



THAINA MOURA VILELA

**USO DE ELTRODO DE PASTA DE CARBONO TRATADO COM
ETANOL PARA A DETECÇÃO VOLTAMÉTRICA DE
PARACETAMOL EM AMOSTRAS FARMACÊUTICAS**

LAVRAS – MG

2022

THAINA MOURA VILELA

**USO DE ELTRODO DE PASTA DE CARBONO TRATADO COM ETANOL PARA A
DETECÇÃO VOLTAMÉTRICA DE PARACETAMOL EM AMOSTRAS
FARMACÊUTICAS**

Monografia apresentada à Universidade Federal de
Lavras, como parte das exigências do Curso de
Química, para a obtenção do título de Licenciado.

Prof^ª Dra. Fabiana da Silva Félix

Orientadora

Ana Carolina de Faria Alves

Coorientadora

LAVRAS – MG

2022

THAINA MOURA VILELA

**USO DE ELTRODO DE PASTA DE CARBONO TRATADO COM ETANOL PARA A
DETECÇÃO VOLTAMÉTRICA DE PARACETAMOL EM AMOSTRAS
FARMACÊUTICAS.**

**USE OF CARBON PASTE ELETRODE TREATED WITH ETHANOL FOR THE
VOLTAMETRIC DETECTION OF PARACETAMOL IN PHARMACEUTICAL
SAMPLES**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Curso de Química, para a obtenção do título de Licenciado.

APROVADA, em 16 de setembro de 2022.

Dra. Fabiana da Silva Félix UFLA

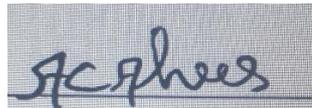
Dra. Luciana de Matos Alves Pinto UFLA

Dra. Pamela de Oliveira Rossini USP



Prof^ª Dra. Fabiana da Silva Félix

Orientadora



Ana Carolina de Faria Alves

Coorientadora

LAVRAS – MG

2022

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me dado o dom de viver com saúde, e por nunca deixar o meu coração desamparado em momentos difíceis.

Agradeço aos meus pais, Vania Moura e Reginaldo Vilela, pela educação, amor, apoio e incentivo nos estudos. À minha mãe, por nunca desistir de lutar com seu trabalho árduo por mim e nossa família, e ao meu pai, por nunca medir esforços para me enxergar longe.

Agradeço também aos meus padrinhos de batismo, Josenilson Moura e Paula Moura, por todo amor e incentivo na minha trajetória acadêmica.

Em especial à minha namorada, Itala Drumond, pelo apoio nos incansáveis dias com as tabelas de Excel, nas matérias que envolviam meio ambientes e matéria de solo. Por toda paciência comigo, por todo amor, compreensão nos dias corridos e intensos, por toda parceria, por nunca soltar a minha mão e por ser sempre casa para minha alegria, mas também para minha tristeza, eu amo você.

Agradeço aos meus supervisores Lucas Fioravanti, Daniela Moreira, Jaime Grandi, bem como a assistente de operações e amiga, Maria Gabrielly, por todo apoio e cuidado para comigo no meu atual emprego, que de maneira direta, contribuíram para minha permanência em Lavras e conseqüentemente para a minha formação, sem vocês nada disso seria possível, muito obrigada.

Agradeço aos meus amigos Antonio Pedro, Julia Oliveira, Mauricio Novais, Lucas Nogueira, Marcos Vinicius e Stephano Santos, por todos os momentos de alegria que colecionamos durante o período de nossa formação.

Agradeço a minha orientadora, Fabiana, que me acolheu carinhosamente, acreditou em mim, me deu bronca quando necessário e também me fez colecionar momentos de boas risadas.

À minha coorientadora Ana Carolina, por não medir esforços para me auxiliar da melhor maneira, e por todas as risadas que colecionamos em todos os momentos que estivemos trabalhando juntas.

Agradeço aos meus colegas de laboratório Matheus Julien, Letícia Assis e Roberta Castro, por todo apoio e auxílio a mim direcionado desde o início no laboratório, até a construção desta monografia. E aos demais colegas de laboratório pela companhia e troca de experiências e risadas.

Agradeço a professora Adelir Saczk que também me acolheu com muito carinho e me ajudou a dar os primeiros passos na eletroanalítica.

Agradeço a banca avaliadora, Luciana de Matos e Pamela Rossini, pela disponibilização de tempo e contribuição para o trabalho.

Ao DQI (Departamento de Química), por ser a minha casa e pela estrutura oferecida para o desenvolvimento de aulas e pesquisas que contribuíram para minha formação acadêmica.

À coordenação de curso, Rita Suart e Paulo Ricardo, por sempre estarem disponíveis para ouvir e cuidar dos estudantes.

A todos os professores que contribuíram para minha formação acadêmica. Em especial aos professores Paulo Ricardo, Marianna Meireles, Guilherme Max, Jordana Torrico e Sérgio Scherrer por me lembrarem do motivo de ter cursado licenciatura, e me ensinarem que a ciência é linda e merece ser divulgada, em linguagem acessível, para a sociedade.

Ao ICN (Instituto de Ciências Naturais), por todo suporte na fase final da minha graduação.

À UFLA (Universidade Federal de Lavras), pelas oportunidades oferecidas e pelas experiências vividas, que sempre me lembrarei com muito carinho.

“Existe uma coisa que uma longa existência me ensinou: toda nossa ciência, comparada à realidade, é primitiva e inocente; e, portanto, é o que temos de mais valioso.”

RESUMO

O paracetamol (Acetaminofeno, N-acetil-p-aminofenol ou 4-acetamidofenol) foi sintetizado em 1878, como um derivado da acetanilida, e sua ação é semelhante à da aspirina com propriedades analgésicas e antipiréticas. O paracetamol é uma das principais preocupações da ANVISA, uma vez que pode ser adquirido no comércio sem prescrição médica, o que o torna um medicamento de uso doméstico crescente, favorecendo a automedicação. A farmacopeia americana recomenda a cromatografia líquida, enquanto a farmacopeia brasileira cita a espectrofotometria como método oficial para a quantificação de paracetamol em produtos farmacêuticos. As técnicas eletroanalíticas são bastante promissoras para análises de diferentes compostos orgânicos, pois são rápidas, sensíveis e baixo custo em comparação aos métodos tradicionais de análise. Neste contexto, eletrodos de pasta de carbono (EPC) tratados previamente com solventes orgânicos para quantificação voltamétrica do paracetamol é proposto neste trabalho. Etanol, hexano, acetona e diclorometano foram explorados como solventes e verificou-se que o melhor sinal voltamétrico cíclico foi obtido em presença de etanol. Para a quantificação do paracetamol em amostras reais, a voltametria de onda quadrada foi selecionada por apresentar maior sensibilidade durante as análises em presença de tampão fosfato 0,1 mol L⁻¹ (pH 8,0). Na etapa de otimização dos principais parâmetros experimentais voltamétricos (frequência de aplicação dos pulsos, amplitude do pulso de potencial e incremento de varredura de potenciais), optou-se pelo planejamento univariado e as melhores condições para a oxidação do analito foram frequência de 50 Hz, amplitude de 120 mV e incremento de 40 mV. Sob as melhores condições experimentais, foi possível obter sinais reprodutíveis em uma faixa linear de concentração de 7,94 x 10⁻⁶ até 1,00 x 10⁻⁴ mol L⁻¹ em tampão fosfato 0,1 mol L⁻¹ (pH 8,0) e com limite de quantificação de 1,65 x 10⁻⁶ mol L⁻¹. O método proposto foi aplicado em amostras farmacêuticas e os resultados foram em boa concordância com aqueles descritos nos rótulos dos medicamentos, assim como aquele obtido pelo método descrito pela Farmacopeia Brasileira (espectrofotometria na região UV).

Palavras-chave: sensor voltamétrico, solventes orgânicos, acetaminofeno, produtos farmacêuticos, soluções orais.

ABSTRACT

Paracetamol (Acetaminophene, N-Acetyl-p-aminophenol or 4-acetamidophenol) was synthesized in 1878 as a derivative of acetanilide, and its action is similar to that of aspirin with analgesic and antipyretic properties. Paracetamol is one of ANVISA's main concerns, since it can be acquired in the trade without a medical prescription, which makes it a drug of increasing domestic use, favoring self-medication. The American pharmacopoeia recommends liquid chromatography, while the Brazilian pharmacopoeia cites spectrophotometry as the official method for the quantification of paracetamol in pharmaceutical products. Electroanalytical techniques are very promising for analysis of different organic compounds, as they are fast, sensitive and low cost compared to traditional methods of analysis. In this context, carbon paste electrodes (EPC) previously treated with organic solvents for voltametric quantification of paracetamol is proposed in this work. Ethanol, hexane, acetone and dichloromethane were exploited as solvents and it was found that the best cyclic voltametric signal was obtained in the presence of ethanol. For the quantification of paracetamol in real samples, square wave turnmetry was selected because it presented greater sensitivity during the analyses in the presence of phosphate buffer 0.1 mol L^{-1} (pH 8.0). In the optimization stage of the main voltametric experimental parameters (frequency of application of pulses, amplitude of potential pulse and increment of potential scanning), we opted for univariate planning and the best conditions for analyte oxidation were 50 Hz frequency, amplitude of 120 mV and increment of 40 mV. Under the best experimental conditions, it was possible to obtain reproducible signals in a linear concentration range of 7.94×10^{-6} up to $1.00 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ in phosphate buffer 0.1 mol L^{-1} (pH 8.0) and with quantification limit of $1.65 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$. The proposed method was applied in pharmaceutical samples and the results were in good agreement with those described on the drug labels, as well as that obtained by the method described by the Brazilian pharmacopoeia (spectrophotometry in the UV region).

Keywords: voltammetric sensor, organic solvents, acetaminophen, pharmaceuticals, oral solutions.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. REFERÊNCIAL TEÓRICO	12
2.1. Paracetamol	12
2.1.1. Propriedades físico-químicas do paracetamol	13
2.2. Técnicas eletroanalíticas.....	13
1.2.1 Voltametria cíclica	15
1.2.2. Voltametria de onda quadrada.....	15
2.3. Sensores eletroquímicos	16
3. METODOLOGIA	16
3.1. Materiais e instrumentação.....	16
3.2. Preparo do eletrodo de trabalho.....	17
3.3. Preparo da solução estoque de paracetamol 0,03 mol / L	17
3.4. Preparo da solução tampão fosfato 0,1 mol / L pH 8,0.....	17
3.5. Preparo das amostras de solução oral de paracetamol para análise voltamétrica	18
3.6. Preparo das amostras de solução oral de paracetamol para análise espectrofotométrica	18
3.6.1. Preparo de solução HCl 0,1 mol / L	18
3.6.2. Preparo de soluções estoque das amostras de solução oral de paracetamol	18
3.6.3. Preparo das amostras para leitura no espectrofotômetro	18
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	18
4.1. Voltametria cíclica	19
4.1.1. Estudos de voltametria cíclica do sensor proposto	19
5. CONCLUSÃO	27
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29

1. INTRODUÇÃO

A eletroquímica pode ser descrita como sendo a área da Química que se encarrega das reações químicas que envolvem corrente elétrica e potencial, e tem desempenhado um papel fundamental para os desafios contemporâneos do mundo, de modo a contribuir para o desenvolvimento de novos materiais, o que resulta em avanços mundiais nas áreas de baterias, células solares, e etc. (ZANONI *et al*, 2017). As técnicas eletroanalíticas utilizam de propriedades elétricas estimáveis a partir de efeitos nos quais, a espécie estudada, ou espécie redox, interage física e/ou quimicamente com os demais componentes do sistema. Essas interações são observadas a partir da aplicação de uma perturbação controlada ao sistema, como uma diferença de potencial nos eletrodos. E a partir dessas medidas, torna-se possível a identificação e a determinação da espécie de interesse (PACHECO *et al*, 2013).

A primeira proposta de um eletrodo de trabalho de pasta de carbono (EPC) foi atribuída a Adams em 1958 para determinação de ouro e prata, através da voltametria de redissolução anódica, e em 1965 Schultz e Kuwana relataram através de um artigo a modificação do eletrodo de pasta de carbono com compostos orgânicos (ADAMS, 1958; OLSON; ADAMS, 1963; SCHULTZ; KUWANA, 1965).

Os eletrodos de pasta de carbono modificados (EPCM) são formados por pó de grafite (que precisa apresentar alto grau de pureza, e apresentar uma distribuição granulométrica uniforme), pelo modificador, com função de melhorar as propriedades eletrocatalíticas do eletrodo ou mudar sua seletividade por meio de espécies eletroativas (que podem ser compostos orgânicos ou biológicos, por exemplo), e pelo aglutinante, uma substância capaz de homogeneizar essa mistura, até que atinja a consistência de pasta (SVANCARA *et al.*, 2012). A motivação para a modificação do eletrodo de trabalho está na obtenção de um novo sensor com propriedades pré-definidas, como o aumento da sensibilidade e especificidade (SVANCARA *et al.*, 2012). Neste contexto, os sensores eletroquímicos, se tornam uma alternativa atraente para investigação do paracetamol, uma vez que leva à simplificação do procedimento analítico e à diminuição do tempo de análise, uma vez que este é analisado por espectroscopia, segundo a Farmacopeia Brasileira 5ª edição, necessitando de etapas de pré-tratamento rigorosas.

O paracetamol é mundialmente conhecido como um MIP (Medicamento Isento de Prescrição), e, portanto, pode ser adquirido facilmente em farmácias, em suas formas de comprimidos mastigáveis, comprimidos efervescentes, suspensão oral, gotas, pó para suspensão e supositório. Este fármaco possui uma excelente farmacocinética, e pode ser rapidamente absorvido e distribuído pelos tecidos, até que cheguem ao seu alvo, agindo bloqueando processos orgânicos que causam dor e febre.

Este medicamento é sempre a primeira escolha do paciente que apresenta os sintomas de dor ou febre, mas embora este seja um MIP, é importante se atentar aos limites máximos diários permitidos para a faixa etária. A automedicação é uma das principais preocupações da ANVISA, uma vez que os fármacos são os principais agentes de intoxicação em humanos desde 1994. As intoxicações medicamentosas podem ser por substâncias endógenas e/ou exógenas, que são capazes de alterar a fisiologia do organismo e, conseqüentemente, proporcionar alterações biológicas (THORNE PS, 2013).

Neste contexto, este trabalho teve por objetivo desenvolver um eletrodo de pasta de carbono quimicamente tratado para a determinação de paracetamol em amostras orais através da técnica de voltametria de onda quadrada.

2. REFERÊNCIAL TEÓRICO

2.1. Paracetamol

Segundo Bertolini (2006, p.252), o paracetamol (acetaminofen, N-acetil-p-aminofenol ou 4-acetamidofenol /Figura 1) foi sintetizado em 1878, como um derivado da acetanilida, cuja finalidade era encontrar um composto com a mesma atividade antipirética e analgésica, mas agora sem efeitos tóxicos inaceitáveis, como a cianose por metemoglobinemia (DAVIES; 2007). E, desde então, o paracetamol vem sendo utilizado com frequência como princípio ativo para vários produtos farmacêuticos para tratamento de dor e febre. Sua ação é semelhante à da aspirina e é uma alternativa para pacientes sensíveis ao ácido acetilsalicílico (FELIX, *et al.*,2006).

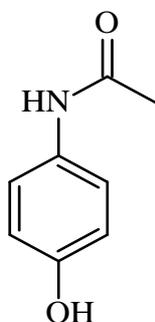


Figura 1: Estrutura química do paracetamol. Fonte: autoria própria.

O paracetamol é uma fenolamida acilada, - atualmente um dos medicamentos mais utilizado para o tratamento de dores de cabeça, febre, dor leve ou moderada - e pode ser encontrado no mercado farmacêutico como soluções, elixires, comprimidos cápsulas e supositórios, segundo Garrido (2012, p. 15 apud KATZUNG, 2003 e CORREA, 1991).

Este fármaco contém, em sua estrutura, uma hidroxila fenólica e um grupo imina acilado, composto este identificado como eletroquimicamente ativo, que possibilita sua detecção eletroanalítica (TKACH *et al*, 2015).

Um estudo realizado por Félix investigou a oxidação eletroquímica deste composto por meio de estudos voltamétricos cíclicos e descobriu que a primeira etapa da reação é uma oxidação que envolve dois elétrons e dois prótons para gerar a N-acetil-p-quinoneimina e todas as etapas subsequentes são reações não eletroquímicas, entretanto o estudo depende do pH envolvido (FELIX, *et al* 2006). O mecanismo de reação propõe que o paracetamol (I) é oxidado eletroquimicamente em um processo que envolve a perda de dois elétrons e dois prótons, produzindo uma espécie intermediária, a N-acetil-p-quinoneimina (II), em pH maior ou igual a

6, a espécie intermediária (II), é estável em sua forma desprotonada. Em soluções ácidas, esta espécie protona de maneira imediata, de modo a produzir uma espécie menos estável (III), mas eletroquimicamente ativa, produzindo uma forma hidratada de maneira rápida (IV), eletroquimicamente inativa, se convertendo a benzoquinona, conforme ilustra a Figura 2 (VAN BENSCHOTEN *et al*, 1983).

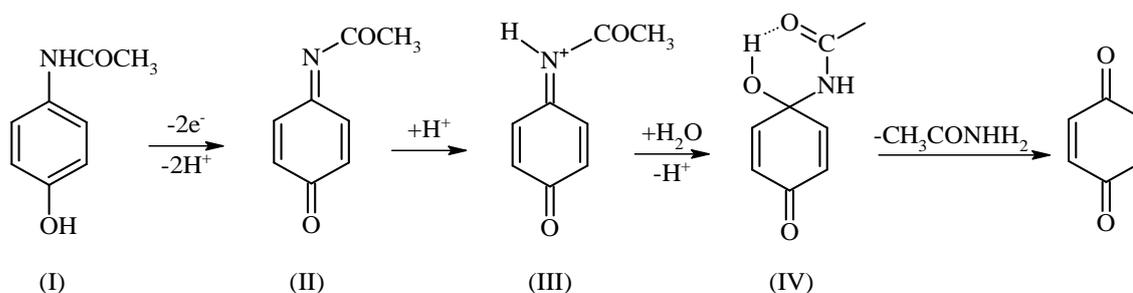


Figura 2: Mecanismo de oxidação do paracetamol. Fonte: autoria própria.

2.1.1. Propriedades físico-químicas do paracetamol

O paracetamol tem como fórmula molecular $C_8H_9NO_2$, e massa molar $151,16 \text{ g mol}^{-1}$. A faixa de fusão se encontra entre 168 e $172 \text{ }^\circ\text{C}$. Este fármaco é considerado um ácido fraco, pK_a varia de $9,0$ a $9,5$, e seu pH (solução aquosa saturada) varia entre $5,3$ e $6,5$, em condições estáveis, puro, seco e em temperaturas inferiores a $45 \text{ }^\circ\text{C}$, segundo Garrido (2012, p. 17 apud MARTINELLO, 2005).

A solubilidade do paracetamol é de 1 g a cada 70 mL de água em temperatura de $25 \text{ }^\circ\text{C}$, 7 mL de álcool, 13 mL de acetona, 40 mL de glicerina e 9 mL de propilenoglicol, e é insolúvel em benzeno e éter. Pode-se observar a formação de complexos de paracetamol com polietilenoglicol 400 (PEG 4000) e polivinilpirrolidona (PVP), aumentando a solubilidade em água, bem como a velocidade de dissolução (VIEIRA, 2006).

2.2. Técnicas eletroanalíticas

Apesar de suas propriedades analgésicas e antipiréticas, o paracetamol é uma das principais preocupações da ANVISA, uma vez que pode ser adquirido no comércio sem prescrição médica, o que o torna um medicamento de uso doméstico crescente, favorecendo a automedicação (VIEIRA, LUPETTI, FATIBELLO-FILHO, 2003; LOURENÇÃO, 2009). Segundo um estudo realizado por Torres (2019), o fácil acesso à medicamentos, e também, o excesso de propagandas acerca de medicamentos tem aumentado o número de intoxicação por medicamentos, principalmente no público de 0 a 15 anos de idade. Torres ainda relata que a

toxicidade por acetaminofeno, também conhecido como paracetamol, é um dos principais agentes de insuficiência hepática aguda nos Estados Unidos (TORRES, L. *et al*, 2019).

Um estudo realizado por Felix e Yin, indica que para a quantificação de paracetamol em produtos farmacêuticos, pode-se recorrer à Farmacopeia Americana que recomenda a cromatografia como o método oficial, e a Farmacopeia Brasileira recomenda a espectrofotometria como método oficial (FELIX, *et al* 2006; YIN, *et al.*, 2004). Mas estas técnicas requerem uma etapa de preparo de amostras cara, complexa e demorada, não constituindo um método analítico prático e rápido (SANGHAVI, *et al.*, 2010; BARANOWSKA, *et al.*, 2008; LIMA, *et al.*, 2014). Mas Felix indica ainda que as técnicas analíticas são importantes para que se tenha controle da qualidade e da quantidade da ingestão do paracetamol, de forma rápida, uma vez que ingerida em grandes quantidades pode causar hepatotoxicidade e nefro toxicidade, que podem ser fatais.

A eletroquímica começou a ser estudada ao final do século XVIII, por Luigi Galvani, na Itália, quando o mesmo dissecava um sapo, e percebeu que ao tocar com certas lâminas metálicas nas terminações nervosas do sapo, os músculos se contraíam, e essa observação foi o que motivou a descoberta, a definição e o estudo da corrente elétrica. Posteriormente, em 1800, Alessandro Volta observou que ao unir placas de zinco e prata por uma pasta e colocá-las em uma solução salina, era possível verificar um fluxo de energia, mas este não considerou a solução salina, portanto entendeu que o fluxo dependia apenas do contato das placas de metal. Foi só em 1834, quando Michael Faraday, estabeleceu as leis estequiométricas da eletroquímica, que foi demonstrado o papel do eletrólito nos processos que se relacionavam com as pilhas. Já no século XX, Debye Huckel descreve a primeira teoria que foi validada para a descrição da condutividade de soluções iônicas (PACHECO *et al*, 2013).

Após as observações, constataram-se as primeiras aplicações que foram consideradas analíticas, onde parâmetros elétricos como a condutividade, corrente elétrica e potencial foram relacionados com as propriedades e concentração dos componentes presentes nas soluções que eram o objeto de estudo. Os primeiros sistemas voltamétricos, mais precisamente os polarográficos, eram compostos por dois eletrodos de mercúrio (eletrodos de trabalho e referência), aplicados em análises de íons metálicos em solução aquosa. Nestes sistemas os parâmetros quantitativos e qualitativos eram observados, de modo que suas aplicações eram capazes de quantificar diferentes componentes em diversas matrizes (PACHECO *et al*, 2013).

As técnicas voltamétricas tem recebido contribuições substanciais, pois são uma alternativa para aplicações na química analítica, seja no controle da qualidade de produtos farmacêuticos e alimentícios, análises de combustíveis, ambientais, etc. As principais vantagens dessas técnicas estão relacionadas, principalmente, na alta sensibilidade, baixo custo experimental e operacional, quando comparadas a técnicas como cromatografia, e quando se leva em consideração que as amostras a serem analisadas não precisam de preparo prévio, de modo que a leitura acontece diretamente na amostra, além da possibilidade de análises em amostras coloridas ou com partículas sólidas suspensas. (PACHECO *et al*, 2013; SOUZA, 2003).

As técnicas eletroanalíticas estão sendo utilizadas em diversas áreas, como, por exemplo, na Medicina com o estudo e desenvolvimento de metodologia para determinação de cetoconazol em formulações farmacêuticas utilizando eletrodo de pasta de carbono tratado com hemina (PITANGA, 2009), e com imunossensores, um sistema imune de reconhecimento antígeno-anticorpo, envolvendo imobilização de antígenos ou anticorpos sobre a superfície transdutora (SANTANA, *et al*, 2016). Na Ciência do Solo com o estudo das cargas elétricas para o entendimento de fenômenos físico-químicos que ocorrem no solo, para verificação de sua influência na fertilidade e nutrição das plantas (CAMARGO & ALLEONI, 2006).

1.2.1 Voltametria cíclica

A voltametria cíclica é uma técnica eletroanalítica, geralmente, utilizada para que se tenha informações qualitativas sobre os processos eletroquímicos. Com o uso desta técnica, é possível que se obtenha informações termodinâmicas acerca de processos redox, sobre a cinética de reações de transferência de elétrons, bem como reações químicas acopladas a processos adsorptivos, de modo rápido (PACHECO *et al*, 2013).

Em uma análise voltamétrica, o potencial aplicado varia linearmente com o tempo e com a corrente medida, de modo que a varredura se inicia em um potencial onde não ocorre reações químicas, indo à potenciais que possibilitam reações de oxidação e redução. A varredura é invertida, de modo que o potencial volta ao início. Nesta técnica é gerado uma figura, denominada voltamograma, que fornece informações de sinais de potencial e corrente nas direções anódicas e catódicas (PIMENTA, 2020).

1.2.2. Voltametria de onda quadrada

Dentre as técnicas de pulso, a voltametria de onda quadrada é a mais sensível e rápida, de modo que os limites de detecção podem ser comparados aos das técnicas cromatográficas, por

exemplo. A análise dos parâmetros desta técnica possibilita a avaliação cinética e mecanismos do processo eletródico em questão de estudo (MACHADO, *et al*, 2003).

Sobre a técnica de voltametria de onda quadrada, seu funcionamento é descrito por Souza (2004):

Nesta técnica o pico de corrente resultante é proveniente da sobreposição de pulsos de potencial de altura “a” (amplitude de pulso), à uma escada de potenciais de largura ΔE (incremento de varredura) e duração $2r$ (período). As medidas de corrente são feitas ao final dos pulsos diretos e reversos, e o sinal obtido, é dado como uma intensidade da corrente resultante, apresentando excelente sensibilidade e alta rejeição a correntes capacitivas. O pico voltamétrico resultante apresenta posição, largura e altura características do tipo de sistema redox avaliado (SOUZA, *et al*, 2004).

2.3. Sensores eletroquímicos

Segundo um estudo realizado por Bertotti e Lowinsohn (2006), os sensores químicos permitem coleta de dados com possíveis alterações do sistema em estudo, portanto, os resultados obtidos a partir do estudo, podem ser analisados e relacionados com parâmetros do ambiente em que estão envolvidos. Bertotti e Lowinsohn relatam ainda que os sensores químicos podem ser classificados de acordo com seu tamanho, tipo de aplicação ou mecanismo de tradução da resposta (BERTOTTI E LOWINSOHN, 2006).

No contexto deste estudo, os sensores eletroquímicos, se tornam uma alternativa atraente para investigação de espécies eletroativas, uma vez que leva à simplificação do procedimento analítico e à diminuição do tempo de análise. Além disso, a análise eletroquímica pode ser realizada com o desenvolvimento de eletrodos de pasta de carbono modificado quimicamente (EPCM) com o intuito de melhorar as propriedades eletrocatalíticas do eletrodo ou mudar sua seletividade por meio de espécies eletroativas. Os materiais a base de carbono possuem menor custo, são mecanicamente estáveis e estão disponíveis de diferentes formas, como fibras e pastas de carbono, por exemplo (FELIX, 2009).

3. METODOLOGIA

3.1. Materiais e instrumentação

Todos os reagentes utilizados durante o estudo foram de grau analítico: o pó de grafite e a acetona foram adquiridos da Labsynth® (São Paulo/Brasil), o óleo mineral foi obtido da Nujol® (São Paulo/ Brasil), o álcool etílico foi adquirido da Cromoline (São Paulo/Brasil), o

diclorometano foi adquirido da Sigma-Aldrick (Missouri/EUA), o hexano foi adquirido da Êxodo Merk (São Paulo/Brasil), o fosfato de sódio dibásico e o fosfato de sódio monobásico foram adquiridos da Dinâmica Química Contemporânea Ltda® (São Paulo/Brasil), o ácido clorídrico foi adquirido na Isofar (Rio de Janeiro/Brasil). Os reagentes foram utilizados sem purificação prévia e a água destilada fora utilizada para preparo das soluções. As amostras farmacêuticas de paracetamol líquida foram adquiridas no comércio local e o paracetamol puro foi adquirido da Sigma (St. Louis/EUA).

Para o desenvolvimento dos métodos eletroanalíticos, utilizou-se um potenciostato da marca Ivium Vertex acoplado a um computador com o *software* IviumSoft. Para as leituras de voltametria cíclica e onda quadrada utilizou-se uma célula eletroquímica com capacidade de 15 mL, composta por um arranjo de três eletrodos, o eletrodo auxiliar utilizado foi o de fio de platina, o eletrodo referência foi o de Ag|AgCl (KCl sat), e o eletrodo de trabalho foi o de pasta de carbono tratado com etanol (carbon paste electrode – CPE) com uma haste de teflon (7 cm) e um orifício de 0,262 cm de diâmetro e 0,300 mm de profundidade.

3.2. Preparo do eletrodo de trabalho

O eletrodo de pasta de carbono foi quimicamente tratado com diferentes solventes orgânicos: álcool etílico, hexano, diclorometano e acetona, e também foi utilizado grafite puro, a fim de se obter a melhor reposta para seu desempenho eletroquímico em termos de sensibilidade. As diferentes pastas de carbono foram obtidas através do aquecimento, sob agitação, de 2,500 mL da solução de cada solvente, com 0,100 g de pó de grafite, em um béquer de 100 mL, a 100 °C, com o auxílio de uma manta térmica, e após o aquecimento foi realizado a homogeneização destas pastas, adicionando-se duas gotas de óleo mineral, que atuou como agente aglutinante. No caso da pasta de carbono de grafite puro, adicionou-se 2 gotas do óleo mineral à 0,100 g do pó de grafite.

3.3. Preparo da solução estoque de paracetamol 0,03 mol / L

Em um béquer de 10 mL, pesou-se 0,0453 g de paracetamol, adicionou-se água destilada para solubilização da solução, transferiu-se para um balão volumétrico de 10 mL, adicionou-se água destilada até o menisco e realizou-se a homogeneização da solução.

3.4. Preparo da solução tampão fosfato 0,1 mol / L pH 8,0

A fim de se obter uma solução estoque de tampão fosfato a 0,1 mol L⁻¹ em pH 8,0, em uma balança analítica, pesou-se 1,676 g fosfato de sódio monobásico e 12,21 g de fosfato de sódio dibásico hidratado em um béquer de 100 mL, adicionou-se água destilada para solubilização da

solução, transferiu-se para um balão volumétrico de 1000 mL, completou-se com água destilada até o menisco e realizou-se a homogeneização da solução.

3.5. Preparo das amostras de solução oral de paracetamol para análise voltamétrica

As amostras de paracetamol possuíam a concentração de 0,2 g / mL descrita nos rótulos dos medicamentos e, portanto, realizou-se a diluição de cada uma delas, para tal, pipetou-se 54,6 µL de amostra para um balão volumétrico de 10 mL e completou-se o mesmo com tampão fosfato 0,1 mol / L pH 8,0 até o menisco.

3.6. Preparo das amostras de solução oral de paracetamol para análise espectrofotométrica

3.6.1. Preparo de solução HCl 0,1 mol / L

Em um balão volumétrico de 100 mL, adicionou-se 840 µL de ácido clorídrico 36,5 % e completou-se até o menisco.

3.6.2. Preparo de soluções estoque das amostras de solução oral de paracetamol

Em um balão volumétrico de 10 mL, adicionou-se 50 µL de amostra, e completou-se com etanol até o menisco. Da solução anteriormente preparada, transferiu-se 250 µL para um balão volumétrico de 25 mL, adicionou-se 250 µL de HCl 0,1 mol / L e completou-se com etanol até o menisco.

3.6.3. Preparo das amostras para leitura no espectrofotômetro

Foram realizadas oito leituras de cada uma das amostras, onde para cada leitura o volume das amostras aumentava 1,25 mL gradativamente. Da solução estoque de paracetamol anteriormente preparada, para a primeira leitura, adicionou-se 1,25 mL à um balão de 25 mL, adicionou-se 250 µL de HCl 0,1 mol / L, e completou-se com etanol até o menisco. Para a segunda leitura, adicionou-se 2,50 mL à um balão de 25 mL, adicionou-se 250 µL de HCl 0,1 mol / L, e completou-se com etanol até o menisco. E este procedimento se repete até a oitava leitura, para cada uma das amostras.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A fim de se determinar e quantificar o paracetamol eletroquimicamente, inicialmente fez-se a construção e o estudo de eletrodos de pasta de carbono tratado com diferentes solventes orgânicos, sendo eles, etanol, hexano, acetona e diclorometano, e sem tratamento para identificar o solvente que demonstrasse melhor desempenho do sensor para as análises do analito. Um estudo realizado por Felix, demonstrou que o valor de pH = 8,0 para o tampão fosfato apresentou melhor relação sinal/ruído, e promoveu a oxidação do analito em potencial relativamente baixo. Portanto, este valor de pH foi selecionado para os estudos voltamétricos seguintes (FELIX, 2009).

4.1. Voltametria cíclica

4.1.1. Estudos de voltametria cíclica do sensor proposto

Inicialmente, realizou-se um estudo de voltametria cíclica do eletrodo de pasta de carbono para a escolha do melhor solvente orgânico. A Figura 3 apresenta os voltamogramas cíclicos para o estudo do comportamento eletroquímico do paracetamol sobre a superfície do carbono tratado com diferentes solventes orgânicos, no qual para esta análise fora utilizada uma solução do analito $1,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ em uma solução de eletrólito de tampão fosfato $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ em pH 8,0.

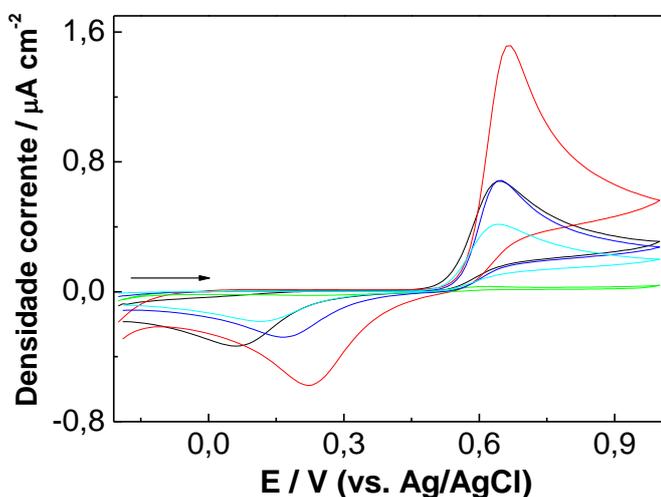


Figura 3: Voltamogramas cíclicos de solução padrão de paracetamol $1,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ em eletrólito $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ de tampão fosfato pH 8,0 obtidos com eletrodo de pasta de carbono tratada com diferentes solventes: (-) etanol, (-) diclorometano, (-) acetona, (-) hexano e (-) na ausência de solvente. Velocidade de varredura: 50 mVs^{-1} .

Como observado na Figura 3, pode-se notar que para a pasta de carbono tratada com hexano, os valores de densidade de corrente encontradas para as correntes catódicas e anódicas

são menores comparadas àqueles encontrados para a pasta de carbono sem tratamento prévio, bem como para os solventes diclorometano e acetona. Já para a pasta de carbono tratada com etanol, obteve-se uma densidade de corrente maior para ambas as correntes, anódica e catódica, e, desta forma, esse solvente foi selecionado para o tratamento do eletrodo de trabalho.

A Figura 4 apresenta os voltamogramas cíclicos para o estudo do comportamento eletroquímico do paracetamol sobre a superfície do carbono tratado com etanol, em diferentes velocidades de varredura, na qual também foi utilizada uma solução do analito $1,0 \times 10^{-4}$ mol L^{-1} em uma solução de eletrólito de tampão fosfato a $0,1$ mol L^{-1} em pH 8,0.

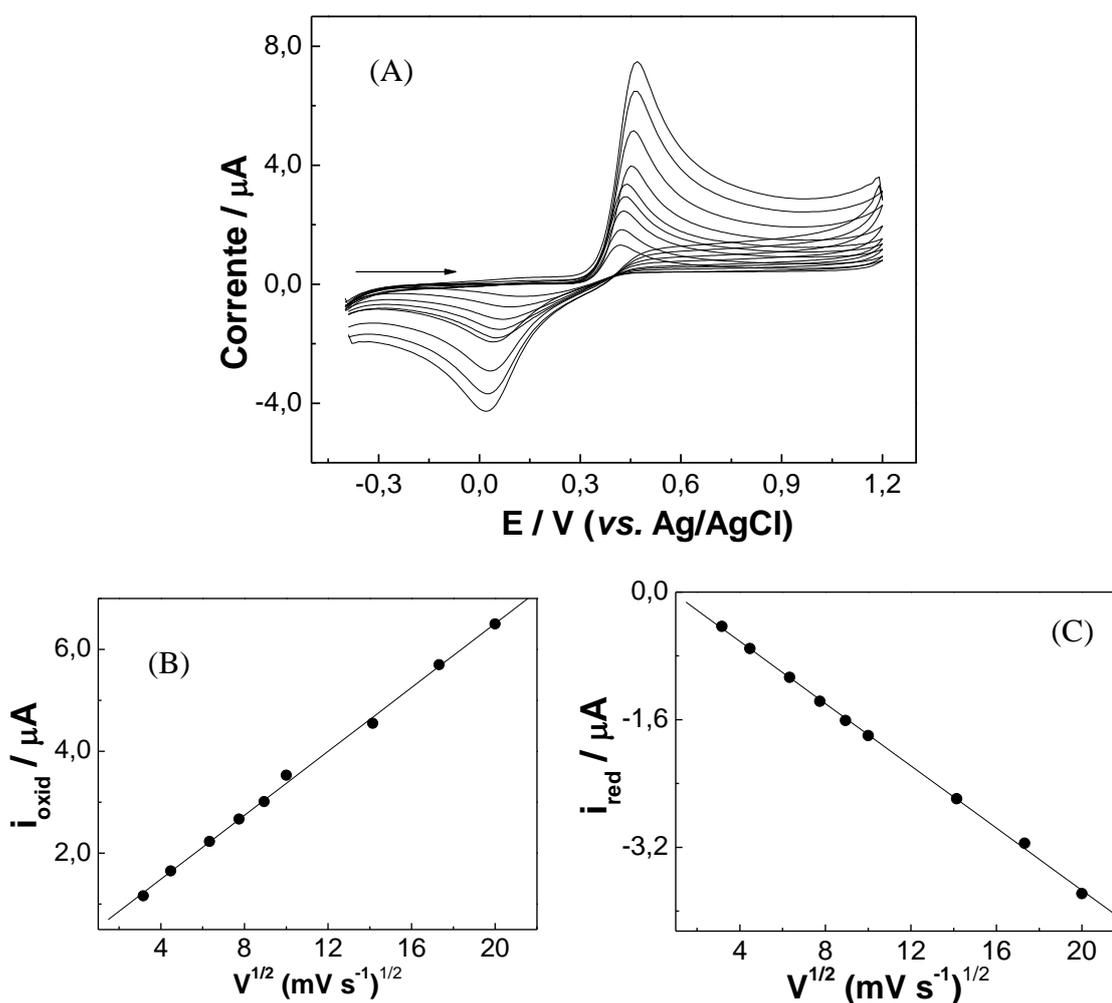
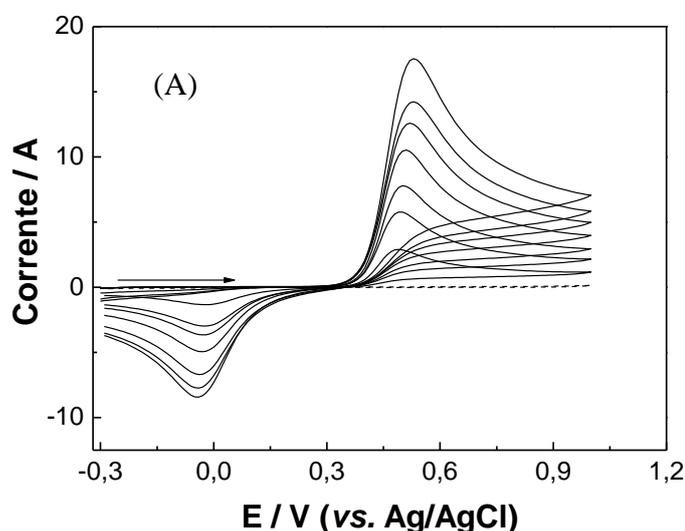


Figura 4: (A) Voltamogramas cíclicos de uma solução padrão de paracetamol $1,0 \times 10^{-4}$ mol L^{-1} em eletrólito $0,1$ mol L^{-1} de tampão fosfato pH 8,0 em diferentes velocidades de varredura (10, 20, 40, 60, 80, 100, 200, 300 e 400 $mV s^{-1}$). (B) mostra a relação entre as correntes anódicas e a velocidade de varredura, $V^{1/2}$ e (C) mostra a relação entre as correntes catódicas e a velocidade de varredura, $V^{1/2}$. Área efetiva do eletrodo de trabalho: $0,19$ cm^2 .

As variações de correntes anódicas e catódicas foram investigadas variando-se as velocidades de varredura de 10 a 400 mVs^{-1} , e pode-se observar na Figura 4A que houve um aumento nas correntes anódicas e catódicas, assim como os potenciais de pico deslocaram-se para as regiões mais positivas e negativas, respectivamente, conforme os processos de oxidação e redução do analito. As correntes anódicas e catódicas variaram linearmente com a raiz quadrada da velocidade de varredura, com coeficiente de correlação ($r \geq 0,999$), sugerindo um processo controlado por difusão.

Ainda utilizando a voltametria cíclica, é possível obter uma relação linear entre as diferentes concentrações do paracetamol e as correntes anódica e catódica, utilizando o eletrodo de pasta de carbono tratado com etanol. A Figura 5A apresenta os voltamogramas cíclicos referentes às adições crescentes de paracetamol em eletrólito 0,1 mol L^{-1} de tampão fosfato pH 8,0. Os sinais obtidos para cada concentração do analito foi muito estável e reprodutível para ambos os processos anódico e catódico. Além disso, é possível verificar nas Figuras 5B e 5C relações lineares entre as correntes oxidação e redução, com as diferentes concentrações do paracetamol com coeficientes de correlação ($r = 0,998$).



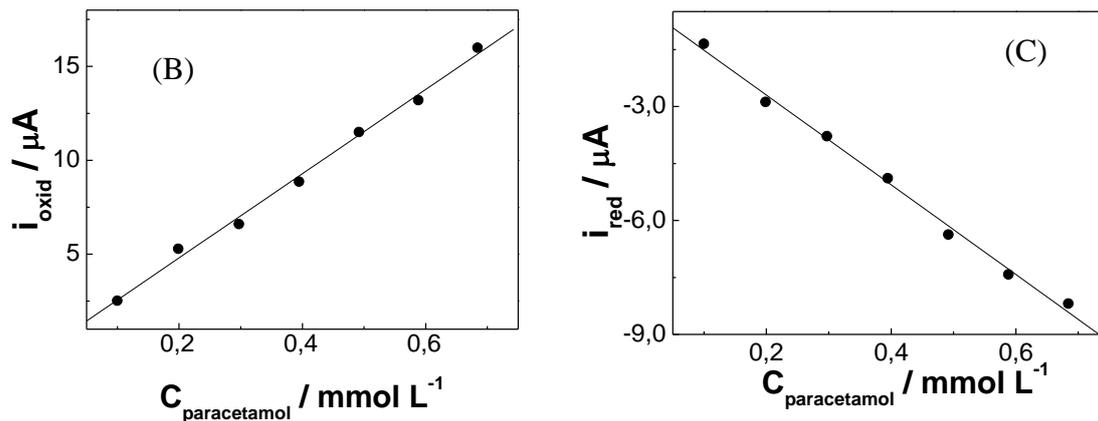


Figura 5: (A) Voltamogramas cíclicos com eletrodo de pasta de carbono tratado com etanol (Área efetiva do eletrodo de trabalho: $0,19 \text{ cm}^2$) em eletrólito $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ de tampão fosfato pH 8,0 contendo diferentes concentrações de paracetamol ($9,97 \times 10^{-5}$; $2,0 \times 10^{-4}$; $3,0 \times 10^{-4}$; $3,95 \times 10^{-4}$; $4,92 \times 10^{-4}$; $5,90 \times 10^{-4}$ e $6,84 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$). $V = 50 \text{ mV s}^{-1}$. Parâmetros das regressões lineares: inclinação de $0,022 \pm 7,414 \times 10^{-4} \text{ A/mol L}^{-1}$ e intercepto de $3,106 \times 10^{-7} \pm 3,254 \times 10^{-7} \text{ A}$ (processo anódico) e inclinação de $-0,012 \pm 3,899 \times 10^{-4} \text{ A/mol L}^{-1}$ e intercepto de $-3,37 \times 10^{-7} \pm 1,71 \times 10^{-7} \text{ A}$ (processo catódico).

4.2. Voltametria de onda quadrada utilizando o sensor proposto

4.2.1. Estudos de otimização na voltametria de onda quadrada

Visando a determinação de paracetamol em amostras de produtos farmacêuticos, foi necessário estudar as melhores condições experimentais (frequência de aplicação dos pulsos, f , amplitude do pulso de potencial, a , e incremento de varredura de potenciais, i) para sua determinação por voltametria de onda quadrada. Para estes experimentos, utilizou-se uma solução de paracetamol $4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ em eletrólito $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ de tampão fosfato pH 8,0.

Durante a investigação da frequência (10-100 Hz) com o sinal analítico, verificou-se um aumento proporcional na corrente resultante até f igual a 50 Hz, com deslocamento de potenciais para regiões mais anódicas. Para f acima de 50 Hz, houve diminuição na corrente resultante, conforme a Figura 6. Por esse motivo, optou-se por f igual a 50 Hz.

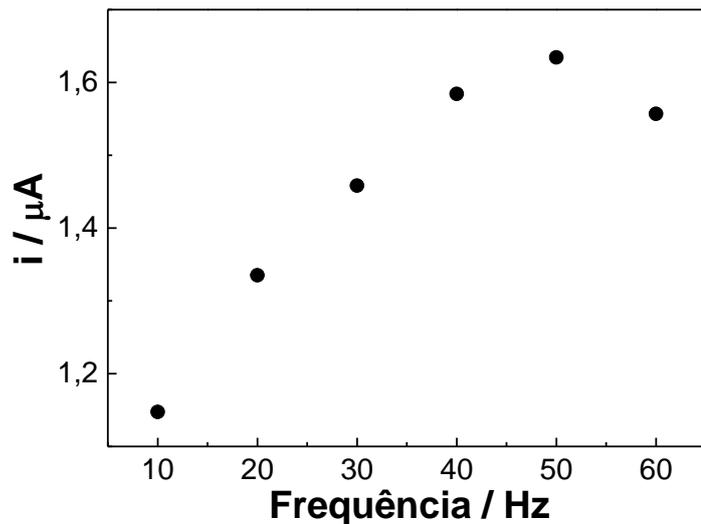


Figura 6: Estudo da investigação da frequência (10-100 Hz) da voltametria de onda quadrada utilizando uma solução de $4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ paracetamol em eletrólito $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ de tampão fosfato pH 8,0. Parâmetros da voltametria de onda quadrada: $a = 100 \text{ mV}$ e $i = 50 \text{ mV}$.

Quando a amplitude do pulso de potencial aumentou de 10 até 120 mV, observou-se um aumento linear na corrente resultante do analito. Para valores compreendidos entre 120 e 150 mV, houve uma diminuição considerável no sinal voltamétrico de corrente resultante, conforme a Figura 7, e, portanto, escolheu-se uma amplitude de 120 mV.

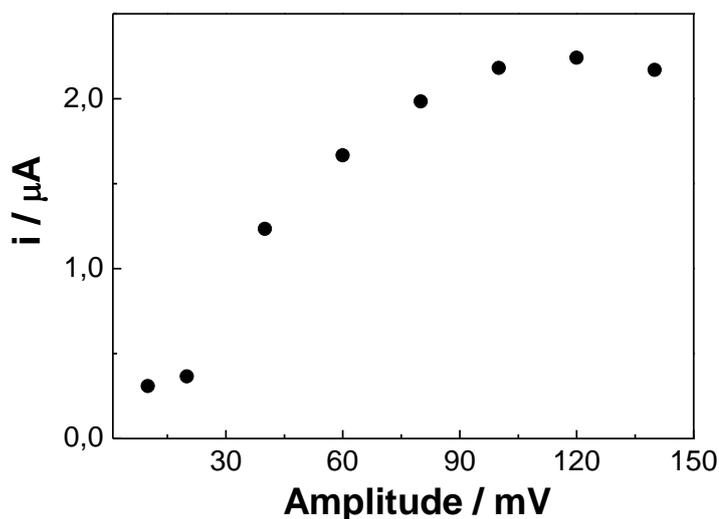


Figura 7: Estudo da investigação da amplitude (10-150 mV) da voltametria de onda quadrada utilizando uma solução de $4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ paracetamol em eletrólito $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ de tampão fosfato pH 8,0. Parâmetros da voltametria de onda quadrada: $f = 50 \text{ Hz}$ e $i = 50 \text{ mV}$.

O incremento de varredura de potenciais foi investigado no intervalo de 20 a 100 mV. Neste estudo, constatou-se um aumento da corrente resultante até 40 mV, e, a partir de 50 mV, observou-se uma diminuição nesta medida, conforme ilustra a Figura 8. Desta forma, 40 mV foi fixado para os estudos seguintes.

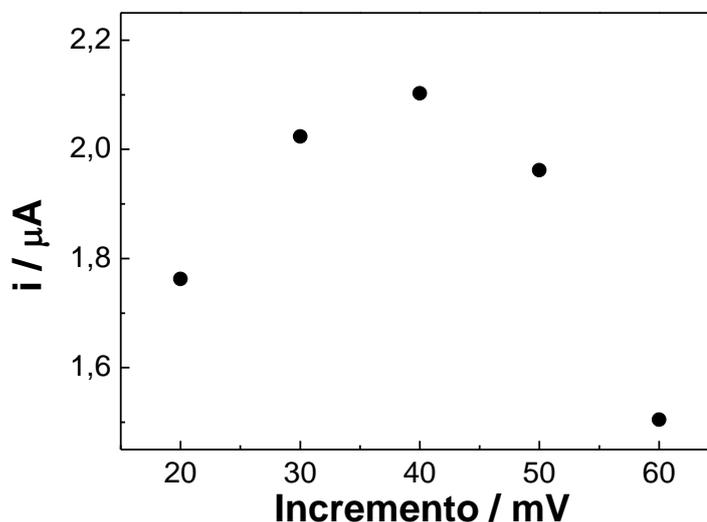


Figura 8: Estudo da investigação do incremento de varredura (20-100 mV) da voltametria de onda quadrada utilizando uma solução de $4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ paracetamol em eletrólito $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ de tampão fosfato pH 8,0. Parâmetros da voltametria de onda quadrada: $f = 50 \text{ Hz}$ e $a = 120 \text{ mV}$.

Na Tabela 1 encontram-se resumidos os parâmetros estudados e selecionados para as análises com voltametria de onda quadrada. Estes valores foram, posteriormente, usados na elaboração da curva analítica do paracetamol.

Tabela 1: Parâmetros avaliados e condições experimentais selecionadas

Parâmetro	Faixa estudada	Valor selecionado
Frequência, f , (Hz)	10 - 100	50
Amplitude, a , (mV)	10 - 150	120
Incremento, i , (mV)	20 - 100	40

4.2.2. Curva analítica na voltametria de onda quadrada

Após as etapas de otimização, diferentes alíquotas de uma solução estoque de paracetamol $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ foram adicionadas à solução de $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ de tampão fosfato pH 8,0 com o intuito de determinar a relação linear entre os sinais de corrente voltamétrica e a concentração do analito. A partir dos resultados obtidos, foi possível estabelecer uma curva analítica para o pico resultante na faixa de concentração situada entre $7,94 \times 10^{-6}$ e $1,00 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ (Figura

9). A equação de regressão correspondente para este intervalo de concentração é $i/A = 1,213 \times 10^{-6} + 0,246 C$, com $r = 0,999$, na qual C corresponde à concentração do paracetamol em mol L^{-1} . O limite de detecção foi estimado em $4,96 \times 10^{-7} \text{ mol L}^{-1}$ (três vezes o desvio padrão do branco/inclinação da curva) e o limite de quantificação foi calculado como $1,65 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ (dez vezes o desvio padrão do branco/inclinação da curva). Para o estudo de repetibilidade com soluções de paracetamol $2,0 \times 10^{-5}$ e $1,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ em $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ de tampão fosfato pH 8,0 foram obtidos desvios padrões relativos de 4,0 e 1,1 %, respectivamente.

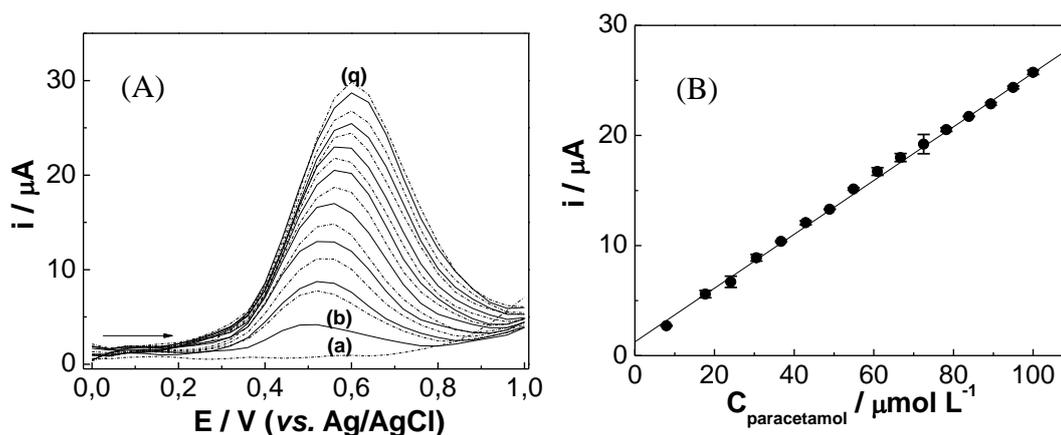


Figura 9: (A) Voltamogramas de onda quadrada para paracetamol em $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ de tampão fosfato pH 8,0 usando eletrodo de pasta de carbono tratada com etanol, com $f = 50 \text{ Hz}$, $a = 120 \text{ mV}$ e $i = 40 \text{ mV}$. (B) Curva analítica com diferentes concentrações de paracetamol: (a) branco, (b) $7,94 \times 10^{-6}$, (c) 1,77, (d) 2,41, (e) 3,04, (f) 3,67, (g) 4,29, (h) 4,89, (i) 5,49, (j) 6,09, (k) 6,67, (l) 7,25, (m) 7,82, (n) 8,39, (o) 8,94, (p) $9,49 \times 10^{-5}$, (q) $1,00 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$. As intensidades de corrente referem-se à resultante dos pulsos diretos e reversos.

4.2.3. Determinação de paracetamol em amostras farmacêuticas

O método desenvolvido para análise de paracetamol foi testado em duas amostras comerciais. A Figura 10 apresenta os sinais voltamétricos referentes às soluções padrão do analito, com concentrações variando de $4,89 \times 10^{-5}$ e $9,50 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ($n = 3$), bem como os sinais das amostras convenientemente diluídas em tampão fosfato. A proporcionalidade entre as correntes resultantes e as concentrações dos padrões do analito é confirmada através da curva analítica ilustrada no detalhe da Figura 10. Os resultados voltamétricos obtidos com o sensor tratado com etanol foram comparados com aqueles provenientes do método espectrofotométrico recomendado pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição (ANVISA, 2010).

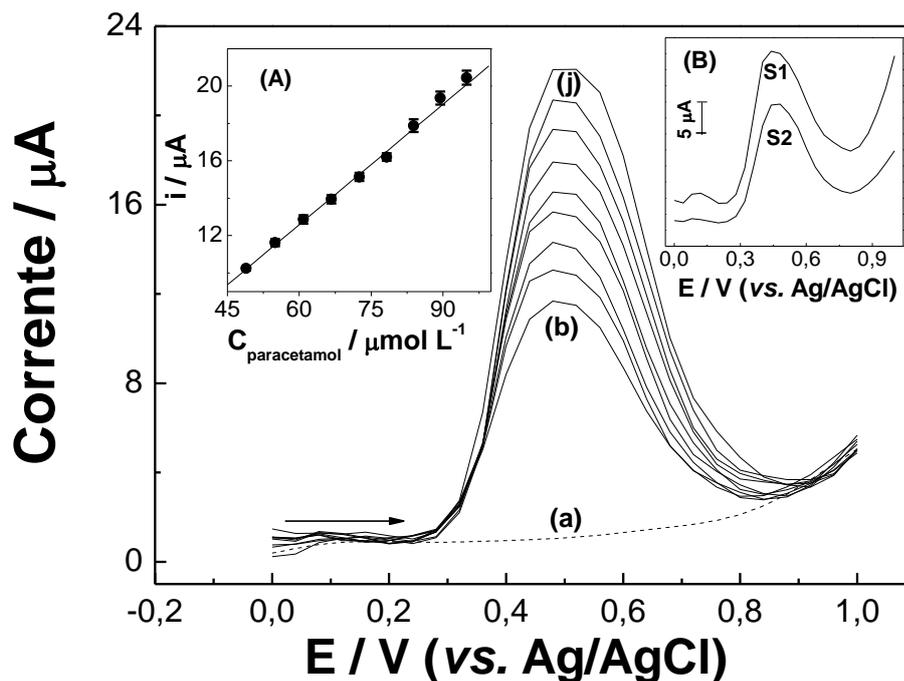


Figura 10: Voltamogramas de onda quadrada para paracetamol em $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ de tampão fosfato pH 8,0 usando eletrodo de pasta de carbono tratada com etanol, com $f = 50 \text{ Hz}$, $a = 120 \text{ mV}$ e $i = 40 \text{ mV}$. Concentrações de paracetamol: (a) branco, (b-j) $4,89$ até $9,49 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$. As intensidades de corrente referem-se à resultante dos pulsos diretos e reversos. Detalhes: (A) curva analítica após adições crescentes de paracetamol (b) $4,89$, (c) $5,49$, (d) $6,09$, (e) $6,67$, (f) $7,25$, (g) $7,82$, (h) $8,39$, (i) $8,94$ e (j) $9,49 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ e (B) voltamogramas das amostras comerciais (S1 e S2).

Os resultados das análises das amostras farmacêuticas estão reunidos na Tabela 2. A composição de cada medicamento é especificada na segunda coluna. Os valores obtidos, através dos métodos voltamétrico e espectrofotométrico, conforme a Farmacopeia Brasileira 5ª edição, assim como aqueles descritos nos rótulos dos medicamentos estão bem próximos entre si.

Tabela 2: Resultados obtidos para as análises de paracetamol em produtos farmacêuticos através dos métodos voltamétrico e espectrofotométrico na região do ultravioleta (249 nm), como descrito pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição. Valor nominal = 0,2 g / mL.

Amostra	Composição	Voltametria ± D.P.^a (g / mL)	Espectrofotometria ± D.P.^a (g / mL)
1	Paracetamol, sacarina sódica, ciclamato de sódio, macrogol, metabissulfito de sódio, essência de tutti-frutti, corante amarelo tartrazina nº 5, ácido cítrico e água purificada.	0,21 ± 0,01	0,21 ± 0,02
2	Paracetamol, ácido cítrico, benzoato de sódio, ciclamato de sódio, corante amarelo de tartrazina, aroma de tangerina, metabissulfito de sódio, macrogol e sacarina.	0,18 ± 0,02	0,22 ± 0,02

(a) Média ± desvio padrão para 3 determinações

5. CONCLUSÃO

O eletrodo de pasta de carbono, quimicamente tratado com etanol, foi inicialmente construído e testado através da voltametria cíclica e apresentando maior densidade de corrente, quando comparado aos eletrodos quimicamente tratados com outros solventes orgânicos e aquele sem tratamento. Posteriormente, a construção do EPCM foi aliado à voltametria de onda quadrada, no qual se desenvolveu uma metodologia eletroanalítica para a determinação de paracetamol em amostras farmacêuticas de solução oral. O método voltamétrico foi validado e os parâmetros da validação, como linearidade, limites de detecção e quantificação, encontram-se dentro dos limites indicados pela literatura. A análise de regressão linear, estudada na voltametria de onda quadrada, mostrou que a curva analítica investigada para o paracetamol apresentou boa linearidade na faixa de concentração estudada. Em relação aos limites de detecção e de quantificação, os valores estão compatíveis aos da literatura assim, e o método proposto apresentou uma boa sensibilidade analítica quando comparado ao método espectrofotométrico reportado na Farmacopeia Brasileira 5ª edição. Este fato mostra a viabilidade do uso da voltametria de onda quadrada e do eletrodo de pasta de carbono quimicamente tratado com etanol em análises de amostras de paracetamol, sobretudo, em amostras farmacêuticas de solução oral. Adicionalmente, o método voltamétrico proposto destaca-se em relação à rapidez e baixo custo, pois não necessita de etapas de pré-tratamento

onerosas, principalmente quando comparado às técnicas descritas pelas Farmacopeias Americana e Brasileira.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMS, R. N. Carbon Paste Electrodes. *Analytical Chemistry*, v. 30, p. 1576, 1958.
- Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Reviews*. 2006;12(3-4):250–75.
- CAMARGO de, O. A.; Alleoni, L.R.F. Alguns Métodos e Terminologias em Eletroquímica de Solos. 2006.
- COSTA, Erivaldo de Oliveira. Desenvolvimento de sensor nanoestruturado e biossensor de dsDNA para determinação de substâncias de interesse biológico: nitrotirosina, ácido ascórbico e ácido úrico. 2016. 136 f. Tese (Doutorado em Química e Biotecnologia) - Instituto de Química e Biotecnologia, Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2016.
- Davies JE. The pharmacological basis of therapeutics. *Occupational and Environmental Medicine* 2007;64:e2.
- Farmacopeia Brasileira. 5°. ed. São Paulo: Atheneu, 2010. 1448.
- Felix A, Brett C, Angnes L. Carbon film resistor electrode for amperometric determination of acetaminophen in pharmaceutical formulations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 43 (2007) 1622–1627.
- Felix, F. Novos materiais para aplicações analíticas nas determinações de compostos orgânicos de interesse farmacêutico e ambiental. Universidade de São Paulo. Programa de Pós-Graduação em Química, abril, 2009.
- Lourenção B., Medeiros R., Filho R., Mazo L., Filho O. Simultaneous voltammetric determination of paracetamol and caffeine in pharmaceutical formulations using a boron-doped diamond electrode. *Talanta Volume 78, Issue 3, 15 May 2009, Pages 748-752*.
- Machado, A. S. S., Souza, D., Avaca, A. L. Voltametria de onda quadrada. Primeira parte: aspectos teóricos. *Quim. Nova*, Vol. 26, No. 1, 81-89, 2003.
- Pacheco, W. F.; Semaan, F. S.; Almeida, V. G. K.; Ritta, A. G. S. L.; Aucélio, R. Q. Voltametrias: Uma Breve Revisão Sobre os Conceitos. *Rev. Virtual Quim.*, 2013, 5 (4), 516-537.
- Pimenta, C. L. Antidepressants determination using an electroanalytical approach: a review of methods. Universidade Federal de Uberlândia, 2020.
- Pitanga, F. A. Desenvolvimento de metodologia eletroanalítica para a determinação de cetoconazol em formulações farmacêuticas utilizando eletrodo de pasta de carbono modificado com hemina. Universidade Federal de Sergipe. Núcleo de Pós-Graduação em Química, junho, 2009.
- Santana, L. K. L., Ricardo, P. C., Serudo, R. L., Lasmar, M. L., Santos, M. C. Imunossensores eletroquímicos e suas aplicações. *Scientia Amazonia*, v. 6, n. 1, 31-41, 2017.
- SCHULTZ, F. A.; KUWANA, T. Electrochemical studies of organic compounds dissolved in carbon paste electrodes. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, v. 10, p. 95-103, 1965.

Souza, D. Codognoto, L., Malagutti, R. A., Toledo, A. R., Pedrosa, A. V., Oliveira, S. T. R., Mazo, H. L., Avaca, A. L., Machado, S. A. S. Voltametria de onda quadrada. Segunda parte: aplicações. Quim. Nova, Vol. 27, No. 5, 790-797, 2004.

SOUZA, D., MACHADO, S., AVACA, L. Voltametria de onda quadrada. Primeira parte: aspectos teóricos. Quim. Nova, Vol. 26, No. 1, 81-89, 2003.

ŠVANCARA, I.; KALCHER, K.; WALCARIUS, A.; VYTRAS, K. Electroanalysis with carbon paste electrodes. Analytical Chemistry Series, 2012. 666p.

THORNE PS. Occupational toxicology. In: KLAASSEN, C. D. Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons. 8th ed. New York: McGraw-Hill Education, 2013; 1454.

Torres, L., Oliveira, P., Macêdo, C., Wanderley, T. Hepatotoxicidade do paracetamol e fatores predisponentes. Revista de Ciências da saúde Nova Esperança. Volume 17, número 1, abril, 2019.

Yin O., Lam S., Lo C., Chow M. Rapid determination of five probe drugs and their metabolites in human plasma and urine by liquid chromatography/tandem mass spectrometry: application to cytochrome P450 phenotyping studies. Rapid Communication in Mass Spectrometry. Volume 18, Issue 23.15 December 2004. Pages 2921-2933.