



INSTITUTO FEDERAL DE ALAGOAS
CAMPUS MACEIÓ
CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA

SARA SOUZA PEREIRA

**CONSTRUÇÃO DE UM SENSOR ELETROQUÍMICO COM
NANOTUBOS DE CARBONO E NICLOSAMIDA PARA
DETERMINAÇÃO DE ÁCIDO ASCÓRBICO**

Maceió, AL

2021

SARA SOUZA PEREIRA

**CONSTRUÇÃO DE UM SENSOR ELETROQUÍMICO COM
NANOTUBOS DE CARBONO E NICLOSAMIDA PARA
DETERMINAÇÃO DE ÁCIDO ASCÓRBICO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de licenciatura em Química do Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia de Alagoas, campus Maceió, como requisito parcial para obtenção de título de Licenciado em Química.

Orientador: Prof. Dr. Cleylton Bezerra Lopes.

Maceió, AL

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Instituto Federal de Alagoas
Campus Maceió
Biblioteca Benevides Monte

INSTITUTO
FEDERAL
Alagoas

-
- P436c Pereira, Sara Souza.
Construção de um sensor eletroquímico com nanotubos de carbono e niclosamida para determinação de ácido ascórbico / Sara Souza Pereira. – Maceió : IFAL, 2021.
60 f. : il.
1 CD-ROM: il., col.; (1 arquivo : 230 kilobytes)..
- Orientador: Prof. Dr. Cleyton Bezerra Lopes..
Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Química) -
Instituto Federal de Alagoas / Campus Maceió, 2021.
- CD-ROM contendo o arquivo no formato PDF do trabalho acadêmico,
acondicionada em caixa acrílica (12,5 cm x 14 cm).
1. Nanotecnologia. 2. Sensor eletroquímico - Construção. 3. Niclosamida.
4. Nanotubos de Carbono. I. Título.

CDD:547.4

Nalva Maria Amaral
Bibliotecária – CRB-4/989

SARA SOUZA PEREIRA

CONSTRUÇÃO DE UM SENSOR ELETROQUÍMICO COM NANOTUBOS DE CARBONO E NICLOSAMIDA PARA DETERMINAÇÃO DE ÁCIDO ASCÓRBICO

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Licenciatura em Química do Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia de Alagoas, campus Maceió, como requisito parcial para obtenção de título de Licenciado em Química.

Aprovado em: 08/10/2021

BANCA EXAMINADORA

Cleylton Bezerra Lopes

Prof. Dr. Cleylton Bezerra Lopes
Instituto Federal de Alagoas - IFAL

Leonardo Vieira da Silva

Prof. Dr. Leonardo Vieira da Silva
Instituto Federal de Alagoas - IFAL

Nicholas Deymisson dos Santos

Prof. Me. Nicholas Deymisson dos Santos
Universidade Federal de Alagoas - UFAL

Dedico esta monografia a Deus, pela dádiva da vida, sem ele eu não teria capacidade cognitiva para concluir este trabalho.

AGRADECIMENTOS

À minha família pelo incentivo, principalmente à minha mãe - Luzia - por me inspirar com sua coragem a lutar por meus sonhos, ao meu pai - Nildo - por ser um verdadeiro guerreiro sempre buscando proporcionar tudo de melhor que conseguia e, ao meu irmão - Benjamym - por todo carinho, me ajudando a encarar o mundo com leveza e amor.

À minha tia Terezinha, minha segunda mãe, muito grata por sempre me acolher e cuidar com tanto carinho, ajudando em momentos tão difíceis, nos quais pensei em desistir.

Ao professor Cleylton Lopes, por ter tanta paciência para orientar com bastante dedicação a realização deste trabalho, todos os ensinamentos que compartilhou e, as palavras de incentivos em momentos nos quais era tudo que eu precisava ouvir, todos os conselhos e dicas que eu levarei para a vida.

Aos professores, Leonardo Vieira e Nicholas Deymisson, por aceitarem o convite para participarem da minha banca de defesa de TCC e, agregarem tanto com suas ilustres contribuições.

Ao meu amigo Carlos Henrique, que além de minha dupla de turma e laboratório, tornou-se meu irmão, juntos passamos por momentos bons e ruins, que me mostraram o quanto uma amizade verdadeira é importante, obrigada por sempre me apoiar, ajudar e compartilhar momentos inesquecíveis.

Ao Grupo de Pesquisa em Analítica Eletroanalítica e Desenvolvimento de Sensores GPAES - Carlos Henrique, Letícia, Nicholas, Vitória, Joyce, Carla Beatriz, Raul, Jéssica, Monik, Phabbyanno, Sarah, Antônio, Francisco - Eu não tenho palavras para expressar o quanto foi gratificante trabalhar ao lado de todos vocês, irei sempre levá-los em meu coração.

Ao IFAL, CNPq e FAPAL pela concessão de bolsa de iniciação científica (PIBIC) durante 4 anos à qual serviu de aprendizado, incentivo e auxílio na minha trajetória acadêmica.

Por fim, a todos que diretamente ou indiretamente ajudaram na finalização deste trabalho.

“A ciência humana de maneira nenhuma nega a existência de Deus. Quando considero quantas e quão maravilhosas coisas o homem compreende, pesquisa e consegue realizar, então reconheço claramente que o espírito humano é obra de Deus, e a mais notável”
(Galileu Galilei)

RESUMO

A nanotecnologia é uma área de pesquisa extensa e tem sido uma das tecnologias de fabricação avançada mais recentes e crescentes em todo o mundo. Ela estuda uma variedade de materiais produzidos em escala nanométrica através de diferentes métodos químicos e físicos, mudando os paradigmas da biossensibilidade devido às propriedades únicas dos nanomateriais. (RIVAS, 2017; ANZAR, 2020) O desenvolvimento de sensores eletroquímicos consiste em uma das áreas de maior e mais rápido crescimento dentro da Química Analítica. Esses dispositivos fazem uso de um eletrodo como dispositivo transdutor de sinal e baseiam-se em processos de transferência de carga. Na tentativa de melhorar os parâmetros cinéticos e analíticos, surgem os eletrodos quimicamente modificados (EQM), fabricados através de modificações da superfície do eletrodo utilizando diversos materiais. Entre eles um dos que são utilizados com muita frequência são os nanotubos de carbono, pois apresentam ótimas propriedades elétricas, juntamente com a niclosamida, que apresenta um grupo nitro, utilizado em sistemas redox. Os nanomateriais têm despertado o interesse da comunidade científica devido às suas propriedades físico-químicas únicas, como alta reatividade, efeitos quânticos, tamanho pequeno e grande superfície. Os nanomateriais têm dimensões abaixo de 100 nm, esse grupo de materiais permite o acesso à várias novas propriedades magnéticas, eletrônicas, mecânicas ou ópticas. (ANZAR, 2020; XIANG, 2020) foi possível obter resultados promissores através de técnicas eletroquímicas como voltametria cíclica e a cronoamperometria, realizou-se estudos eletroanalíticos e assim foi mensurada a eficiência da reação entre os materiais imobilizados e o ácido ascórbico, determinando uma constante catalítica de $2,1044 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Cálice de Licurgo fabricado aproximadamente no século IV D.C.....	15
Figura 2 - Escala com as dimensões macro, micro e nano	16
Figura 3 - Objetos presentes na escala nanométrica	17
Figura 4 - Principais áreas que trabalham com nanomateriais.	18
Figura 5 - Rede estrutural de diferentes alótropos de carbono.....	19
Figura 6 - Modelo esquemático de nanotubos de carbono de parede simples e múltiplas	21
Figura 7 - Geometrias do grafeno.....	22
Figura 8 - Modelo esquemático dos principais componentes de um sensor eletroquímico.....	24
Figura 9 - Representação de processo de oxidação direta (A) e processo indireto ou com mediador (B).	26
Figura 10 - Estrutura química e funcionalização da niclosamida.....	28
Figura 11 - Ciclo da teníase	29
Figura 12 - Estrutura Química da molécula de ácido ascórbico	30
Figura 13 - Benefícios do ácido ascórbico	32
Figura 14 - Processo de oxidação da vitamina C.	33
Figura 15 - (A) Potenciostato modelo PGSTAT30 Eco Chemie, (B) EDR da AUTOLAB.....	38
Figura 16 - Célula eletroquímica com três eletrodos.....	39
Figura 17 - Voltamogramas cíclicos obtidos nas 10 primeiras varreduras para um ECV/NTCPM/NIC-NO ₂ , $v = 0,02 \text{ V s}^{-1}$. Einicial = 0,5 V e E _λ = -0,8 V vs. Ag/AgCl, varredura no sentido catódico. Condições empregadas: solução tampão fosfato 0,1 mol L ⁻¹ , pH 7,0.....	40
Figura 18 - Modelo adaptado para a reação da niclosamida no ECV/NTCPM/NIC. Redução do grupo nitro, formação do par redox (NICNHOH/NIC-NO).....	41
Figura 19 - Cronoamperogramas obtidos no ECV/NTCPM/NIC _{ativada} em solução tampão fosfato 0,1 mol L ⁻¹ , pH 7 na ausência e presença de AA, Einicial = +0,2 V e Efinal = -0,1 V vs. Ag/AgCl, respectivamente.....	43

Figura 20 - Cronoamperogramas obtidos no ECV/NTCPM/NIC _{ativada} em solução tampão fosfato 0,1 mol L ⁻¹ , pH 7 na ausência e presença de AA, E _{inicial} = +0,2 V e E _{final} = -0,1 V vs. Ag/AgCl, respectivamente	44
Figura 21 - Dependência de I _{cat} /I _{lim} vs. t ^{1/2} derivado dos cronoamperogramas da Figura 6 em ECV/NTCPM/NIC _{ativada} em solução tampão fosfato 0,1 mol L ⁻¹ , pH 7 na ausência e presença de AA, E _{inicial} = +0,2 V e E _{final} = -0,1 V vs. Ag/AgCl, respectivamente	45
Figura 22 - Mecanismos proposto para a reação de Ácido ascórbico (AA) com a niclosamida (NIC).....	45

LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

Tabela 1 - Sensores modificados para detecção eletrocatalítica de ácido ascórbico	34
Tabela 2 - Desempenho de diferentes plataformas para detecção de ácido ascórbico	46
Gráfico 1 - Artigos sobre sensores e NTC publicados nos últimos 10 anos.	25

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Ácido ascórbico
ATP	Adenosina trifosfato
Bpy	Bipiridina
CAP	Capsaicina
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
CMV	Citomegalovírus
CuO	Óxido cúprico
DA	Dopamina
ECV	Eletrodo de carbono vítreo
EQM	Eletrodos quimicamente modificados
EP	Epinefrina
ECV	Eletrodo de carbono vítreo
HBV	Vírus B da Hepatite
HCV	Vírus da Hepatite C
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HPLC	Cromatografia líquida de alto desempenho
HSV	Vírus Herpes simples
I_{pa}	Corrente de pico anódico
I_{pc}	Corrente de pico catódico

MIPs	Polímeros molecularmente impressos
NIH	Instituto de saúde
NIC	Niclosamida
NHOH	Hidroxilamina
NO	Nitro
NP	Nanopartículas
NTCPM	Nanotubo de carbono de paredes múltiplas
NTCPS	Nanotubo de carbono de paredes simples
PD	Fenilenodiamina
R-ZnO	Óxido de zinco reduzido
RM	Ressonância magnética
RSV	Vírus sincicial respiratório
SARS-CoV	Síndrome respiratória aguda grave - pelo coronavírus
TA	Ácido Tereftálico
AU	Ácido Úrico
VZV	Vírus Varicelazoster
ZIKV	Zica Vírus

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
1.1 NANOTECNOLOGIA	15
Figura 1 - Cálice de Licurgo fabricado aproximadamente no século IV D.C.	15
Figura 2 - Escala com as dimensões macro, micro e nano	16
Figura 3 - Objetos presentes na escala nanométrica	17
1.2 NANOMATERIAIS	17
Figura 4 - Principais áreas que trabalham com nanomateriais.....	18
Figura 5 - Rede estrutural de diferentes alótropos de carbono.....	19
1.3 NANOTUBOS DE CARBONO.....	20
Figura 6 - Modelo esquemático de nanotubos de carbono de parede simples e múltiplas.	21
Figura 7 - Geometrias do grafeno.....	22
1.4 SENSORES ELETROQUÍMICOS.....	23
Figura 8 - Modelo esquemático dos principais componentes de um sensor eletroquímico.....	24
Gráfico 1 - Artigos sobre sensores e NTC publicados nos últimos 10 anos.	25
1.5 MEDIADORES REDOX: GRUPO NITRO	26
Figura 9 - Representação de processo de oxidação direta (A) e processo indireto ou com mediador (B).....	26
1.6 NICLOSAMIDA	27
Figura 10 - Estrutura química e funcionalização da niclosamida	28
Figura 11 - Ciclo da teníase	29
1.7 ÀCIDO ASCÓRBICO	29
Figura 12 - Estrutura Química da molécula de ácido ascórbico.....	30
Figura 13 - Benefícios do ácido ascórbico.....	32
Figura 14 - Processo de oxidação da vitamina C.....	33

Tabela 1 - Sensores eletroquímicos modificados para detecção eletrocatalítica de ácido ascórbico.....	34
2. OBJETIVOS	27
3. METODOLOGIA	37
3.1 LIMPEZA DO ELETRODO.....	37
3.2 MODIFICAÇÃO DO ECV/NTCPM.....	37
3.3 MODIFICAÇÃO DO ECV/NTCPM/NIC.....	38
3.4 ATIVAÇÃO DO ECV/NTCPM/NIC.....	38
3.5 INVESTIGAÇÃO DO COMPORTAMENTO ELETROQUÍMICO DO ELETRODO MODIFICADO, ATRAVÉS DE MEDIDAS ELETROQUÍMICAS:	38
Figura 15 - (A) Potenciostato modelo PGSTAT30 Eco Chemie, (B) EDR da AUTOLAB.....	38
3.6 CÉLULA ELETROQUÍMICA COM TRÊS ELETRODOS.....	39
Figura 16 - Célula eletroquímica com três eletrodos.....	39
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES	40
4.1 ATIVAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO PAR REDOX.....	40
Figura 17 - Voltamogramas cíclicos obtidos nas 10 primeiras varreduras para um ECV/NTCPM/NIC-NO ₂ , $v = 0,02 \text{ V s}^{-1}$. Inicial = 0,5 V e E _l = -0,8 V vs. Ag/AgCl, varredura no sentido catódico. Condições empregadas: solução tampão fosfato 0,1 mol L ⁻¹ , pH 7,0.....	40
Figura 18 - Modelo adaptado para a reação da niclosamida no ECV/NTCPM/NIC. Redução do grupo nitro, formação do par redox (NICNHOH/NIC-NO).....	41
4.2 CARACTERÍSTICAS CINÉTICAS DO ECV/NTCPM/NIC _{ativada}	41
4.3 ESTUDOS CRONOAMPEROMÉTRICOS.....	42
Figura 19 - Cronoamperogramas obtidos no ECV/NTCPM/NIC _{ativada} em solução tampão fosfato 0,1 mol L ⁻¹ , pH 7 na ausência e presença de AA, E _{inicial} = +0,2 V e E _{final} = -0,1 V vs. Ag/AgCl, respectivamente.....	43
Figura 20 - Cronoamperogramas obtidos no ECV/NTCPM/NIC _{ativada} em solução tampão fosfato 0,1 mol L ⁻¹ , pH 7 na ausência e presença de AA, E _{inicial} = +0,2 V e E _{final} = -0,1 V vs. Ag/AgCl, respectivamente.....	44
Figura 21 - Dependência de I _{cat} /I _{lim} vs. t ^{1/2} derivado dos	

cronoamperogramas da Figura 6 em ECV/NTCPM/NIC ativada em solução tampão fosfato 0,1 mol L ⁻¹ , pH 7 na ausência e presença de AA, E _{inicial} = +0,2 V e E _{final} = -0,1 V vs. Ag/AgCl, respectivamente	45
4.4 MECANISMO DA REAÇÃO DO ÁCIDO ASCÓRBICO COM A NICLOSAMIDA.....	45
Figura 22 - Mecanismos proposto para a reação de Ácido ascórbico (AA) com a niclosamida (NIC)	45
Tabela 2 - Desempenho de diferentes plataformas para detecção de ácido ascórbico.....	46
5. CONCLUSÃO	48
6. REFERENCIAS.....	49

1. INTRODUÇÃO

1.1 NANOTECNOLOGIA

A nanotecnologia é a capacidade para manipulação de átomos e moléculas, construção de estruturas e novos materiais, onde o objetivo principal não é chegar a um controle individual dos átomos, mas elaborar estruturas estáveis com eles, a importância dos materiais com dimensões nanométricas está no fato dos mesmos possuírem algumas de suas propriedades físicas e químicas alteradas (SOARES; ALMEIDA; SILVA, 2017).

A área da nanotecnologia tem sido utilizada desde a antiguidade, onde os romanos produziam artefatos com nanopartículas de ouro, como o famoso Cálice de Licurgo, dependendo de como é iluminado, varia entre as colorações esverdeadas e avermelhadas, ele tem mais de 1.600 anos e pode ser apreciado no museu britânico (BERNARDO et al., 2019), como pode ser observado na **figura 1** abaixo.

Figura 1 - Cálice de Licurgo fabricado aproximadamente no século IV D.C.



Fonte: (Café no béquer, 2020).

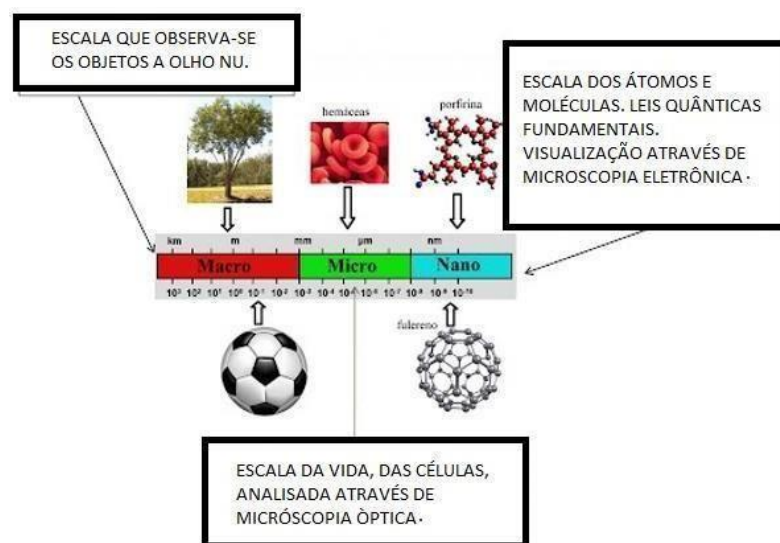
O físico americano Richard Feynman (1918 - 1988) foi o pioneiro na área de computação quântica e nasceu há 100 anos em Nova York. Precursor nos

estudos sobre o controle e manipulação da matéria em escala atômica, introduziu o conceito de nanotecnologia em conjunto com os seus trabalhos na área de física teórica (DOS SANTOS et al., 2019).

No ano de 1959 ele apresentou uma palestra na qual o termo nano foi aplicado, por isso é considerado o ponto inicial da utilização da nanociência e da nanotecnologia. Mas, o termo nanotecnologia só foi popularizado por causa de Eric Drexler, na década de 80, através do livro *Engines of creation* (Motores da criação) e tornou-se o dono do primeiro PhD em nanotecnologia do mundo. (SCHULZ, 2018).

Classificam-se os objetos a partir de termos presentes em uma escala, que compreende o universo macro, micro e nano (MARTINS, 2019), conforme ilustrado na **figura 2**.

Figura 2 - Escala com as dimensões macro, micro e nano.



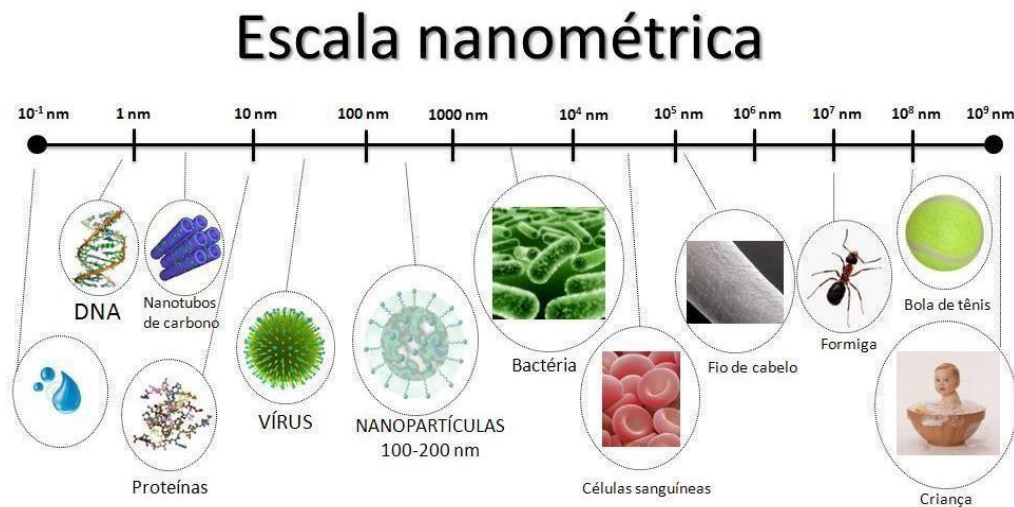
Fonte: Adaptado de (ELLWANGER, 2014).

Objetos macroscópicos são aqueles que podem ser visualizados sem a ajuda de nenhum equipamento óptico de aumento, como árvores, animais e veículos. A escala macroscópica possui comprimentos que variam desde 1 quilômetro até 1 milímetro (TEIXEIRA, 2017).

Na dimensão micro, os objetos variam de 1 milímetro a 1 micrômetro de comprimento, como por exemplo: bactérias e células sanguíneas. Já na dimensão nano estão os objetos que possuem tamanhos em um intervalo de

nanômetros até angstroms, como por exemplo: nanopartículas metálicas, nanotubos de carbono e a porfirina, molécula responsável pelo transporte dos gases no sangue (TANA, 2017) pode ser observado na **figura 3** alguns objetos que estão presentes na escala nanométrica.

Figura 3 - Objetos presentes na escala nanométrica.



Fonte: (SCHULZ, 2013).

A manipulação e aplicação industrial destas estruturas nanométricas, é relacionada à capacidade de criar objetos a partir do controle em nível atômico, utilizando-se técnicas e ferramentas que estão disponíveis atualmente (SCHEBELISKI et al., 2021).

A nanotecnologia abrange várias de pesquisas, desde as qualitativas até as quantitativas em diversas áreas da ciência, em destaque o desenvolvimento de dispositivos capazes de armazenar e distribuir informações de forma mais rápida e eficiente, baseando-se em nanomateriais.

1.2 NANOMATERIAIS

Os nanomateriais são tipicamente classificados em: 0-D (nanopartículas), 1-D (nanotubos, nanofilamentos e nanofibras), 2-D (nanofilmes e nanorevestimentos), e 3-D (maciço). Esta classificação baseia-se no número de dimensões não confinadas à escala nano (DUARTE et al., 2021).

Os nanomateriais apresentam atividade biológica distintas, oferecem várias vantagens devido às suas propriedades físico-químicas únicas: alta reatividade, efeitos quânticos, tamanho pequeno e grande superfície. Esses materiais ajudam no acesso a novas opções de propriedades: magnéticas, eletrônicas, mecânicas ou ópticas (XIANG,2020).

Devido às características relacionadas aos nanomateriais, eles vêm sendo explorados intensivamente para aplicações nas mais diversas áreas da ciência e tecnologia, tendo como exemplos: física, biologia, química, ciências da saúde, e engenharias. Em muitas de suas aplicações, as áreas supracitadas convergem em prol da aplicabilidade desta nova tecnologia, destacando, assim, a multidisciplinaridade do tema (TONET, 2019), na **figura 4** estão representadas as principais áreas nas quais os nanomateriais são utilizados.

Figura 4 - Principais áreas que trabalham com nanomateriais.



Fonte: (Autor, 2021).

Existem diversos nanomateriais, dentre eles: nanopartículas de metais nobres, nanopartículas de óxidos de ferro, nanofibras poliméricas, nanopartículas de ouro, nanotubo de diamante, nanotubo de carbono, grafite, entre outros (ARAB et al., 2017; MENEZES, 2017; MANFRON et al., 2020; COURA et al., 2018).

Nanopartículas de metais nobres (NPs), possuem uma grande quantidade de aplicações tecnológicas, devido às suas propriedades que possuem forte dependência de tamanho e formato, os metais nobres são aqueles que

apresentam resistência a corrosão e oxidação em ambientes úmidos (SANTOS, 2018).

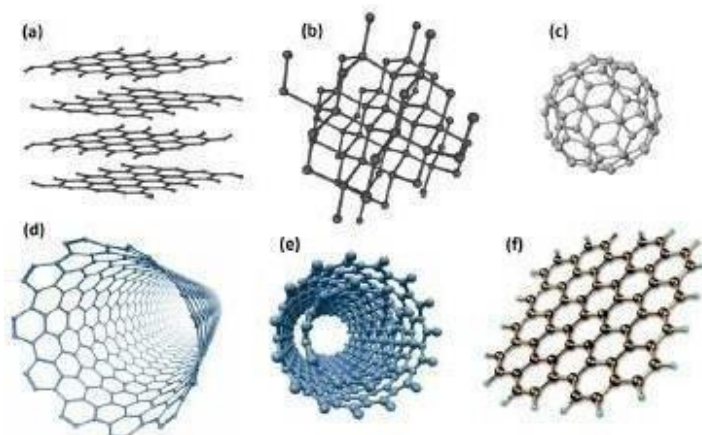
As nanopartículas de óxido de ferro (FeNP) têm atingido um vasto campo de aplicações em nanotecnologia, destacando-se na área médica, sendo caracterizadas como um material apropriado para a utilização como meio de contraste em ressonância magnética (RM), para entrega de drogas em locais específicos no organismo (BORCHIO, 2018).

Nanofibras poliméricas são caracterizadas por apresentar um fio plástico composto por polímeros ou compostos poliméricos com espessura da ordem de nanômetros. São milhares de vezes mais finas do que um fio de cabelo ou uma fibra têxtil comum (DA CRUZ DIAS, 2019).

As nanopartículas de ouro, tem propriedades óticas únicas, que podem ser ajustadas em uma faixa espectral ampla controlando os parâmetros geométricos das suas nanopartículas, podendo ser utilizadas no diagnóstico e tratamento de doenças (PARVEEN, 2017).

No diamante, cada átomo de carbono está ligado a quatro outros em uma rede tridimensional, gerando sua força. No grafite, cada átomo de carbono está ligado a três outros em um plano e, forma uma rede hexagonal, enquanto o restante da estrutura é usado para manter os planos acima e abaixo. Um nanotubo é semelhante ao grafite, com a diferença de que as folhas são fechadas para formar um tubo, na **figura 5** pode ser observada a rede estrutural de diferentes alótropos de carbono (BOMBAZAR,2020; MAGALHÃES, 2018).

Figura 5 - Rede estrutural de diferentes alótropos de carbono.



a) grafite; b) diamante; c) fulereno; d) nanotubos de carbono de parede simples; e) nanotubo de carbono de parede múltipla; f) grafeno. Fonte: (ZHARBIN, 2013).

Dentre os nanomateriais podem ser destacados os nanotubos de carbono (NTC) que são utilizados em diversas áreas, na medicina, com a criação de sensores para diagnóstico e tratamento de doenças (BAIRRAO, 2020).

1.3 NANOTUBOS DE CARBONO

Os nanotubos de carbono são estruturas cilíndricas com diâmetro na ordem de nanômetros e comprimento na ordem de micron, a sua dimensão nanométrica e sua morfologia tubular, foram os responsáveis por este material receber o nome de nanotubo de carbono (PINTO, 2020).

A descoberta dos NTCs é em grande parte atribuída a Iijima em 1991, onde foi descrita a existência de tubos ocos de tamanho nanométrico compostos de grafite carbono. No entanto, L.V. Radushkevich e V.M. Lukyanovich foram os primeiros que fizeram relatos sobre a existência de NTCs verdadeiros (ABOUSALMAN-REZVANI et al., 2020).

Os nanotubos de carbono têm características únicas, eles são tubos em escala molecular de grafite carbono, apresentam excelentes propriedades. Eles estão entre as fibras mais rígidas e fortes conhecidas pelo homem, e tem propriedades eletrônicas notáveis, além de características benéficas devido a suas propriedades únicas (TEÓFILO, 2017).

Os nanotubos de carbono têm paredes monoatômicas formadas de ligações sp^2 entre os átomos de carbono. Cada átomo se liga a outros três formando uma estrutura hexagonal cristalográfica de grafeno. As propriedades fundamentais dos nanotubos dependem desta orientação cristalográfica na direção do eixo do nanotubo (TEIXEIRA et al., 2017) conforme ilustrado na **Figura 6**.

Figura 6 - Modelo esquemático de nanotubos de carbono de parede simples e múltiplas.

:



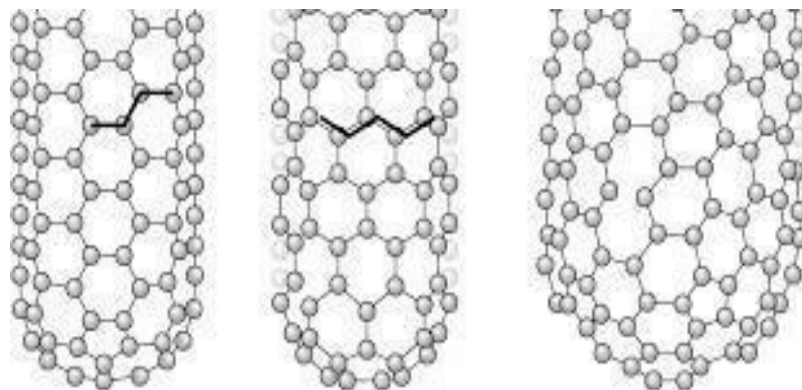
FONTE: (ALVES et al., 2016).

Nanotubos de carbono de parede única (NTCPS) são um único laminado que apresenta folha de grafeno com extremidades abertas ou fechadas, que dependem da metodologia de fabricação, e possuem excelente resistência, podem ser termicamente condutivos à temperatura ambiente quanto qualquer outro material conhecido, tem uma área de superfície muito grande por unidade de massa, e têm propriedades ópticas próprias (CONEJO, 2019).

Os nanotubos de carbono de paredes múltiplas (NTCPM) são considerados um conjunto coaxial de cilindros de NTCPS, como uma boneca russa, um dentro do outro; a separação entre os tubos é quase igual entre as camadas de grafite natural. Conseqüentemente, nanotubos são objetos unidimensionais com uma direção bem definida ao longo do eixo do nanotubo que é análogo às direções no plano do grafite (UEHARA, 2017).

A estrutura dos tubos de grafeno individual são definidas pelos reatores de células unitárias, onde as extremidades abertas podem ter geometrias em 'zig-zag', 'poltrona' e 'quirais' (SOUSA, 2020) como pode ser observado na **figura 7**.

Figura 7 - Geometrias do grafeno.



NTC a) poltrona, b) zig zag, c) quiral. Fonte: (APPI, 2016).

A funcionalização física do NTC por interação π - π está entre os métodos mais importantes, em que os elétrons π da superfície interagem com os elétrons π de pequenas moléculas (SCHEBELISKI et al., 2017). As propriedades estruturais e mecânicas aumentam as possibilidades de incorporação deles ao realizar diversas atividades. Uma das aplicações poderia envolver o uso dos nanotubos de carbono no desenvolvimento de um elevador espacial (GALÁN FIESTAS, 2021).

Os NTC são utilizados no desenvolvimento de roupas esportivas com proteção, roupas de combate e roupas à prova de facadas e balas baseado na sua incomparável resistência à tração. Eles estão sendo usados em vários equipamentos disponíveis no nosso dia a dia dentro de turbinas eólicas e tintas marítimas, juntamente com uma variedade de equipamentos esportivos, pranchas de surf, no tratamento de câncer (JAFARI, 2018; HUPFFER, 2019; BOUCHAALA, 2017).

Este nanomaterial é utilizado em análises na área de eletroquímica, sendo essencial para o desenvolvimento de plataformas resistentes. Ao utilizá-los em aplicações eletroquímicas, uma das abordagens principais é a imobilização de outros nanomateriais, escolhidos em uma superfície de eletrodo/crescimento com nanotubos de carbono em um substrato, usando-os como eletrodo mais robusto para uma melhor detecção das amostras (OLIVEIRA et al, CASTRO, 2018). Logo, um dos usos que têm sido bastante explorados pela comunidade

científica é o emprego de nanotubos de carbono para o desenvolvimento de sensores eletroquímicos (STEFANO, 2020).

1.4 SENSORES ELETROQUÍMICOS

Sensores eletroquímicos são dispositivos que permitem a coleta de dados e obtenção de informações com manipulação mínima do sistema estudado, capazes de medir a concentração de um determinado composto ou molécula de interesse, tais sensores são constituídos por três eletrodos: um de trabalho, um auxiliar e um de referência (BACCARIN, 2020; COSTA et al., 2017).

A comunidade científica e a população em geral têm sido expostas a uma série de realizações atribuídas ao uso desses sensores eletroquímicos, tanto no exterior quanto no Brasil, as agências de financiamento têm lançado programas visando incentivar pesquisas, principalmente porque os estudos mostram que através da nanomanufatura será possível obter materiais e dispositivos com excelente resistência, custo e precisão (AZEVEDO, 2006).

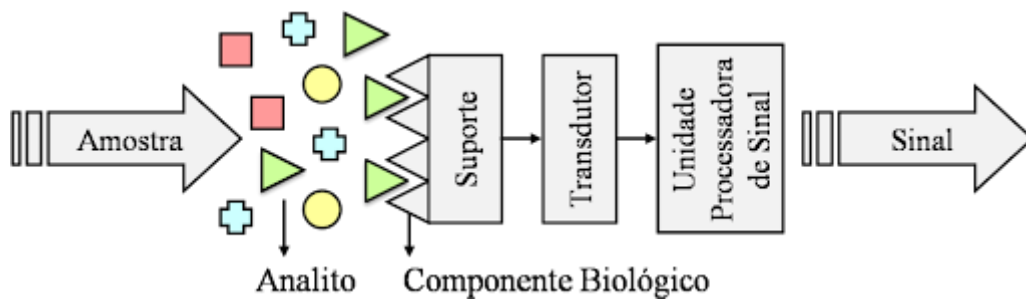
Para obter melhores respostas são utilizados os eletrodos quimicamente modificados (EQM) que foram introduzidos por Murray e colaboradores em 1975, onde os eletrodos de trabalho começaram a ser utilizados amplamente nas análises eletroquímicas. O termo EQM designa a inserção de espécies quimicamente ativas à superfície dos eletrodos, com a finalidade de intensificar as propriedades eletroanalíticas, melhorando as interações com o analito, aumentando a reatividade e a seletividade entre solução/eletrodo. Esse dispositivo permitiu estudos mais complexos para diferentes analitos em amostras reais (SUSSUCHI et al., 2019).

Quando o analito entra em contato com o sensor, ocorrem reações químicas de oxidação e redução, nas quais realizam-se transferência de elétrons entre as moléculas do eletrodo e as moléculas do analito, e o resultado dessas transferências de elétrons, é a geração de corrente elétrica entre os eletrodos do sensor, que é diretamente proporcional a concentração do analito (a substância de interesse), e assim, pode-se estimar a concentração da substância de interesse em um dado meio (SAVIGNANO, 2017).

A fim de compreender melhor um sensor eletroquímico, a **Figura 8** ilustra os seus principais componentes. O reconhecedor possui a função de identificar

de maneira seletiva o analito alvo. A energia gerada na interação de identificação do analito é transformada em um sinal que possa ser mensurado pelo transdutor e o comunicador transporta esse sinal até um instrumento apropriado de medida (ALVES, 2020).

Figura 8 - Modelo esquemático dos principais componentes de um sensor eletroquímico.



Fonte: (OLIVEIRA, 2016).

Sensores foram desenvolvidos devido a demanda por tecnologias capazes de realizar análises com uma maior eficiência, praticidade, rapidez e baixo custo, a fim de auxiliar na tomada de decisões. Nesse sentido, os sensores eletroquímicos representam uma alternativa interessante para mensurar as concentrações de marcadores biológicos devido às suas múltiplas vantagens conectadas com alta sensibilidade, alta especificidade, baixo custo, facilidade na operação, miniaturização e portabilidade (PFEIFER et al., CAMPUZANO et al., 2017).

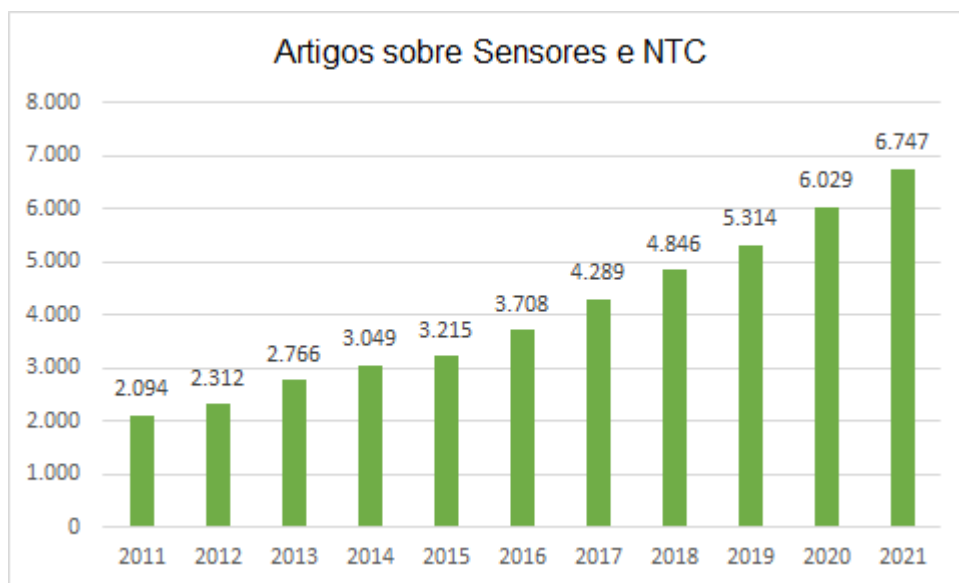
A utilização de técnicas eletroquímicas no desenvolvimento de sensores eletroquímicos constitui-se em uma poderosa ferramenta para os químicos analíticos na resolução de seus problemas, usados por apresentar características vantajosas como a elevada sensibilidade das determinações, custo moderado quando comparado à Cromatografia Líquida de alta eficiência (CLAE) e portabilidade (BERTOTTI e LOWINSOHN, 2006).

A versatilidade das diversas técnicas eletroquímicas ajuda a controlar reações eletródicas modificando a interface eletrodo-solução através de

correntes mais baixas e diminuição da corrente capacitiva, além de, principalmente, priorizar a corrente faradaica, que é a corrente de interesse (SCONTRI, 2015).

As palavras sensores e nanotubos de carbono vêm sendo bastante utilizadas em pesquisas científicas, pode-se perceber analisando o **gráfico 1** abaixo, onde foi pesquisado artigos na plataforma science direct “sensor and carbon nanotubes” entre os anos de 2011 a 2021.

Gráfico 1 - Artigos sobre sensores e NTC publicados nos últimos 10 anos.



Fonte: (Autor, 2021).

Nos últimos anos houve um aumento crescente de publicações que envolvem sensores e nanotubos de carbono o que mostra o quão este tema é relevante para a sociedade. O **gráfico 1** foi construído no dia 06/09/2021, ou seja, faltam 3 meses para o final do ano, logo essa quantidade de artigos tende a aumentar.

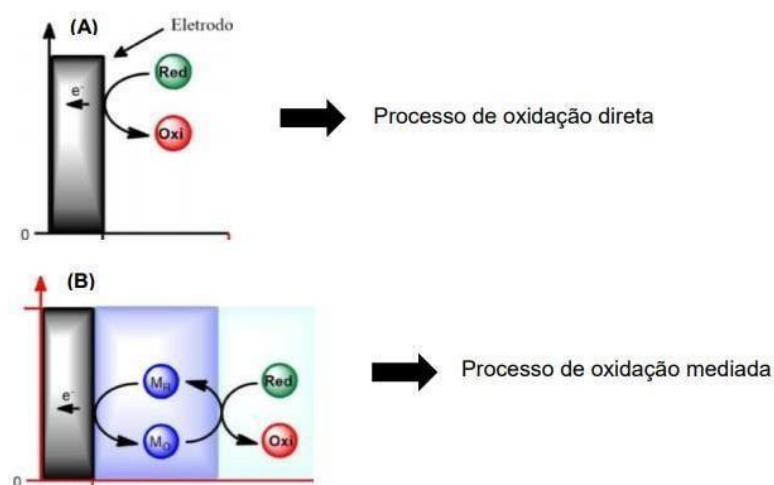
A análise do gráfico mostra o desenvolvimento mundial da área de sensores que teve um crescimento significativo no Brasil, o que pode ser comprovado pelo número de artigos na área. 588.125 artigos do *science direct* oriundo da busca com a palavra-chave nano* (setembro/2021).

Os sensores eletroquímicos são usados para determinar analitos de forma mais precisa e, como foi mostrado anteriormente, a comunidade científica está buscando melhorar estes dispositivos constantemente, logo é essencial o emprego de novos mediadores redox que possam minimizar problemas (MARTINS et al., 2019).

1.5 MEDIADORES REDOX: GRUPO NITRO

Os mediadores redox são definidos como substâncias capazes de aprimorar o processo de transferência de elétrons entre o eletrodo e espécies de interesse, uma das características que mais se destacam são a necessidade de diminuir os potenciais de oxidação e aumentar a sensibilidade (COSTA, 2016).

Figura 9 - Representação de processo de oxidação direta (A) e processo indireto ou com mediador (B).



Fonte: (NASCIMENTO, 2019).

Espécies aromáticas que apresentam o grupo nitro ($R-NO_2$) têm se destacado por apresentar boas características para serem utilizadas como mediadores redox. As substâncias que apresentam o grupo nitro são chamadas de nitrocompostos (SANTOS, 2020).

O grupo nitro na forma oxidada não possui efeito catalítico para diferentes espécies químicas, no entanto, quando submetido a um processo de redução *in situ*, na superfície do eletrodo, forma o grupo hidroxilamina. A hidroxilamina formada pode ser oxidada reversivelmente através de um processo de $2H^+/2e^-$, sobre a superfície eletródica, formando um grupo nitroso (HOLLY, 2017).

Dessa forma, o uso de diferentes compostos contendo o grupo nitro como mediadores para o desenvolvimento de novas interfaces tem sido amplamente empregados para detecção de analitos variados, principalmente os compostos de interesse biológicos, como por exemplo: o ácido ascórbico (COLEONE, 2020; NASCIMENTO, 2019).

Várias aplicações de NTC são baseadas na utilização de um agente mediador redox que, em conjunto com os NTC, melhora as características das reações eletroquímicas. O uso de mediadores redox, nestes sensores fundamentados em NTC oferecem benefícios em termos de diminuição considerável do sobrepotencial de processos de eletrodos e uma melhoria notável no desempenho do sensor (LOPES, 2019).

Algumas substâncias que apresentam o grupo nitro podem ser utilizadas na modificação de plataformas, como podemos destacar: Polinitroindol, nitroaliniina m-nitrosulfonilhidrazina, p-nitrosulfonilhidrazina (Costa, 2016; PINHO, 2016; RAMU, 2021 e SANZ, 2021) um dos mediadores redox que apresentou vantagens foi a niclosamida, ela pode ser empregada como um novo mediador redox, devido a versatilidade de sua estrutura.

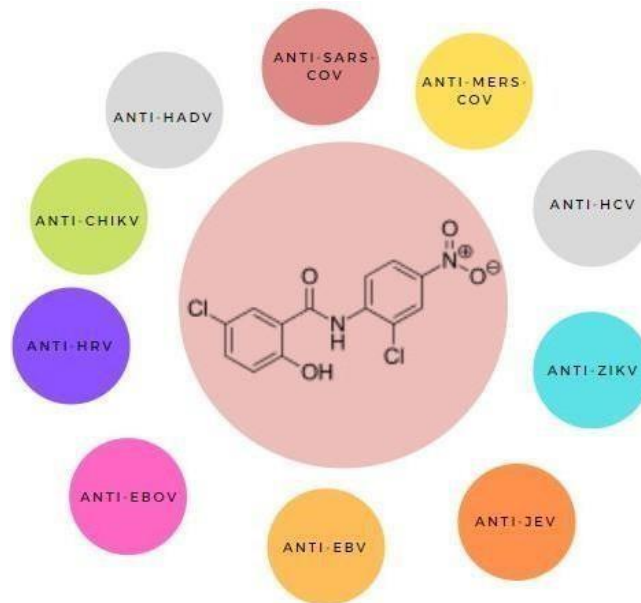
1.6 NICLOSAMIDA

A Niclosamida é um derivado halogenado da salicilamida, um fármaco com ação anti-helmíntica utilizada por cerca de 50 anos por apresentar poucos efeitos colaterais, usada para tratar doenças com potências nanomolares a micromolares, incluindo a maioria das infecções intestinais causadas por *T. solium*, *T. Saginata*, *Hymenolepis nana*, *H. diminuta*, *Dipylidium caninum* e *Diphyllobothrium latum* (COSTA, 2015).

Eficaz contra síndrome respiratória aguda grave, causada pelo coronavírus (SARS-CoV), novo coronavírus (MERS-CoV), zica vírus (ZIKV) e adenovírus humano, vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus da hepatite

B (HBV), vírus da hepatite C (HCV), vírus herpes simples (HSV), vírus varicelazoster (VZV), citomegalovírus (CMV, do vírus influenza e, do sincicial respiratório vírus (RSV) (YU, 2021; ROMANI, 2020) na **figura 10** pode ser observada a sua estrutura química.

Figura 10 - Estrutura química e funcionalização da niclosamida.

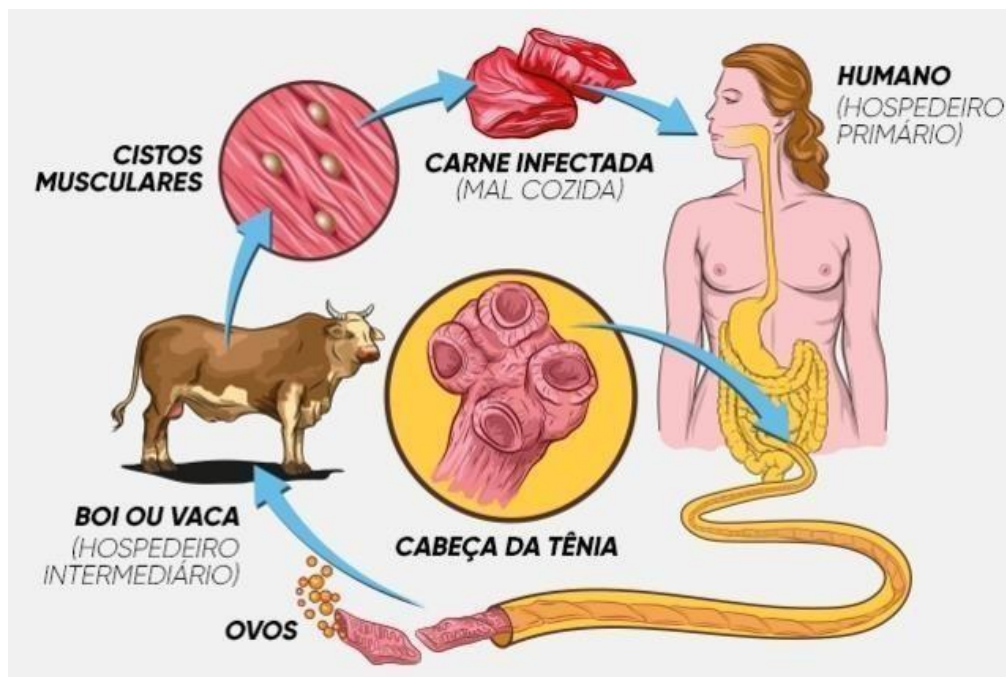


Fonte: Adaptado de (XU, 2020).

A niclosamida interfere no metabolismo energético de helmintos que são grupos parasitas, geralmente ficam no intestino dos hospedeiros, inibindo a formação dos microtúbulos através do bloqueio da captação de glicose, resultando na depleção de glicogênio do parasita. Isso ocorre possivelmente pela inibição da produção de adenosina trifosfato (ATP), necessários para a sobrevivência e reprodução dos mesmos (COSTA et al., 2015).

Ela é ativa contra as células cancerígenas, embora o seu mecanismo de ação antitumoral exato não seja totalmente compreendido. As evidências sugerem que a niclosamida possui múltiplas vias de sinalização, a maioria dos quais estão intimamente envolvidos com a proliferação de células-tronco do câncer (BARROSO, 2019).

Figura 11 - Ciclo da teníase.



Fonte: (Tua saúde, 2020).

A busca por novas moléculas com grupos funcionais estratégicos tem sido uma forma de aproximar a química orgânica e a eletroquímica, dentro deste contexto, as propriedades estruturais da niclosamida e as características dos nanotubos de carbono foram utilizadas para desenvolver um sensor robusto para detectar amostras que contenham ácido ascórbico (AA).

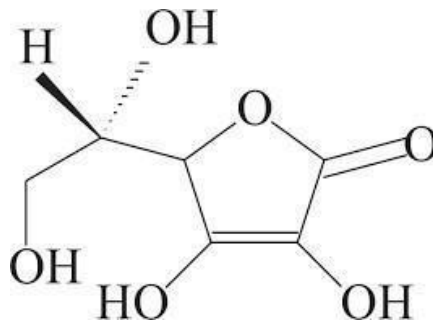
1.7 ÁCIDO ASCÓRBICO

O ácido ascórbico é definido pelo Instituto Nacional de Saúde (NIH) como um indicador de processos biológicos. Podendo ser utilizados para diagnóstico, prognóstico, avaliação de risco, avaliação de eficácia da terapia e evolução de uma doença; portanto, a detecção de concentrações muito baixas deles é extremamente importante (RIVAS, 2017).

Apresenta uma estrutura química que corresponde ao grupo das vitaminas hidrossolúveis, ou seja, aquelas que são dissolvidas em água. A maioria delas não se armazena no corpo, sendo eliminada através da urina sob

forma inalterada e quantidades pequenas são eliminadas nas fezes, pelo suor e por via respiratória, na forma de CO₂ (CAVALARI e SANCHES, 2018).

Figura 12 - Estrutura Química da molécula de ácido ascórbico.



Fonte: (DE SOUZA et al., 2015).

O AA é popularmente conhecido como vitamina C, um composto que tem características nutricionais essenciais para os seres humanos, incluindo síntese de colágeno e adrenalina, formação de ácidos biliares e alguns neurotransmissores, biossíntese de hormônios, divisão celular e expansão (DAMASCENO, 2019; TIGARI, 2020).

Apresenta um impacto direto no nosso organismo, tais como na adsorção de ferro, metabolismo de aminoácidos, cicatrização de feridas, e a produção de hormônios corticais adrenais e amidação enzimática de neuropeptídeos. Ele pode ser um sequestrador ideal de radicais livres e atuar como um agente quelante. Além disso, com base em sua rápida reatividade com radicais hidroxila (e outros), pode formar radicais relativamente não reativos que não proliferam prontamente (DHARA, 2019; PINHEIRO, 2020).

Nosso organismo tem um mecanismo confiável para fazer sua regulação em um intervalo de referência padrão de 100 a 200 mg, pode ser encontrado em grandes concentrações em algumas células do nosso corpo, como por exemplo: na hipófise e na retina, e, em menor, no pulmão, fígado, pâncreas, leucócitos, rins e nos músculos (TARSO, 2018).

A deficiência de AA pode causar vários distúrbios e doenças, incluindo artrite reumatóide, escorbuto, parkinson, alzheimer, doenças cardiovasculares e até câncer e o excesso de AA pode resultar em cálculos urinários, diarreia e

irritação gástrica. O excesso de AA tem outras desvantagens, como a capacidade de agir como um forte antioxidante apenas na ausência de cátions de metais pesados e no meio aquoso. A presença de cátions de metais pesados, pode até atuar como um pró-oxidante, o que significa que ou inibe a atividade antioxidante ou gerar espécies reativas de oxigênio, que levarão a induzir o estresse oxidativo (DIAS et al., 2020).

Foi selecionado como analito, pois ele preserva a cor e o sabor de muitas frutas e legumes, ajuda no tratamento de várias doenças entre elas o escorbuto, pode ser encontrado em várias frutas: Laranja, acerola e limão, diante disso é importante analisar as concentrações de ácido ascórbico em diferentes amostras de interesse (CAVALARI e SANCHES, 2018), na **figura 13** estão representados alguns dos benefícios do ácido ascórbico.

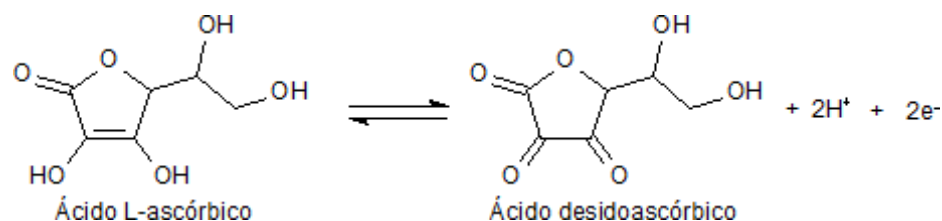
Figura 13 - Benefícios do ácido ascórbico.



Fonte: Autor (2021).

Atua como um doador de dois elétrons através do átomo de hidrogênio (elétron + próton) fazendo uma transferência, dando origem a um íon de radical de ascorbato denominado ácido L- ascórbico e depois ácido desidroascórbico. Ele tem a capacidade de proteger os constituintes oxidáveis, incluindo compostos fenólicos e aromatizantes (GRISI et al., 2019) como está estruturado na **figura 14**.

Figura 14 - Processo de oxidação da vitamina C.



Fonte: Adaptado de (CERQUEIRA, 2007).

As técnicas utilizadas para detectar AA são eletroforese, espectrofotometria, iodo de fase sólida, quimioluminescência, titulação, fluorescência, métodos cromatográficos, como cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), oferecem a detecção seletiva de muitas biomoléculas em uma mistura, mas estes métodos são demorados, caros e requerem uma operação especializada (NASCIMENTO, 2019).

O método mais comumente usados para medir a concentração de AA é a titulação e os métodos eletroquímicos, pois não apresentam dificuldades na determinação do ponto final devido a interferências que costumam ocorrer com amostras coloridas (COSTA et al., 2018).

A Eletroquímica faz parte de um ramo da físico-química e, estuda a relação entre a eletricidade e as reações químicas que ocorrem com transferência de elétrons, também faz uso de ferramentas da química analítica, para a preparação de amostras simples, baratas, com alta sensibilidade e operação relativamente fácil (NASCIMENTO, 2019).

Uma alternativa eficiente para desenvolver sensores com características melhoradas é a utilização de eletrodos quimicamente modificados (EQM) inicialmente utilizada na eletroquímica por Murray e colaboradores, na década de 70, para designar eletrodos com espécies quimicamente ativas, imobilizadas na sua superfície (ROSA, 2018)

Vários sensores já foram modificados a partir de técnicas eletroquímicas utilizando mediadores diferentes para detecção de ácido ascórbico: (MAZARRA, et al 2021; DA SILVA, et al 2021; HE, et al 2020; ZHANG et al, 2021; WANG, et al 2021).

A **tabela 1** traz uma revisão da literatura, relacionada à sensores modificados para detecção de ácido ascórbico, com a presença ou não de nanotubos de carbono, os artigos foram selecionados na plataforma *Science Direct*, com o filtro: Sensors and actuators B: chemical; biosensors and bioelectronics; journal of electroanalytical chemistry; analytica chimica acta; Electrochimica acta e Journal of Materials Science & Technology, foram encontrados 595 e 403 resultados para essa busca, entre os anos 2020 e 2021 respectivamente. Acesso em: 01 de Junho de 2021 e 02 de junho de 2021.

Tabela 1 - Sensores eletroquímicos modificados para detecção eletrocatalítica de ácido ascórbico.

Plataforma	Faixa linear	Sensibilidade	Limite de detecção	Referência
r-GO/NPs	10 a 500 $\mu\text{mol L}^{-1}$	0,31 $\mu\text{mol L}^{-1}$	5,63 $\mu\text{mol L}^{-1}$	MAZARRA, 2021.
CAP/MWCNT / GCE	5-75 $\mu\text{mol L}^{-1}$	---	1,95 $\mu\text{mol L}^{-1}$	SILVA, 2021.
H ₇ P ₂ Mo ₁₇ V 10 6 ² (P ₂ Mo 17 V) / Ru (bpy) ₃ Cl ₂ · 6H ₂ O (Ru (bpy) ₃) / Cs-Pd	0,125–118 $\mu\text{mol L}^{-1}$	---	0,1 $\mu\text{mol L}^{-1}$	ZHANG, 2021.
CuO NPs	---	---	2,92 × 10 ⁻⁸ $\mu\text{mol L}^{-1}$	HE, 2020.

MXene (MIPs / MXene / GCE)	0,5 a 10 $\mu\text{mol L}^{-1}$	---	0,27 $\mu\text{mol L}^{-1}$	WANG, 2021.
Ti-C- Tx/ GCE	100 a 1000 $\mu\text{mol L}^{-1}$	---	4,6 $\mu\text{mol L}^{-1}$	MURUGAN, 2021.

Para um sensor eletroquímico ter respostas positivas em análises *in vivo* e *in vitro* é necessário apresentar algumas características como: boa faixa linear de resposta, sensibilidade, limite de detecção, condutividade, estabilidade química diante de processos redox em solução e larga faixa de potencial de trabalho (SILVA, 2021).

Mazarra (2021) desenvolveu um sensor eletroquímico sensível e seletivo, baseado em óxido de grafeno reduzido e nanopartículas de ouro para a detecção de ácido úrico e ácido ascórbico o sensor apresentou excelentes resultados foram obtidos para a detecção de ácido ascórbico uma faixa linear 500 $\mu\text{mol L}^{-1}$ com uma sensibilidade de 0,31 $\mu\text{mol L}^{-1}$. Um limite de detecção e quantificação de 10,95 $\mu\text{mol L}^{-1}$. O sensor mostrou boa seletividade para as diferentes espécies interferentes presentes na matriz do leite, suco de frutas e urina (Na^+ , NH_4^+ , Cl^- e glicose)

Silva (2021) construiu um sensor eletroquímico que detectava ácido: xanturênico (XA), ascórbico (AA) e úrico (UA), juntamente com os neurotransmissores dopamina (DA) e epinefrina (EP), usando uma plataforma com capsaicina (CAP) como um mediador redox e adicionada a nanotubos de carbono de paredes múltiplas (NTCPM) eletrodo de carbono vítreo modificado (ECV). A presença, após a oxidação do CAP no NTCPM / GCE, de dois sistemas redox reversíveis, que podem ser entendidos através da formação de sistemas de quinonas confinados à superfície reversíveis, é importante para a catálise redox. Nos resultados obtidos para ácido ascórbico foram: faixa linear de resposta 95 $\mu\text{mol L}^{-1}$. Os limites de detecção foram 1,95 $\mu\text{mol L}^{-1}$. Esta plataforma baseada em CAP oxidado é relatada pela primeira vez e é capaz de detectar os analitos em um nível micromolar.

Zhang (2021) trabalhou com um sensor eletroquímico não enzimático de alta sensibilidade baseado em um filme nanocompósito orgânico-inorgânico consistindo de $H_7P_2Mo_{17}V_{10}O_{62}$ ($P_2Mo_{17}V$) / $Ru(bpy)_3Cl_2 \cdot 6H_2O$ ($Ru(bpy)_3$) / $Cs-Pd$ e quitosana-paládio ($Cs-Pd$) para a determinação de ácido ascórbico (AA). O sensor exibiu excelente desempenho de detecção para o ácido ascórbico com um tempo de resposta rápido (<2 s), uma ampla faixa linear de $0,125-118 \mu mol L^{-1}$ e um limite de detecção baixo de $0,1 \mu mol L^{-1}$ ($S / N = 3$). O sensor foi empregado em uma amostra real para detectar AA no suco.

He (2020) descreve a utilização de nanopartículas de óxido cúprico (CuO NPs) como nanozimas, para catalisar simultaneamente a reação em cascata acoplando ascorbato oxidase com atividades semelhantes à peroxidase em temperatura ($45^\circ C$) e pH neutro ($pH = 7$). Este sistema de reação em cascata *one-pot* incluiu a oxidação do ácido ascórbico (AA) para produzir H_2O_2 e reação de oxidação do ácido tereftálico (TA) mediada por H_2O_2 para gerar um produto de fluorescência ($\lambda = 315$ nm, $\lambda_{em} = 422$ nm). Com base nessas descobertas, este trabalho mostra alta seletividade / sensibilidade e baixo limite de detecção ($2,92 \times 10^{-8} \mu mol L^{-1}$ para AA) adequadamente devido a uma reação *in situ*.

(WANG, 2021) desenvolveu um sensor eletroquímico com impressão molecular para detecção de ácido ascórbico (AA) ele foi preparado com base no eletrodo de carbono vítreo modificado com MXene (MIPs / MXene / GCE). MXene com estrutura em camadas que foi sintetizado pelo método de corrosão química e o polímero o-fenilenodiamina (o-PD) foi polimerizado eletroquimicamente na superfície do eletrodo modificado com MXene. A resposta de corrente do sensor foi diminuída. Sob as condições experimentais otimizadas, a mudança de resposta de corrente do sensor foi linear com a concentração de AA na faixa de $0,5 \mu mol L^{-1}$ a $10 \mu mol L^{-1}$ com limite de detecção de $0,27 \mu mol L^{-1}$.

Murugan (2021) construiu um sensor com nanofolhas bidimensionais (2D) de carboneto de titânio (MXene) exibiram excelentes propriedades e tem sido explorado em várias aplicações. Nesse trabalho, foi relatada a síntese de MXene 2D de fase mista como um material catalítico para a detecção simultânea de biomoléculas importantes, como ácido ascórbico (AA). Verificou-se que GCE modificado com Ti-C-Tx (Ti-C-Tx / GCE) apresenta excelente atividade eletrocatalítica e picos de oxidação separados de biomoléculas importantes

como AA (a 0,01 V) Ti-C-Tx / GCE O sensor foi habilitado para sua detecção simultânea em pH fisiológico de 100 a 1000 $\mu\text{mol L}^{-1}$ para AA, limite de detecção 4,6 $\mu\text{mol L}^{-1}$.

Logo, através das informações expostas o trabalho é fundamental para a sociedade e trará várias contribuições para a comunidade científica, perante o uso de dispositivos eletroquímicos. Nesse sentido, o trabalho visa desenvolver um eletrodo de carbono vítreo modificado com Nanotubos de carbono de paredes múltiplas para detectar ácido ascórbico.

2. OBJETIVOS

GERAL:

Utilização de nanotubos de carbono e niclosamida como estratégia para o desenvolvimento de sensores eletroquímicos para determinar espécies de interesse ambiental e/ou biológico.

ESPECÍFICOS:

- Caracterizar eletroquimicamente o eletrodo quimicamente modificado;
- Caracterizar a superfície do eletrodo modificado;
- Calcular os parâmetros cinéticos na ausência dos analitos;
- Calcular as constantes catalíticas;
- Obter curvas analíticas e determinar seus parâmetros (LD, LQ, sensibilidade e faixa linear de resposta);
- Otimizar as condições experimentais;
- Comparar os dados obtidos com outros sensores publicados na literatura.

3. METODOLOGIA

3.1 LIMPEZA DO ELETRODO

O eletrodo de carbono vítreo (ECV) foi polido em alumina ($f = 0,1; 0,3$ e $1,0 \text{ mm}$), lavado com água extra pura, levado ao ultrassom por 30 s em etanol e lavado novamente com água destilada. A limpeza do eletrodo foi verificada por voltametria cíclica, utilizando uma sonda eletroquímica bem conhecida, o ferrocianeto de potássio 1 mmol L^{-1} em $\text{KCl } 0,05 \text{ mol L}^{-1}$, um sistema reversível, em potenciais adequados. Em seguida, o ECV foi lavado com água ultra pura e seco à temperatura ambiente (SILVA, 2012).

3.2 MODIFICAÇÃO DO ECV/NTCPM

Em um eppendorf, foi pesado 1,0 mg de NTCPM e adicionado 1,0 mL de DMF. Esta dispersão ficou sob agitação no ultrassom, por 2 horas. 10 alíquotas de 1 μ L da dispersão de NTCPM foram depositadas na superfície do ECV.

Em seguida, seco em estufa a 80°C durante 10 minutos entre cada adição das alíquotas. Estas dispersões foram preparadas antes das análises e ficaram armazenadas em temperatura ambiente e puderam ser utilizadas em outros experimentos até três meses depois.

3.3 MODIFICAÇÃO DO ECV/NTCPM/NIC

Aplicou-se 1 μL da dispersão de NIC, sobre a superfície do ECV/NTCPM. Em cada intervalo até completar 10 aliquotas do mediador redox o sensor era colocado na estufa a 80°C e permanecia durante 2 minutos.

3.4 ATIVAÇÃO DO ECV/NTCPM/NIC

O ECV após modificação foi imerso numa solução tampão fosfato $0,1 \text{ mol L}^{-1}$, pH 7, na qual ocorreu a ativação ocorreu por meio da voltametria cíclica na faixa de potencial entre $-1,0$ a $1,0 \text{ V vs. Ag/AgCl}$, $n = 0,050 \text{ Vs}^{-1}$, 20 ciclos, no sentido anódico. Após esse procedimento, o eletrodo foi removido da solução, lavado com água ultra pura e colocado em outra solução de tampão fosfato $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ para iniciar os experimentos com AA, eram adicionados 175 mmol do analito (TIAN, 2010).

3.5 INVESTIGAÇÃO DO COMPORTAMENTO ELETROQUÍMICO DO ELETRODO MODIFICADO, ATRAVÉS DE MEDIDAS ELETROQUÍMICAS:

As análises serão realizadas utilizando um potenciostato modelo PGSTAT30 Eco Chemie da AUTOLAB (Utrecht, The Netherlands), interfaceado a um microcomputador (software: NOVA 1.10).

Figura 15 - (A) Potenciostato modelo PGSTAT30 Eco Chemie, (B) EDR da AUTOLAB.



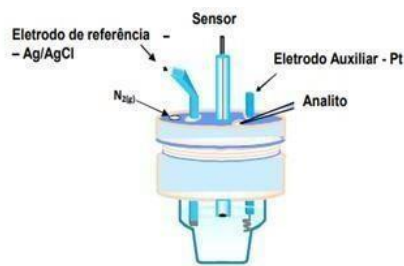
Fonte: (LOPES, 2010).

3.6 CÉLULA ELETROQUÍMICA COM TRÊS ELETRODOS:

Sendo o eletrodo de referência o Ag/AgCl (KCl saturado), um fio de platina como eletrodo auxiliar e um eletrodo de carbono vítreo (Metrohm®; 0,3 mm) com a superfície modificada ou não com o eletrodo de trabalho. Estes foram utilizados para todas as medidas.

As medidas foram realizadas usando 5,0 mL de solução tampão fosfato 0,1 mol L⁻¹, pH 7,0. A eliminação de oxigênio dissolvido foi realizada pelo borbulhamento de um fluxo de nitrogênio, nas soluções durante 10 min antes das análises.

Figura 16 - Célula eletroquímica com três eletrodos.



Fonte: (LOPES, 2014).

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 ATIVAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO PAR REDOX

Inicialmente, vários estudos foram realizados com o intuito de verificar as propriedades eletroquímicas do ECV/NTCPM/NIC-NO₂. Assim, a espécie eletroativa, a hidroxilaminaniclosamida (NIC-NHOH), foi eletrogerada *in situ*, diretamente na superfície do ECV modificado com nanotubos de carbono funcionalizados com niclosamida, a partir da redução do grupo nitro da NIC-NO₂, após varredura na faixa de potencial de 0,5 V a -0,8 V vs. Ag/AgCl (0,1 mol L⁻¹), em solução tampão fosfato 0,1 mol L⁻¹ (pH 7,0) e velocidade de varredura de potencial (v) de 0,02 V/s (**Figura 17**).

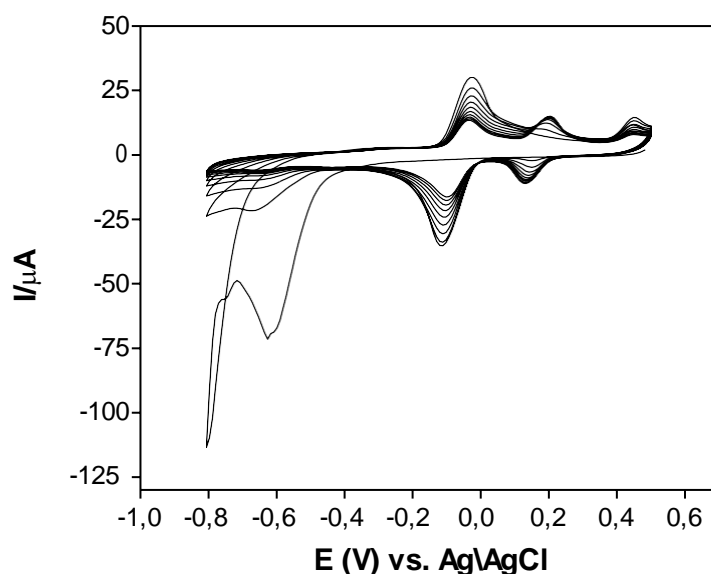


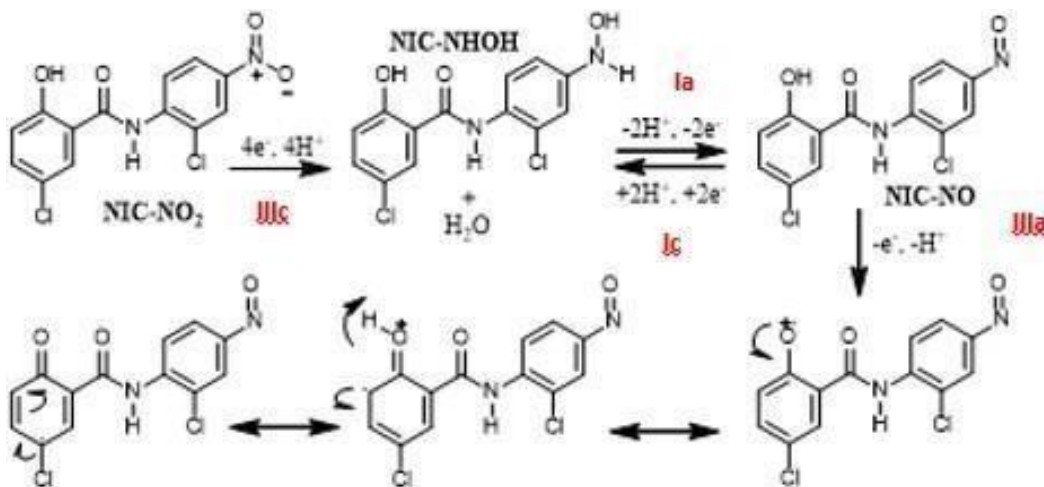
Figura 17 - Voltamogramas cíclicos obtidos nas 10 primeiras varreduras para um ECV/NTCPM/NIC-NO₂, $v = 0,02 \text{ V s}^{-1}$. Inicial = 0,5 V e $E_{\lambda} = -0,8 \text{ V}$ vs. Ag/AgCl, varredura no sentido catódico. Condições empregadas: solução tampão fosfato 0,1 mol L⁻¹, pH 7,0.

A eletrorredução irreversível do grupo nitro via quatro elétrons e quatro prótons do mediador confinado na superfície, em meio neutro, leva à formação da NIC-NHOH (IIIc), que pode ser oxidada reversivelmente ao nitrosoniclosamida (NICNO) correspondente, gerando o par redox

hidroxilamina/nitroso (Ia/Ic), em comportamento similar ao que ocorre em solução (Abreu et al., 2002).

Além disto, esse tipo de reação de ativação *in situ* foi descrito anteriormente para alguns compostos tais como nitrofluorena (MANO e KUHN, 2001a; MUNTEANU et al., 2004; MANO e KUHN, 2001b), 4-nitroftalonnitrila (LIMA et al., 2008a; LIMA et al., 2008b), ácido 3,5-dinitrobenzóico (SANTHIAGO et al., 2009), e para o ácido 5,5'-ditio-bis-(2-nitrobenzóico), na formação de monocamadas auto-organizadas (“SAM - self assembled monolayers”) (RADOI e COMPAGNONE, 2009; SANTHIAGO et al., 2009).

Figura 18 - Modelo adaptado para a reação da niclosamida no ECV/NTCPM/NIC. Redução do grupo nitro, formação do par redox (NICNHOH/NIC-NO).



Fonte: Adaptado de (LOPES, 2015)

4.2 CARACTERÍSTICAS CINÉTICAS DO ECV/NTCPM/NIC_{ativada}

O sucesso do processo eletrocatalítico frente à detecção de ácido ascórbico depende fundamentalmente da eficiência do mediador eletrodepositado na plataforma nanoestruturada. Assim, para garantir que a etapa limitante da reação química acoplada não seja a velocidade de formação dos estados de transição das espécies oxidada (NIC-NO) e reduzida (NIC-

NHOH) do mediador, faz-se necessário o estudo prévio para calcular o valor da constante de velocidade de transferência heterogênea de elétrons (K_s), justificando, portanto, os estudos a seguir.

Após o processo de ativação *in situ*, na mesma faixa de potencial utilizada no processo de ativação, avaliou-se as características cinéticas do ECV/NTCPMs/NIC através da voltametria cíclica. Os voltamogramas cíclicos representativos obtidos para o ECV/NTCPM/NIC_{ativada} mostrados para várias velocidades de varredura de potencial (5-50 mV s⁻¹). A observação de picos voltamétricos persistentes e bem definidos indica que o processo redox do par (NIC-NHOH/NIC-NO) exibe características de espécies confinadas na plataforma nanoestruturada à base de nanotubos de carbono, como foi relatado por Lopes (2015).

4.3 ESTUDOS CRONOAMPEROMÉTRICOS

Para a avaliação quantitativa do comportamento eletrocatalítico da oxidação do ácido ascórbico no ECV/NTCPM/NIC_{ativada}, a cronoamperometria de duplo salto de potencial foi empregada para a obtenção de parâmetros eletroquímicos. A **Figura 19** mostra as curvas de corrente versus tempo, obtidos com ECV/NTCPM/NIC_{ativada}, $E_{inicial} = + 0,2 \text{ V}$ e $E_{final} = - 0,1 \text{ V}$ versus Ag/AgCl para várias concentrações de AA em tampão fosfato 0,1 mol L⁻¹ e pH 7,0. Como pode ser verificado, não há corrente catódica líquida correspondente à redução do mediador na presença de AA.

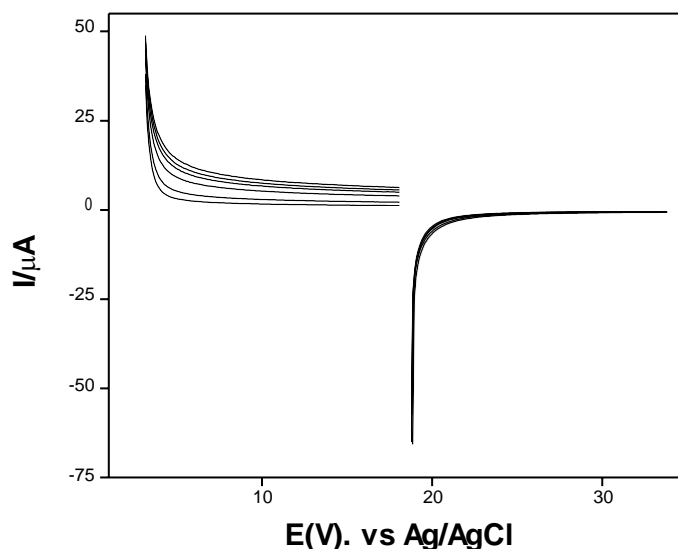


Figura 19 - Cronoamperogramas obtidos no ECV/NTCPM/NIC_{ativada} em solução tampão fosfato 0,1 mol L⁻¹, pH 7 na ausência e presença de AA, E_{inicial} = +0,2 V e E_{final} = -0,1 V vs. Ag/AgCl, respectivamente.

Neste contexto, experimentos foram realizados com o objetivo de estudar os mecanismos da reação, bem como avaliar as constantes de velocidade do referido processo electrocatalítico. A escolha do pH 7 foi também racionalizada, uma vez que há uma grande quantidade de analitos de interesse avaliados em pH 7, apresentando ótimas respostas de corrente nos respectivos estudos electroquímicos realizados (LIMA et al., 2008a; LIMA et al., 2009; SILVA et al., 2010).

Assim sendo, os cronamperogramas de duplo salto de potencial direto e reverso para o mediador na ausência de AA, mostraram-se simétricos com um consumo de carga igual para redução e oxidação do sistema redox electrogerado na superfície do ECV/NTCPM/NIC_{ativada}. Por outro lado, em diferentes concentrações de AA, os valores de corrente anódica associada aos cronamperogramas diretos são significativamente maiores do que aqueles observados para o processo reverso (**Figura 20**).

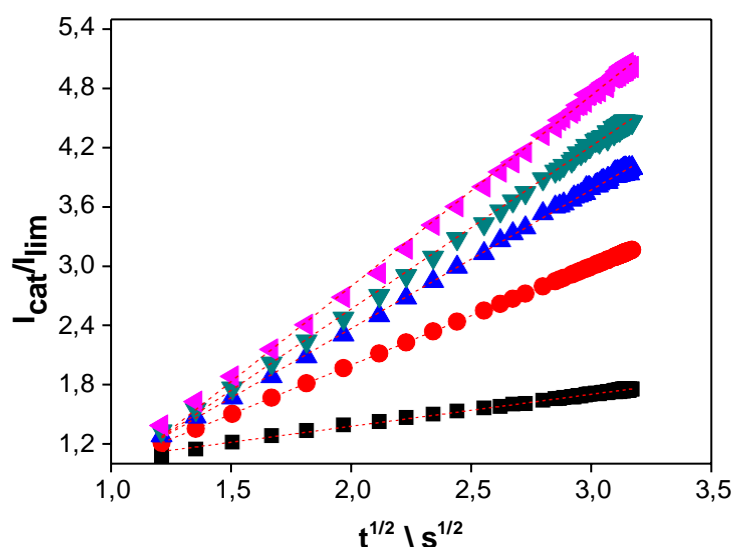


Figura 20 - Cronamperogramas obtidos no ECV/NTCPM/NIC_{ativada} em solução tampão fosfato 0,1 mol L⁻¹, pH 7 na ausência e presença de AA, E_{inicial} = +0,2 V e E_{final} = -0,1 V vs. Ag/AgCl, respectivamente.

A constante de velocidade, K_{cat} , para a reação química entre o ácido ascórbico e os sítios redox confinados na superfície do eletrodo modificado, pode ser avaliada pela cronamperometria com base no método descrito na literatura (GALUS, 1976; LIMA et al., 2008, SANTHIAGO et al., 2009; SILVA et al., 2010).

$$I_{cat} / I_{Lim} = \pi^{1/2} (kC_s t)^{1/2} \quad \text{(Equação 1)}$$

A partir das inclinações do gráfico I_{cat}/I_{Lim} versus $t^{1/2}$ (**Figura 20**), foi possível obter o gráfico da **Figura 21** (inclinações vs. [AA]). Assim, o novo coeficiente angular da **Figura 21** e a Equação 1 determinou-se de forma simples o valor de K_{cat} . Portanto, o valor calculado para K_{cat} nesta faixa de concentração apresentou um valor bom de 2,1044 L mol⁻¹s⁻¹ comparando com outras constantes catalíticas: 4.2 x10⁻⁶ cm⁻² s⁻¹; 3,75 M⁻¹ s⁻¹; 1,45x 10⁴ M⁻¹ s⁻¹, respectivamente, (COSTA, 2016; SILVA, 2013; SANTOS, 2019)

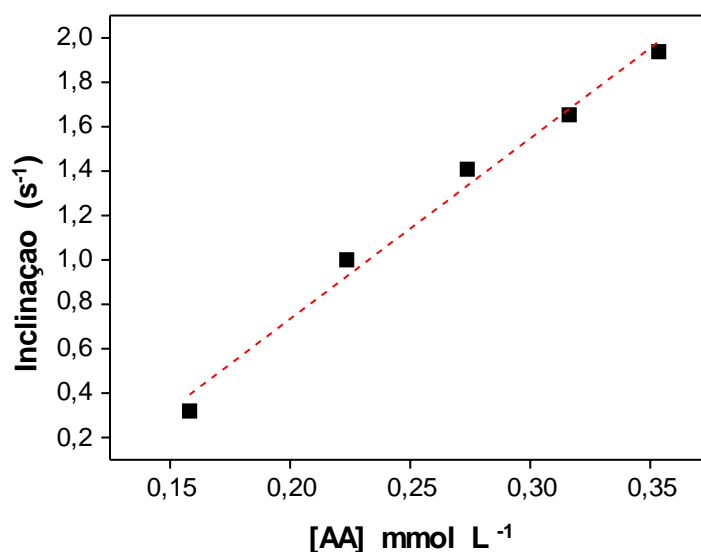
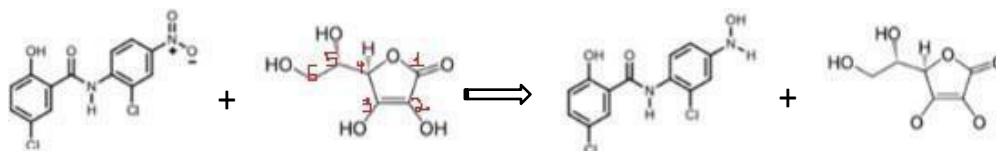


Figura 21 - Dependência de I_{cat}/I_{lim} vs. $t^{1/2}$ derivado dos cronoamperogramas da Figura 6 em ECV/NTCPM/NIC ativada em solução tampão fosfato 0,1 mol L⁻¹, pH 7 na ausência e presença de AA, $E_{inicial} = +0,2$ V e $E_{final} = -0,1$ V vs. Ag/AgCl, respectivamente.

4.4 MECANISMO DA REAÇÃO DO ÁCIDO ASCÓRBICO COM A NICLOSAMIDA

Figura 22 - Mecanismos proposto para a reação de Ácido ascórbico (AA) com a niclosamida (NIC).



Fonte: (Autor, 2021).

O grupo eletrogerado, NIC-NO, é hábil para se submeter a um processo de transferência de elétron-próton-elétron sequencial ou a uma transferência de hidreto. Para a niclosamida ativada (NIC-NHOH/NIC-NO), neste caso, a rota via hidreto deve ser priorizada devido a presença de uma carga parcial positiva, gerada pela redução do nitrogênio do grupo NO, causada pela deslocalização

de elétrons. Após a transferência de hidreto para o grupo NIC-NO, o complexo substrato-mediador dissocia-se, seguido pela rápida protonação do oxigênio formando o composto hidroxilaminanitoso (LOPES, 2019).

O anel 1,4 lactona estável do AA deriva de açúcares (hexoses), onde observa-se que ocorre uma oxidação, formando o composto ácido desidoascórbico, com a liberação de dois elétrons, outro ponto é que o hidrogênio ligado à hidroxila no carbono 3 é mais ácido, com $pK_1 = 4,17$. A explicação para a acidez da vitamina C é justificada primeiramente devido à extensão da conjugação da carbonila presente no carbono 1, aumentando a característica ácida da hidroxila no carbono 3. A hidroxila no carbono 2 faz parte de um enol e sua acidez equivale a um $pK_a = 11,57$ (NOGUEIRA, 2011).

Com intuito de analisar se o mecanismo foi utilizado em outras plataformas para detecção de ácido ascórbico, foi construída a **tabela 2** com a comparação de sensores eletroquímicos empregados para detecção e quantificação de ácido ascórbico em diferentes plataformas.

Tabela 2 - Desempenho de diferentes plataformas para detecção de ácido ascórbico.

ELETRODO BASE	FAIXA LINEAR	LIMITE DE DETECÇÃO	REFERÊNCIA
NG	5-1300 $\mu\text{mol L}^{-1}$	2.2 $\mu\text{mol L}^{-1}$	SHENG, 2013
Cu-MOFs-MPC/GCE	10-2360 $\mu\text{mol L}^{-1}$	3.5 $\mu\text{mol L}^{-1}$	ZHANG, 2014
RGO-Zn)/GCE	50-2359 $\mu\text{mol L}^{-1}$	3.71 $\mu\text{mol L}^{-1}$	ZHANG et al., 2016
PCN-333(Al)-KB-Thi/GCE	14.1 \pm 0.2- (5500 \pm 100) $\mu\text{mol L}^{-1}$	4.6 \pm 0.1 $\mu\text{mol L}^{-1}$	WANG, 2017
GCE/MWCNTs@Co-bpy/Nf	5-1000 $\mu\text{mol L}^{-1}$	3.1 $\mu\text{mol L}^{-1}$	GAYATHRI, 2018

ZIF-65@CNTs/GCE	200-2267 $\mu\text{mol L}^{-1}$ 1	1.03 $\mu\text{mol L}^{-1}$	YANPING, 2020
-----------------	--------------------------------------	-----------------------------	---------------

Sheng (2013) construiu um sensor eletroquímico baseado em NG, foi construído para determinar simultaneamente pequenas biomoléculas como ácido ascórbico (AA). O sensor eletroquímico mostra uma ampla resposta linear para AA na faixa de concentração de $5,0 \times 10^{-6}$ a $1,3 \times 10^{-3} \mu\text{mol L}^{-1}$ com limite de detecção de $2,2 \times 10^{-6} \mu\text{mol L}^{-1}$. Esses resultados demonstram que o NG é um candidato promissor de material de eletrodo avançado em sensoriamento eletroquímico e outras aplicações electrocatalíticas.

Zhang (2014) criou um sensor utilizado para diagnóstico sorológico de infecções por vírus sincicial respiratório humano (hRSV) e por metapneumovírus humano (hMPV) complementa os métodos de detecção de vírus em estudos epidemiológicos. O ensaio recN permite testes simultâneos para infecções agudas por hRSV e hMPV e oferece uma plataforma expandida de outros ensaios de vírus respiratórios, nos testes para detecção de ácido ascórbico apresentou faixa linear de resposta de 10-2360 $\mu\text{mol L}^{-1}$ e limite de detecção de 4.5 $\mu\text{mol L}^{-1}$.

Zhang (2016) desenvolveu um sensor a base do compósito de óxido de grafeno - óxido de zinco reduzido (RGO-ZnO) gerado por uma redução espontânea de óxido de grafeno através do zinco em abordagem única à temperatura ambiente e usado para modificar o eletrodo de carbono vítreo (GCE) para o desenvolvimento de um biossensor eletroquímico (RGO – ZnO / GCE). Esse sensor apresentou boa sensibilidade para detecção eletroquímica de vários analitos, dentre eles o ácido ascórbico que teve picos voltamétricos bem resolvidos. As relações do revestimento entre intensidades e concentrações de corrente foram encontradas em 50–2350 $\mu\text{mol L}^{-1}$ com limite de detecção de 3,71 $\mu\text{mol L}^{-1}$.

Wang (2017) desenvolveu um biossensor ratiométrico de ácido ascórbico (AA) preparado usando estruturas de metal-orgânicas (MOFs) PCN-333 (Al) para encapsular o negro de Ketjen (KB) como catalisador para acelerar a oxidação de AA, o qual mostrou uma boa seletividade. A corrente de pico de

oxidação de AA catalisada por KB em -0,05 V aumentou conforme a concentração de AA, o que resultou em um novo biossensor para detecção de AA. Ele exibiu uma faixa linear mais de $14.1 \pm 0.2 \cdot (5500 \pm 100) \mu\text{mol L}^{-1}$ ($R^2 = 0,998$) e um limite de detecção inferior de $4,6 \pm 0,1 \mu\text{mol L}^{-1}$ com alta precisão, seletividade, reprodutibilidade e sensibilidade.

Gayathri (2018) desenvolveu uma estrutura orgânica de metal à base de cobalto-bipiridina ativada ($[\text{Co}(\text{bpy})_2\text{NO}_3]\text{NO}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O} = \text{Co-bpy}$) imobilizada em nanotubos de carbono de paredes múltiplas usando Nafion (ECV / NTCPMs @ Co-bpy / Nf) para a construção de um sensor para detecção de ácido ascórbico (AA) em amostras reais como comprimidos contendo AA, sucos de laranja e Tropicana (laranja, limão doce e abacaxi) foram examinados por meio de adição padrão. Em todas essas amostras, o eletrodo exibiu detecção superior com uma recuperação variando de 97 a 103%.

Yanping (2020) construiu um sensor para detecção de ácido ascórbico preparado a partir de estruturas metálicas orgânicas crescentes *in situ* (ZIF-65) na superfície de nanotubos de carbono carboxilados. Este nanohíbrido foi depositado em eletrodos de carbono vítreo para fabricar um eletrodo modificado, onde apresentou uma faixa linear de resposta de 200-2267 $\mu\text{mol L}^{-1}$ e um limite de detecção de 1.03 $\mu\text{mol L}^{-1}$

Em relação aos artigos citados na **tabela 2** a melhor faixa linear é a do sensor que foi desenvolvido por Zhang (2014) com uma faixa linear de 10-2360 $\mu\text{mol L}^{-1}$. E o melhor limite de detecção foi o da plataforma de Li (2020) que obteve 1.03 $\mu\text{mol L}^{-1}$. Os dados apresentados nesta tabela tiveram por finalidade e, de forma não exaustiva enfatizar a importância dos estudos de vários mediadores redox em diferentes suportes para detecção e quantificação de AA buscando mostrar, principalmente, seus desempenhos analíticos.

5. CONCLUSÃO

Este trabalho descreve de forma simples e objetiva a construção de um sensor eletroquímico, no qual a plataforma foi modificada eletroquimicamente com nanotubos de carbono e niclosamida (ECV/NTCPM/NIC). Com base, nas otimizações das condições experimentais, evidenciou-se que o dispositivo desenvolvido é sensível, estável e robusto, mostrando ser uma excelente

ferramenta para detecção de AA. Foi determinada uma constante catalítica de $2,1044 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$.

Os nanotubos de carbono utilizando mediador niclosamida, apresenta-se como uma alternativa promissora para o desenvolvimento de sensores eletroquímicos para a detecção de ácido ascórbico.

6. REFERENCIAS

ABOUSALMAN-REZVANI, Zahra et al. **Functionalization of carbon nanotubes by combination of controlled radical polymerization and “grafting to” method.** *Advances in colloid and interface science*, v. 278, p. 102126, 2020.

ABREU, F. C. D.; FERRAZ, P. A. D. L.; GOULART, M. O. **Some applications of electrochemistry in biomedical chemistry. Emphasis on the correlation of electrochemical and bioactive properties.** *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 13, n. 1, p. 19-35, 2002. ISSN 0103-5053.

ALVES, Ana Luize Machado; ZIMPECK, Renata Costa. **Purificação e caracterização de nanotubos de carbono produzidos a partir de cobalto e molibdênio suportados em óxidos de magnésio.** 2016.

ANZAR; Nigar; HASAN; Rahil; TYAGI; Manshi; YADAV; Neelam; NARANG; Jagriti. **Carbon nanotube - A review on Synthesis, Properties and plethora of applications in the field of biomedical science.** *Sensors International*, 1 1, 2020.

ALVES, Camila Carvalho; COELHO, Malena Karla Lombello; PEREIRA, Arnaldo César. **SENSORES ELETROQUÍMICOS APLICADOS NA DETERMINAÇÃO DE PESTICIDAS.** *Revista Virtual de Química*, v. 12, n. 6, 2020.

ARAB, F. E. et al. Avaliação do efeito antimicrobiano de nanopartículas de óxidos metálicos. In: **Embrapa Instrumentação-Artigo em anais de congresso (ALICE).** In: WORKSHOP DA REDE DE NANOTECNOLOGIA APLICADA AO AGRONEGÓCIO, 9., 2017, São Carlos. Anais... São Carlos: Embrapa Instrumentação, 2017. p. 205-208. Editores: Caue Ribeiro de Oliveira, Elaine Cristina Paris, Luiz Henrique Capparelli Mattoso, Marcelo Porto Bemquerer, Maria Alice Martins, Odílio Benedito Garrido de Assis., 2017.

ATTA, Nada F.; GALAL, Ahmed; EL-GOHARY. R. Asmaa. **Crown ether modified poly(hydroquinone)/carbon nanotubes based electrochemical sensor for simultaneous determination of levodopa, uric acid, tyrosine and ascorbic acid in biological fluids.** *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 863, 2020.

AZEVEDO, Adriana Faria; FERREIRA, Neidenêi Gomes. **Filmes de nanodiamantes para aplicações em sistemas eletroquímicos e tecnologia aeroespacial.** Química Nova, v. 29, n. 1, p. 129-136, 2006.

BACCARIN, Marina. **Utilização de nanoestruturas de carbono e nanopartículas metálicas como modificadores para o desenvolvimento de eletrodos compósitos.** 2020. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

BAIRRAO, Maria Beatriz Casimiro. **Nanotubos de Carbono no Diagnóstico e Tratamento do Cancro.** 2020. Tese de Doutorado. Universidade de Coimbra.

BARROSO, Nauhara Vieira de Castro. **Estudo da interação molecular da Nitazoxanida por meio de uma abordagem proteômica e efeitos sobre danos teciduais.** 2019.

BASHEER, Bashida V.; GEORGE, Jinu Jacob; SIENGCHIN, Suchart; PARAMESWARANPILLAI, Jyotishkumar. **Polymer grafted carbon nanotubes Synthesis, properties, and applications:** A review. Nano-Structures & NanoObjects, 22, 2020;

BERNARDO, Guilherme Angelo Moreira et al. **A ciência do surpreendentemente pequeno: uma sequência didática para a nanociência e nanotecnologia no ensino médio.** 2019.

BOMBAZAR, Carolina Croceta et al. **Avaliação da estrutura e propriedades de compósitos poliméricos condutores de polipropileno com aditivos carbonáceos, moldados por injeção, para aplicação como proteção contra descarga eletrostática.** 2020.

BORCHIO, Priscila Grion de Miranda. **Efeitos citotóxicos de nanopartícula de platina em células epiteliais de mama.** 2018.

BOUCHAALA, Redouane. **Lipid-based fluorescent organic nanoparticles: integrity and release of active molecules in vitro and in vivo.** 2017. Tese de Doutorado. Université de Strasbourg.

CAMPUZANO, S. et al. **Nano/microvehicles for efficient delivery and (bio) sensing at the cellular level.** Chemical science, v. 8, n. 10, p. 6750-6763, 2017.

CASTRO, Sílvia Vaz Fernandes de et al. **Sensor voltamétrico para detecção de trinitrotolueno baseado em nanocompósito de óxido de grafeno reduzido e nanotubos de carbono.** 2018.

CAVALARI, Tainah GF; SANCHES, Rosely Alvim. **Os efeitos da vitamina c.** Revista saúde em foco, p. 749-765, 2018.

CERQUEIRA, Fernanda Menezes; MEDEIROS, Marisa Helena Gennari de; AUGUSTO, Ohara. **Dietetic antioxidants: controversies and perspectives.** Química Nova, v. 30, n. 2, p. 441-449, 2007.

CONEJO, Luíza dos Santos. **Processamento e caracterização de compósitos multifuncionais de resina furfúrica/CNT/fibra de carbono.** 2019.

COSTA, Erivaldo de Oliveira et al. **Desenvolvimento de sensor nanoestruturado e biossensor de dsDNA determinação de substâncias de interesse biológico: nitrotirosina, ácido ascórbico e ácido úrico.** 2016.

COSTA, Marco Vítor Silva de Melo et al. **Análise bioquímica da niclosamida no metabolismo de cisticercos de Taenia crassiceps.** 2015.

COSTA, Maurília Palmeira da. **"Desenvolvimento de sensores para identificação de micotoxinas a partir do uso de nanoestruturas de carbono e zinco."** (2018).

COSTA, Raelson Santos et al. **Desenvolvimento de sensor eletroquímico a base de grafite poliuretana modificado Zeólita Ag-A para análise de Cl-em etanol combustível.** 2017.

COURA, Mariana F. et al. **Como Obter Nanopartículas De Ouro Usando Suco De Limão?.** Química Nova, v. 41, n. 5, p. 533-539, 2018.

DA CRUZ DIAS, Gabriel et al. **Aerografia e o desenvolvimento da tecnologia para obtenção de nanofibras poliméricas baseada na fiação por sopro em solução.** Revista Eletrônica de Materiais e Processos, v. 14, n. 2, 2019.

DAMASCENO, E. T. S. et al. **Determination of the Content of Ascorbic Acid and Antioxidant Capacity of Fruit Buchenavia tomentosa Eichler.** 2019.

DE SOUZA, Carlos AG et al. **Encapsulação do ácido l-ascórbico no biopolímero natural galactomanana por spray- drying: preparação, caracterização e atividade antioxidante.** Química Nova, v. 38, n. 7, p. 877-883, 2015.

DHARA, Keerthy; DEBIPROSAD, Roy Mahapatra. **Review on nanomaterials-enabled electrochemical sensors for ascorbic acid detection.** Analytical biochemistry, v. 586, p. 113415, 2019.

DIAS, Hellen Ribeiro et al. **Substâncias antioxidantes em alimentos e seus benefícios para a saúde: uma revisão bibliográfica.** 2020.

DOS SANTOS, Jean Victor Ribeiro; SANTOS, REMULO VELOSO; SANTOS, CIDICLÉIA GOMES DA SILVA. **NANOTECNOLOGIA: POSSIBILIDADES DE AVANÇOS TECNOLÓGICOS MAIS PODEROSOS.** In: Anais do Congresso Internacional de Educação e Geotecnologias-CINTERGEO. 2019. p. 350-351.

DUARTE, Michelle Pains et al. **Síntese de nanotubos de carbono a partir de fontes alternativas para aplicação na adsorção de contaminantes emergentes.** 2021.

GALÁN FIESTAS, Mary Isabel; NIETO JAIMES, Marco Antonio. **Propuesta de mejora de la permeabilidad del concreto expuesto a sulfatos mediante el uso de los nanotubos de carbono para obras portuarias, en la provincia constitucional del Callao, Perú.** 2021.

GALUS, Zbigniew. **Fundamentals of electrochemical analysis.** Halsted Press, 1976.

GAYATHRI, Prakasam et al. **Redox active cobalt-bipyridine metal organic framework-nafion coated carbon nanotubes for sensing ascorbic acid.** *Journal of The Electrochemical Society*, v. 165, n. 13, p. B603, 2018.

GRISI, Cristiani Viegas Brandão et al. **Libidibia ferrea (jucá): produção de farinha, bioaditivo e embalagem ativa antioxidante.** 2019.

HE, Shao-Bin et al. **One-pot cascade catalysis at neutral pH driven by CuO tandem nanozyme for ascorbic acid and alkaline phosphatase detection.** *Sensors and Actuators B: Chemical*, v. 321, p. 128511, 2020.

HOLLY, A. Yu et al. **Recent developments in the electrochemical detection of explosives: towards field-deployable devices for forensic science.** *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, v. 97, p. 374-384, 2017.

HUPFFER, Haide Maria; LAZZARETTI, Luisa Lauermann. **NANOTECNOLOGIA E SUA REGULAMENTAÇÃO NO BRASIL.** *Revista Gestão e Desenvolvimento*, v. 16, n. 3, p. 153-177, 2019.

JAFARI, Soheil. **Aplicações de engenharia de nanotubos de carbono.** In: *Polímeros Reforçados por Nanotubos de Carbono*. Elsevier, 2018. p. 25-40.

Li, Yanping, et al. "A metal-organic frameworks@ carbon nanotubes based electrochemical sensor for highly sensitive and selective determination of ascorbic acid." *Journal of Molecular Structure* 1209 (2020): 127986.

LIMA, Michelle. **Caracterização parcial dos produtos de eletrooxidação do dipiridamol em acetonitrila e em meio aquoso ácido.** 2008. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

LIMA, Phabyanno Rodrigues et al. **Eletrodo modificado a base de 4-nitroftalonitrila: sensor amperométrico para quantificação de alguns antioxidantes de relevância biológica.** 2009.

LOPES, C. B. (2019). **Niclosamida: Um novo mediador para a Eletro-oxidação de NADH.**

LOPES, Cleyton Bezerra; SILVA, Francisco de Assis dos Santos; LIMA, Phabyanno Rodrigues; FREITAS, Johnnatan Duarte de; SOUSA, Jonas dos Santos; KUBOTA, Lauro Tatsuo; GOULART, Marília Oliveira Fonseca. **Electrocatalytic activity of activated niclosamide on multi-walled carbon**

nanotubes glassy carbon electrode toward NADH oxidation. J Solid State Electrochem, 19, 2015.

LOWINSOHN, Denise; BERTOTTI, Mauro. **Sensores eletroquímicos:** considerações sobre as formas de funcionamento e aplicações no monitoramento de espécies em ambientes microscópicos. Química Nova, v. 29, p. 1318-1325, 2006.

MAGALHÃES, Eloi Lopes et al. **Contribuição ao estudo dos efeitos da dupla implantação de nitrogênio em grafite: análise da variação da resistividade e efeito Hall baseada na interação com as ligações-'sigma'(plano grafeno) e ligações-'pi'.** 2018.

MANFRON, Sidiane et al. **APLICAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS DE FERRO ZERO-VALENTE (nFeZ) NA REMEDIAÇÃO DE SOLOS E ÁGUAS SUBTERRÂNEAS CONTAMINADAS: UMA REVISÃO.** Química Nova, v. 43, n. 5, p. 623-631, 2020.

MANO, N.; KUHN, A. **Electrodes modified with nitrofluorenone derivatives as a basis for new biosensors.** Biosensors and Bioelectronics, v. 16, n. 9-12, p. 653-660, 2001.

MARTINS, Artur J. **Novel organogel systems for enhanced food structure and functionality—a multiscale approach:** Novos sistemas de organogéis para a melhoria da estrutura e funcionalidade dos alimentos—uma abordagem à multi-escala. 2019. Tese de Doutorado. Universidade do Minho.

MAZZARA, Francesca et al. **Electrochemical detection of uric acid and ascorbic acid using r-GO/NPs based sensors.** Electrochimica Acta, p. 138652, 2021.

MENEZES, Felipe Castro. **Eletrofiação de nanofibras poliméricas para uso em engenharia tecidual.** 2017.

METTERS, Jonathan P., and Craig E. Banks. **"Electrochemical utilisation of chemical vapour deposition grown carbon nanotubes as sensors."** *Vacuum* 86.5 (2012): 507-519.

MUNTEANU, Florentina-Daniela et al. **NADH electrooxidation using carbon paste electrodes modified with nitro-fluorenone derivatives immobilized on zirconium phosphate.** Journal of Electroanalytical Chemistry, v. 564, p. 167-178, 2004.

MURUGAN, Nagaraj et al. **2D-titanium carbide (MXene) based selective electrochemical sensor for simultaneous detection of ascorbic acid, dopamine and uric acid.** Journal of Materials Science & Technology, v. 72, p. 122-131, 2021.

NASCIMENTO, Wallis Cavalcante do et al. **Pontos de carbono de Spondias Dulcis Parkinson aplicados à determinação fluorimétrica de ácido ascórbico em medicamentos.** 2019.

NASCIMENTO, Diogo Cezar Ferro do et al. **Determinação de ácido ascórbico em amostra de alimentos utilizando um sensor amperométrico baseado em nanotubos de carbono e 4-nitroanilina adsorvida em sílica gel modificada com óxido de zircônio.** 2019.

NOGUEIRA, Fernanda dos Santos. **Teores de ácido L-ascórbico em frutas e sua estabilidade em sucos.** Campos dos Goytacazes, 2011. Dissertação (Mestrado), Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro.

O cálice de licurgo e a nanotecnologia romana. Café no béquer, 2020. Disponível em: < <https://cafenobequer.wordpress.com/2020/12/15/o-calice-de-licurgo-e-a-nanotecnologia-romana/> > Acesso em: 10/05/2021.

OLIVEIRA, Ana et al. **Biossensores e a Indústria Alimentar.** Revista Virtual de Química. 2016.

OLIVEIRA, MARIA et al. **DISPOSITIVO IMUNOELETROQUÍMICO BASEADO EM NANOESTRUTURAS DE CARBONO IMOBILIZADAS EM CAMADAS AUTOMONTADAS PARA SEU USO EM SEGURANÇA ALIMENTAR.** 2018.

PARVEEN, Rashida. **Síntese de nanopartículas de ouro com forma e tamanho controlados utilizando glicerol como um agente de redução e estabilização ecológico e de baixo custo.** 2017. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

PFEIFER, M. et al. **A criação de bordas de floresta tem um impacto global sobre os vertebrados da floresta.** Nature , v. 551, n. 7679, pág. 187-191, 2017.

PINHEIRO, Juliana da Silva Santos; GOMES, Maria Caroline de Lima. **Interferência medicamentosa na dosagem glicêmica testando medicamentos de uso popular (paracetamol, ácido acetilsalicílico e ácido ascórbico).** 2020.

PINHO JÚNIOR, Waldomiro et al. **Eletrodos quimicamente modificados a partir de nanotubos de carbono e nitroanilinas e sua aplicação na determinação de antioxidantes de importância biológica.** 2016.

PINTO JÚNIOR, Jonas Vicente et al. **Simulação do limiar de percolação elétrico de células orgânicas de polímero/nanotubos de carbono para aplicação em células fotovoltaicas.** 2020.

RADOI, Antonio; COMPAGNONE, Dario. **Recent advances in NADH electrochemical sensing design**. *Bioelectrochemistry*, v. 76, n. 1-2, p. 126-134, 2009.

RAMU, A. G. et al. **Surface-tuned hierarchical γ -Fe₂O₃-N-rGO nanohydrogel for efficient catalytic removal and electrochemical sensing of toxic nitro compounds**. *Chemosphere*, v. 268, p. 128853, 2021.

RIVAS, Gustavo A. et al. **Carbon nanotubes-based electrochemical (bio) sensors for biomarkers**. *Applied Materials Today*, v. 9, p. 566-588, 2017.

ROMANI, Davide et al. **Properties and reactivities of niclosamide in different media, a potential antiviral to treatment of COVID-19 by using DFT calculations and molecular docking**. *Biointerface Res. Appl. Chem.*, v. 10, p. 7295-7328, 2020.

ROSA, Danielle Santos da. **Compósito condutor de sílica carbono modificada com nanopartículas de prata e sua aplicação como sensor eletroquímico para determinação de antibióticos na indústria farmacêutica**. 2018.

SANCHES, Alex Guimarães et al. **Preservação da qualidade pós-colheita da carambola com solução filmogênica de quitosana**. In: *Colloquium Agrariae*. ISSN: 1809-8215. 2018. p. 122-132.

SANTHIAGO, Murilo et al. **In situ activated 3, 5-dinitrobenzoic acid covalent attached to nanostructured platform for NADH electrooxidation**. *Electrochimica acta*, v. 54, n. 26, p. 6609-6616, 2009.

SANTOS, Nicholas Deymisson dos et al. **Desenvolvimento de sensores a partir de plataformas nanoestruturadas para eletroanálise de substância de importância medicinal**. 2019.

SANTOS, Renata Costa dos et al. **Estudos bioeletroquímicos de derivados do 5-nitrotiofeno-tiossemicarbazônico visando entendimento de sua ação biológica e aumento de solubilidade**. 2020.

SANZ, Caroline G. et al. **Electrochemical characterization of para-and meta-nitro substituents in aqueous media of new antichagasic pharmaceutical leaders**. *Electrochimica Acta*, v. 368, p. 137582, 2021.

SAVIGNANO, Fernanda A. et al. **A diurese atenuada e a natriurese em resposta ao peptídeo-1 semelhante ao glucagon em ratos hipertensos estão associadas à menor expressão do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon na vasculatura renal**. *Jornal Europeu de Farmacologia*, v. 811, p. 38-47, 2017.

SILVA, Francisco A. S.. **Poly-xanthurenic acid modified electrodes: An amperometric sensor for the simultaneous determination of ascorbic and uric acids.** *Sensors and Actuators B* 168 (2012) 289– 296.

SILVA, Leonardo Vieira da et al. **Sensor amperométrico a base de nanotubos de carbono e ácido vanílico para determinação simultânea de ácido ascórbico, dopamina e ácido úrico.** 2013.

SILVA, Leonardo Vieira da et al. **A new electrochemical sensor based on oxidized capsaicin/multi-walled carbon nanotubes/glassy carbon electrode for the quantification of dopamine, epinephrine, and xanthurenic, ascorbic and uric acids.** *Journal of Electroanalytical Chemistry*, v. 881, p. 114919, 2021.

SILVA, Marcelo Rodrigues da; ÂNGELO, Antonio Carlos Dias; DALL'ANTONIA, Luiz Henrique. **Hidróxido de níquel suportado em carbono: um catalisador de baixo custo para a eletro-oxidação de alcoóis em meio alcalino.** *Química nova*, v. 33, p. 2027-2031, 2010.

SILVA, Wilson C.. (2011) Dissertação: **Sensor amperométrico a base de nanotubos de carbono e ácido ferúlico para detecção de NADH.** Maceió - AL.

SCHEBELISKI, Andressa Hornes et al. **DESENVOLVIMENTO DE ELETRODOS DE CARBONO CERÂMICO À BASE DE NANOTUBOS DE CARBONO.** 2017.

SCHULZ, Peter A. **Há mais história lá embaixo-um convite para rever uma palestra.** *Revista Brasileira de Ensino de Física*, v. 40, n. 4, 2018.

SCHULZ, Peter A. **Nanomateriais e a interface entre nanotecnologia e ambiente. Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia (Health Surveillance under Debate: Society, Science & Technology)**–Visa em Debate, v. 1, n. 4, p. 53-58, 2013.

SCONTRI, Mateus. **Sensores eletroquímicos à base de nanomateriais carbonáceos e catalisadores biomiméticos para determinação de tetraciclina em diferentes tipos de amostras.** 2015.

SHENG, Zhen-Huan, et al. **"Electrochemical sensor based on nitrogen doped graphene: simultaneous determination of ascorbic acid, dopamine and uric acid."** *Biosensors and Bioelectronics* 34.1 (2012): 125-131.

SOARES, Fabiana Gozze; ALMEIDA, Carolina Arrufo de; SILVA, João Ricardo Neves da. **A física do impossível: nanotecnologia, metamateriais e invisibilidade na sala de aula.** In: SIMPÓSIO NACIONAL DE ENSINO DE FÍSICA, 22., 2017, São Carlos. Anais. São Carlos: 2017. p. 1 - 8.

SOUSA, Bruna Caldas de et al. **Avaliação das propriedades piezoresistivas de membranas eletrofiadas de poliuretano termoplástico/nanotubos de carbono para aplicação em sensores de compressão.** 2020.

STEFANO, Jéssica Santos et al. **Avaliação dos efeitos da funcionalização por tratamento ácido no desempenho eletroanalítico de eletrodos modificados com nanotubos de carbono de paredes múltiplas.** 2020.

SUSSUCHI, E. M.; de Oliveira S. Silva, J.; B. S. Lima, J.; W. M. M. de Carvalho, S.; V. S. Sant'Anna, M.; C. S. Júnior, J.; R. Farias, R.; M. Victor, M. **Electrode Modified with 1,3-Bis (4-Butyl-1H-1,2,3-Triazol-1-yl)Propan-2-ol for Electrochemical Determination of Cu(II) Ions in Cabbage Cultivated with Bordeaux Syrup.** Brazilian Journal of Analytical Chemistry 2019, 6, 66.

TANA, Fernanda de Lima. **"Avaliação da expressão e do papel dos microRNAs mmu-miR-155-5p e mmu-miR-146b-5p durante a infecção pulmonar causada pela bactéria Pseudomonas aeruginosa."** (2017).

TARSO, Helen. **Alterações físicas e fisiológicas em felinos geriátricos.** 2018.

TEIXEIRA, Hamilton Aparecido et al. **Preparação e caracterização eletroquímica de nanocompósitos de nanotubos de carbono com nanopartículas de óxido de cobalto para aplicação em supercapacitores.** 2017.

TEIXEIRA, Paulo César et al. **Manual de métodos de análise de solo.** Rio de Janeiro, Embrapa. 573p, 2017.

TIAN, Tian et al. **Visualização da captação celular e tráfego intracelular de exossomos por microscopia de células vivas.** Journal of Cell Biochemistry , v. 111, n. 2, pág. 488-496, 2010.

TIGARI, Girish; MANJUNATHA, J.G.. **A surfactant enhanced novel pencil graphite and carbon nanotube composite paste material as an effective electrochemical sensor for determination of riboflavin.** Journal of Science: Advanced Materials and Devices, 5, 2020;

Teníase (infecção por Tênia): o que é, sintomas e tratamento. Tua saúde, 2020. Disponível em: < <https://www.tuasaude.com/teniase/> > Acesso em: 11/05/2021.

TEÓFILO, Alessandra Luzirene Costa. **Síntese e caracterização de nanotubo de carbono derivado de lignina extraída do mesocarpo do dendê (Elaeis guineensis).** 2017. Dissertação de Mestrado. Brasil.

TONET, Michele Duarte; LEONEL, André Ary. **Nanociência e Nanotecnologia: uma revisão bibliográfica acerca das contribuições e desafios para o ensino de Física.** Caderno Brasileiro de Ensino de Física, v. 36, n. 2, p. 431-456, 2019.

UEHARA, Thiers Massami. **Estudo da interação de nanomateriais com modelos de membranas celulares e com células-tronco neurais.** 2017. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

VERMA, Bharti, BALOMAJUMDER, Chandrajit. **Surface modification of onedimensional Carbon Nanotubes: A review for the management of heavy metals in wastewater.** *Environmental Technology & Innovation*, 17, 2020.

WANG, Li et al. **A novel ratiometric electrochemical biosensor for sensitive detection of ascorbic acid.** *Sensors and Actuators B: Chemical*, v. 242, p. 625-631, 2017.

WANG, Qiuguo et al. **Molecularly imprinted electrochemical sensor for ascorbic acid determination based on MXene modified electrode.** *Materials Letters*, v. 285, p. 129158, 2021.

XIANG, Chenyang et al. **Biomimetic carbon nanotubes for neurological disease therapeutics as inherent medication.** *Acta Pharmaceutica Sinica B*, v. 10, n. 2, p. 239-248, 2020.

XIANG, Chenyang; ZHANG, Yuxuan; GUO, Weisheng; LIANG, Xing-Jie. **Biomimetic carbon nanotubes for neurological disease therapeutics as inherent medication (Review).** *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 10, 2020.

XU, Jimin et al. **Broad spectrum antiviral agent niclosamide and its therapeutic potential.** *ACS infectious diseases*, v. 6, n. 5, p. 909-915, 2020.

YU, Seungjin et al. **Niclosamide–Clay Intercalate Coated with Nonionic Polymer for Enhanced Bioavailability toward COVID-19 Treatment.** *Polymers*, v. 13, n. 7, p. 1044, 2021.

ZHANG, Li et al. **A highly sensitive non-enzymatic ascorbic acid electrochemical sensor based on polyoxometalate/Tris (2, 2'-bipyridine) ruthenium (II)/chitosan-palladium inorganic-organic self-assembled film.** *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, v. 614, p. 126184, 2021.

ZHANG, Yange et al. **A duplex recombinant viral nucleoprotein microbead immunoassay for simultaneous detection of seroresponses to human respiratory syncytial virus and metapneumovirus infections.** *Journal of virological methods*, v. 206, p. 55-62, 2014.

ZHANG, Xuan, Yi-Chi Zhang, and Li-Xia Ma. **"One-pot facile fabrication of graphene-zinc oxide composite and its enhanced sensitivity for simultaneous electrochemical detection of ascorbic acid, dopamine and uric acid."** *Sensors and Actuators B: Chemical* 227 (2016): 488-496.