



**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DE MATERIAIS DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**

Vinícius Cambraia Pereira

**SENSORES INTERDIGITADOS FLEXÍVEIS DE PRATA/NANOMATERIAIS
VISANDO À DETECÇÃO DE ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS DE POTENCIAL
RISCO ECOLÓGICO**

Brasília

2023



**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DE MATERIAIS DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**

Vinícius Cambraia Pereira

**SENSORES INTERDIGITADOS FLEXÍVEIS DE PRATA/NANOMATERIAIS
VISANDO À DETECÇÃO DE ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS DE POTENCIAL
RISCO ECOLÓGICO**

Dissertação apresentada ao curso de Pós-graduação em Ciências de Materiais – UnB como requisito parcial para obtenção do título de mestre, sob orientação do Prof. Dr. Leonardo Giordano Paterno.

Brasília

2023

Vinicius Cambraia Pereira

**SENSORES INTERDIGITADOS FLEXÍVEIS DE PRATA/NANOMATERIAIS
VISANDO À DETECÇÃO DE ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS DE POTENCIAL
RISCO ECOLÓGICO**

Dissertação apresentada ao curso
de Pós-graduação em Ciências de
Materiais – UnB como requisito
parcial para obtenção do título de
mestre

Data da aprovação: ___/___/___.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Leonardo Giordano Paterno

Orientador

Examinador 1

Examinador 2

AGRADECIMENTOS

Depois de atravessar os tempos difíceis e intensos do curso, eu gostaria de agradecer a Deus por tudo o que Ele planejou e a maneira com que Ele guiou os meus passos para que eu pudesse chegar até aqui, mesmo com todos os desafios enfrentados. E não foram poucos.

Agradeço à Universidade de Brasília por acreditar em meu potencial e ver um Mestre em mim, mesmo quando eu só enxergava cansaço e desânimo.

Meus sinceros agradecimentos às incríveis pessoas que colaboram na produção da minha dissertação (professores, técnicos, LABPOLN, e os amigos Ítalo, Ramon e Fernando, pois vocês foram e são sensacionais).

Gratidão sem tamanho ao Diego, meu irmão que a vida me deu de presente, por insistir e não desistir de me guiar para os caminhos árduos da ciência. Agradeço também, de forma infinita, ao suporte financeiro dos órgãos de fomento, DPG/UnB, e principalmente à FAP/DF pela minha bolsa de mestrado.

Agradeço, do fundo do coração, à minha esposa, Érica, pois além de amiga e companheira, mãe mais que espetacular, foi a minha fonte inesgotável de inspiração, juntamente com os nossos filhos, Bernardo e Agnes.

Aos meus pais, César e Arminda, pelo exemplo, referência e admiração eterna.

Pelo carinho, presença e apoio, agradeço ao meu irmão, Vitor, os meus avós, Eloina, Vicente, Antônio e Lázara. Espero que vocês tenham tanto orgulho de mim quanto eu tenho de vocês.

Agradecimento mais que especial ao amigo que a ciência me apresentou, que me ensinou que trabalho se paga com trabalho e a retribuição do conhecimento é a superação incontestável do homem. Professor Leonardo Paterno, você foi a luz que se manteve acesa quanto muitas se apagaram. Muito obrigado mesmo!

RESUMO

A contaminação de águas superficiais com resíduos de fármacos, em particular os antidepressivos tricíclicos nortriptilina (NTP), amitriptilina (AMTP) e carbamazepina (CBZ) tem sido cada vez mais frequente. Sabe-se, também, que essas substâncias são capazes de mimetizar o funcionamento de substâncias endócrinas de maneira descontrolada, de modo a oferecer sérios riscos ao ambiente aquático e aos seres humanos. Diante desse contexto, o objetivo do presente trabalho foi desenvolver sensores eletroquímicos a partir de eletrodos interdigitados de prata modificados com filmes de nanomateriais para compor um sistema multissensorial tipo língua eletrônica (LE) para detectar esses antidepressivos em diferentes matrizes, como água ultrapura, água de torneira e água do lago Paranoá de Brasília-DF. A detecção foi conduzida com um sistema LE composto de um arranjo de seis sensores químicos modificados com nanomateriais, analisador de impedância, unidade multiplexadora e um algoritmo de análise de componentes principais (PCA) para análise e interpretação dos padrões de dados. Inicialmente, as respostas individuais dos sensores a cada um dos analitos foi avaliada por espectroscopia de impedância e os espectros ajustados com modelos de circuitos equivalentes. Entre os circuitos testados, o que melhor se ajustou aos dados experimentais foi aquele formado por uma combinação RC série em série com uma combinação RC paralelo. Além disso, verificou-se que a discriminação das amostras ocorre de forma satisfatória na faixa de 1 kHz a 10 kHz. Desse modo, amostras dos três antidepressivos em diferentes concentrações foram analisadas na frequência de 1 kHz. Observou-se que as respostas elétricas (capacitância e resistência) do arranjo de sensores formam impressões digitais elétricas únicas para cada analito investigado, que puderam ser satisfatoriamente discriminados com o auxílio de gráficos de PCA. De fato, notou-se uma correlação entre a variância contida nas componentes principais com a concentração de cada analito, o que permitiu quantificá-los, numa faixa compreendida entre 5 e 100 mmol L⁻¹. Esse comportamento foi particularmente satisfatório para AMTP. Por fim, constatou-se que a LE desenvolvida é capaz de discriminar os três analitos independentemente da matriz de estudo, indicando, portanto, um potencial de aplicação prática.

Palavras-chave: Espectroscopia de impedância. Layer-by-layer. Língua eletrônica. Poluentes emergentes. Qualidade de água.

ABSTRACT

The contamination of surface waters with pharmaceutical residues, particularly the tricyclic antidepressants nortriptyline (NTP), amitriptyline (AMTP), and carbamazepine (CBZ), has been increasingly common. It is also known that these substances are capable of mimicking the functioning of endocrine substances in an uncontrolled manner, posing serious risks to the aquatic environment and humans. Given this context, the objective of this study was to develop electrochemical sensors using interdigitated silver electrodes modified with nanomaterial films to create a multisensory system known as an electronic tongue (ET) for detecting these antidepressants in different matrices, such as ultrapure water, tap water, and water from Lake Paranoá in Brasília-DF. The detection was carried out using an ET system composed of an array of six chemical sensors modified with nanomaterials, impedance analyzer, multiplexing unit, and a principal component analysis (PCA) algorithm for data pattern analysis and interpretation. Initially, the individual responses of the sensors to each analyte were evaluated using impedance spectroscopy, and the spectra were fitted with equivalent circuit models. Among the tested circuits, the one that best fit the experimental data was a series combination of RC and a parallel combination of RC. Furthermore, it was observed that the discrimination of samples occurred satisfactorily in the frequency range of 1 kHz to 10 kHz. Thus, samples of the three antidepressants at different concentrations were analyzed at a frequency of 1 kHz. It was observed that the electrical responses (capacitance and resistance) of the sensor array formed unique electrical fingerprints for each investigated analyte, which could be satisfactorily discriminated with the help of PCA plots. In fact, a correlation was noted between the variance contained in the principal components and the concentration of each analyte, allowing for their quantification in a range from 5 to 100 mmol L⁻¹. This behavior was particularly satisfactory for AMTP. Finally, it was found that the developed ET is capable of discriminating the three analytes regardless of the study matrix, indicating a potential for practical application.

Keywords: Impedance spectroscopy. Layer-by-layer. Electronic tongue. Emerging contaminants. Water quality.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Ag-NP: nanopartículas de prata

AMTP: amitriptilina

CBZ: carbamazepina

CeO₂-NP: nanopartículas de dióxido de cério

ETE: estação de tratamento de esgoto

HPLC: cromatografia líquida de alto desempenho

LbL: layer-by-layer

LE: língua eletrônica

MEI- microeletrodos interdigitados

MoS₂: dissulfeto de molibdênio

NiTsPc: ftalocianina tetrasulfonada de níquel(II)

NTC: nanotubos de carbono de paredes múltiplas e oxidados

NTP: nortriptilina

PANI: poli(anilina) base esmeraldina

PARC: processamento de sinal baseado no reconhecimento de padrão

PC: componentes principais

PCA: análise das componentes principais

PDAC: hidrocloreto de poli(dialil dimetilamônio)

PE: poluentes emergentes

PEI: poli(etileno imina) hiper ramificada

SNC: sistema nervoso central

TCAs: anti-depressivos tricíclicos

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fórmula estrutural dos antidepressivos tricíclicos avaliados no trabalho.....	13
Figura 2. Sintomas fisiológicos comuns de overdose de antidepressivos.....	15
Figura 3. Ilustração esquemática de um sistema multissensorial tipo língua eletrônica comparado ao sistema gustativo biológico.....	20
Figura 4. Gráfico de pontuação da análise de componentes principais (PCA) para diferentes águas artificiais medidas com um arranjo de 6 eletrodos.....	28
Figura 5. Fórmula estrutural de alguns dos materiais utilizados na fabricação de sensores.....	34
Figura 6. Fotografia do eletrodo interdigitado de prata impresso em substrato flexível. A área ativa é delimitada pela circunferência.....	35
Figura 7. Ilustração esquemática do processo de deposição por automontagem LbL.....	37
Figura 8. Arranjo experimental da língua eletrônica impedimétrica, com detalhes de cada componente.....	39
Figura 9. Espectros de impedância (módulo vs. Frequência) registrados com os seis sensores em: a) água ultrapura, b) AMTP, c) CBZ e d) NTP. A frequência de 1 kHz foi marcada por linha tracejada.....	42
Figura 10. Espectros de impedância (ângulo de fase vs. Frequência) registrados com os seis sensores em: a) água ultrapura, b) AMTP, c) CBZ e d) NTP. A frequência de 1 kHz foi marcada por linha tracejada.....	43
Figura 11. Circuito equivalente empregado no ajuste dos espectros de impedância.....	44
Figura 12. Medidas de capacitância (à esquerda) e resistência (à direita) para água ultrapura e os demais analitos, obtidas em 1 kHz.....	48
Figura 13. Gráficos de PCA para capacitância: (a) escore e peso e (b) escore.....	49
Figura 14. Gráficos de PCA para resistência: (a) peso e escore e (b) escore.....	49
Figura 15. (a) Gráfico de PCA e (b) curva analítica, PC1 versus concentração de AMTP. Dados de capacitância obtidos a 1 kHz.....	50
Figura 16. Gráfico de PCA NTP. Dados de capacitância obtidos a 1 kHz.....	51
Figura 17. Gráfico de PCA CBZ. Dados de capacitância obtidos a 1 kHz.....	51
Figura 18. Gráficos de PCA para adição de NTP em água do lago Paranoá com as medidas de (a) resistência e (b) capacitância.....	52
Figura 19. Gráficos de PCA para adição de CBZ em água do lago Paranoá com as medidas de (a) resistência e (b) capacitância.....	53
Figura 20. Gráficos de PCA para adição de AMTP em água do lago Paranoá com as medidas de (a) resistência e (b) capacitância.....	53
Figura 21. Gráfico de PCA para adição de NTP em água de torneira com as medidas de (a) resistência e (b) capacitância.....	54
Figura 22. Gráficos de PCA para adição de AMTP em água de torneira com as medidas de (a) resistência e (b) capacitância.....	54
Figura 23. Gráficos de PCA para adição de CBZ em água de torneira com as medidas de (a) resistência e (b) capacitância.....	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Concentrações de CBZ medidas no meio ambiente.	16
Tabela 2. Concentrações de AMTP medidas no meio ambiente.	16
Tabela 3. Concentrações de CBZ medidas no meio ambiente.	16
Tabela 4. Concentrações de NTP medidas no meio ambiente.	19
Tabela 5. Arquitetura dos sensores fabricados em conjunto com os nanomateriais	16
Tabela 6. Elementos do circuito equivalente para os sensores em água ultrapura.	455
Tabela 7. Elementos do circuito equivalente para os sensores em CBZ $5 \mu\text{mol.L}^{-1}$	466
Tabela 8. Elementos do circuito equivalente para os sensores em AMTP $5 \mu\text{mol.L}^{-1}$	466
Tabela 9. Elementos do circuito equivalente para os sensores em NTP $5 \mu\text{mol.L}^{-1}$	477

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	13
2.1 Antidepressivos triciclos.....	13
2.2 Sensores Eletroquímicos e Língua Eletrônica	19
2.3 Impedância Elétrica.....	21
2.4 Análise dos Componentes Principais (PCA).....	24
2.5 Sensores eletroquímicos para antidepressivos.....	28
2.6 Filmes ultrafinos de nanomateriais	30
3 OBJETIVOS.....	32
3.1 Objetivo geral	32
3.2 Objetivos específicos.....	32
4 MATERIAIS E MÉTODOS	33
4.1 Materiais.....	33
4.2 Fabricação dos sensores químicos	34
4.3 Preparo das soluções dos analitos.....	37
4.4 Descrição do sistema língua eletrônica e dos procedimentos de medição das amostras de antidepressivos	38
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	41
5.1 Espectroscopia de impedância dos sensores e análise por circuitos equivalentes	41
5.2 Discriminação e quantificação dos poluentes	47
5.3 Detecção dos analitos em diferentes matrizes	52
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	56
7 TRABALHOS FUTUROS.....	57
8 REFERÊNCIAS	58

1 INTRODUÇÃO

A água doce é fonte da vida e é de extrema importância para a manutenção dos mais variados ecossistemas. Devido ao ritmo acelerado da industrialização e do aumento populacional, a contaminação dos recursos hídricos tem ocorrido globalmente. Dentre esses contaminantes, podem ser citados os praguicidas, agroquímicos e os medicamentos, que são itens essenciais para a manutenção do bem estar e da saúde humana e, conseqüentemente, do crescimento populacional.

Em pleno século XXI, muitas substâncias utilizadas no dia a dia ainda não têm o potencial ecotoxicológico elucidado. Essas são chamadas de poluentes emergentes (PE), e podem ser definidos como compostos cuja ocorrência ou efeitos adversos no ambiente foram constatados recentemente [1]. Este grupo de poluentes pode ser dividido em diversas classes a fim de direcionar estudos, agregar itens químicos com características semelhantes e facilitar tomadas de decisão dos órgãos reguladores. Dentre os itens químicos, é possível destacar os fármacos (antibióticos, anti-inflamatórios, psicotrópicos, analgésicos, reguladores lipídicos); produtos de beleza e higiene pessoal (bronzeadores, antissépticos, repelentes de insetos, fragrâncias); produtos químicos industriais (plastificantes, preservantes de madeira, anticorrosivos, aditivos de gasolina); hormônios; esteroides; e pesticidas [1].

Dentro do grupo dos fármacos, é possível destacar os psicotrópicos que atuam sobre o sistema nervoso central (SNC), afetando os processos mentais e alterando a percepção, as emoções e/ou os comportamentos dos indivíduos que fazem uso dos mesmos. Os antidepressivos de primeira geração, os tricíclicos, são favoráveis em qualquer tipo de depressão, porém a resposta ao tratamento é maior no caso das depressões psicóticas [2]. A amitriptilina (AMTP), carbamazepina (CBZ) e nortriptilina

(NTP) são compostos prescritos no mundo inteiro (incluindo o Brasil) e normalmente chegam nos ecossistemas aquáticos na faixa de ng/L [3].

O monitoramento dessas substâncias em águas superficiais (rios, riachos, lagos), que são a principal fonte de água doce para consumo humano, é uma das ações que podem mitigar seus efeitos nocivos. Para esse fim, existem diferentes possibilidades, incluindo métodos instrumentais convencionais como a cromatografia líquida HPLC, espectrometria de massas, espectroscopias em geral e, mais recentemente, sensores eletroquímicos. Além do custo significativamente inferior, os sensores eletroquímicos permitem a realização de análises em questão de minutos e miniaturizados podem realizar análises no campo, o que não é possível com os métodos convencionais.

Diante do exposto, a presente dissertação tem como objetivo principal desenvolver sensores eletroquímicos impedimétricos visando à detecção dos antidepressivos tricíclicos (TCAs) de potencial risco ecológico: AMP, CBZ e NTP, pois são esses os mais frequentemente encontrados em corpos d'água superficiais, como o lago Paranoá de Brasília-DF (15°47'S, 47°49'W) [4]. Os sensores foram fabricados a partir de eletrodos interdigitados de prata impressos em substrato de plástico flexível e modificados com filmes ultrafinos de nanomateriais diversos, como nanopartículas de prata, dióxido de cério, dissulfeto de molibdênio, óxido de grafeno e nanotubos de carbono. Essa estratégia foi adotada para construir um arranjo de sensores para teste num sistema multissensorial tipo língua eletrônica (LE). Cada sensor apresenta uma resposta elétrica diferente quando submerso em um líquido e, por isso, um arranjo de sensores gera uma impressão digital elétrica única do líquido, o que permite a discriminação de amostras e, em alguns casos, a determinação quantitativa de certos analitos [5]. De forma específica, o trabalho concentrou-se em duas frentes, que

foram: I) avaliar por espectroscopia de impedância elétrica e modelo de circuitos equivalentes o comportamento dos sensores individuais imersos em solução dos três analitos, e II) detectar os analitos dissolvidos em concentrações conhecidas em água ultrapura, água de torneira e água do Lago Paranoá-DF empregando um arranjo de sensores tipo LE (língua eletrônica) com medidas de impedância elétrica em frequência de 1 kHz e tratamento de dados por meio da análise dos componentes principais (PCA).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Antidepressivos tricíclicos

Uma vez no ambiente, os resíduos farmacêuticos podem sofrer bioacumulação [6] e/ou atuarem sobre organismos aquáticos, especialmente peixes, que têm características fisiológicas altamente conservadas em comparação com os humanos [7], para quem os medicamentos foram produzidos. Os antidepressivos tricíclicos CBZ, AMTP e NTP são fármacos empregados no tratamento sintomático da depressão e outras síndromes de caráter emocional e recebem essa nomenclatura (tricíclico) porque sua estrutura molecular é basicamente composta de três anéis de carbono, conforme ilustrado na Figura 1.

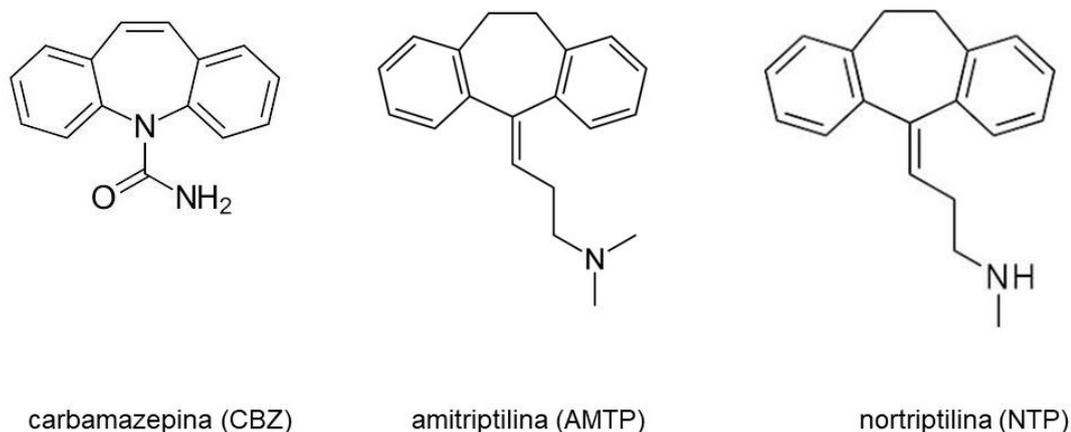


Figura 1. Fórmula estrutural dos antidepressivos tricíclicos avaliados no trabalho.

A AMTP é largamente empregada no tratamento da maioria dos transtornos depressivos, assim como para dores crônicas e na profilaxia de enxaqueca. Apresenta diferentes efeitos colaterais, tais como boca seca, visão turva, constipação e

taquicardia. Acredita-se que esses efeitos estejam relacionados à ação antagonista com receptores colinérgicos no cérebro e suas regiões periféricas [8].

O direcionamento da NTP é principalmente, no tratamento da depressão, usado para tratamento de dor neuropática, desordem de déficit de atenção, cessação do tabagismo e ansiedade. Assim como os outros antidepressivos, tem uso limitado na população jovem (18 a 24 anos) por aumentar o índice de suicídios. É o principal metabólito ativo da AMTP e um dos tricíclicos menos sedativos, enquanto seus efeitos antimuscarínicos são leves [9].

A NTP tem sido detectada em matrizes de água no Brasil e em vários países europeus (Grécia, Espanha e Reino Unido) em um intervalo de 0,04 a 185,8 ng/L [10][11][12]. Recentemente, apenas um estudo que avaliou o potencial negativo dos efeitos da NTP em um organismo aquático não-alvo (carpa comum) [13]. Segundo os autores, foram avaliadas três concentrações (10, 100 e 500 µg/L) de três TCAs: NTP, AMTP e clomipramina. Os resultados sugeriram que a NTP e seus derivados podem prejudicar o período inicial da vida dos peixes, aumentar a mortalidade e induzir anomalias morfológicas, alterações histopatológicas e peroxidação lipídica [23][13]. Devido a literatura insuficiente e escassa, mais informações sobre os efeitos toxicológicos à exposição ao NTP são necessárias, especialmente em peixes.

A exposição à NTP tem um impacto significativo na sobrevivência do peixe-zebra, embriões e larvas. A mortalidade foi dependente da concentração e tempo, com valores de LC_{50} de 30,369 e 2190 µg/L para 24 e 168h exposição, respectivamente [45][3] A mortalidade de animais expostos às maiores concentrações de NTP pode ser o resultado de insuficiência cardíaca [23] [13]. Cardíaco à toxicidade é um dos principais efeitos colaterais causados pelos TCAs [24][14].

A CBZ é um anticonvulsivante prescrito para o tratamento da epilepsia psicomotora, transtorno bipolar e neuralgia do trigêmeo [15]. É conhecido por interagir com canais de potássio e sódio e várias vias de sinalização [16] e para modular os canais de sódio controlados por voltagem que diminuirão a atividade neuronal [17]. Alguns dos efeitos acima mencionados ocorreram em $10 \mu\text{gL}^{-1}$, o que é uma concentração relatada em efluentes e, portanto, de grande relevância ecológica.

Dentre os vários sintomas que os TCAs podem causar, alguns estão destacados na Figura 2.

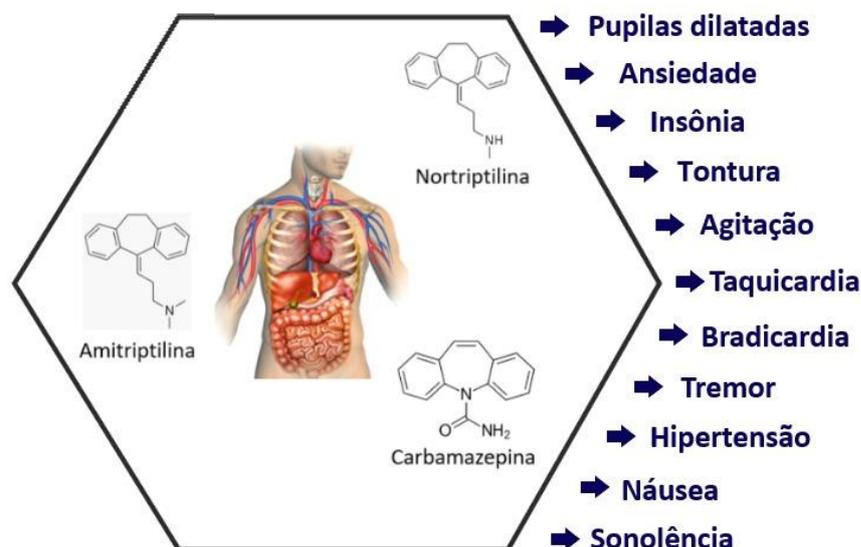


Figura 2. Sintomas fisiológicos comuns de overdose de antidepressivos.

A prevalência observada de CBZ foi de 43% nas amostras de água do lago Paranoá e de 100% nas amostras dos efluentes das estações de tratamento de esgoto [18]. Alguns resultados analíticos obtidos por outros autores que já quantificaram a CBZ no lago Paranoá foram inseridos na Tabela 1.

Tabela 1. Concentrações de CBZ medidas no meio ambiente.

Referência	Concentração encontrada
[18]	Efluente da ETE: 11.300 ng/L Lago - Jusante ETEBS: 32 ng/L Lago - Montante ETEBN: mínimo: 8 ng/L; máximo: 13 Lago - Barragem: mínimo: < 5 ng/L; máximo: 17 ng/L
[18]	Lago - Captação Emergencial: mínimo: 5,4 ng/L; máximo: 8,9 ng/L Lago - Barragem: mínimo: 14,5 ng/L; máximo: 16,7 ng/L

Nas tabelas 2, 3 e 4 são listadas as concentrações de AMTP, NTP e CBZ encontradas no meio ambiente em diferentes países.

Tabela 2. Concentrações de AMTP medidas no meio ambiente.

Concentração	Local	Método	Referência
0.5–21 ngL ⁻¹ ; 0.5–3 ng L ⁻¹ ;	Água final para consumo; EUA.	Não disponível	[19]
0.5–17 ng L ⁻¹ ; 0.5–13 ng L ⁻¹	Rios em South Wales, Reino Unido	HPLC–MS/MS	[20]
6.0 ng L ⁻¹	Efluentes de tratamento de esgoto; França	GC–MS	[21]
1.4 ng L ⁻¹	Água para consumo; França	GC–MS	[21]
29 ng/L (máximo)	Esgoto hospitalar (não tratado)	LC–MS/MS	[22]
71 ng/L (máximo)	Águas superficiais - rios/córregos	LC–MS/MS	[23]
26 ng/L (máximo)	Águas superficiais – oceano	GC–MS	[21]

186 ng/L (máximo)	Matéria particulada suspendida – esgoto	LC–MS/MS	[24]
197 ng/L (máximo)	ETE - efluente (tratado)	LC–MS/MS	[25]
2,09 ug/L (máximo)	ETE - influente (não tratado)	LC–MS/MS	[25]
275 ng/L (máximo)	ETE – lodo	Não disponível	[26]

Tabela 3. Concentrações de CBZ medidas no meio ambiente.

Concentração	Local	Método	Referência
1,238 ug/L	Águas superficiais; EUA	LC–(ESI)-MS/MS	[27]
1,160 ug/L (máximo)	Rio Jarama; Espanha	EFS	[28]
82 ng/L (máximo)	Rio Manzanares; Espanha	EFS	[28]
35 ng/L (máximo)	Rio Guadarrama; Espanha	EFS	[28]
20 ng/L (máximo)	Rio Henares; Espanha	EFS	[28]
45 ng/L (máximo)	Rio Tajo; Espanha	EFS	[28]
350 ng/L (máximo)	Efluente de estação de tratamento de esgoto; EUA	LC/Q-TOF-MS	[29]
48 ng/L (máximo)	Água de consumo; França	LC–MSMS	[30]
27,7 µg/L (máximo)	Água residual de estação de tratamento de esgoto, Chipre	LC–MS–MS	[31]
1,5 µg/l (máximo)	Influente de estação de tratamento de esgoto; Áustria	LC–MS–MS	[32]

3,09 ng/L (máximo)	Rio Llobregat; Espanha	LC-MS/MS	[33]
601 ng/L (máximo)	Água de consumo humano	LC-MS/MS	[34]
3,67 ug/L (máximo)	Lençol freático	Não disponível	[35]
15 ng/L (máximo)	Esterco - estrume	LC-MS/MS	[36]
2,682 ug/L (máximo)	Esterco - líquido	LC-ESI-MS/MS	[37]
1,9 ug/L (máximo)	Esgoto hospitalar (tratado)	GC-MS	[38]
4,775 ug/L (máximo)	Esgoto hospitalar (não tratado)	Não disponível	[39]
7,81 ug/L (máximo)	Esgoto industrial (não tratado)	LC-ESI-MS	[40]
3,6 ug/L (máximo)	Esgoto urbano (não tratado)	HPLC-ESI-MS-MS	[41]
25 ng/L (máximo)	Solo	LC/ESI/MS	[42]
0,7 ug/L (máximo)	Água de solo	Não disponível	[43]
0,997 ug/L (máximo)	Águas superficiais – estuário	Não disponível	[44]
8,053 ug/L (máximo)	Águas superficiais – lago	LC-MS/MS	[45]
11,561 ug/L (máximo)	Águas superficiais - rios/córregos	Não disponível	[46]
119 ng/L (máximo)	Águas superficiais – mar	LC-MS/MS	[47]
6,1 ug/L (máximo)	Águas superficiais - não especificado	Não disponível	[48]
19 ng/L (máximo)	Matéria particulada suspendida - rios/córregos	LC-ESI-MS	[49]
258 ng/L (máximo)	Água de torneira	HPLC-ESI-MS	[50]
10,993 ug/L (máximo)	Desconhecido	LC-ESI-MS	[40]
750 ng/L (máximo)	Poço artesiano (não tratado)	Não disponível	[43]

67,715 ug/L (máximo)	ETE - efluente (tratado)	Não disponível	[51]
2,6 ng/L (máximo)	ETE - influente (não tratado)	GC-MS	[52]
760 ng/L (máximo)	ETE – lodo	UHPLC- MS/MS	[53]

Tabela 4. Concentrações de NTP medidas no meio ambiente.

Concentração	Local	Método	Referência
19 ng/L (máximo)	Águas superficiais - rios/córregos	LC–MS/MS	[23]
22 ng/L (máximo)	Matéria particulada suspendida – esgoto	LC–MS/MS	[23]
53 ng/L (máximo)	ETE - efluente (tratado)	LC–MS/MS	[23]
185 ng/L (máximo)	ETE - influente (não tratado)	LC–MS/MS	[23]

2.2 Sensores Eletroquímicos e Língua Eletrônica

Sensores eletroquímicos são dispositivos que convertem informação química, desde propriedades físico-químicas comuns, tais como pH, força iônica e concentração até a composição total do meio, em um sinal elétrico [54]. A conversão do sinal, também conhecida como transdução, pode ser realizada de diferentes maneiras, incluindo potenciometria, condutometria, voltametria, amperometria e impedanciometria [55]. A impedanciometria, foco deste trabalho, consiste na medição das variações de impedância na interface eletrodo-solução, devida aos fenômenos de

adsorção de espécies no eletrodo, que podem causar polarização e transferência de carga.

Dentre os tipos de sensores eletroquímicos impedimétricos, destaca-se o sistema multissensorial língua eletrônica (LE). Esse sistema consiste de um arranjo de sensores pouco seletivos e utiliza procedimentos matemáticos avançados para processamento de sinal baseado no reconhecimento de padrões (PARC) e/ou análise multivariada [56]. A Figura 3 ilustra de forma esquemática um sistema LE comparado ao sistema gustativo biológico.



Figura 3. Ilustração esquemática de um sistema multissensorial tipo língua eletrônica comparado ao sistema gustativo biológico.

Os sistemas LE vêm sendo usados para analisar produtos alimentícios, amostras de água e diagnóstico de doenças. Também têm sido empregados no monitoramento de processos fermentativos e no desenvolvimento de tecnologias para mascarar o sabor para produtos farmacêuticos. Em princípio, suas aplicações são

quase ilimitadas, pois são capazes de reduzir radicalmente os impactos interferentes, e podem ser aplicados a distinguir amostras de extrema complexidade [57].

Entre os vários princípios de detecção, medições eletroquímicas e espectroscopia de impedância são os mais proeminentes. No que diz respeito aos materiais para as unidades de detecção, na maioria dos casos são empregados filmes ultrafinos de diferentes materiais para garantir maior sensibilidade e que o arranjo de sensores produza respostas únicas para cada líquido analisado. O conceito de LE foi estendido para 'detecção biológica' usando unidades de detecção capazes de reconhecimento molecular, como em filmes imobilizando antígenos ou enzimas com reconhecimento específico para diagnóstico clínico. A identificação de amostras é basicamente uma tarefa de discriminação e classificação, tem se mostrado tendência de usar inteligência artificial e métodos de visualização de informações para melhorar o desempenho de LE [58].

É importante salientar que a razão para a escolha do nome "língua" foi sua primeira aplicação para o arranjo de sensores não específicos, ou seja, quando foi utilizada como sensor de sabor. Patenteado em 1989, ele poderia responder para cada sabor característico de forma independente, quantificar e classificar os sabores das comidas de acordo com seis tipos característicos de sabor: salinidade, acidez, doçura, amargura, umami e adstringência (o artigo que descreve este sensor foi publicado em 1990) [59].

2.3 Impedância Elétrica

A definição de impedância elétrica foi inicialmente introduzida pelo físico, matemático e engenheiro elétrico Oliver Heaviside [60]. Ele adaptou números

complexos para o estudo de circuitos elétricos, cunhando termos como indutância, impedância e capacitância. A transformada de Laplace à resposta transitória de um circuito elétrico permitiu a criação dos fundamentos da impedância elétrica. Seus artigos sobre o assunto começaram a ser publicados no periódico *The Electrician* em 1872, depois compilados na forma de livros em 1894 [61].

A primeira lei de Ohm define que a resistência (R) como a constante (considerando o resistor ohmico) de proporcionalidade entre a corrente (I) que flui através de um condutor quando uma diferença de potencial (V) é aplicada através de seus terminais em medições de corrente contínua (CC). Contudo, o uso de experimentos em CC em análise sensorial precisa ser cuidadosamente considerado, pois gera efeitos indesejados de polarização, levando em consideração a frequência e dependência de fase entre V e I. [62][63].

Pode-se definir, portanto, a impedância elétrica como sendo uma resposta do sistema elétrico à aplicação de um potencial senoidal, ou, em outras palavras, à aplicação de uma tensão alternada a um circuito elétrico. Nesse sentido, verifica-se que o potencial (V) e a corrente (I) são funções do tempo (t), dado pelas equações 1 e 2:

$$V = V_0 \text{sen}(\omega t) \quad (1)$$

$$I = I_0 \text{sen}(\omega t + \theta) \quad (2)$$

Em que V_0 é a amplitude do sinal, $\omega = 2\pi f$ é a frequência angular, f é a frequência de alteração do sinal, I_0 é a amplitude da corrente, e θ representa o ângulo da diferença de fase entre corrente e potencial.

Afim de simplificar os cálculos de impedância, as funções V e I podem ser expressas por notação de números complexos, equações 3 e 4, permitindo definir a impedância (Z) como a razão entre V e I , equação 5:

$$V(t) = V_0 e^{i\omega t} \quad (3)$$

$$I = I_0 e^{i(\omega t - \theta)} \quad (4)$$

$$Z(t) = \frac{V(t)}{I(t)} = \frac{V_0 e^{i\omega t}}{I_0 e^{i(\omega t + \theta)}} \quad (5)$$

A impedância Z é por definição uma quantidade complexa e, para o caso específico em que $\theta = 0$, a equação 5 é igual a Lei de Ohm, que representa um comportamento puramente resistivo. Já para os casos em que $\theta \neq 0$, Z apresenta uma componente real e uma imaginária, sendo melhor visualizado em gráfico de duas dimensões e apresentado por meio da representação cartesiana (equação 6) ou representação angular (equação 7).

$$Z = Z' + iZ'' \quad (6)$$

$$Z' \equiv \text{Re}(Z) = (Z) \cos(\theta) \quad (6a)$$

$$Z'' \equiv \text{Im}(Z) = (Z) \text{sen}(\theta) \quad (6b)$$

$$Z = |Z| e^{i\theta} \quad (7)$$

$$|Z| = \sqrt{[(Z')^2 + (Z'')^2]} \quad (7a)$$

$$\theta = \tan^{-1} \frac{Z''}{Z'} \quad (7b)$$

Na equação 6, Z' e Z'' representam, respectivamente, a parte real (Re) e imaginária (Im) da impedância. O comportamento de Z em função da frequência é o objeto de estudo da espectroscopia de impedância. Neste tipo de experimento, Z' e

Z” são utilizados para obter representações gráficas da impedância em uma determinada faixa de frequência.

Embora a utilização da espectroscopia de impedância seja simples, a compreensão e interpretação do fenômeno físico ocorrido durante as medidas não é trivial [5]. Uma abordagem amplamente utilizada é a interpretação dos fenômenos com circuitos equivalentes contendo elementos ideais como resistores (R) e capacitores (C).

A espectroscopia de impedância é baseada no fato de que a área de baixa frequência do espectro de impedância descreve as propriedades da dupla camada elétrica, resultante da adsorção de substâncias contidas na solução analisada sobre a superfície do sensor e, portanto, pode fornecer informações analíticas interessantes.

2.4 Análise dos Componentes Principais (PCA)

A PCA é uma técnica de análise multivariada mais antiga e mais bem conhecida. Inicialmente introduzida por Pearson (1901) e desenvolvida de modo independente por Hotelling (1933), teve seu desenvolvimento posterior com Anderson (1964), que discutiu o aspecto assintótico dos coeficientes. Posteriormente, Rao's (1964) apresentou diversas possíveis aplicações, Gower (1966) tratou das relações da PCA com várias outras técnicas estatísticas e, por fim, Jeffers (1967), que aplicou de fato a PCA a dois estudos de caso. Como várias outras técnicas de análises multivariadas, não foi muito aplicada até o desenvolvimento dos computadores [64].

A PCA é amplamente utilizada em análises estatísticas para exibir os dados. Resumidamente, as amostras são apresentadas como uma matriz cujas linhas representam o número de experimentos e nas colunas, o número de unidades de

detecção usadas. Quando o número de classes de amostras é muito grande, por exemplo, se alguém deseja distinguir entre um conjunto de dezenas de vinhos, os muitos pontos colocados levam à superlotação de um 2D ou gráfico PCA 3D [65][66].

Usando PCA, dados multivariados podem ser explorados, reduzindo seu ruído, sem perda de informações, além da possibilidade de avaliar a significância de componentes individuais [64][67].

Para executar essa redução, a PCA gera um conjunto de variáveis por meio da combinação linear das variáveis iniciais que mais contribuem para tornar as amostras diferentes entre si. As combinações lineares geradas são chamadas de Componentes Principais (PCs), e são organizadas de tal forma que a primeira componente principal (PC1) contenha a maior quantidade de variância explicada, e a segunda componente principal (PC2) possua a segunda maior quantidade de variância explicada e, assim por diante. Cada uma delas é ortogonal entre si, evitando a redundância de informações. O PC1 é um eixo simples no espaço e a projeção de cada observação sobre esse eixo resulta nas coordenadas das observações nessa nova variável, constituindo os escores. A importância de cada PC é expressa em termos de sua respectiva variância explicada, sendo a direção do eixo especificada pelo cosseno do ângulo de cada PC em relação à cada variável original, resultando no vetor de pesos (*loadings*) de cada uma. Os escores descrevem a distribuição dos dados em termos dos padrões das amostras [68].

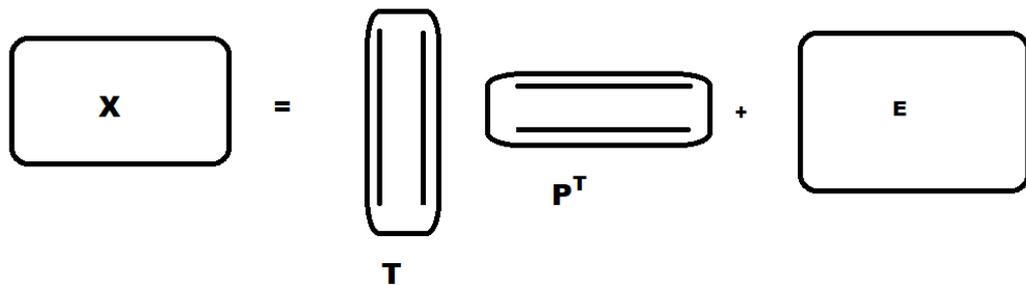
A matriz de cálculo da PCA consiste em uma matriz cujas linhas são os autovetores da matriz de covariância estimada dos dados (equação 8), podendo ser descrita em termos de matemática matricial:

$$\text{covariância}(X, Y) = \frac{\sum_{i=1}^n [(X_i - \bar{X}) \cdot (Y_i - \bar{Y})]}{n} \quad (8)$$

Na equação 8, a variável n representa o número de itens de dados obtidos; X é a primeira e Y é a segunda dimensão; os valores com barra sobrescrita são as médias; X_i e Y_i são cada um dos elementos das linhas nas duas direções X e Y , na i -ésima posição [69].

Na equação 9, \mathbf{X} ($I \times J$) é a matriz de dados original; \mathbf{T} ($I \times R$) é a matriz de escores; \mathbf{P} ($J \times R$) é a matriz de loadings; e \mathbf{E} ($I \times J$) é a matriz de resíduo. Assim, I são as linhas com as medidas obtidas para cada sensor; J são as colunas com os sensores; e R é o número de PCs necessárias para descrever o conjunto original de dados [70].

$$X = t_1 p_1^T + t_2 p_2^T + t_3 p_3^T + E = TP^T + E \quad (9)$$



No caso de arranjos de sensores, a análise dos dados pode ser feita empregando PCA, pois, geralmente, o número de amostras e sensores é maior que três (o que não permite a análise direta dos dados brutos de forma simples). Para isso, os dados brutos são organizados em forma de matriz, seguido da aplicação do procedimento matemático da PCA, que leva a um novo conjunto de três matrizes: loadings (peso), escore e uma de resíduo. Com isso, as relações entre as amostras e os sensores podem ser explicadas em termos de gráficos de escores e pesos [70].

Nos trabalhos realizados por Gil [71] a fim de melhor analisar os fundamentos do poder de discriminação da língua eletrônica, foi feita a seguinte análise utilizando um gráfico bidimensional apresentada na figura 4. O objetivo era construir modelos de calibração para ver se foi possível estimar corretamente a concentração de íons (SO_4^{2-} , Cl^- , Fosfato, Carbonato, NO_3^- , Na^+ e K^+) presentes nas diferentes dissoluções estudadas. A entrada de dados nos modelos eram as respostas centradas na média da matriz de sensores de 6 elementos. Como havia 7 medições disponíveis por “água artificial”, 7 diferentes conjuntos de treinamento e validação foram definidos como segue. Uma medição por tipo de água integrou um conjunto de validação e as seis medições restantes de cada tipo de água integraram seu correspondente conjunto de treinamento. Ao selecionar uma medição diferente a cada vez, 7 conjuntos diferentes de treinamento e validação poderia ser definido. Cada conjunto de treinamento compreendia 30 medições e cada conjunto de validação compreendia 5 medidas [71]. Entretanto, o desempenho geral da língua eletrônica na análise quantitativa dos íons presentes nas diferentes águas estudadas é adequado o suficiente para a discriminação da água.

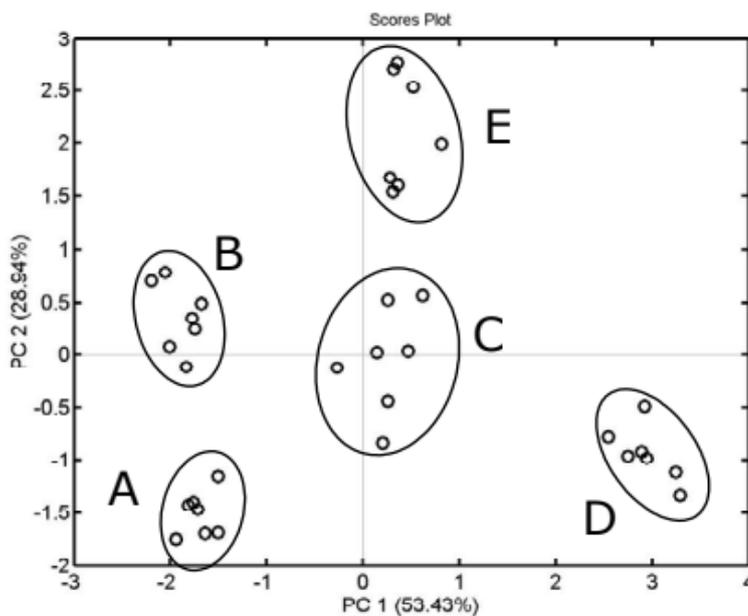


Figura 4. Gráfico de pontuação da análise de componentes principais (PCA) para diferentes águas artificiais medidas com um arranjo de 6 eletrodos.

Como citado no tópico sobre impedância elétrica, a LE baseada em medidas de impedância elétrica utiliza um arranjo de sensores fabricados com microeletrodos interdigitados de mesmo tipo. No caso da obtenção de sensores com respostas distintas, faz-se necessária a funcionalização dos microeletrodos para obtenção de resultados preferencialmente ortogonais entre os sensores. Desta maneira, identifica-se que os nanomateriais são os mais utilizados por apresentarem respostas elétricas distintas e altamente sensíveis por conta da área superficial muito elevada.

2.5 Sensores eletroquímicos para antidepressivos

Segundo a Organização mundial da Saúde (OMS), estima-se que 3,8% da população sofra de depressão, incluindo 5% dos adultos (4% entre os homens e 6% entre as mulheres) e 5,7% dos adultos com mais de 60 anos. Aproximadamente, 280

milhões de pessoas no mundo sofrem de depressão [72]. A depressão é cerca de 50% mais comum entre as mulheres do que entre os homens. Mais de 700.000 pessoas morrem por suicídio todos os anos. O suicídio é a quarta principal causa de morte entre jovens de 15 a 29 anos [73].

Como resultado mais viável, metodologias rápidas e mais flexíveis, como (bio)sensores de base eletroquímica, têm ganhado popularidade nas últimas décadas [74].

Os (bio)sensores provaram ser altamente eficazes em alcançar excelente especificidade para detecção de antidepressivos, bem como permitir o monitoramento em tempo real desses medicamentos no campo. Com sua capacidade de detectar vestígios de antidepressivos em várias amostras biológicas, esses sensores tornaram-se uma ferramenta fundamental para pesquisadores. Além disso, a capacidade de monitoramento, em tempo real, de (bio)sensores permite decisões clínicas mais oportunas e precisas e melhora em relação aos cuidados [75][76].

Os (bio)sensores eletroquímicos requerem os mesmos componentes que os sensores eletroquímicos para funcionar, mas com pequenas modificações. Dentre elas:

- a) Um analito/alvo/amostra com alta afinidade;
- b) Biorreceptor (por exemplo, ácidos nucleicos, aptâmeros, anticorpos, proteínas, enzimas, peptídeos);
- c) Transdutor - superfície do eletrodo que recruta o alvo, que converte os eventos de ligação entre o alvo e o biorreceptor;
- d) Medidor de sinal elétrico proporcional à concentração do alvo.

A detecção analítica por (bio)sensores de base eletroquímica depende da medição da corrente elétrica gerada durante uma reação química (por exemplo, redox)

que ocorre na superfície de um eletrodo. O uso de nanopartículas, que surgiram como uma alternativa aos respectivos materiais, dada a sua maior relação superfície-volume e propriedades eletroquímicas melhoradas.

Essa corrente resulta da eletrólise que ocorre durante a redução ou oxidação eletroquímica do analito. Este processo depende da taxa de transporte de massa das moléculas do analito para o eletrodo, como bem como na taxa de transferência de elétrons na superfície do eletrodo. Os benefícios da abordagem eletroquímica incluem maior seletividade e sensibilidade na identificação de analitos, sem a necessidade de pré-tratamento. Com isso, esta abordagem também oferece outras vantagens, incluindo acessibilidade, tempos análise mais curtos, maior linearidade na resposta, maior precisão, clareza e sensibilidade, bem como limites mais baixos de detecção [74].

As medições eletroquímicas envolvem técnicas baseadas em voltametria (voltametria cíclica, de onda quadrada e de pulso diferencial), amperometria, potenciometria e espectroscopia de impedância eletroquímica [77][78].

2.6 Filmes ultrafinos de nanomateriais

Os sensores eletroquímicos da LE impedimétrica consistem de um eletrodo interdigitado recoberto com um filme ultrafino de nanomateriais diversos. Além de apresentarem alta área superficial e beneficiarem o contato analito-eletrodo, os nanomateriais são, em geral, de baixo custo e podem apresentar propriedades novas em relação ao seu material de partida [79].

A deposição de filmes ultrafinos de nanomateriais envolve a adsorção controlada desses materiais em uma superfície para criar uma camada fina e

uniforme. Existem várias técnicas de deposição que podem ser usadas para fabricar filmes ultrafinos de nanomateriais. Em particular, a técnica de automontagem camada por camada ou layer-by-layer (LbL), empregada nesse trabalho, tem se difundido rapidamente devido a sua facilidade de execução, custo baixo e aplicabilidade a uma variedade de nanomateriais. A execução da técnica LbL consiste na imersão sucessiva e alternada de um substrato sólido na solução/suspensão de materiais com funcionalidades complementares, como policátions e poliânions, doadores e aceitadores de prótons, íons metálicos e ligantes, ou mesmo espécies capazes de realizar reconhecimento bioespecífico [80]. Todo o procedimento pode ser realizado em temperatura ambiente e condições normais de laboratório, sem a necessidade de um ambiente de sala limpa. Os materiais são adsorvidos sequencialmente, formando camadas uniformes, fortemente aderidas e de espessura nanométrica. A espessura das camadas pode ser controlada pelas condições físico-químicas das soluções/suspensões dos nanomateriais, tais como concentração, pH e força iônica [80]. Por conta dessas facilidades, a técnica LbL tem sido amplamente empregada na fabricação de sensores para sistemas de LE [79]. No entanto, não se verifica até o momento o uso de sensores produzidos por LbL para a detecção de TCAs.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Construir e testar sensores eletroquímicos utilizando eletrodos interdigitados de prata impressos em substrato flexível visando à detecção de antidepressivos tricíclicos de potencial risco ecológico em amostras de água. Os fármacos nortriptilina, carbamazepina e amitriptilina foram selecionados por sua constante detecção em ecossistemas aquáticos, tais como o lago Paranoá em Brasília-DF.

3.2 Objetivos específicos

— Construir sensores eletroquímicos empregando eletrodos interdigitados de prata impressos em substrato flexível e modificados com filmes ultrafinos de nanomateriais diversos;

— Avaliar por espectroscopia de impedância elétrica e modelo de circuitos equivalentes o comportamento dos sensores imersos em solução dos três analitos;

— Detectar os analitos dissolvidos em concentrações conhecidas em água ultrapura, água de torneira e água do Lago Paranoá-DF empregando um arranjo de sensores (língua eletrônica) com medidas de impedância elétrica e análise das componentes principais.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Materiais

Hidrocloreto de poli(dialil dimetilamônio) (PDAC, Mw 400.000 g mol⁻¹), poli(etileno imina) hiper ramificada (PEI, Mw 25.000 g mol⁻¹), poli(anilina) base esmeraldina (PANI, Mw 10.000 g mol⁻¹) ftalocianina tetrasulfonada de níquel (II) (NiTsPc) e dissulfeto de molibdênio (MoS₂) foram adquiridos da Sigma-Aldrich (Brasil). Nanopartículas de óxido de cério (CeO₂-NP), prata (Ag-NP), óxido de grafeno (GO) e nanotubos de carbono de paredes múltiplas e oxidados (NTC) foram fornecidos pelo Laboratório de Pesquisa em Polímeros e Nanomateriais (LABPOLN) da UnB. Todos os materiais foram empregados assim como recebidos. As fórmulas estruturais de alguns materiais são apresentadas na Figura 5. Esses materiais foram selecionados com base na experiência prévia do LABPOLN na fabricação de sensores. Os padrões certificados dos analitos investigados, antidepressivos tricíclicos CBZ, AMTP e NTP, foram adquiridos da Sigma-Aldrich (Brasil) e também usados assim como recebidos. Os demais reagentes para preparo das soluções e suspensões, grau analítico de pureza, foram adquiridos no mercado nacional. Toda a água empregada no preparo das soluções, suspensões e deposição dos filmes foi do tipo ultrapura, resistividade 18 Mohm cm, e produzida por um purificador de água tipo Milli-Q da Millipore.

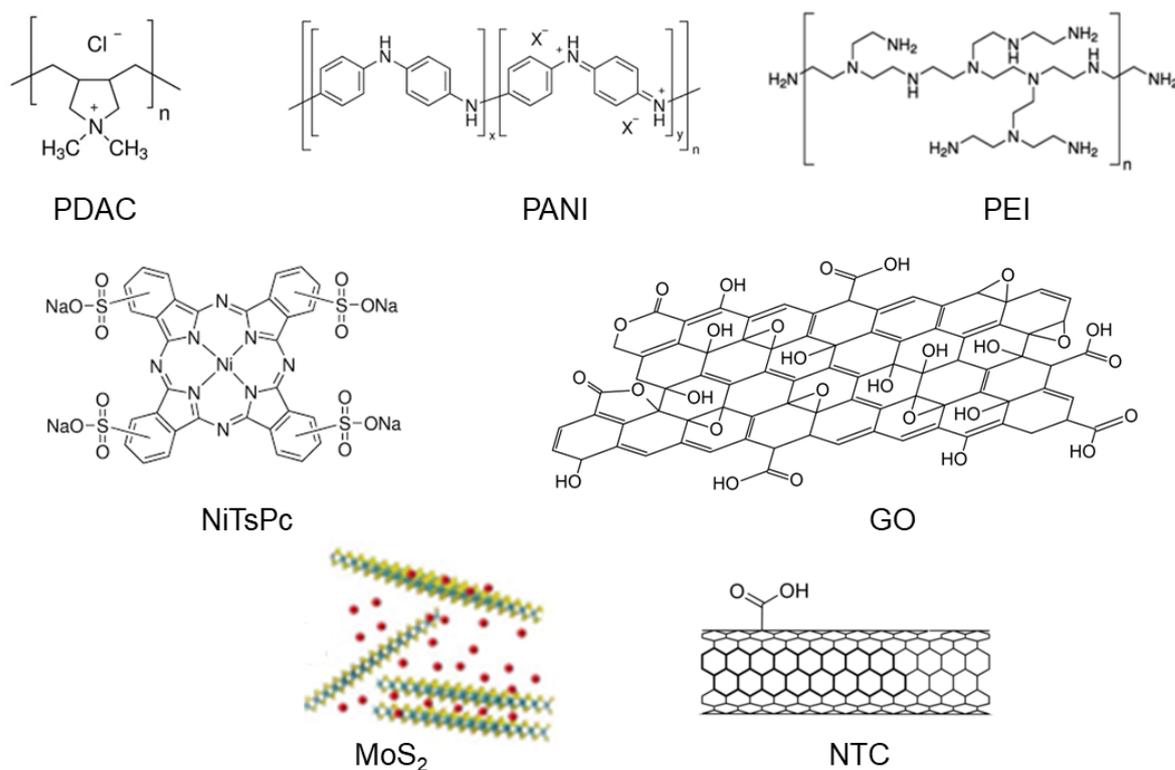


Figura 5. Fórmula estrutural de alguns dos materiais utilizados na fabricação de sensores.

4.2 Fabricação dos sensores químicos

Os sensores foram construídos a partir de eletrodos interdigitados impressos em substrato flexível e modificados com filmes ultrafinos dos materiais descritos na secção 5.1. Os eletrodos interdigitados, fornecidos pelo Dr. A. Al-Hamry (Technische Universität Chemnitz, Alemanha), são constituídos de um substrato flexível e transparente de poli(naftalato de etileno) sobre o qual foram depositados eletrodos interdigitados de prata por impressão de jato de tinta. Uma foto de um eletrodo é apresentada na Figura 6. O substrato flexível mede 0,5 cm de largura e 2,5 cm de comprimento, enquanto cada par de eletrodos interdigitados (4 pares no total) mede 2,5 mm de comprimento, 180 μm de largura e 330 μm de espaçamento.

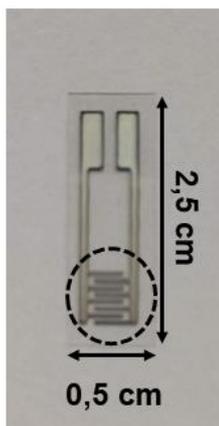


Figura 6. Fotografia do eletrodo interdigitado de prata impresso em substrato flexível. A área ativa é delimitada pela circunferência.

Os eletrodos interdigitados foram modificados com filmes ultrafinos depositados pela técnica de automontagem LbL no modo eletrostático, ilustrada esquematicamente na Figura 7. Em essência, a deposição LbL consistiu na imersão manual e em temperatura ambiente do eletrodo interdigitado alternadamente nas soluções/suspensões de um material catiônico e um material aniônico, que por atração eletrostática formam uma bicamada ultrafina (alguns nanômetros). Para a deposição dos filmes, os materiais foram dissolvidos em água ultrapura, na concentração de 1 g L^{-1} . Detalhadamente, a deposição foi realizada conforme as seguintes etapas, sequencialmente:

- 1) imersão do eletrodo na solução do polycation (PDAC, $\text{CeO}_2\text{-NP}$, PANI ou PEI) por 3 min;
- 2) enxágue do eletrodo/polycation por 20 s em água ultrapura sob agitação magnética vigorosa;
- 3) secagem do eletrodo/polycation com jato de ar comprimido;
- 4) imersão do eletrodo/polycation na solução de poliânion (GO, NTC, Ag-NP, NiTsPc ou MoS_2) por 3 min;

5) enxágue do eletrodo/policátion/poliânion por 20 segundos em água ultrapura sob agitação magnética vigorosa;

6) secagem do eletrodo/policátion/poliânion com jato de ar comprimido.

Ao término do ciclo de deposição (etapas 1 a 6), é obtido um filme com uma bicamada (policátion/poliânion)-n, em que “n” representa o número de bicamadas. Esses ciclos foram repetidos até $n = 10$, pois nessa arquitetura os filmes apresentam melhor estabilidade, de acordo com a experiência do LABPOLN. Foram fabricadas cinco arquiteturas de sensores, além de um sensor sem filme, conforme a descrição na tabela a seguir:

Tabela 5. Arquitetura dos sensores fabricados em conjunto com os nanomateriais.

Sensor	Composição	Referência
S1	branco (sem filme)	-
S2	CeO ₂ -NP/GO	[81]
S3	PDAC/NTC	[82]
S4	PEI/AgNP	[83]
S5	PANI/NiTSPc	[84]
S6	PDAC/MoS ₂	[85]

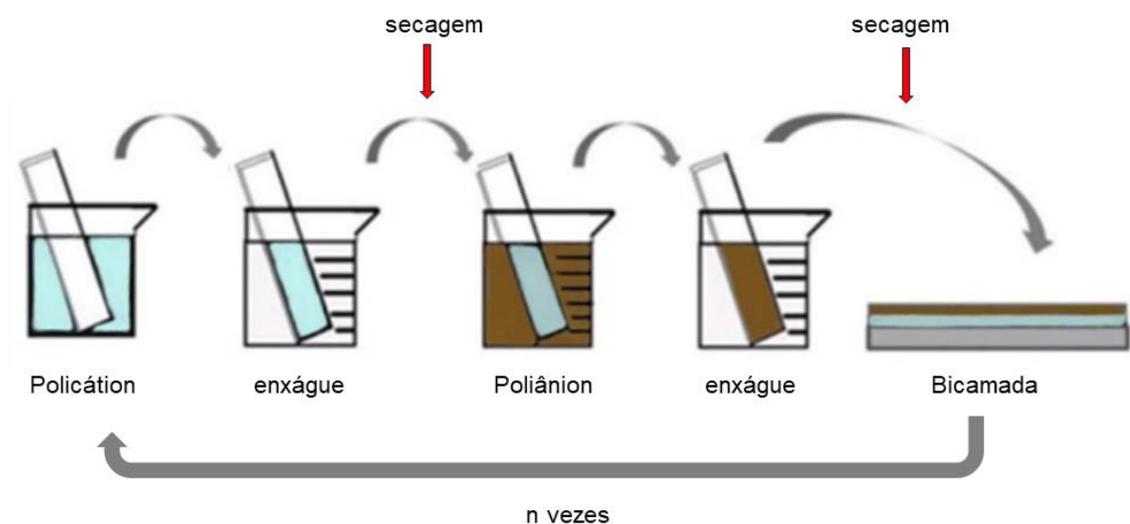


Figura 7. Ilustração esquemática do processo de deposição por automontagem LbL.

4.3 Preparo das soluções dos analitos

Os padrões dos analitos foram pesados em balança analítica, dissolvidos em etanol PA em um béquer com agitação magnética por 30 minutos e depois transferidos para balão volumétrico (25 mL). A concentração final da solução estoque foi fixada em 1 mmol L^{-1} . Posteriormente, as soluções foram armazenadas em frascos âmbar, com batoque e tampa. Amostras dos analitos também foram preparadas a partir de comprimidos. Os comprimidos foram inicialmente macerados em almofariz de porcelana, a massa aferida em balança analítica e depois dissolvidos em etanol PA, da mesma forma como feito para os padrões. A concentração final das soluções estoque foi de 1 mmol.L^{-1} , de acordo com a massa indicada nas embalagens dos comprimidos. No contexto da análise laboratorial, a preparação das amostras é um passo fundamental. Para garantir resultados precisos e confiáveis, as amostras foram cuidadosamente preparadas no próprio dia da análise. Isso assegura que as condições das amostras sejam mantidas o mais próximo possível das condições reais,

minimizando qualquer possível degradação ou alteração ao longo do tempo. A frescura das amostras no momento da análise é essencial para obter dados de qualidade e tomar decisões informadas com base nos resultados obtidos. Portanto, a preparação no dia da análise é um procedimento padrão que contribui para a integridade e validade dos resultados.

O efeito de matriz foi avaliado com água de torneira e água do lago Paranoá de Brasília – DF (coordenadas: 15°47'S, 47°49'W). A água do lago foi coletada em frasco âmbar esterilizado e filtrada em filtro de porosidade 0,45 µm. Uma vez coletada e filtrada, a água foi usada imediatamente no preparo das amostras e análise, por método de adição de padrão, conforme descrito mais adiante.

4.4 Descrição do sistema língua eletrônica e dos procedimentos de medição das amostras de antidepressivos

O sistema língua eletrônica impedimétrica foi desenvolvido pelo Laboratório Nacional para Nanotecnologia e Agronegócio (LNNA) da Embrapa Instrumentação de São Carlos em parceria com Escola Politécnica da USP de São Paulo [67]. Uma réplica desse sistema, localizada no LABPOLN da UnB e empregada nesse trabalho é ilustrada pelas fotografias apresentadas na Figura 8. O sistema é composto dos seguintes itens: medidor LCR Instek, modelo LCR-816; unidade multiplexadora, que permite a interrogação de até 10 sensores em forma sequencial; banho termostático Quimis, modelo Q214M2; agitador magnético modelo Ika RH Basic; computador, contendo programa de controle e aquisição de dados, criado em plataforma LabView; célula de medição (béquer 100 mL) imersa em uma caixa de isopor (câmara com

temperatura controlada) com circulação de água acoplada ao banho termostático; e cabeça sensora, com seis sensores, cuja descrição foi apresentada na secção 5.2.

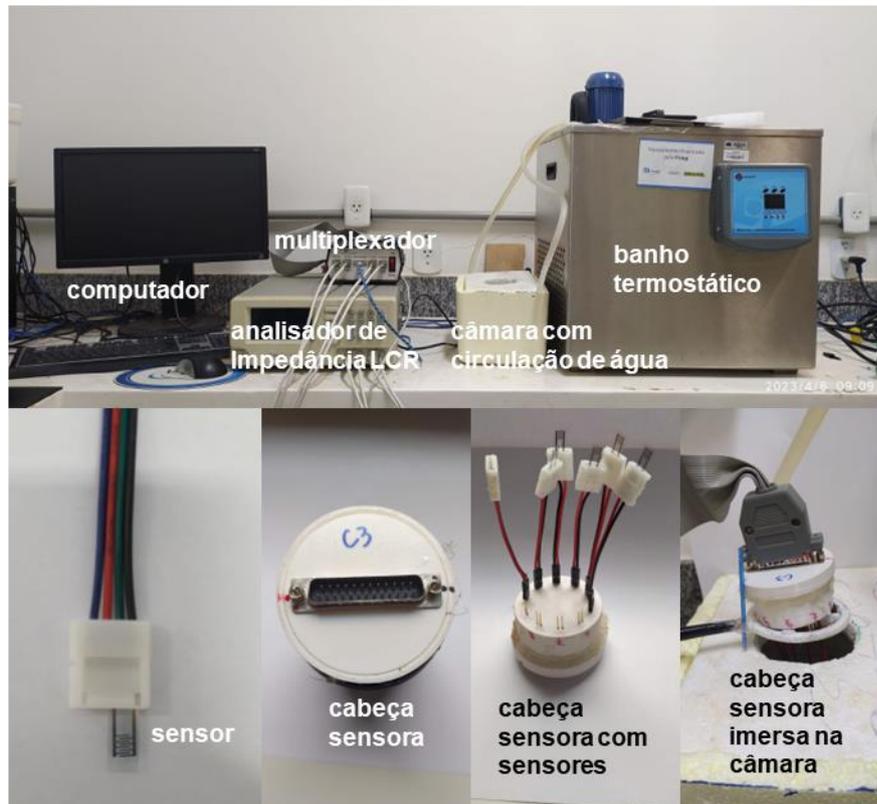


Figura 8. Arranjo experimental da língua eletrônica impedimétrica, com detalhes de cada componente.

As leituras de impedância foram registradas em frequências fixas de 100 Hz e 1 kHz, com potencial de amplitude fixa em 250 mV. O programa de controle e aquisição de dados foi ajustado, depois de otimização, para registrar as medidas nas seguintes condições: velocidade de medida rápida, circuito paralelo, 3 conjuntos de medidas com 10 medidas com cada sensor. O procedimento de medição consistiu das seguintes etapas: I) adição de 100 mL de água ultrapura no béquer mantido na câmara de temperatura controlada (caixa de isopor com circulação de água) e aguardado 15 minutos para atingir equilíbrio térmico; II) imersão dos sensores; III) leitura da

impedância; IV) adição de alíquotas dos poluentes e agitação magnética por 3 minutos para homogeneização; V) cessação da agitação e leitura da impedância. Todas as leituras foram registradas com temperatura fixa de $25,0 \pm 0,5$ °C.

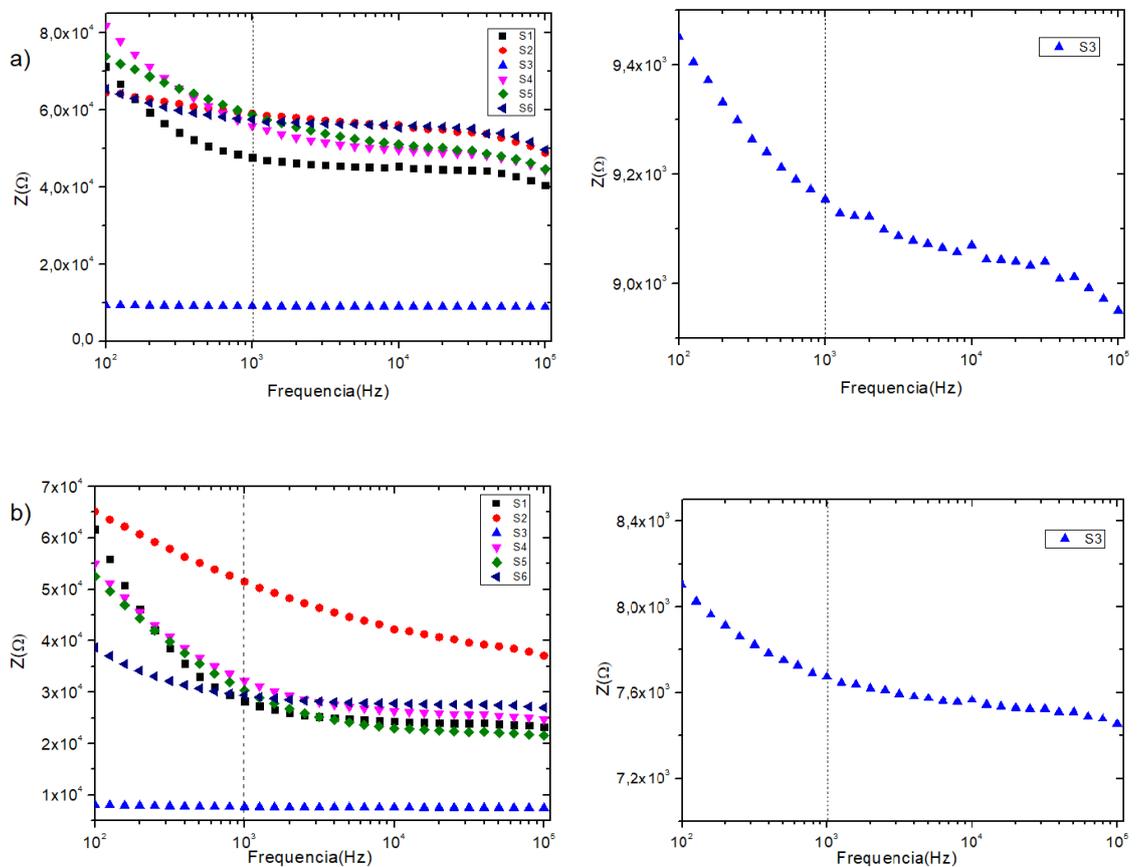
Os dados de impedância (capacitância e resistência) foram organizados na forma de uma matriz, em que as linhas representam as amostras enquanto as colunas representam os valores de capacitância e resistência medidos com cada sensor. Cada valor na matriz representa a média de 30 medidas com cada sensor. A análise de PCA foi realizada com o programa GNU Octave 5.1.

Os espectros de impedância foram obtidos no mesmo arranjo experimental da Figura 8, empregando-se o potenciostato/galvanostato (Autolab PGSTAT 204 Metrohm, FRA 2 module) sem o auxílio do multiplexador. Todos os espectros foram coletados com controle de temperatura ($25 \pm 0,5$ °C), em condição de circuito aberto e na faixa de frequência de 400 kHz até 50 Hz, com amplitude de sinal de 50 mV. Os resultados foram coletados e posteriormente ajustados com os circuitos equivalentes apropriados gerados pelo software Nova 2.1.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Espectroscopia de impedância dos sensores e análise por circuitos equivalentes

A superfície dos MEI, com os filmes ultrafinos, o arranjo foi investigado por espectroscopia de impedância elétrica para melhor entendimento do mecanismo de interação MEI-filme-analito. Com o objetivo de perceber a interação dos analitos com a capacidade impedimétrica dos sensores. Nesse sentido, a Figuras 9 e 10 apresentam os espectros de impedância (diagrama de BODE) dos sensores em: (a) água ultrapura, (b) NTP, (c) CBZ e (d) AMTP.



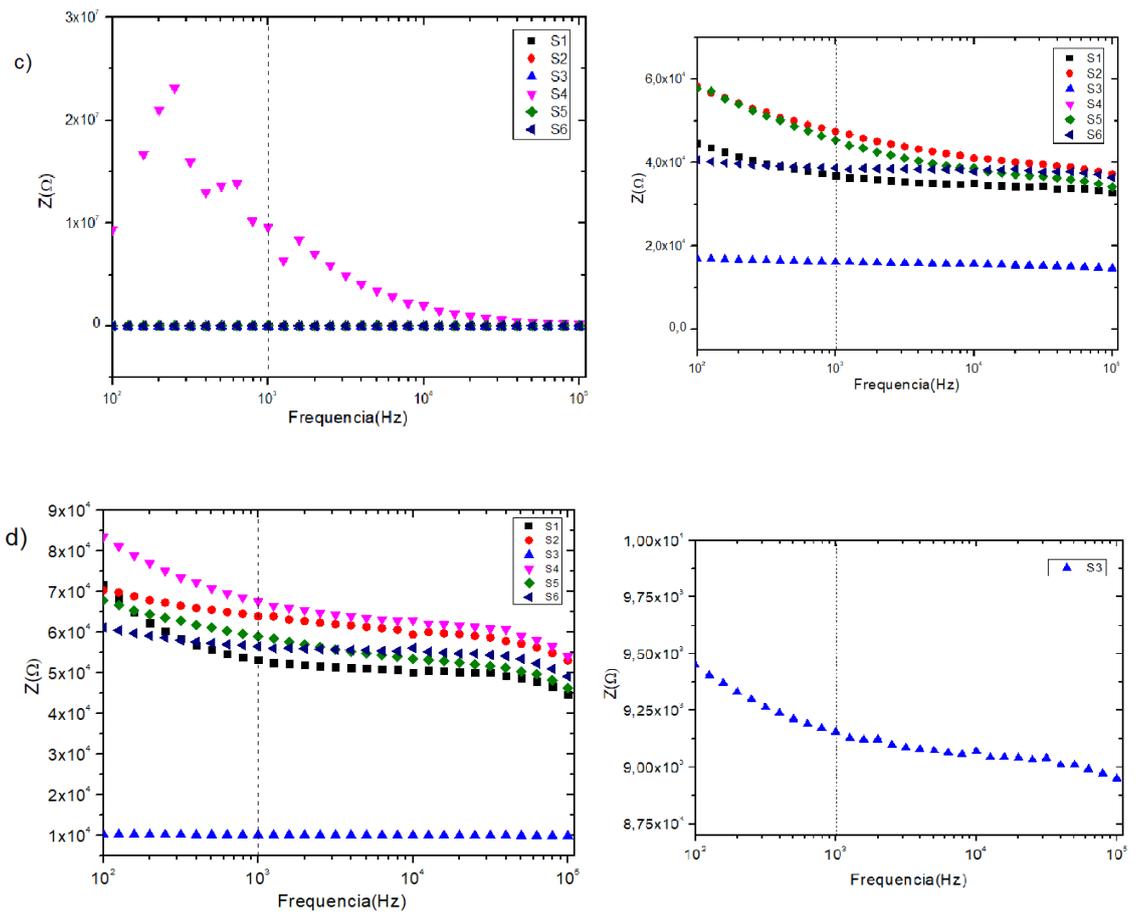


Figura 9. Espectros de impedância (módulo vs. Frequência) registrados com os seis sensores em: a) água ultrapura, b) AMTP, c) CBZ e d) NTP. A frequência de 1 kHz foi marcada por linha tracejada.

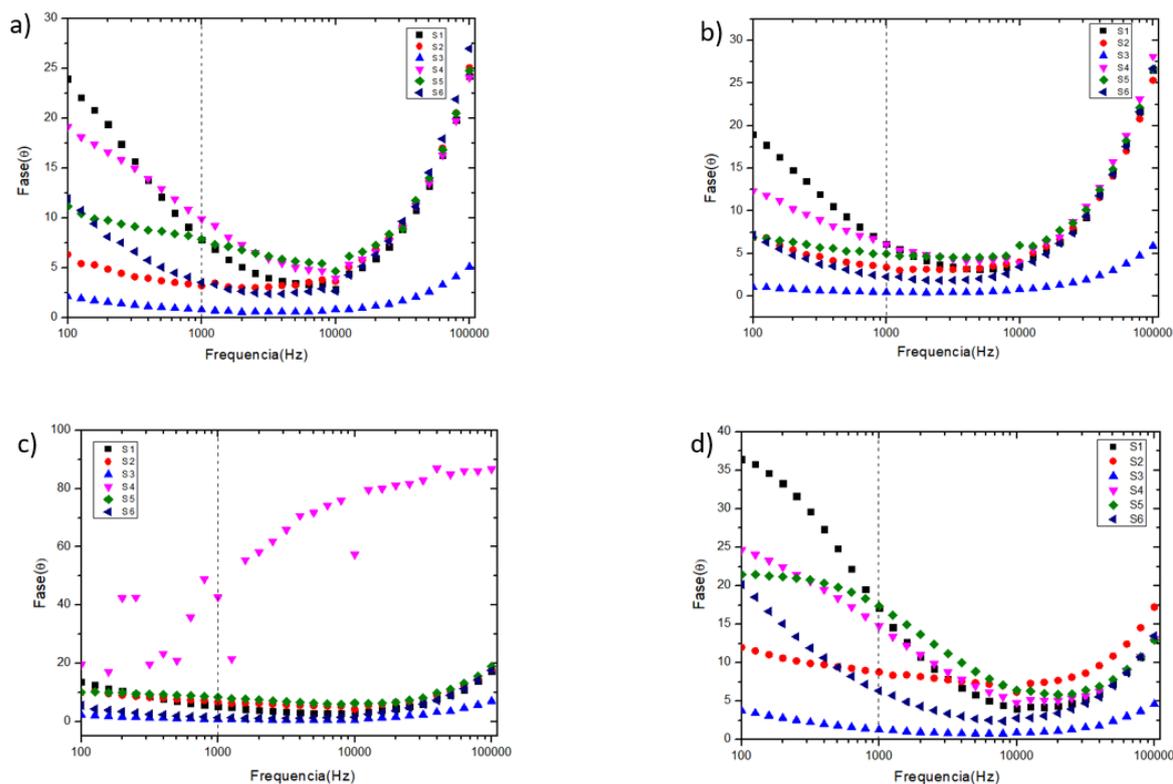


Figura 10. Espectros de impedância (ângulo de fase vs. Frequência) registrados com os seis sensores em: a) água ultrapura, b) AMTP, c) CBZ e d) NTP. A frequência de 1 kHz foi marcada por linha tracejada.

Independentemente do analito, é possível perceber em todos os espectros uma resposta distinta de cada sensor para cada analito. É interessante destacar que o sensor sem deposição de nanopartículas (S1) responde de forma diferente para cada amostra. Esse é o comportamento procurado na construção de uma LE não específica em que cada sensor apresenta uma resposta única para cada analito investigado.

Cabe salientar que o sensor (S3) pouco variou a impedância em função da frequência, em água ultrapura, AMTP e NTP, fato que pode ser justificado por uma interferência elétrica causada por diversos motivos, além do mais que a blindagem adotada, pode não ser eficaz o suficiente perante a outros fatores. Entretanto sua fase foi bem definida como pode-se perceber na Figura 10.

Determinado que os sensores apresentam respostas únicas para cada amostra, a próxima etapa foi investigar a correlação entre os dados gerados e os fenômenos físico-químicos. Para isso, os espectros de impedância foram submetidos a ajuste por circuitos equivalentes. Vale destacar, ainda, que essa metodologia é amplamente utilizada, porém precisa ser utilizada criteriosamente, tendo em vista que diferentes circuitos equivalentes podem se ajustar a um mesmo espectro de impedância [86].

Os primeiros modelos empregados foram combinações simples de um capacitor e um resistor, tanto em série, quanto em paralelo. Contudo, essas tentativas iniciais não foram satisfatórias, pois não se ajustavam aos dados coletados experimentalmente. O modelo que mais se aproximou dos dados experimentais foi de um circuito formado por um resistor em série com um capacitor ($R1-C1$) e essa combinação em série com um resistor e capacitor em paralelo ($R2-C2$), indicado na Figura 11.

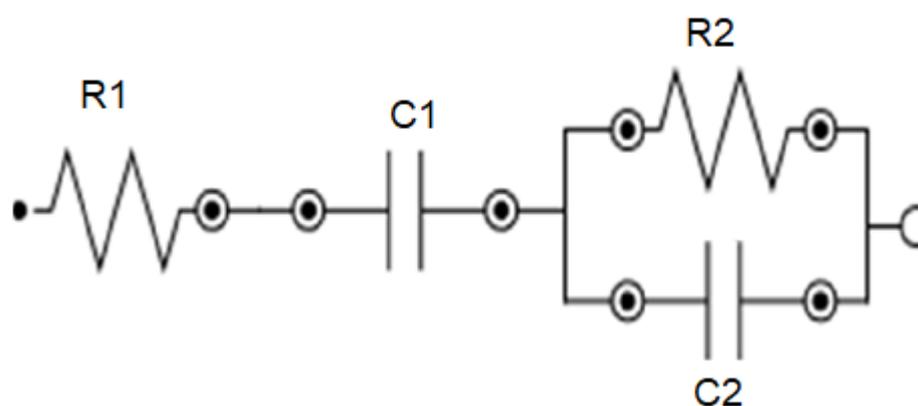


Figura 11. Circuito equivalente empregado no ajuste dos espectros de impedância.

Mais detalhadamente, o primeiro conjunto RC, em série, representa a resistência ($R1$) e a capacitância ($C1$) do filme. A segunda parte do circuito a capacitância geométrica do eletrodo ($C2$) e uma resistência de transferência de carga

(R2) para contabilizar a transferência de carga através da interface filme/eletrólito. Importante salientar que a presença de possíveis impurezas na superfície dos sensores acaba aumentando a resistência, o que pode alterar a interpretação dos dados, com isso a cada leitura realizada os sensores eram enxaguados afim de reduzir quaisquer tipos de impurezas em sua superfície.

Em posse dos dados obtidos e a escolha do melhor circuito que pudesse fornecer resultados esperados, cada montagem forneceu elementos diferentes e de acordo com a sua característica. Nas tabelas a seguir estão representados os elementos do circuito equivalente que melhor respondeu aos dados coletados. Como consequência alguns elementos surgiram com valores equivocados, fazendo com que fossem omitidos em algumas tabelas.

Tabela 6. Elementos do circuito equivalente para os sensores em água ultrapura.

Elementos do circuito					
Sensor	R1 (ohm)	C1 (F)	R2 (ohm)	C2 (F)	χ^2
S1	12206	$9,74 \cdot 10^{-7}$	8942,5	$1,77 \cdot 10^{-7}$	0,21
S2	39790	$5,15 \cdot 10^{-9}$	$2,63 \cdot 10^6$	$1,5 \cdot 10^{-11}$	25,39
S3	9728,5	$2 \cdot 10^{-6}$	5210,5	$6,6 \cdot 10^{-7}$	0,078
S4	10642	$1,23 \cdot 10^{-6}$	9717,2	$2,1 \cdot 10^{-7}$	0,26
S5	24101	$4,9 \cdot 10^{-7}$	31305	$4,83 \cdot 10^{-11}$	0,72
S6	1353	$3,45 \cdot 10^{-6}$	1700,3	$1,55 \cdot 10^{-7}$	0,71

Tabela 7. Elementos do circuito equivalente para os sensores em CBZ 5 $\mu\text{mol.L}^{-1}$.

Elementos do circuito					
Sensor	R1 (ohm)	C1 (F)	R2 (ohm)	C2 (F)	χ^2
S1	15906	$6,23 \cdot 10^{-7}$	56786	$1,8 \cdot 10^{-11}$	5,05
S2	42726	$1,62 \cdot 10^{-7}$	44319	$1,56 \cdot 10^{-8}$	1,59
S3		$2,94 \cdot 10^{-7}$	82052	$1,18 \cdot 10^{-11}$	1,79
S4	360721	$8,16 \cdot 10^{-7}$		$9 \cdot 10^{-13}$	2,15
S5	13668	$1,8 \cdot 10^{-7}$	81276	$1,66 \cdot 10^{-11}$	2,67
S6	49650	$7,62 \cdot 10^{-8}$	20518	$1,86 \cdot 10^{-10}$	3,45

Tabela 8. Elementos do circuito equivalente para os sensores em AMTP 5 $\mu\text{mol.L}^{-1}$.

Elementos do circuito					
Sensor	R1 (ohm)	C1 (F)	R2 (ohm)	C2 (F)	χ^2
S1	7034,9	$2,14 \cdot 10^{-8}$	$3,16 \cdot 10^5$	$1,59 \cdot 10^{-11}$	0,10
S2	5207,4	$5,7 \cdot 10^{-8}$	$3,62 \cdot 10^5$	$1,45 \cdot 10^{-11}$	0,073
S3t	6076,5	$4,67 \cdot 10^{-8}$	$3,33 \cdot 10^5$	$1,5 \cdot 10^{-11}$	0,125
S4	10986	$3,822 \cdot 10^{-8}$	$2,83 \cdot 10^5$	$1,72 \cdot 10^{-11}$	0,125
S5	8171,4	$1,86 \cdot 10^{-5}$	6080,6	$9,9 \cdot 10^{-11}$	0,002
S6	5728,1	$9,16 \cdot 10^{-8}$	$2,03 \cdot 10^5$	$1,78 \cdot 10^{-11}$	0,03

Tabela 9. Elementos do circuito equivalente para os sensores em NTP $5 \mu\text{mol.L}^{-1}$

Elementos do circuito					
Sensor	R1 (ohm)	C1 (F)	R2 (ohm)	C2 (F)	χ^2
S1	16712	$3,1 \cdot 10^{-6}$	3063,8	$9 \cdot 10^{-9}$	0,15
S2		$4,86 \cdot 10^{-7}$	47303	$9 \cdot 10^{-13}$	5,047
S3t	18191	$1,71 \cdot 10^{-6}$	5478,5	$2,5 \cdot 10^{-10}$	0,17
S4	19718	$3,55 \cdot 10^{-6}$	6203,5	$2,27 \cdot 10^{-7}$	0,059
S5	32314	$2,89 \cdot 10^{-7}$	57789	$1,15 \cdot 10^{-8}$	0,89
S6	1344,6	$4,4 \cdot 10^{-6}$	2449	$1,17 \cdot 10^{-7}$	0,9

5.2 Discriminação e quantificação dos poluentes

Segundo os espectros de impedância apresentados, percebe-se que cada sensor descreve uma curva característica, gerando uma espécie de impressão para cada poluente. É possível perceber que na frequência de 1 kHz encontra-se uma resposta impedimétrica bem representada para a água, NTP, AMTP e CBZ. Cabe destacar que os sensores modificados com nanomateriais responderam de maneira significativamente diferente quando comparados ao sensor que não possuía deposição.

A Figura 12 apresenta um comparativo em gráfico de barras para os diversos parâmetros obtidos, sendo que os analitos adotados estão na mesma concentração ($5 \mu\text{mol.L}^{-1}$). Quando os dados de cada um dos parâmetros são unidos, para cada tipo de amostra, é gerado um conjunto de dados únicos aos quais denominamos impressão digital da amostra. Isso pode ser constatado, por exemplo, com o sensor S1 (sem filme), que apresenta valores distintos de resistência para cada amostra, e

cujo valor aumenta na ordem: água < NTP < AMTP~CBZ. Já o sensor S2 com CeO₂-NP, apresenta a mesma ordem de amostras, mas valores de resistência diferentes, o que resulta em um padrão diferente.

O sensor S6 gera uma resistência consideravelmente alta em relação aos outros sensores e sua capacitância decai na mesma proporção.

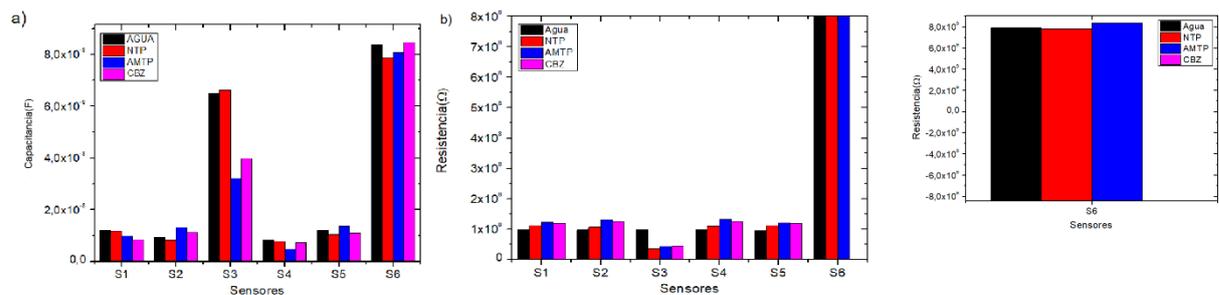


Figura 12. Medidas de capacitância (a) e resistência (b) para água ultrapura e os demais analitos, obtidas em 1 kHz.

Com exceção do parâmetro representado pela CBZ, em que a discriminação variação visual não é suficiente para uma boa interpretação, os outros parâmetros apresentam uma nítida variação visual. Entretanto, a discriminação das amostras só é possível com o auxílio da PCA, como será apresentado mais adiante.

Os gráficos de PCA para dados de capacitância e resistência apresentados nas Figuras 13 e 14, respectivamente, mostram, de uma forma geral, a habilidade da LE desenvolvida em discriminar amostras dos três analitos investigados. Isso é indicado pela formação de grupos (clusters) distintos de escores para cada analito. Essa capacidade é mais evidente para os dados de capacitância, Figura 13a, pois para os dados de resistência, Figura 14a, os escores de AMTP e NTP ficaram muito próximos. Enquanto isso, os gráficos de pesos mostram que para dados de capacitância, Figura 13a, a maioria dos sensores estão mais correlacionados com a amostra de NTP,

enquanto o sensor S3 está mais correlacionado com a amostra de CBZ. Já para os dados de resistência, Figura 14a, a correlação é maior entre os sensores S2 e S4 e a amostra de CBZ. Cabe destacar que para ambos os dados, capacitância e resistência, mais de 90% estão contidos nas duas primeiras PCs, mostrando que essas duas são suficientes para explicar os dados.

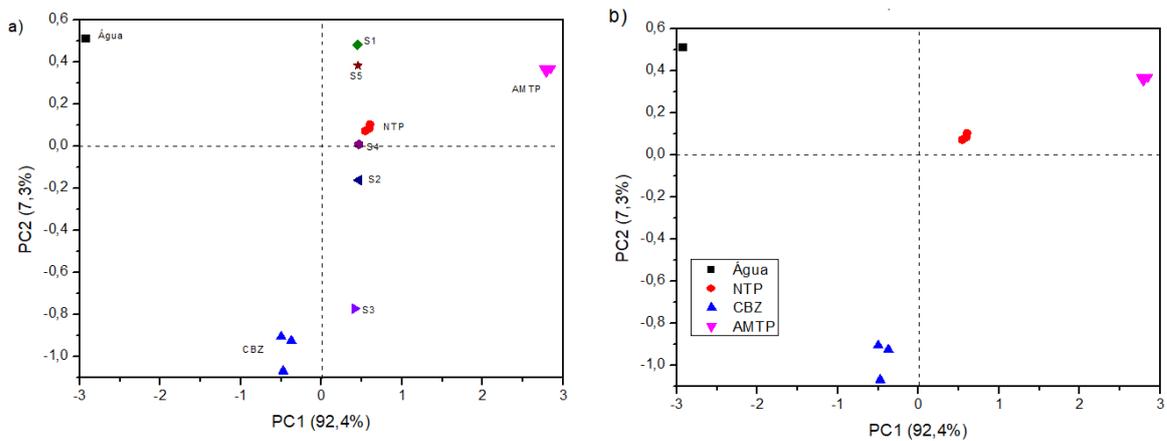


Figura 13. Gráficos de PCA para capacitância: (a) escore e peso e (b) escore.

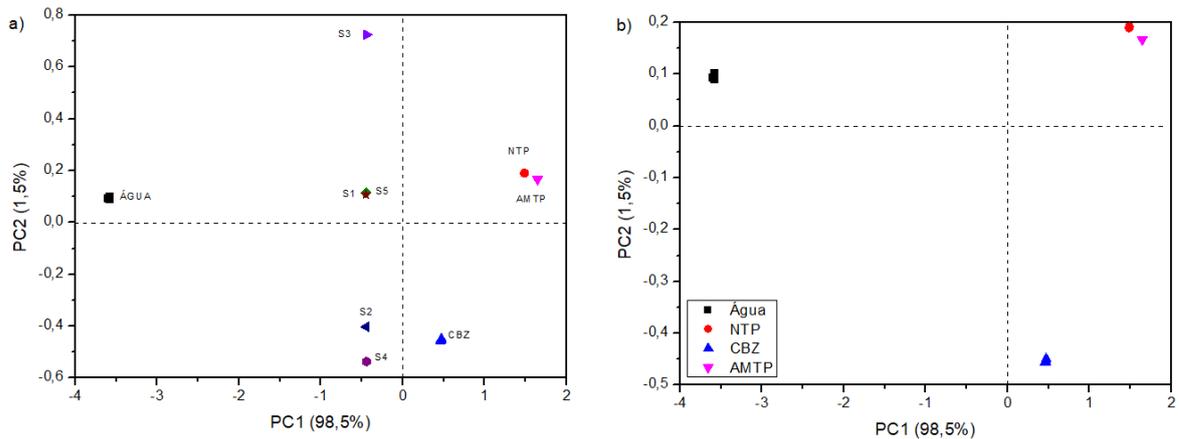


Figura 14. Gráficos de PCA para resistência: (a) peso e escore e (b) escore.

Uma vez constatada a capacidade de discriminação da LE, ela foi utilizada para quantificar a presença dos três analitos. Para tanto, foram analisadas amostras em água ultrapura dos três analitos, individualmente, numa faixa de concentrações

(5,10,20,50 e 100 $\mu\text{mol.L}^{-1}$). Como os dados de PCA anteriores mostraram que a discriminação foi mais eficiente com dados de capacitância, foram construídos gráficos de PCA versus concentração (exceto para a NTP e CBZ), a partir, apenas, de dados de capacitância. Os dados são apresentados nas Figuras 15, 16 e 17.

Pela PC1 as concentrações ficam bem definidas em seus respectivos quadrantes. Outro fator que corrobora com o objetivo do trabalho, vemos que há um aumento da variância conforme aumenta a concentração, a detecção fica nítida, apesar de que a única curva de concentração que houve uma linearidade foi com a AMTP, nos outros analitos os resultados acerca da curva não foram os esperados com relação a essa linearidade, fatores como possíveis impurezas, variações de temperatura e até picos de energia podem interferir na qualidade dos dados coletados.

Pelos PCAs podemos perceber que a LE possui uma capacidade considerável de discriminar os analitos, dentro do intervalo adotado, o que é um resultado positivo e esperado.

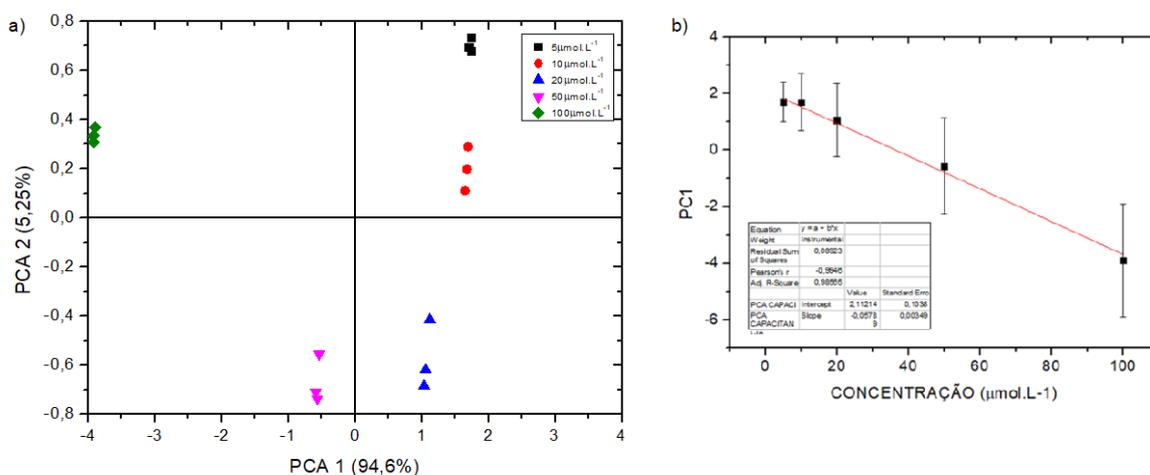


Figura 15. (a) Gráfico de PCA e (b) curva analítica, PC1 versus concentração de AMTP. Dados de capacitância obtidos a 1 kHz.

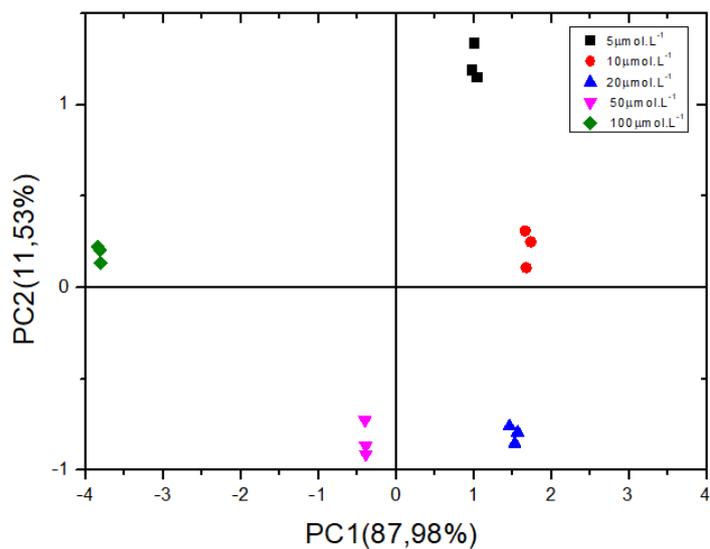


Figura 16. Gráfico de PCA NTP. Dados de capacitância obtidos a 1 kHz.

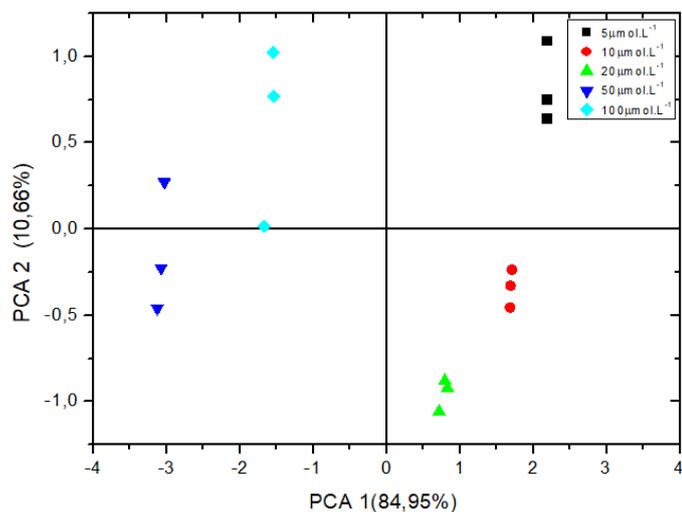


Figura 17. Gráfico de PCA CBZ. Dados de capacitância obtidos a 1 kHz.

Nos gráficos (figura 17), praticamente toda informação sobre a variância dos dados está contida na PC1 (com mais de 84%) e há, ainda, uma separação nítida das amostras. Importante reforçar que os PCs gerados na NTP(figura 16) gerou um resultado bem discriminado reforçando a capacidade da LE.

5.3 Detecção dos analitos em diferentes matrizes

A composição de diferentes matrizes geralmente afeta o desempenho de sensores eletroquímicos. Desse modo, essa variável precisa ser avaliada, de modo a aferir o desempenho dos sensores em condições reais de uso. Nesse sentido, os analitos, em três concentrações diferentes, foram dissolvidos em água do lago Paranoá e em água de torneira, e avaliados com a LE. Posteriormente, foram construídos gráficos de PCA para verificar se a capacidade da LE em discriminá-los era afetada pela composição da matriz. Os resultados são apresentados nas Figuras 18 a 20 para amostras preparadas com água do lago e nas Figuras 21 a 23, para amostras preparadas com água de torneira.

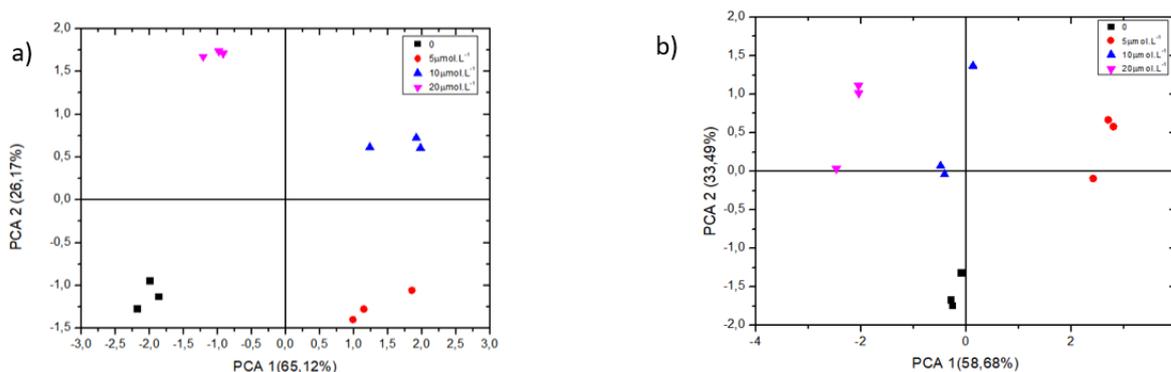


Figura 18. Gráficos de PCA para adição de NTP em água do lago Paranoá com as medidas de (a) resistência e (b) capacitância.

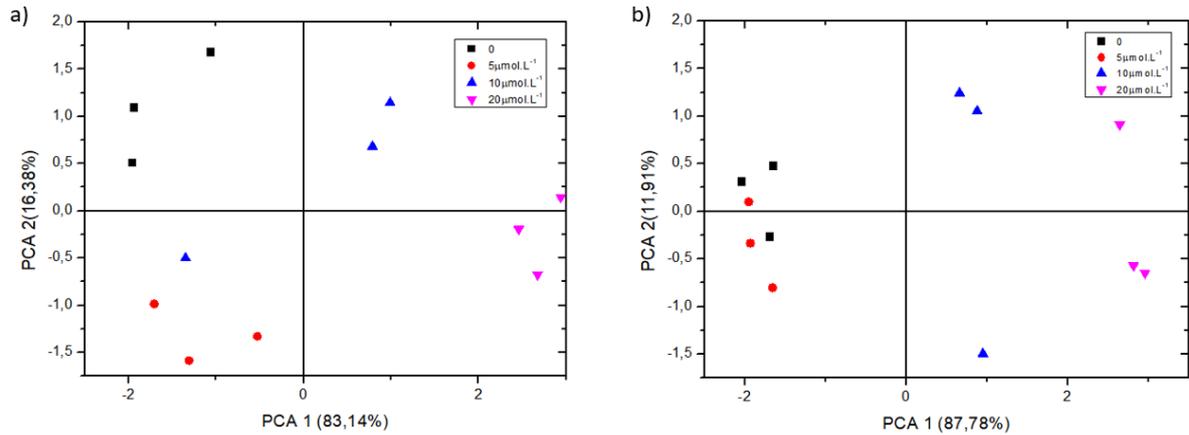


Figura 19. Gráficos de PCA para adição de CBZ em água do lago Paranoá com as medidas de (a) resistência e (b) capacitância.

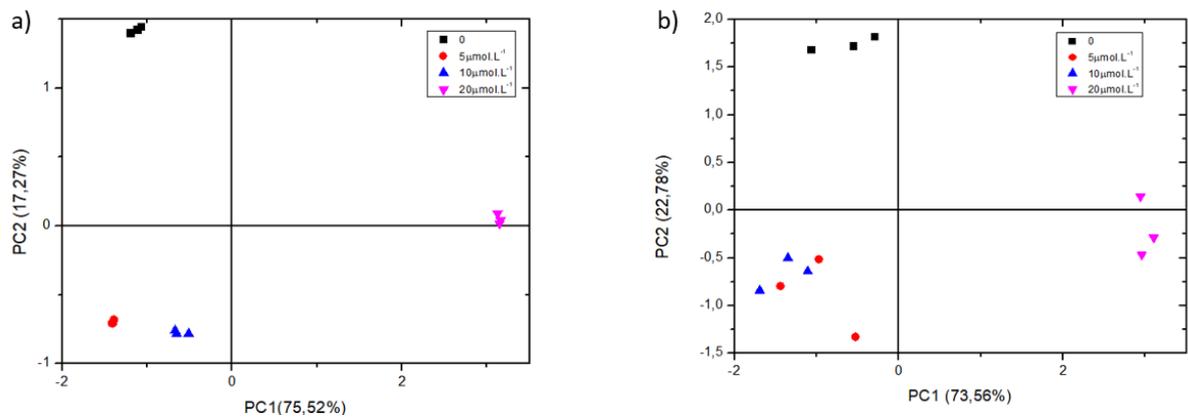


Figura 20. Gráficos de PCA para adição de AMTP em água do lago Paranoá com as medidas de (a) resistência e (b) capacitância.

De maneira geral, observa-se que a capacidade de discriminação da LE persiste, mesmo com as amostras dissolvidas na água do lago. Todavia, a soma das variâncias contidas em PC1 e PC2 são menores que no caso das medidas realizadas em água ultrapura. Além disso, nota-se que a PC2 passa a ter um peso maior para a soma da variância. Isso se deve à presença de íons e matéria orgânica na água do lago, que podem adsorver nos sensores e afetar sua resposta elétrica.

Por último, investigou-se o comportamento da LE em uma matriz menos complexa, a água de torneira. Observamos que também temos uma discriminação, em comparação com a água do lago que possui um quantitativo de impureza maior na água de torneira foi perceptível a capacidade de distinguir as diferentes concentrações dos TCAs.

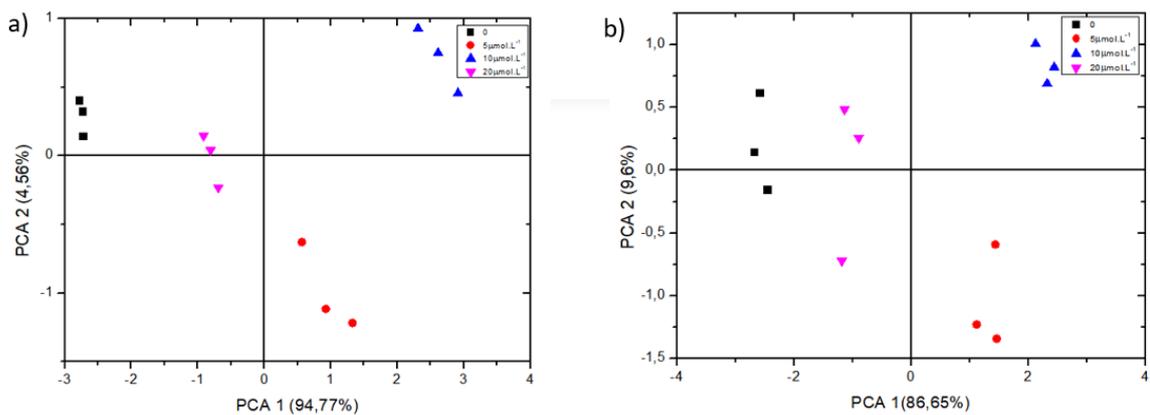


Figura 21. Gráfico de PCA para adição de NTP em água de torneira com as medidas de (a) resistência e (b) capacitância.

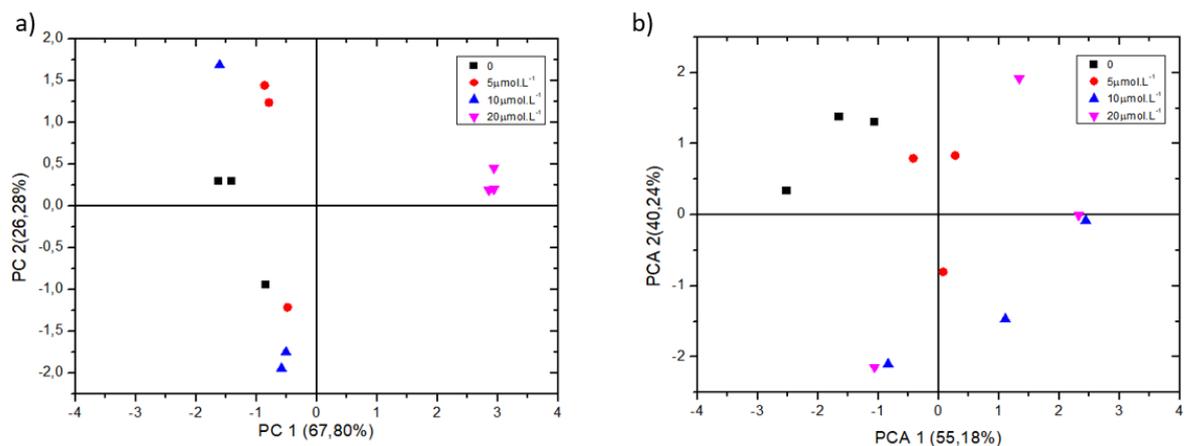


Figura 22. Gráficos de PCA para adição de AMTP em água de torneira com as medidas de (a) resistência e (b) capacitância.

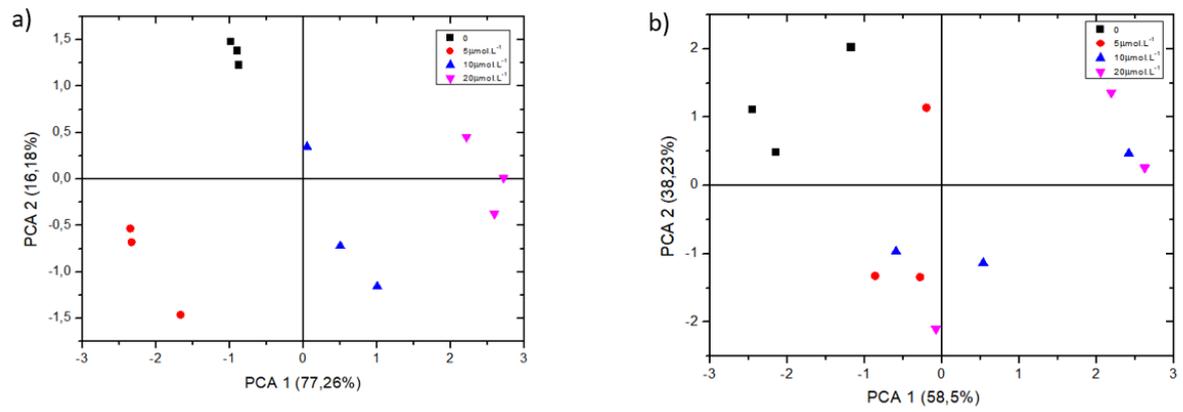


Figura 23. Gráficos de PCA para adição de CBZ em água de torneira com as medidas de (a) resistência e (b) capacitância.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Caracterizado os materiais e as suspensões, os microelétrodos de prata foram funcionalizados e o arranjo de seis sensores foi escolhido e testado para formar a LE para detecção de TCAs (AMTP, CBZ e NTP). A caracterização por espectroscopia de impedância elétrica mostrou que os seis sensores são sensíveis à presença dos antidepressivos tricíclicos a uma frequência de 1Khz de forma eficaz. Entretanto, uma relação linear entre variância e concentração foi observada apenas para AMTP. Os espectros gerados são ajustáveis pelo circuito de associação mista e apresentam duas regiões características: o primeiro conjunto RC em série representa a resistência (R1) e a capacitância (C1) do filme. A segunda parte do circuito a capacitância geométrica do eletrodo (C2) e uma resistência de transferência de carga (R2) para contabilizar a transferência de carga através da interface filme/eletrólito.

Para as medidas práticas da LE, os sensores responderam de maneira diferente para a variação na concentração dos analitos, com o aumento da concentração percebendo de maneira nítida na AMTP, contudo nos outros analitos (NTP e CBZ) não foi possível perceber uma relação de linearidade para capacitância e resistência entre a faixa de concentração investigada e com o algoritmo utilizado, porém é possível perceber a discriminação. O processamento dos dados por PCA auxiliaram na interpretação das medidas obtidas pela LE. Por fim, o sistema é capaz de discriminar os antidepressivos em água do lago e de torneira, o que sugere uma aplicação prática da LE aqui desenvolvida.

7 TRABALHOS FUTUROS

É sabido que a pesquisa não se conclui com a produção deste estudo, outros trabalhos serão desenvolvidos em conjunto a este e terão como objetivo ampliar as aplicações dos materiais aqui desenvolvidos, obter novas aplicações para o sistema da LE, sanar lacunas científicas que a exigência temporal da pesquisa não permitiu. Sugestões como realizar testes com comprimidos comerciais afim de realizar um comparativo de detecção da LE com os analitos em suas composições isoladas e assim perceber a real capacidade dos sensores escolhidos. Outro fator que pode aumentar ainda mais a eficiência da LE é o teste com outras arquiteturas de sensores, pois a resposta pode ser mais significativa com a alteração da camada sensorial. Cabe lembrar que existem outros TCAs presentes em larga escala no ecossistema aquático que necessitam de detecção e conseqüentemente de uma remoção, com um dispositivo capaz de realizar a leitura do poluente presente e sua concentração as formas de remoção ficariam cada vez mais eficazes.

8 REFERÊNCIAS

- [1] Silva, D. C. V. R. da., Pompêo, M., & Paiva, T. C. B. de. (2015). A ecotoxicologia no contexto atual no brasil. In M. Pompêo, V. Moschini-Carlos, P. Y. Nishimura, S. C. da Silva, & J. C. L. Doval (Eds.), *Ecologia de reservatórios e interfaces* (p. 14). Instituto de Biociências – IB/USP. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/9788585658526>. Acesso em: 15 jul. 2023.
- [2] Os antidepressivos. Disponível em: [https://www.infopedia.pt/apoio/artigos/\\$antidepressivos](https://www.infopedia.pt/apoio/artigos/$antidepressivos). Acesso em 01 Ago. 2023.
- [3] Oliveira, A. C., Fascineli, M. L., Andrade, T. S., Sousa-Moura, D., Domingues, I., Camargo, N. S.; Villacis, R. A. R. (2021). Exposure to tricyclic antidepressant nortriptyline affects early-life stages of zebrafish (*Danio rerio*). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 210, 111868.
- [4] Sodr e, F. F.; Sampaio, T. R.. Development and application of a SPE-LC-QTOF method for the quantification of micropollutants of emerging concern in drinking waters from the Brazilian capital. *Emerging Contaminants*, v. 6, p. 72-81, 2020.
- [5] Facure, M. H. M. ; Braunger, M. L. ; Mercante, L. A. ; Paterno, L. G. ; Riul Jr, A. ; Correa, D. S. . *Electrical Impedance-Based Electronic Tongues: Principles, Sensing Materials, Fabrication Techniques and Applications. Encyclopedia of Sensors and Biosensors: Volume 1-4, 1a ed., pp 567 – 5901, 2022.*
- [6] Deblonde, T., Cossu-Leguille, C., Hartemann, P., 2011. Emerging pollutants in wastewater: a review of the literature. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 214, 442–448.
- [7] Kreke, N., Dietrich, D.R., 2008. Physiological endpoints for potential SSRI interactions in fish. *Crit. Rev. Toxicol.* 38, 215–247.
- [8] Cokugras, A. N.; Tezcan, E. F. Amitriptyline: A potent inhibitor of

butyrylcholinesterase from human serum. *Gen. Pharmac.* Vol. 29, No. 5, pp. 835-838, 1997.

[9] Preskorn, SH; Dorey, RC; Jerkovich, GS. Therapeutic Drug-Monitoring off Tricyclic Antidepressants. *Clinica Chemistry* 1988, 34, 822-828.

[10] Baker, D.R., Kasprzyk-Hordern, B., 2013. Spatial and temporal occurrence of pharmaceuticals and illicit drugs in the aqueous environment and during wastewater treatment: new developments. *Sci. Total. Environ.* 454–455, 442–456.

[11] Ziarrusta, H., Mijangos, L., Prieto, A., Etxebarria, N., Zuloaga, O., Olivares, M., 2016. Determination of tricyclic antidepressants in biota tissue and environmental waters by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem.* 408, 1205–1216.

[12] Borova, V.L., Maragou, N.C., Gago-Ferrero, P., Pistos, C., Thomaidis, N.S., 2014. Highly sensitive determination of 68 psychoactive pharmaceuticals, illicit drugs, and related human metabolites in wastewater by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem.* 406, 4273–4285.

[13] Sehonova, P., Plhalova, L., Blahova, J., Doubkova, V., Marsalek, P., Prokes, M., Tichy, F., Skladana, M., Fiorino, E., Mikula, P., Vecerek, V., Faggio, C., Svobodova, Z., 2017. Effects of selected tricyclic antidepressants on early-life stages of common carp (*Cyprinus carpio*). *Chemosphere* 185, 1072–1080.

[14] Stewart, A.M., Cachat, J., Gaikwad, S., Robinson, K.S., Gebhardt, M., Kalueff, A.V., 2013. Perspectives on experimental models of serotonin syndrome in zebrafish. *Neurochem. Int.* 62, 893–902.

[15] Calcagno, E., Durando, P., Valdés, M.E., Franchioni, L., Bistoni, M., de los, Á., 2016. Effects of carbamazepine on cortisol levels and behavioral responses to stress in the fish *Jenynsia multidentata*. *Physiol. Behav.* 158, 68–75.

- [16] Ayano, G., 2016. Bipolar disorders and carbamazepine: pharmacokinetics, pharmacodynamics, therapeutic effects and indications of carbamazepine: review of articles. *J.Neuropsychopharmacol. Ment. Health* 1 (4).
- [17] Galus, M., Rangarajan, S., Lai, A., Shaya, L., Balshine, S., Wilson, J.Y., 2014. Effects of chronic, parental pharmaceutical exposure on zebrafish (*Danio rerio*) offspring. *Aquat. Toxicol.* 151, 124–134.
- [18] Abbt-Braun, G.; Börnick, H.; Brandão, C. C. S.; Cavalcanti, C. B. G.; Cavalcanti, C. P.; Frimmel, F. H.; Majewsky, M.; Steiniger, B; Tröster, M.; Worch, E. (2014). "Water quality of tropical reservoirs in a changing world - the case os Lake Paranoá, Brasília, Brazil" In: Lorz, Carsten; Makeschin, Franz e Weiss, Holger (eds.) *Integrated Water Resource Management in Brazil*. IWA Publishing, Londres, UK., 73–95.
- [19] Snyder, S. a., 2008. Occurrence, Treatment, and Toxicological Relevance of EDCs and Pharmaceuticals in Water. *Ozone: Science & Engineering*, 30(1), pp.65–69.
- [20] Kasprzyk-Hordern, B., Dinsdale, R.M. & Guwy, A.J., 2008. The occurrence of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs in surface water in South Wales, UK. *Water Research*, 42(13), pp.3498–3518.
- [21] Togola, A. & Budzinski, H., 2008. Multi-residue analysis of pharmaceutical compounds in aqueous samples. *Journal of Chromatography A*, 1177(1), pp.150–158.
- [22] Nagarnaik, P., Batt, A. & Boulanger, B., 2011. Source characterization of nervous system active pharmaceutical ingredients in healthcare facility wastewaters. *Journal of Environmental Management*, 92(3), pp.872–877.
- [23] Baker, D.R. & Kasprzyk-Hordern, B., 2013. Spatial and temporal occurrence of pharmaceuticals and illicit drugs in the aqueous environment and during wastewater treatment: New developments. *Science of the Total Environment*, 454-455, pp.442–456. Available at:

- [24] Baker, D.R. & Kasprzyk-Hordern, B., 2011. Multi-residue determination of the sorption of illicit drugs and pharmaceuticals to wastewater suspended particulate matter using pressurised liquid extraction, solid phase extraction and liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A*, 1218(44), pp.7901–7913. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21968348>.
- [25] Kasprzyk-Hordern, B., Dinsdale, R.M. & Guwy, A.J., 2009. The removal of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs during wastewater treatment and its impact on the quality of receiving waters. *Water Research*, 43(2), pp.363–380.
- [26] Chari, B.P. & Halden, R.U., 2012. Validation of mega composite sampling and nationwide mass inventories for 26 previously unmonitored contaminants in archived biosolids from the US National Biosolids Repository. *Water research*, 46(15), pp.4814–482.
- [27] Wu, C. et al., 2009. Occurrence of selected pharmaceuticals in an agricultural landscape, western Lake Erie basin. *Water research*, 43(14), pp.3407–3416.
- [28] González Alonso, S. et al., 2010. Pollution by psychoactive pharmaceuticals in the Rivers of Madrid metropolitan area (Spain). *Environment International*, 36(2), pp.195–201.
- [29] Ferrer, I. & Thurman, E.M., 2012. Analysis of 100 pharmaceuticals and their degradates in water samples by liquid chromatography/quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1259, pp.148–157.
- [30] Bouissou-Schurtz, C. et al., 2014. Ecological risk assessment of the presence of pharmaceutical residues in a French national water survey. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 69(3), pp.296–303.
- [31] Fatta-Kassinos, D., Hapeshi, E., et al., 2011. Existence of Pharmaceutical

Compounds in Tertiary Treated Urban Wastewater that is Utilized for Reuse Applications. *Water Resources Management*, 25(4), pp.1183–1193.

[32] Clara, M., Strenn, B. & Kreuzinger, N., 2004. Carbamazepine as a possible anthropogenic marker in the aquatic environment: Investigations on the behaviour of Carbamazepine in wastewater treatment and during groundwater infiltration. *Water Research*, 38(4), pp.947–954.

[33] Ginebreda, A. et al., 2010. Environmental risk assessment of pharmaceuticals in rivers : Relationships between hazard indexes and aquatic macroinvertebrate diversity indexes in the Llobregat River (NE Spain). *Environment International*, 36(2), pp.153–162.

[34] Kleywegt, S. et al., 2011. Pharmaceuticals, hormones and bisphenol A in untreated source and finished drinking water in Ontario, Canada - Occurrence and treatment efficiency. *Science of the Total Environment*, 409(8), pp.1481–1488.

[35] Seidel, U. et al., 2013. Analyse der Eliminationsmöglichkeiten von Arzneimitteln in den Krankenhäusern in NRW - Abschlussbericht zum Forschungsvorhaben „Elimination von Arzneimitteln und organischen Spurenstoffen : Entwicklung von Konzeptionen und innovativen , kostengünstigen Re. , p.207.

[36] Motoyama, M. et al., 2011. Residues of pharmaceutical products in recycled organic manure produced from sewage sludge and solid waste from livestock and relationship to their fermentation level. *Chemosphere*, 84(4), pp.432–438.

[37] Lapen, D.R. et al., 2008. Pharmaceutical and personal care products in tile drainage following land application of municipal biosolids. *Science of the Total Environment*, 399(1-3), pp.50–65.

[38] Kosma, C.I., Lambropoulou, D. a. & Albanis, T. a., 2010. Occurrence and removal of PPCPs in municipal and hospital wastewaters in Greece. *Journal of Hazardous*

Materials, 179(1-3), pp.804–817.

[39] Pinnekamp, J. et al., 2009. Eliminierung von Spurenstoffen aus Krankenhausabwässern mit Membrantechnik und weitergehenden Behandlungsverfahren–Pilotprojekt Kreiskrankenhaus Waldbröl. Schlussbericht. Aachen

[40] Lin, a. Y.C., Yu, T.H. & Lin, C.F., 2008. Pharmaceutical contamination in residential, industrial, and agricultural waste streams: Risk to aqueous environments in Taiwan. *Chemosphere*, 74(1), pp.131–141.

[41] Tiehm, A. et al., 2011. Biodegradation of Phmaceutical Compounds and their Occurrence in the Jordan Valley. *Water Resources Management*, 25(4), pp.1195–1203.

[42] Kinney, C. a et al., 2006. Presence and distribution of wastewater-derived pharmaceuticals in soil irrigated with reclaimed water. *Environmental toxicology and chemistry / SETAC*, 25(2), pp.317–326.

[43] Tredoux, G. et al., 2012. Managed aquifer recharge for potable reuse in Atlantis, South Africa. *Water Reclamation Technologies for Safe Managed Aquifer Recharge*, p.121.

[44] Sadezky, A., Löffler, D. & Ternes, T., 2008. Proposal of an environmental indicator and classification system of pharmaceutical product residues for environmental management. *Projet Européen KNAPPE, Deliverable D12*.

[45] Narbaitz, R.M. et al., 2013. Pharmaceutical and personal care products removal from drinking water by modified cellulose acetate membrane: Field testing. *Chemical Engineering Journal*, 225(JUNE), pp.848–856.

[46] Loos, R., Gawlik, B.M. & Locoro, G., 2008. EU wide monitoring survey of polar persistent pollutants in European river waters.

- [47] Wille, K. et al., 2010. Validation and application of an LC-MS/MS method for the simultaneous quantification of 13 pharmaceuticals in seawater. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 397(5), pp.1797–1808.
- [48] Ivashechkin, P., 2005. Literaturlauswertung zum Vorkommen gefährlicher Stoffe im Abwasser und in Gewässern. Bericht zum Vorhaben im Auftrag des Ministeriums für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz NRW. Aachen, Institut für Siedlungswasserwirtschaft.
- [49] Lahti, M. & Oikari, A., 2011. Pharmaceuticals in settleable particulate material in urban and non-urban waters. *Chemosphere*, 85(5), pp.826–831.
- [50] Stackelberg, P.E. et al., 2004. Persistence of pharmaceutical compounds and other organic wastewater contaminants in a conventional drinking-water-treatment plant. *Science of the Total Environment*, 329(1-3), pp.99–113
- [51] Valcárcel, Y. et al., 2011. Analysis of the presence of cardiovascular and analgesic/antiinflammatory/antipyretic pharmaceuticals in river- and drinking-water of the Madrid Region in Spain., (OCTOBER), pp.1062–1071.
- [52] Al-Rifai, J.H., Khabbazb, H. & Schäfer, A., 2011. Removal of pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in water recycling process using reverse osmosis systems. , pp.60–67.
- [53] Yu, Y. et al., 2011. Occurrence and behavior of pharmaceuticals, steroid hormones, and endocrinedisrupting personal care products in wastewater and the recipient river water of the Pearl River Delta, South China. *Journal of environmental monitoring : JEM*, 13(2), pp.871–878.
- [54] HULANICKI, A.; GLAB, S.; INGMAN, F. Chemical sensors definitions and classification. *Pure & Appl. Chem.*, Londres, v. 63, n. 9, p. 1247-1250, 1991.
- [55] Medeiros, E. S. ; Paterno, L. G. ; Mattoso, L. H. C. . Sensing Applications of

Conjugated Polymers. In: Craig Grimes; E. C. Dickey; M. V. Pishko. (Org.). Encyclopedia of Sensors. 1ed. Stevenson Ranch: American Scientific Publishers, 2006, v. 10, p. 01-36.

[56] Y. Vlasov et al., Nonspecific sensor array (“electronic tongue”) for chemical analysis of liquids, *Pure Applied Chemistry*, 77, 2005, 1965-1983.

[57] M. Podrazka, Electronic Tongue – A Tool for all tastes? *Biosensors*, 8, 2018, 3.

[58] A. Riul et al., A in electronic tongues, *Analyst*, 135, 2010, 2481-2495.

[59] K. Hayashi et al., Multichannel Taste Sensor Using Lipid Membranes, *Sensors and Actuators B*, 2, 1990, 205-213.

[60] C.D. Spargo and A. Yakovlev, Oliver Heaviside’s electromagnetic theory, *Royal Society A*, 376, 2018, 229.

[61] M.E. Orazem and Bernard Tribollet, *Electrochemical Impedance Spectroscopy*, Wiley, First edition, New Jersey, 2008.

[62] Gupta MS (1980) Georg Simon ohm and Ohm’s law. *IEEE Transactions on Education* 23(3): 156–162.

[63] Macdonald JR and Johnson WB (2018) Fundamentals of Impedance Spectroscopy. In: *Impedance Spectroscopy*, pp. 1–20. Wiley Online Books.

[64] E. Barsoukov and J.R. Macdonald, *Impedance Spectroscopy Theory, Experiment, and Application*, Willey-Interscience, Second edition, New Jersey, 2005.

[65] B. Iliev, M. Lindquist, L. Robertsson and P. Wide, *Fuzzy Sets Syst.*, 2006, 157, 1155–1168.

[66] A. Verikas and M. Bacauskiene, *Pattern Recognit. Lett.*, 2002, 23, 1323–1335.

[67] P. H. B. Aoki, D. Volpati, A. Riul Jr., W. Caetano and C. J. L. Constantino, *Langmuir*, 2009, 25, 2331–2338.

[68] S. Wold, *Principal Component Analysis, Chemometrics and Intelligent Laboratory*

Systems, 2, 1987, 37-52.

[69] Apud: H. Anton and C. Rorres, *Álgebra Linear com Aplicações*, Bookman, 8ª ed, 2004, Porto Alegre.

[70] P.C. Jurs, G.A. Bakken and H.E. McClelland, Computational Methods for the Analysis of Chemical Sensor Array Data from Volatile Analytes, *Chemical Reviews*, 100, 2000, 2649-2678.

[71] Gil, L.; Garcia-Breijo, E.; Ibañez, J.; Labrador, R.H.; Llobet, E.; Martínez-Máñez, R.; Soto, J. Electronic Tongue for Qualitative Analysis of Aqueous Solutions of Salts Using Thick-film Technology and Metal Electrodes. *Sensors* 2006, 6, 1128-1138.

[72] Instituto de Métricas e Avaliação de Saúde. Intercâmbio Global de Dados de Saúde (GHDx). Disponível em: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results>. Acesso em: 10 ago. 2023.

[73] Organização Mundial da Saúde. Depressão. 2021. Disponível online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> acesso em 10/08/2023.

[74] Orazio, P.D. Biosensors in clinical chemistry. *Clin. Chim. Acta* 2003, 334, 41–69.

[75] Montenarh, D.; Wernet, M.P.; Hopf, M.; Maurer, H.H.; Schmidt, P.H.; Ewald, A.H. Quantification of 33 antidepressants by LC-MS/MS-Comparative validation in whole blood, plasma, and serum. *Anal. Bioanal. Chem.* 2014, 406, 5939–5953.

[76] Perumal, V.; Hashim, U. Advances in biosensors: Principle, architecture and applications. *J. Appl. Biomed.* 2014, 12, 1–15.

[77] Ronkainen, N.J.; Halsall, H.B.; Heineman, W.R. Electrochemical biosensors. *Chem. Soc. Rev.* 2010, 39, 1747–1763. [CrossRef].

[78] Pänke, O.; Balkenhohl, T.; Kafka, J.; Schäfer, D.; Lisdat, F. Impedance spectroscopy and biosensing. *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.* 2007, 109, 195–237.

[79] Paterno, L. G.. Materials for sensing in electronic tongues. In: Flavio M Shimizu;

Maria L Braunger; Antonio Riul Jr. (Org.). *Electronic Tongues: Fundamentals and recent advances*. 1ed. Bristol: IOP, 2021, v. 1, p. 1-37.].

[80] Borges, Joao, and Joao F. Mano. "Molecular interactions driving the layer-by-layer assembly of multilayers." *Chemical reviews* 114.18 (2014): 8883-8942.

[81] I. A. Costa, M. A. Gross, E. D. O. Alves, F. J. Fonseca, Leonardo G. Paterno, An impedimetric e-tongue based on CeO₂-graphene oxide chemical sensors for detection of glyphosate and its potential interferents, *J. Electroanal. Chem.* 2022, 922, 116719.

[82] I. Marchenko, A. Yashchenok, S. German, O. Inozemtseva, D. Gorin, T. Bukreeva, H. Mohwald, A. Skirtach, *Polyelectrolytes: Influence on Evaporative Self-Assembly of Particles and Assembly of Multilayers with Polymers, Nanoparticles and Carbon Nanotubes*, *Polymers* 2010, 2(4), 690-708.

[83] P. Pallavicini, G. Dacarro, A. Taglietti, *Self-Assembled Monolayers of Silver Nanoparticles: From Intrinsic to Switchable Inorganic Antibacterial Surfaces*, *Eur. J. Inorg. Chem.* 2018, 45, 4846-4855.

[84] G. S. Braga, L. G. Paterno, F. J. Fonseca, *Performance of an electronic tongue during monitoring 2-methylisoborneol and geosmin in water samples*, *Sens. Act. B Chem* 2012, 171-172, 181-189.

[85] J. Gao, M. Zhang, J. Wang, G. Liu, H. Liu, Y. Jiang, *Bioinspired Modification of Layer-Stacked Molybdenum Disulfide (MoS₂) Membranes for Enhanced Nanofiltration Performance*, *ACS Omega* 2019, 4, 2, 4012–4022.

[86] M.E. Orazem and B. Tribollet, *An integrated approach to electrochemical impedance spectroscopy*, *Electrochimical Acta*, 53, 2008, 7360-7366