

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIAS - CCET
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA - PPGQUIM

GUSTAVO FURTADO BEZERRA DE SOUSA

**UM MÉTODO ANALÍTICO SIMPLES E SENSÍVEL PARA A DETECÇÃO DE
RALOXIFENO BASEADO NA ELETRODEPOSIÇÃO DE UM CORANTE
SINTÉTICO: APLICAÇÃO EM MEDICAMENTOS USADOS NO
TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE E AMOSTRAS DE URINA ARTIFICIAL**

São Luís

2025

GUSTAVO FURTADO BEZERRA DE SOUSA

**UM MÉTODO ANALÍTICO SIMPLES E SENSÍVEL PARA A DETECÇÃO DE
RALOXIFENO BASEADO NA ELETRODEPOSIÇÃO DE UM CORANTE
SINTÉTICO: APLICAÇÃO EM MEDICAMENTOS USADOS NO
TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE E AMOSTRAS DE URINA ARTIFICIAL**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Química como
requisito para a obtenção do título de
Mestre em Química.

Orientador (a): Profa. Dra. Rita de Cássia Silva Luz

São Luís
2025

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Sousa, Gustavo Furtado Bezerra de.

UM MÉTODO ANALÍTICO SIMPLES E SENSÍVEL PARA A DETECÇÃO DE RALOXIFENO BASEADO NA ELETRODEPOSIÇÃO DE UM CORANTE SINTÉTICO: APLICAÇÃO EM MEDICAMENTOS USADOS NO TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE E AMOSTRAS DE URINA ARTIFICIAL / Gustavo Furtado Bezerra de Sousa. - 2025.

75 f.

Orientador(a): Rita de Cássia Silva Luz.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Química/ccet, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2025.

1. Carmim de Alizarina. 2. Eletrodeposição. 3. Raloxifeno. 4. Sensor Eletroquímico. I. Luz, Rita de Cássia Silva. II. Título.

GUSTAVO FURTADO BEZERRA DE SOUSA

**UM MÉTODO ANALÍTICO SIMPLES E SENSÍVEL PARA A DETECÇÃO DE
RALOXIFENO BASEADO NA ELETRODEPOSIÇÃO DE UM CORANTE
SINTÉTICO: APLICAÇÃO EM MEDICAMENTOS USADOS NO
TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE E AMOSTRAS DE URINA ARTIFICIAL**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Química como
requisito para a obtenção do título de
Mestre em Química.

Orientador (a): Profa. Dra. Rita de Cássia
Silva Luz

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Roberto Batista de Lima - DEQUI/PPGQuim

Prof. Dr. Marco Aurelio Suller Garcia - IQ/UFRJ

Profa. Dra. Rita de Cássia Silva Luz - DEQUI/PPGQuim

“Enganam almas inconstantes e têm o coração exercitado na avareza, essa gente maldita.”

(Pedro 2:10-18)

AGRADECIMENTOS

Quero dedicar esta conquista à memória da minha querida avó, Serja de Oliveira Furtado. Seu amor e sua força permanecem vivos em cada passo que dou.

À minha família, meu agradecimento mais sincero: vocês são meu alicerce. Em todos os momentos, especialmente durante este período tão desafiador, senti o apoio e o carinho de cada um de vocês, que me deram coragem para seguir adiante.

À Prof.^a Rita de Cássia Silva Luz, minha orientadora, sou imensamente grato por todo o tempo, atenção e conhecimento compartilhados. Sua paciência e orientação foram fundamentais para que eu superasse os obstáculos e concluísse este trabalho.

Ao Prof. Flávio, agradeço pelos ensinamentos e pelo entusiasmo em compartilhar sua experiência. Sua dedicação contribuiu de forma significativa para meu crescimento acadêmico.

Aos meus amigos, próximos e distantes, meu muito obrigado pela companhia, pelas palavras de incentivo e pelas risadas que tornaram os dias mais leves.

No LABS, encontrei um ambiente de colaboração e aprendizado. Agradeço a todos os colegas de laboratório pelo apoio diário.

À UFMA, agradeço pela excelente infraestrutura e, especialmente, à Central Analítica.

Por fim, deixo minha profunda gratidão à CNPq pela bolsa de estudos e pelo financiamento deste projeto. Sem esse apoio, esta realização não teria sido possível.

RESUMO

O raloxifeno (RFN), um modulador seletivo do receptor de estrogênio, é utilizado no tratamento da osteoporose e na prevenção do câncer de mama, oferecendo duplo benefício terapêutico. No entanto, sua estreita janela terapêutica e riscos como eventos tromboembólicos exigem monitoramento preciso. Os métodos convencionais de detecção apresentam limitações em sensibilidade, custo-benefício e simplicidade, especialmente para aplicações farmacêuticas e análises clínicas. A determinação confiável de RFN nessas matrizes é crucial para garantir eficácia terapêutica, segurança do paciente e conformidade regulatória, destacando a necessidade de métodos analíticos otimizados. Neste estudo, desenvolvemos e caracterizamos um sensor eletroquímico baseado em um eletrodo de carbono vítreo modificado com carmim de alizarina, um corante sintético, por meio de eletrodeposição e poli(D-glicosamina) para detecção de RFN. O método foi aplicado para analisar medicamentos para osteoporose e amostras de urina. A modificação do eletrodo envolveu a eletrodeposição de carmim de alizarina (CA) por voltametria cíclica (VC) em uma faixa de potencial de $-0,6\text{ V}$ a $+1,5\text{ V}$ vs. Ag/AgCl(KCl sat) . A influência da concentração de CA foi avaliada por VC, revelando que 3 mmol L^{-1} foram suficientes para formar um filme uniforme e funcional. A voltametria de onda quadrada (VOQ) foi utilizada para otimizar parâmetros experimentais, realizar caracterização analítica e aplicar o método em comprimidos contendo RFN e amostras de água. Parâmetros-chave, como amplitude de pulso ($0,07\text{ V}$), frequência (20 Hz), composição do tampão e pH, foram ajustados, sendo a melhor resposta obtida em tampão Britton-Robinson em pH 3. O sensor apresentou um limite de detecção de aproximadamente $0,0089\text{ }\mu\text{mol L}^{-1}$ e demonstrou linearidade na faixa de 10 nmol L^{-1} a $10\text{ }\mu\text{mol L}^{-1}$ ($R^2 = 0,99$). Testes de recuperação em urina artificial e comprimidos de raloxifeno apresentaram resultados entre 96% e 106%, com desvios padrão relativos abaixo de 5%.

Palavras-Chave: Carmim de alizarina; Eletrodeposição; Raloxifene; Sensor eletroquímico

Abstract

Raloxifene (RFN), a selective estrogen receptor modulator, is used to treat osteoporosis and prevent breast cancer, offering dual therapeutic benefits. However, its narrow therapeutic window and risks such as thromboembolic events require precise monitoring. Conventional detection methods have limitations in sensitivity, cost-effectiveness, and simplicity, particularly for pharmaceutical applications and clinical analyses. Reliable determination of RFN in these matrices is crucial to ensure therapeutic efficacy, patient safety, and regulatory compliance, underscoring the need for optimized analytical methods. In this study, we developed and characterized an electrochemical sensor based on a glassy carbon electrode modified with Alizarin Carmine, a synthetic dye, through electrodeposition and chitosan for RFN detection. The method was applied to analyze osteoporosis medications and urine samples. The electrode modification involved the electrodeposition of alizarin carmine (CA) via cyclic voltammetry (CV) across a potential range of -0.6 V to $+1.5$ V vs Ag/AgCl(KCl_{sat}). The influence of CA concentration was assessed by CV, revealing that 3 mmol L^{-1} was sufficient to form a uniform and functional film. Square wave voltammetry (SWV) was used to optimize experimental parameters, perform analytical characterization, and apply the method to RFN-containing tablets and water samples. Key parameters, including pulse amplitude (0.07 V), frequency (20 Hz), buffer composition, and pH, were fine-tuned, with the best response achieved in Britton-Robinson buffer at pH 3. The sensor exhibited a detection limit of approximately $0.0089 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ and demonstrated linearity within the range of 10 nmol L^{-1} to $10 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ ($R^2 = 0.99$). Recovery tests in artificial urine and raloxifene tablets yielded results between 96% and 106%, with relative standard deviations below 5%.

Keywords: Alizarin Carmine; Electrodeposition; Raloxifene; Electrochemical sensor

INTEGRAÇÃO DA PESQUISA AOS OBJETIVOS DE DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL

Esta pesquisa alinha-se diretamente aos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) em especial ao ODS 3 (Saúde e Bem-estar), ao propor um método sensível e acessível para o monitoramento terapêutico do raloxifeno, fármaco utilizado no tratamento da osteoporose e na prevenção do câncer de mama. Ao garantir dosagens precisas e seguras, contribui para eficácia do tratamento e a redução de efeitos adversos. Além disso, o método eletroquímico utiliza quantidades mínimas de reagentes e dispensa etapas complexas de análise, reduzindo resíduos químicos e consumo energético. A aplicação bem sucedida em amostras farmacêuticas e biológicas fortalece ainda o ODS 9 (Indústria, Inovação e Infraestrutura), ao oferecer um método analiticamente sensível, promovendo equidade no acesso a diagnósticos precisos e medicamentos de qualidade.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

$W_{1/2}$ – Largura à Meia Altura

ECV – Eletrodo de Carbono Vítreo

LOD / LD – Limite de Detecção

MCV – Tampão McIlvaine

MWCNTs – Nanotubos de Carbono de Paredes Múltiplas

NiO – Óxido de Níquel

pH – Potencial Hidrogeniônico

Quit / Chit – Quitosana

R^2 – Coeficiente de Correlação Linear

RFN – Raloxifeno

rGO-CNT – Nanocompósito de Óxido de Grafeno Reduzido com Nanotubos de Carbono

DPR – Desvio Padrão Relativo

SERM – Modulador Seletivo do Receptor de Estrogênio

VOQ – Voltametria de Onda Quadrada

TC – Tampão Citrato

TF – Tampão Fosfato

VC – Voltametria Cíclica

ZnO – Óxido de Zinco

CaCl₂ – Cloreto de Cálcio

MgCl₂ – Cloreto de Magnésio

KCl – Cloreto de Potássio

NaCl – Cloreto de Sódio

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura química do raloxifeno (RFN).....	19
Figura 2 – Estrutura molecular do corante carmim de alizarina (CA).....	24
Figura 3 – Esquema do sistema de análise eletroquímica utilizado.....	29
Figura 4 – Processo de preparo do eletrodo.....	30
Figura 5 – (a) Voltamogramas cíclicos para a eletrodeposição do filme de CA na presença de 3,0 mmol L ⁻¹ de carmim de alizarina em tampão fosfato (TF), pH 7. Faixa de potencial de -0,6 a +1,5 V vs. Ag/AgCl(KClsat); $v = 0,1 \text{ V s}^{-1}$. (b) Gráfico de I em função de v para os voltamogramas cíclicos em diferentes velocidades de varredura para a eletrodeposição de 3,0 mmol L ⁻¹ de carmim de alizarina em tampão fosfato (TF), pH 7,0.....	35
Figura 6 – Voltamogramas de Onda Quadrada (VOQ) comparando o Quit/CA/ECV e o ECV sem modificação na presença de 5,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de RFN. Faixa de potencial de -0,2 a +1,0 V vs. Ag/AgCl(KClsat) a pH 7,0. Potencial de passo = 0,005 V; amplitude = 0,04 V; frequência = 10 Hz.....	36
Figura 7 – Figura 7. (a) Voltamogramas cíclicos da eletrodeposição de carmim de alizarina (CA) em diferentes concentrações (1-4 mmol L ⁻¹), realizados em tampão fosfato (pH 7,0) com varredura potencial de -0,6 a +1,5 V vs. Ag/AgCl(KClsat) a 0,1 V s ⁻¹ . (b) Dependência da corrente de pico anódico (I _{pa}) com a concentração de CA, derivada dos dados da Figura 7a.. ..	39
Figura 8 – (a) Gráfico de I _{pa} versus [CA] obtido na presença de 5,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de RFN para o Pico 1. (b) Gráfico de I _{pa} versus [CA] na presença de 5,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de RFN para o Pico 2.	41
Figura 9 – Gráfico de I vs v para os voltamogramas de onda quadrada a	

diferentes taxas de varredura no RFN ($5,0 \mu\text{mol L}^{-1}$), TF pH 7,0. (a) corresponde ao Pico 1, (b) corresponde ao Pico 2.....42

Figura 10 – Gráfico de corrente versus amplitude para o sensor de Quit/CA/ECV, em uma concentração de $5,0 \mu\text{mol L}^{-1}$ de RFN. (a) corresponde ao Pico 1, (b) corresponde ao Pico 2. Experimentos conduzidos em solução tampão fosfato, pH 7, velocidade de varredura de 50 V s^{-1} e degrau de potencial de 0,005 V.....44

Figura 11 – Gráfico da razão entre a corrente e a largura - meia altura do pico para o sensor Quit/CA/ECV em diferentes amplitudes, em uma concentração de $5,0 \mu\text{mol L}^{-1}$ de RFN e pH 7,0. (a) corresponde ao Pico 1, (b) corresponde ao Pico 2. Experimentos conduzidos em solução tampão fosfato, pH 7, velocidade de varredura de 50 V s^{-1} e degrau de potencial de 0,005 V.....45

Figura 12 – Gráfico de corrente dividido pela largura de meia altura em função da frequência para o sensor Quit/CA/ECV, em uma concentração de $5,0 \mu\text{mol L}^{-1}$ de RFN em pH 7,0. (a) corresponde ao Pico 1, (b) corresponde ao Pico 2. Amplitude=0,07 V; Degrau de potencial = 0,005 V.....46

Figura 13 – Voltamogramas de onda quadrada para o sensor de Quit/CA/ECV em diferentes pH, em uma concentração de $5,0 \mu\text{mol L}^{-1}$ de RFN. Experimentos conduzidos nas seguintes condições operacionais: Amplitude=0,07 V; Degrau de potencial = 0,005 V; $f = 20 \text{ Hz}$47

Figura 14 – Gráficos de corrente em função do pH, em uma concentração de $5,0 \mu\text{mol L}^{-1}$ de RFN, para o sensor de Quit/CA/ECV. (a) corresponde ao Pico 1, (b) corresponde ao Pico 2.....49

Figura 15 – Gráficos de potencial de pico em função do pH 2,0 ao 8,0, em uma concentração de $5,0 \mu\text{mol L}^{-1}$ de RFN, sensor de Quit/CA/ECV. (a) corresponde ao Pico 1, (b) corresponde ao Pico 2. Experimentos conduzidos em velocidade

de varredura de 50 V s^{-1} e degrau de potencial de $0,005 \text{ V}$50

Figura 16 – Voltamogramas de onda quadrada para o sensor de Quit/CA/ECV em diferentes tampões pH 3,0, em uma concentração de $5,0 \mu\text{mol L}^{-1}$ de RFN. Experimentos conduzidos em velocidade de varredura de 50 V s^{-1} e degrau de potencial de $0,005 \text{ V}$51

Figura 17 – Gráfico de variação de corrente para o sensor de Quit /CA/ECV em diferentes tampões, em uma concentração de $5,0 \mu\text{mol L}^{-1}$ de RFN, (a) corresponde ao Pico 1, (b) corresponde ao Pico 2.....54

Figura 18 – Voltamogramas cíclicos comparando o eletrodo não modificado e o eletrodo modificado na ausência e presença do analito ($5,0$ e $10 \mu\text{mol L}^{-1}$). Faixa de potencial de $-0,2$ a $+1,0 \text{ V}$ vs. Ag/AgCl(KCl sat) em pH 7,0.....56

Figura 19 – Voltamogramas cíclicos comparando o eletrodo não modificado e o modificado na ausência e na presença do analito ($5,0$ e $10 \mu\text{mol L}^{-1}$). Faixa de potencial de $-0,2$ a $+1,0 \text{ V}$ vs. Ag/AgCl(KCl sat) a pH 3,0.....58

Figura 20 – Voltamogramas de onda quadrada para o sensor de Quit /CA/ECV, em uma concentração de $5,0 \mu\text{mol L}^{-1}$ de RFN e tampão Britton-Robinson pH 3,0 (teste de repetibilidade).....60

Figura 21 – (a) Gráfico de variação de corrente pelo número de ciclos para o sensor Quit /CA/ECV, (b) Gráfico de variação de corrente em diferentes dias para o mesmo sensor. Experimentos conduzidos em tampão Britton-Robinson, pH 3,0 e concentração de $5,0 \mu\text{mol L}^{-1}$ de RFN.....61

Figura 22 – Estudo de interferentes para o sensor Quit /CA/ECV. Experimentos conduzidos em tampão Britton-Robinson, pH 3,0 e concentração de $5,0 \mu\text{mol L}^{-1}$

¹ de RFN.....	62
--------------------------	----

Figura 23 – Voltamogramas de onda quadrada (VOQ) obtidos para o sensor de (Quit /CA/ECV) na presença de diferentes concentrações de raloxifeno (0,001 a 10 $\mu\text{mol L}^{-1}$) em tampão Britton-Robinson (pH 3,0). Condições experimentais: frequência = 20 Hz; amplitude = 0,07 V; incremento de potencial = 0,002 V; faixa de potencial: -0,2 a +1,0 V vs. Ag/AgCl(KCl sat).....63

Figura 24 – Curva analítica o sensor de Quit/CA/ECV em diferentes concentrações de raloxifeno, obtidos apartir da Figura 23, (a) corresponde ao Pico 1, (b) corresponde ao Pico 2.....64

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
2. OBJETIVOS	19
2.1.OBJETIVOS GERAL	19
2.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	19
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	19
3.1.RALOXIFENO.....	19
3.2.DETECÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DO RALOXIFENO.....	22
3.3.TÉCNICAS ELETROQUÍMICAS PARA DETECÇÃO DE RALOXIFENO ..	23
3.4.VISÃO GERAL DO CARMIM DE ALIZARINA.....	24
3.5.APLICAÇÃO DE ELETRODOS MODIFICADOS COM CARMIM DE ALIZARINA	26
4. EXPERIMENTAL	29
4.1.REAGENTES E SOLUÇÕES	29
4.2.EQUIPAMENTO EXPERIMENTAL.....	29
4.3.PREPARO DE SOLUÇÕES	30
4.3.1. PREPARO DA SOLUÇÃO DE CARMIM DE ALIZARINA	30
4.3.2. PREPARO DA SOLUÇÃO DE RALOXIFENO	30
4.4. PREPARO DO ELETRODO COM CARMIM DE ALIZARINA.....	30
4.5. ESTUDO DA AMPLITUDE DE PULSO, VELOCIDADE E FREQUÊNCIA	31
4.6. EFEITO DO PH (POTENCIAL HIDROGENIÔNICO) E TIPO DE TAMPÃO SOBRE O SINAL ANALÍTICO E POTENCIAL DO RALOXIFENO	32
4.7. AVALIAÇÃO DA PRECISÃO DO ELETRODO.....	32
4.8. CARACTERIZAÇÃO ANALÍTICA DO SENSOR QUIT/CA/ECV	33
4.9. TESTE DE INTERFERENTES	33
4.10.PREPARO DE AMOSTRA.....	33
4.11.APLICAÇÃO DO SENSOR QUIT/CR/ECV EM AMOSTRAS ARTIFICIAIS E REAIS	34
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
5.1.ELETRODEPOSIÇÃO DE CARMIM DE ALIZARINA (CA) EM UM	

ELETRODO DE CARBONO VÍTREO (ECV).....	34
5.2.ANÁLISE VOLTAMÉTRICA DO SENSOR QUIT/CA/ECV NA PRESENÇA DE RALOXIFENO	37
5.3.ESTUDO DA DEPENDÊNCIA DA CORRENTE PELA VELOCIDADE DE VARREDURA.....	42
5.4.OTIMIZAÇÃO DA AMPLITUDE DE PULSO	43
5.5.OTIMIZAÇÃO DA FREQUÊNCIA	46
5.6.OTIMIZAÇÃO DO PH DO MEIO FRENTE A RESPOSTA DO SENSOR....	47
5.7.COMPARAÇÃO DO DESEMPENHO DO SENSOR QUIT/CA/ECV EM PH 7,0 E PH 3,0	54
5.7.1. COMPORTAMENTO DO PICO 1 ($\approx 0,07-0,08$ V VS Ag/AgCl _(KCLSAT)) EM PH 7,0.....	55
5.7.2. COMPORTAMENTO DO PICO 2 ($\approx 0,45$ V VS Ag/AgCl _(KCLSAT)) EM PH 7,0.....	55
5.7.3. COMPORTAMENTO DO PICO 1 ($\approx 0,30 - 0,34$ V VS Ag/AgCl _(KCLSAT)) EM PH 3,0.....	57
5.7.4. COMPORTAMENTO DO PICO 2 ($\approx 0,69 - 0,71$ V VS Ag/AgCl _(KCLSAT)) EM PH 3,0.....	57
5.8.TESTES DE REPETIBILIDADE E REPRODUTIBILIDADE.....	59
5.9.CURVA ANALÍTICA	62
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	67
7. REFERÊNCIAS.....	68