95%, o que válida a hipótese nula.

Tabela 5 – Resultados de interferentes obtidos para ECV/OGr-Zn<sub>2</sub>SnO<sub>4</sub> aplicado na determinação de PMZ

Interferente	$\%I_p$	$\% \text{Interferência}$	$ \text{teste } t $
Lactose	99,60	-0,40	1,26
Amido	104,00	4,00	3,38
NaNO <sub>3</sub>	100,26	0,26	0,67
KCl	102,14	2,14	1,69
FeCl <sub>2</sub>	101,59	1,59	1,04
MgSO <sub>4</sub>	96,61	-3,39	2,13
TiO <sub>2</sub>	98,25	-1,75	1,06
CaCl <sub>2</sub>	99,18	-0,82	0,34

Fonte: Elaborada pela autora.

Deste modo, observa-se que a adição desses possíveis interferentes não teve uma influência significativa na determinação de PMZ, uma vez que todos os de  $t_{\text{calculado}}$  foram inferiores ao valor crítico de 4,30 e todos os valores de  $\%I_p$  foram menores que  $\pm 5\%$ . Assim,

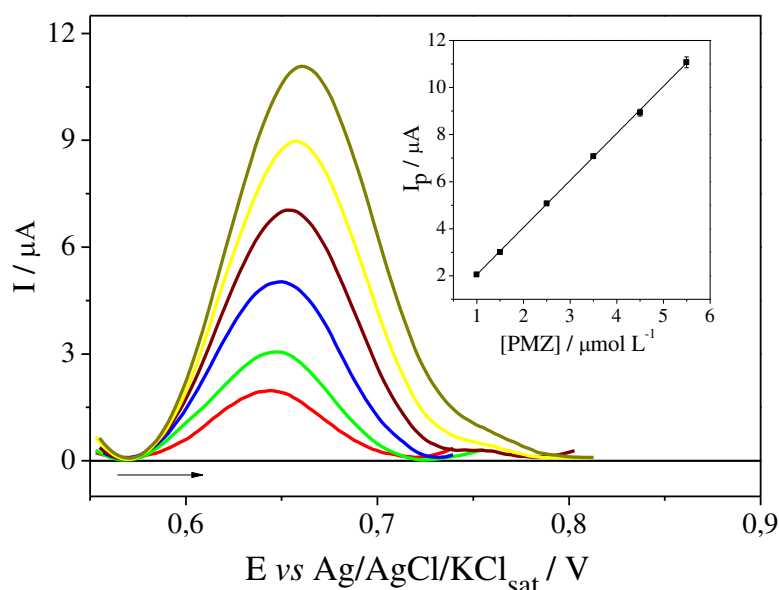
pode-se concluir que o método utilizado é robusto e confiável para a análise de PMZ, mesmo na presença dessas substâncias.

#### 4.8 Ensaios de recuperação

Os ensaios de recuperação em amostras do fármaco Fenegan<sup>®</sup> foram realizados pela adição do fármaco na faixa de concentração de  $9,99 \times 10^{-7}$  a  $5,49 \times 10^{-6}$  mol L<sup>-1</sup>. Uma curva média de recuperação foi obtida conforme a equação:  $I_p / \mu A = 5,66 \times 10^{-8} (\pm 3,12 \times 10^{-8}) + 2,0016 (\pm 0,0135) [PMZ] / \text{mol L}^{-1}$ , com  $R^2 = 0,999$ . A Figura 17 apresenta os perfis voltamétricos obtidos, com a inserção de uma curva de recuperação média, incluindo barras de erro.

Os valores de %REC, %DPR e %BIAS foram calculados e estão dispostos na Tabela 6. De acordo com a *Association of Official Analytical Chemists* (AOAC), a %REC de analitos nas concentrações avaliadas neste trabalho estão dentro do limite de tolerância de 80 a 110% (AOAC, 2016). Deste modo, pode-se afirmar que o método analítico proposto apresentou %REC satisfatório, com média de 96,62% e valores individuais variando de 94,6% a 97,9%. Além disso, o método demonstrou alta precisão com %DPR médio de 1,32% e alta exatidão com %BIAS médio igual a -3,23%. Esses resultados demonstram a eficiência do ECV/OGr-Zn<sub>2</sub>SnO<sub>4</sub> aplicado na determinação de PMZ em Fenegan<sup>®</sup>.

Figura 17 – Voltamogramas de onda quadrada para recuperação de PMZ em Fenegan<sup>®</sup> em concentração de  $9,99 \times 10^{-7}$  a  $5,49 \times 10^{-6}$  mol L<sup>-1</sup> sob ECV/OGr-Zn<sub>2</sub>SnO<sub>4</sub>, empregando  $f = 80$  s<sup>-1</sup>,  $a = 25$  mV e  $\Delta E_s = 2$  mV. A inserção mostra a curva média de recuperação de três curvas



Fonte: Elaborada pela autora.

Tabela 6 – Recuperação de PMZ em fármaco Fenegan<sup>®</sup> em diferentes concentrações, utilizando VOQ em ECV/OGr-Zn<sub>2</sub>SnO<sub>4</sub>, empregado  $f = 80\text{s}^{-1}$ ,  $a = 25\text{ mV}$  e  $\Delta E_s = 2\text{ mV}$

Parâmetros	ECV/OGR-Zn <sub>2</sub> SnO <sub>4</sub>					
[PMZ] <sub>adicionado</sub> / $\mu\text{mol L}^{-1}$	0,999	1,5	2,5	3,5	4,5	5,49
[PMZ] <sub>recuperado</sub> / $\mu\text{mol L}^{-1}$	0,963	1,43	2,43	3,42	4,32	5,38
%REC	96,4	94,6	97,1	97,6	96,1	97,9
%DPR	0,31	2,37	0,73	0,89	1,56	2,06
%BIAS	-3,60	-4,67	-2,80	-2,29	-4,00	-2,00

Fonte: Elaborada pela autora.

Os resultados obtidos por VOQ foram comparados aos obtidos por UV-Vis, método oficial adotado pela Farmacopeia Brasileira para a determinação de PMZ. A Tabela 7 apresenta os resultados para ambos os métodos.

Tabela 7 – Parâmetros analíticos para recuperação de PMZ em amostras de Fenegan<sup>®</sup> utilizando as técnicas VOQ e UV-Vis

Parâmetros	VOQ	UV-Vis
[PMZ] <sub>adicionado</sub> / $\mu\text{mol L}^{-1}$	0,999	0,999
[PMZ] <sub>recuperado</sub> / $\mu\text{mol L}^{-1}$	0,963	0,991
%REC	96,4	99,1
%DPR	0,31	3,92
%BIAS	-3,60	-0,80

Fonte: Elaborada pela autora.

A %REC obtida para o método proposto neste trabalho foi de 96,4%, enquanto o método por UV-Vis obteve 99,1%. Embora a %REC para o UV-Vis seja superior, é importante considerar que ambos os métodos estão dentro dos limites aceitáveis estabelecidos pela AOAC (AOAC, 2016). Além disso, a precisão e exatidão dos métodos também é refletida nos valores de %DPR e %BIAS, que ficaram na faixa aceitável de  $\pm 5\%$ . A VOQ apresentou um %DPR de 0,31%, demonstrando alta precisão, enquanto o UV-Vis obteve um %RSD de 3,92%, indicando maior variabilidade entre os resultados das análises. Esses resultados são consistente com estudos anteriores que comparam métodos eletroquímicos e espectrofotométricos para a análise de fármacos, onde métodos voltamétricos têm demonstrado vantagens em termos de sensibilidade e rapidez (DE OLIVEIRA *et al.*, 2020; PROMSUWAN *et al.*, 2020). Assim,

apesar de o UV-Vis ser o método oficial, a VOQ mostra-se uma alternativa promissora e eficiente para a determinação de PMZ em formulações farmacêuticas, oferecendo resultados competitivos em termos de precisão e recuperação.

#### 4.9 Efeito matriz

O efeito matriz refere-se à variação da resposta analítica em razão da presença de outros componentes da amostra, que podem interagir com o analito e a superfície eletródica. Deste modo, representa um elemento crítico em análises de substâncias em matrizes complexas, como formulações farmacêuticas, afetando a precisão e exatidão do método utilizado. Por esse motivo, é necessário avaliar o efeito matriz para garantir que a medida seja representativamente do verdadeiro conteúdo do analito (ZHOU; YANG; WANG, 2017).

Neste estudo, o efeito matriz foi avaliado a partir da comparação entre as inclinações das curvas de calibração padrão e das curvas de recuperação (ANVISA, 2017). Os valores de inclinação para a curva de calibração obtidos na técnica VOQ para o ECV/OGr- $\text{Zn}_2\text{SnO}_4$  foi de 2,0383 ( $\pm 0,0303$ )  $\mu\text{A L mol}^{-1}$  e para curva de recuperação foi de 2,0016 ( $\pm 0,0135$ )  $\mu\text{A L mol}^{-1}$ , mostrando um paralelismo entre as curvas.

A quantificação do efeito matriz foi realizada utilizando a equação (7) descrita no item 3.5, resultando em um valor de  $-1,80\%$ . Este resultado, que está dentro da tolerância de  $\pm 5\%$ , aliado ao paralelismo observado entre as curvas, indica que não há um efeito matriz significativo nas medições.

Para confirmar esta observação, os testes estatísticos t e F foram aplicados. O teste t foi utilizado para comparar as médias das respostas analíticas das curvas de calibração e de recuperação, verificando se existe uma diferença estatisticamente significativa entre elas. Já o teste F, avaliou a variabilidade das variâncias das duas curvas, para confirmar a validade das comparações feitas (MILLER; MILLER, 2018). Os valores obtidos foram  $t = 2,49$  (menor que  $t_{\text{crítico}} = 4,30$ ) e  $F = 0,81$  (menor que  $F_{\text{crítico}} = 9,55$ ). Dessa forma, a metodologia sugerida neste trabalho é capaz de detectar PMZ em amostra do fármaco Fenergan<sup>®</sup>, sem a necessidade de tratamento prévio.

## 5 CONCLUSÕES

Neste trabalho, foi desenvolvido com sucesso um sensor baseado em eletrodo de carbono vítreo modificado com um compósito de óxido de grafeno reduzido e estanato de zinco para determinação de PMZ, atendendo ao objetivo de criar uma metodologia eletroanalítica aplicável a formulações farmacêuticas. Os voltamogramas cíclicos evidenciaram que o processo de oxidação do PMZ sob o ECV/OGr-Zn<sub>2</sub>SnO<sub>4</sub> ocorre em diferentes etapas, conforme mecanismo já apresentado na literatura, com processo quase reversível, controlado por difusão-adsorção, envolvendo a transferência de dois elétrons. O bom desempenho do sensor foi atribuído ao sinergismo entre as espécies OGr e Zn<sub>2</sub>SnO<sub>4</sub>.

Os parâmetros da voltametria de onda quadrada foram otimizados, estabelecendo valores de  $f = 80 \text{ s}^{-1}$ ,  $a = 25 \text{ mV}$  e  $\Delta E_s = 2 \text{ mV}$  em meio ao tampão McIlvaine pH 5,0. O sensor desenvolvido mostrou excelentes valores de LD e LQ iguais a  $1,24 \times 10^{-8}$  e  $3,76 \times 10^{-8} \text{ mol L}^{-1}$ , respectivamente, que se destacam por serem inferiores aos obtidos pelo método padrão de UV-Vis adotado pela ANVISA. Além disso, a metodologia eletroanalítica foi aplicada com êxito na quantificação de PMZ em amostras do fármaco Fenegan<sup>®</sup> apresentando uma recuperação média de 96,62%. Portanto, o sensor ECV/OGr-Zn<sub>2</sub>SnO<sub>4</sub> pode ser considerado uma excelente alternativa para análise de PMZ, que por não precisar de pré-tratamentos em suas análises evita o uso de reagentes orgânicos e o uso de equipamentos de alto custo.



## REFERÊNCIAS

- ALAGUMALAI, K. *et al.* Nonenzymatic electrochemical approaches for promethazine monitoring in aquatic media. **Colloids and surfaces. A, Physicochemical and engineering aspects**, v. 694, n. 134107, p. 134107, 2024.
- ALYAMI, H. S. *et al.* Formulation of sublingual promethazine hydrochloride tablets for rapid relief of motion sickness. **Saudi pharmaceutical journal: SPJ: the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society**, v. 29, n. 5, p. 478–486, 2021.
- ANA. **Atlas esgotos: despoluição de bacias hidrográficas**. Agência Nacional de Águas, Secretaria Nacional de Saneamento Ambiental, Brasília, 2017. Disponível em: [arquivos.ana.gov.br/imprensa/publicacoes/ATLASESGOTOSDespoluicaoodeBaciasHidrograficas-ResumoExecutivo\\_livro.pdf](https://arquivos.ana.gov.br/imprensa/publicacoes/ATLASESGOTOSDespoluicaoodeBaciasHidrograficas-ResumoExecutivo_livro.pdf). Acesso em: 01 de abril de 2024.
- ANVISA. **FARMACOPEIA BRASILEIRA – Monografias**. Vol. 2. 6ª ed. 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/6a-edicao-volume-2>. Acesso em: 21 de abril de 2024.
- ANVISA. **Resolução - RCB nº 166/2017**, 2017. Disponível em: [https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2721567/RDC\\_166\\_2017\\_COMP.pdf/d5fb92b3-6c6b-4130-8670-4e3263763401](https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2721567/RDC_166_2017_COMP.pdf/d5fb92b3-6c6b-4130-8670-4e3263763401). Acesso em 22 de outubro de 2023.
- AOAC. **Guidelines for Standard Method Performance Requirements**. 2016. Disponível em: [https://www.aoac.org/wp-content/uploads/2019/08/app\\_f.pdf](https://www.aoac.org/wp-content/uploads/2019/08/app_f.pdf). Acesso em: 27 de maio de 2024.
- AYESHA, B. *et al.* Synthesis of zinc stannate nanoparticles by sol-gel method for photocatalysis of commercial dyes. **Results in chemistry**, v. 2, n. 100023, p. 100023, 2020.
- BARANWAL, J. *et al.* Electrochemical sensors and their applications: A review. **Chemosensors (Basel, Switzerland)**, v. 10, n. 9, p. 363, 2022.
- BARD, A. J.; FAULKNER, L. R.; WHITE, H. S. **Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications**. 3rd, Wiley, 2022.
- BARUAH, S.; DUTTA, J. Zinc stannate nanostructures: hydrothermal synthesis. **Science and Technology of Advanced Materials**, v. 12, n. 1, p. 013004, 2011.
- BILA, D. M.; DEZOTTI, M. Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e consequências. **Química nova**, v. 30, n. 3, p. 651–666, 2007.
- BLANKERT, B. *et al.* Electrochemical, chemical and enzymatic oxidations of phenothiazines. **Electroanalysis**, v. 17, n. 17, p. 1501–1510, 2005.
- BORGES, P.; NOSSOL, E. Reduced graphene oxide/ruthenium oxide hexacyanoferrate nanocomposite for electrochemical determination of ethanol in commercial samples. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 32, n. 6, p. 1259–1269, 2021.

BOUNEGRU, A. V.; APETREI, C. Carbonaceous nanomaterials employed in the development of electrochemical sensors based on screen-printing technique – A review. **Catalysts (Basel, Switzerland)**, v. 10, n. 6, p. 680, 2020.

BRITTON, H. T. S.; ROBINSON, R. A. Universal buffer solutions and the dissociation constant of veronal. **Journal of the Chemical Society**, v. 458, p. 1456–1462, 1931.

CANTISANI, C. *et al.* Topical promethazine side effects: Our experience and review of the literature. **BioMed Research International**, v. 2013, p. 1–9, 2013.

CHAVES, J. R. *et al.* Investigação de cafeína, Genfibrozila, Bezafibrato, Metformina, Prometazina e Loratadina em águas de sistema de abastecimento público. **Engenharia sanitaria e ambiental**, v. 26, n. 6, p. 1143–1154, 2021.

CHEN, Z.-Y. *et al.* Uniform hierarchical tetradecahedral SnO<sub>2</sub>/Zn<sub>2</sub>SnO<sub>4</sub> composites for ultrafast response/recovery and selective gas detection at room temperature. **Chemical physics letters**, v. 741, n. 137067, p. 137067, 2020.

DE CASTRO, J. S. *et al.* Electrocatalytic amplified sensor for determination of ofloxacin using Zn<sub>2</sub>SnO<sub>4</sub>/reduced graphene oxide composite as surface-modifying agent. **Journal of the Electrochemical Society**, v. 171, p. 017501, 2024.

DE OLIVEIRA, R. C. *et al.* Chitosan-magnetite nanocomposite as a sensing platform to bendiocarb determination. **Analytical and bioanalytical chemistry**, v. 410, n. 27, p. 7229–7238, 2018.

DE OLIVEIRA, R. C. *et al.* Polyethylenimine-multi-walled carbon nanotubes/glassy carbon electrode as an efficient sensing platform for promethazine. **Journal of the Electrochemical Society**, v. 167, n. 10, p. 107506, 2020.

ELIK, A.; ALTUNAY, N.; GÜRKAN, R. Ultrasound-assisted low-density solvent-based dispersive liquid–liquid microextraction coupled to spectrophotometry for the determination of low levels of histamine in fish and meat products. **Food analytical methods**, v. 12, n. 2, p. 489–502, 2019.

FAZOLO, A. *et al.* Assessment of conventional full-scale treatment for the removal of endocrine disruptors and pharmaceuticals present in the Tibagi River (Paraná State, Brazil). **Frontiers in environmental science**, v. 9, 2021.

FEI, X.; HUANG, J.; SHI, W. Humidity sensor composed of laser-induced graphene electrode and graphene oxide for monitoring respiration and skin moisture. **Sensors (Basel, Switzerland)**, v. 23, n. 15, p. 6784, 2023.

FENERGAN® (Cloridrato de prometazina). [Bula]. **Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.** Disponível em: [https://www.bula.gratis/pdfs/bula\\_1697738872201.pdf](https://www.bula.gratis/pdfs/bula_1697738872201.pdf). Acesso em: 03 de abril de 2024.

GANESAMURTHI, J. *et al.* Electrochemical detection and photodegradation of antihistamine promethazine hydrochloride in water using nanostructured Bi<sub>2</sub>S<sub>3</sub> catalysts. **Journal of environmental chemical engineering**, v. 12, n. 2, p. 111962, 2024.

GHESTI, P. G.; DO CARMO C. G. M. Presence of emerging contaminants in urban water bodies in southern Brazil. **Journal of water and health**, v. 17, n. 2, p. 329–337, 2019.

GOMES, M. P. *et al.* Emerging contaminants in streams of Doce river watershed, Minas gerais, Brazil. **Frontiers in environmental science**, v. 9, 2022.

GOMES, R. N. *et al.* Understanding the dipyrone oxidation allying electrochemical and computational approaches. **Analytica chimica acta**, v. 1051, p. 49–57, 2019.

GOSSER JR, D. K. **Cyclic voltammetry: simulation and analysis of reaction mechanisms** 1st ed. UCH Publishers, New York, 1993.

HUSSAIN, A. *et al.* Pharmaceutical contaminants in aquatic systems, conventional and green strategies, recent updates, challenges and policies, and potential outcomes. **Journal of molecular liquids**, v. 389, n. 122905, p. 122905, 2023.

HWA, K. Y. *et al.* Construction of three-dimensional/one-dimensional heterostructure of flower-like Sr nanoflowers on Se microrods decorated on reduced graphene oxide: an efficient electrocatalyst for oxidation of promethazine hydrochloride. **Materials today. Chemistry**, v. 23, n. 100654, p. 100654, 2022.

IGNOTO, S. *et al.* Acute toxicity of a marine emerging pollutant (promethazine hydrochloride) on *Artemia* sp. **ACS omega**, v. 7, n. 44, p. 39619–39623, 2022.

JIRÍČKOVÁ, A. *et al.* Synthesis and applications of graphene oxide. **Materials**, v. 15, n. 3, p. 920, 2022.

KALAMBATE, P. K. *et al.* Electrochemical (bio) sensors go green. **Biosensors & bioelectronics**, v. 163, n. 112270, p. 112270, 2020.

KIM, N. *et al.* Zn<sub>2</sub>SnO<sub>4</sub> particles coated with N-doped carbon as an anode material for lithium and sodium-ion batteries. **Journal of alloys and compounds**, v. 786, p. 346–355, 2019.

KOVENTHAN, C.; PANDIYAN, R.; CHEN, S.-M. Rational design of dysprosium cobalt oxide decorated on flower-like molybdenum disulfide: Development of an electrochemical sensor for antipsychotic drug promazine. **Process safety and environmental protection : transactions of the Institution of Chemical Engineers, Part B**, v. 170, p. 1188–1199, 2023.

LAI, W.-F. *et al.* Advances in the analysis of pharmaceuticals by using graphene-based sensors. **ChemMedChem**, v. 17, n. 15, 2022.

LASIA, A. **Electrochemical Impedance Spectroscopy and its Applications**. 1st, Springer: New York, 2014.

MANIKANTA, P. *et al.* CdO decorated with polypyrrole nanotube heterostructure: Potent electrocatalyst for the detection of antihistamine drug promethazine hydrochloride in environmental samples. **Langmuir: the ACS journal of surfaces and colloids**, v. 39, n. 31, p. 11099–11107, 2023.

MARSON, E. O. *et al.* A review toward contaminants of emerging concern in Brazil: Occurrence, impact and their degradation by advanced oxidation process in aquatic matrices. **The Science of the total environment**, v. 836, n. 155605, p. 155605, 2022.

MIAO, F. *et al.* A passive-chipless LC carbon dioxide sensor with non-contact ZnO/CuO/RGO nanocomposites at room temperature. **Vacuum**, v. 215, n. 112261, p. 112261, 2023.

MILLER, J. N.; MILLER, J. **Statistics and Chemometrics for Analytical Chemistry**, 7th. Pearson Education Limited, 2018.

MONTAGNER, C. C.; VIDAL, C.; ACAYABA, R. Contaminantes emergentes em matrizes aquáticas do Brasil: cenário atual e aspectos analíticos, ecotoxicológicos e regulatórios. **Química nova**, v. 40, n.9, p. 1094–1110, 2017.

MORITA, T.; ASSUMPÇÃO, R. **Manual de soluções, reagentes e solventes: padronização, preparação, purificação, indicadores de segurança e descarte de produtos químicos** (2<sup>a</sup> edição). Editora Blucher, 2007.

MUTHUKUTTY, B. *et al.* Designing hybrid barium tungstate on functionalized carbon black as electrode modifier for low potential detection of antihistamine drug promethazine hydrochloride. **Composites. Part B, Engineering**, v. 215, n. 108789, p. 108789, 2021.

NETO, D. M. A. *et al.* Nanopartículas de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> funcionalizadas para sensoriamento eletroquímico de carbendazime. **Electrochimica acta**, v. 432, n. 141193, p. 141193, 2022.

OKOYE, C. O. *et al.* Antibiotic resistance in the aquatic environment: Analytical techniques and interactive impact of emerging contaminants. **Environmental toxicology and pharmacology**, v. 96, n. 103995, p. 103995, 2022.

PANDIT, S. *et al.* Graphene-based sensor for detection of bacterial pathogens. **Sensors (Basel, Switzerland)**, v. 21, n. 23, p. 8085, 2021.

PAPAGEORGIOU, D. G.; KINLOCH, I. A.; YOUNG, R. J. Mechanical properties of graphene and graphene-based nanocomposites. **Progress in materials science**, v. 90, p. 75–127, 2017.

PATEL, M. *et al.* Pharmaceuticals of emerging concern in aquatic systems: Chemistry, occurrence, effects, and removal methods. **Chemical reviews**, v. 119, n. 6, p. 3510–3673, 2019.

PETERSEN, B. D. *et al.* Antibiotic drugs alter zebrafish behavior. **Comparative biochemistry and physiology. Toxicology & pharmacology: CBP**, v. 242, n. 108936, p. 108936, 2021.

PRICHARD, E., BARWICK, V. **Quality Assurance in Analytical Chemistry**. Wiley Interscience, 2007.

PROMSUWAN, K. *et al.* Subnanomolar detection of promethazine abuse using a gold nanoparticle-graphene nanoplatelet-modified electrode. **Mikrochimica acta**, v. 187, n. 12, 2020.

RAJA, D. A.; SHAH, M. R.; MALIK, M. I. Polyethyleneimine stabilized silver nanoparticles as an efficient and selective colorimetric assay for promethazine. **Analytica chimica acta**, v. 1223, n. 340216, p. 340216, 2022.

RIBEIRO, J. Electrochemical Impedance Spectroscopy: a tool on the electrochemical investigations. **Revista Virtual de Química**, v. 12, n. 6, p. 1626–1641, 2020.

SAKTHIVEL, R.; KUBENDHIRAN, S.; CHEN, S.-M. Facile one-pot sonochemical synthesis of Ni doped bismuth sulphide for the electrochemical determination of promethazine hydrochloride. **Ultrasonics sonochemistry**, v. 54, p. 68–78, 2019.

SAMARDŽIĆ, M. *et al.* Development of the new sensor based on functionalized carbon nanomaterials for promethazine hydrochloride determination. **Sensors (Basel, Switzerland)**, v. 23, n. 5, p. 2641, 2023.

SARABAN, A. *et al.* A ternary nanocomposite based on nano-bimetallic platinum/nickel decorated on multi-walled carbon nanotubes for flow injection amperometric detection of promethazine. **Journal of the Electrochemical Society**, v. 170, n. 6, p. 067504, 2023.

SHI, Z.; XIA, L.; LI, G. Recent progress of electrochemical sensors in food analysis. **Chemosensors (Basel, Switzerland)**, v. 11, n. 9, p. 478, 2023.

SMITH, A. T. *et al.* Synthesis, properties, and applications of graphene oxide/reduced graphene oxide and their nanocomposites. **Nano Materials Science**, v. 1, n. 1, p. 31–47, 2019.

SOUZA, D. DE; MACHADO, S. A. S.; AVACA, L. A. Voltametria de onda quadrada. Primeira parte: aspectos teóricos. **Química nova**, v. 26, n. 1, p. 81–89, 2003.

STARLING, M. C. V. M.; AMORIM, C. C.; LEÃO, M. M. D. Occurrence, control and fate of contaminants of emerging concern in environmental compartments in Brazil. **Journal of hazardous materials**, v. 372, p. 17–36, 2019.

SUNG, N.-E. *et al.* Epitaxial zinc stannate ( $\text{Zn}_2\text{SnO}_4$ ) thin film for solar cells. **ACS applied energy materials**, v. 3, n. 7, p. 6056–6059, 2020.

TSYMBALENKO, O. *et al.* High-sensitivity  $\text{NH}_3$  gas sensor using pristine graphene doped with CuO nanoparticles. **Mikrochimica acta**, v. 190, n. 4, 2023.

WANG, J. **Analytical Electrochemistry**, 2nd ed, Wiley VCH, New York, 2001.

WEI, W. *et al.* Tunable graphene/nitrocellulose temperature alarm sensors. **ACS applied materials & interfaces**, v. 14, n. 11, p. 13790–13800, 2022.

WEN, D. *et al.* Development and validation of a high-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry method to determine promethazine and its metabolites in edible tissues of swine. **Foods (Basel, Switzerland)**, v. 12, n. 11, p. 2180, 2023.

WÓJCIAK-KOSIOR, M.; SKALSKA, A.; MATYSIK, A. Determination of phenothiazine derivatives by high performance thin-layer chromatography combined with

densitometry. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 41, n. 1, p. 286–289, 2006.

WU, R. *et al.* Pharmaceutical residues in edible oysters along the coasts of the east and South China seas and associated health risks to humans and wildlife. **Environmental science & technology**, v. 58, n. 12, p. 5512–5523, 2024.

XU, Z. *et al.* Efeito das cargas superficiais do substrato na condução de prótons de filmes nafion ultrafinos. **Materiais e interfaces aplicados da ACS**, v. 15, n. 8, p. 10735–10743, 2023.

YÁÑEZ-SEDEÑO, P.; CAMPUZANO, S.; PINGARRÓN, J. M. Electrochemical (bio)sensors: promising tools for green analytical chemistry. **Current opinion in green and sustainable chemistry**, v. 19, p. 1–7, 2019.

YANG, F. *et al.* Simultaneous determination of promethazine and its metabolites by improved capillary electrophoresis coupled with electrochemiluminescence. **International journal of electrochemical science**, v. 14, n. 9, p. 9159–9169, 2019.

YANG, Z. *et al.* Ultra-sensitive hexagonal wurtzite zinc oxide-based electrochemical sensor for specific recognition of environmental trace N-(1,3-dimethylbutyl)-N'-phenyl-p-phenylenediamine. **Journal of cleaner production**, v. 434, n. 140039, p. 140039, 2024.

ZAIMBASHI, R.; MOSTAFAVI, A.; SHAMSPUR, T. ZnO nanoflower based electrochemical sensor for the selective determination of venlafaxine. **Journal of the Iranian Chemical Society**, v. 19, n. 4, p. 1329–1337, 2022.

ZHOU, W.; YANG, S.; WANG, P. G. Matrix effects and application of matrix effect factor. **Bioanalysis**, v. 9, n. 23, p. 1839–1844, 2017.