

REDE NORDESTE DE BIOTECNOLOGIA -RENORBIO UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS – UFAL PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA



ELIETE ALMEIDA ALVIN

DESENVOLVIMENTO DE DISPOSITIVO BASEADO EM PAPEL MODIFICADO COM NANOMATERIAIS VISANDO APLICAÇÕES BIOTECNOLÓGICAS E AMBIENTAIS

ELIETE ALMEIDA ALVIN

DESENVOLVIMENTO DE DISPOSITIVO BASEADO EM PAPEL MODIFICADO COM NANOMATERIAIS VISANDO APLICAÇÕES BIOTECNOLÓGICAS E AMBIENTAIS

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia (RENORBIO) - Ponto focal Universidade Federal de Alagoas como parte dos requisitos para obtenção do grau de Doutora em Biotecnologia.

Orientador: Profa. Dra. Anielle Christine Almeida Silva Co-Orientador: Profa. Dra. Fabiane Caxico de Abreu Galdino

Maceió, 2024

Catalogação na Fonte Universidade Federal de Alagoas Biblioteca Central Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto - CRB-4 - 1767

A475d	Alvin, Eliete Almeida. Desenvolvimento de dispositivo baseado em papel modificado com nanomateriais visando aplicações biotecnológicas e ambientais / Eliete Almeida Alvin. – 2024. 87 f. : il. color.
	Orientadora: Anielle Christine Almeida Silva. Co-orientadora: Fabiane Caxico de Abreu Galdino. Tese (doutorado em Biotecnologia) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Química e Biotecnologia. RENORBIO. Maceió, 2024.
	Bibliografia: f. 67-87.
	1. Betacoronavírus. 2. Nanopartículas. 3. Ácido ascórbico. 4. Sensor eletroquímico em papel. 5. CdSe/CdS USQDS. 6. Óxido de grafeno. 7. Óxido de zinco. 8. Dióxido de titânio dopado com níquel. I. Título.
	CDU: 606

ELIETE ALMEIDA ALVIN

Desenvolvimento de uma plataforma eletroanalítica com eletrodos de grafite em matriz de papel modificado com nanomateriais visando aplicações biotecnológicas

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Rede Nordeste de Biotecnologia - RENORBIO, Ponto Focal Alagoas, Universidade Federal de Alagoas, como requisito parcial para a obtencão do Título de Doutora em Área Biotecnologia, de Concentração: Biotecnologia em Saúde.

Aprovado em: 26/03/2024.



Prof. Dr. Rodrigo Amorim Bezerra da Silva Universidade Federal de Uberlândia – UFU

Por que eu sei que o meu redentor vive, e que por fim se levantará sobre a terra. Jó 19:25

Ora, àquele que é poderoso para fazer tudo muito mais abundantemente além daquilo que pedimos ou pensamos, segundo o poder que em nós opera, a ele seja a glória, na igreja e em Cristo Jesus, por todas as gerações, para todo o sempre. Amém Efésios 3:20-21

Dedico esse trabalho, a Deus, Criador do Universo, o Deus Jeová, Supremo e poderoso! Aos meus pais e ao meu esposo.

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, pela convicção de não caminhar sozinha, por tantas bênçãos que Ele me concedeu e tem concedido, porque tudo é para Ele e por ele são todas as coisas. Porque ele, **Jeová, é o alfa, o Ômega, o princípio e o fim**, e sem ele nada do foi feito se concretizaria. Por tanto, a ti, ó **Deus Eterno**, agradeço. Obrigado por sussurrar em meus ouvidos, nos momentos de solitude da alma: - Sê forte e corajosa!

Ao meu esposo, **Daniel Quiteque** por tornar os meus dias mais felizes. Pelo apoio em todos os momentos, pela constante parceria, por me abrir os olhos para as coisas mais belas da vida. Obrigada por cuidar tão bem de mim, gratidão por ser um canal de bençãos de Deus na minha vida em todos os aspectos, por compartilhar sua vida comigo e por ser agente de muitos milagres e desbloqueios em minha vida, eu amo você. Minha eterna gratidão pelo apoio que você me deu durante toda essa jornada, por ser um dos maiores incentivadores e impulsionadores na minha vida pessoal e profissional. 1+1=1, Estamos juntos até depois do fim!

Aos meus pais (**Edson César Alvin e Matilde Almeida Alvin**), gratidão por investirem na minha formação como ser humano, por investirem na minha educação e pelo amor dedicado a mim e aos meus irmãos, sem vocês eu não teria conseguido avançar e compreender a importância da educação. Obrigada por apoiarem o meu espírito científico. Eu sei que vocês renunciaram a muitos sonhos, em favor do meu crescimento e por isso: Meu Eterno Agradecimento.

Aos meus avós: Venceslau Almeida e Maria Alves Almeida (in-memoriam) e Amiral César Alvin e Petronilia Alvin (in-memória), por todo carinho que me proporcionaram enquanto estiveram aqui nessa terra.

Aos meus irmãos e irmãs: Elielma Alvin, Edson Alvin Filho, Elissandra Alvin, Élcio Alvin, Emerson Alvin, Ester Alvin e Erick Alvin.

Aos meus **sobrinhos e sobrinhas**, pelos bons momentos compartilhados e pela oportunidade de aprender mais sobre a simplicidade da vida.

A toda a **minha família**, materna e paterna, incluindo tios, primos, avós e amigos. Sou grata por todo o apoio e todo amor recebido. Obrigada pelos belíssimos momentos vividos e por serem maravilhosos.

As minhas tias avós, in-memoriam, pela contribuição na minha formação como ser humano, por todo o cuidado que me foi dedicado durante a minha infância, em especial, a minha dócil **Tia Bernardina** e a minha brava **Tia Francisca**.

Aos meus tios e tias, minha gratidão é infinita.

A família Quiteque, por me ter abraçado como filha e irmã. Gratidão a Mãe Laura, pelas muitas orações por minha vida. E um agradecimento ao Grande líder e pai Bernardo Quiteque (in-memoria).

A minha Orientadora, Profa. **Dra. Anielle Christine**, por ter me dado a oportunidade de trabalhar no seu laboratório e por todo aprendizado. Pelo exemplo de pesquisadora, pela orientação, confiança e apoio no desenvolvimento deste trabalho. Agradeço pelo apoio nos momentos difíceis da minha vida, pelos bons conselhos que levarei para a vida, por me mostrar a

beleza da biotecnologia e da pesquisa científica, da importância da pesquisa, promoção e transformações na vida de todos. Minha formação como pesquisadora, sem dúvidas, tem a sua participação ativa. Obrigada por tanto.

A minha Co-Orientadora, **Profa. Dra. Fabiane Caxico**, por todo apoio dedicado durante o desenvolvimento deste trabalho. Obrigada por todo aprendizado, e por abrir gentilmente as portas do LEMAN, para que eu pudesse explorar conhecimentos sobre eletroquímica. Minha eterna gratidão pela confiança e por acreditar no meu potencial.

Agradeço a Ronaldo Rêgo, pela amizade e irmandade ao longo dessa jornada da vida.

Agradeço a **Amanda Ingrid**, pela amizade, apoio e suporte, aos **colegas** do grupo do **LME**,meu muito obrigado.

Agradeço a **Ygor Mendes**, pela amizade, apoio e suporte, aos colegas do **LEMAN**, meu muito obrigado.

Agradeço ao laboratório da **UFTM**, pela parceria e por abrirem portas para a execução dos testes biológicos, muito obrigada a toda equipe.

Agradeço ao Laboratório de da **UFMS**, pela parceria e por toda a colaboração, por abrirem portas para a execução de alguns testes eletroquímicos, muito obrigada a toda equipe.

Aos Laboratórios parceiros, ao apoio institucional da UFAL.

Ao Programa de **Pós-Graduação em Biotecnologia da Rede Renorbio** e a todos os funcionários, aos coordenadores do programa, aos professores que fizeram parte dessa jornada.

Ao CNPq e a CAPES, pelo investimento em minha formação.

RESUMO

A rápida evolução da nanotecnologia tem impulsionado avanços em diversos setores, como indústria, tecnologia, medicina e biotecnologia. Dentro desse cenário, a pesquisa tem se concentrado no uso de nanomateriais em sensores e biossensores, essenciais para detectar uma variedade de substâncias, sejam elas de natureza eletroquímica, óptica, biossensorial ou colorimétrica. Recentemente, os dispositivos eletroquímicos de papel têm ganhado destaque devido à sua simplicidade, praticidade e caráter eco-friendly. Este projeto visou desenvolver um microdispositivo eletroquímico de papel com um sistema de três eletrodos, utilizando nanomateriais como nanocristais de óxido de zinco (ZnO), óxido de grafeno (GO) e pontos quânticos ultrapequenos de CdSe/CdS (USQDs), entre outros. Os resultados indicaram que o sensor baseado em nanocristais de pontos quânticos foi eficaz na detecção do SARS-CoV-2, enquanto o sensor de vitamina C, usando nanocristais de dióxido de titânio dopado com níquel, demonstrou excelente sensibilidade e seletividade. Esses resultados confirmam a utilidade dos nanomateriais na melhoria das propriedades dos sensores, destacando seu potencial para diagnóstico da COVID-19 e detecção de vitamina C.

Palavras-chave: Sars-Cov-2. Nanocristais. Ácido Ascórbico. sensor eletroquímico em papel. CdSe/CdS USQDS. GO. ZnO. TiO2 dopado com níquel.

ABSTRACT

The rapid evolution of nanotechnology has propelled advancements across various sectors, including industry, technology, medicine, and biotechnology. Within this landscape, research has focused on using nanomaterials in sensors and biosensors, which are essential for detecting a variety of substances, whether electrochemical, optical, biosensorial, or colorimetric. Paper-based electrochemical devices have recently gained prominence due to their simplicity, convenience, and eco-friendly nature. This project aimed to develop a paper-based microelectrochemical device with a three-electrode system, utilizing nanomaterials such as zinc oxide nanocrystals (ZnO), graphene oxide (GO), and ultrasmall CdSe/CdS quantum dots (USQDs), among others. The results indicated that the sensor based on quantum dot nanocrystals effectively detected SARS-CoV-2, while the vitamin C sensor, using nickel-doped titanium dioxide nanocrystals, demonstrated excellent sensitivity and selectivity. These findings confirm the utility of nanomaterials in enhancing sensor properties, highlighting their potential for COVID-19 diagnosis and vitamin C detection.

Keywords: Sars-Cov-2. Nanocrystals. Ascorbic acid. Electrochemical paper sensor. CdSe/CdS USQDS. GO. ZnO. Ni-doped TiO2.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Mecanismo de funcionamento dos sensores.	21
Figura 2 -	Sensor eletroquímico em matriz de papel com sistema de três eletrodos de grafite, feitos com lápis 6B.	22
Figura 3.	Voltamogramas cíclicos do sensor sem modificação a 1 mmolL-1 cada de [Fe(CN)6]3- /[Fe(CN)6]4- em solução 0,5 molL-1 de KCl registrados em diferentes taxas de varredura (de 25 mVs-1 a 250 mVs-1).	39
Figura 4 -	Voltamogramas cíclicos registrados para os PEDs simples e modificados com (a) CdSe/CdS USQDs e (b)ZnO na presença de 1 mmol L – 1 cada de Fe (CN) 6 –3 / Fe (CN) 6 –4. O meio foi a solução aquosa de KCl 0,5 mol L – 1 e a taxa de varredura foi de 100 mV s – 1. Os eletrodos foram fabricados em folhas de papel vegetal laminado.	40
Figura 5 -	Voltamogramas cíclicos registrados para os PEDs simples e modificados com TiO2:XNi (a), TiO2:1Ni (b), GO (c) e PAD (d) na presença de 1 mmol L – 1 cada de Fe (CN) 6 –3 / Fe (CN) 6 –4. O meio foi a solução aquosa de KCl 0,5 mol L – 1 e a taxa de varredura foi de 100 mV s – 1. Os eletrodos foram fabricados em folhas de papel vegetal laminado.	41
Figura 6 -	Gráfico de barras e voltamograma extraídos das voltametria cíclica (a) e	43
	voltametria de pulso diferencial (b) que demonstram a avaliação de picos de	
	corrente para (G) eletrodo de grafite livre de modificações, (OG) eletrodo de	
	grafite modificado com óxido de grafeno, (QD) eletrodo de grafite modificado	
	com quantum dote, (ZnO) eletrodo de grafite modificado com óxido de zinco,	
	(OGQD) eletrodo de grafite modificado com óxido de grafeno e quantum dote,	
	(ZnOQD) eletrodo de grafite modificado com óxido de zinco e quantum dote.	
Figura 7-	Gráfico de correlação entre técnicas eletroquímicas utilizadas para caracterização do material estudado, podendo ser observados nesses gráficos a voltametria cíclica (eixo x) e voltametria de pulso diferencial (eixo y).	44
Figura 8-	Gráfico de barras e voltamograma extraídos da voltametria de pulso diferencial (DPV) que demonstram a avaliação de picos de corrente para (A) imobilização do patógeno SARS-Cov-2 seguida da deposição de solução de bloqueio, (B) após a adição de paciente reconhecidamente positivo para a enfermidade (COVID-19), (C) após a adição de paciente reconhecidamente negativo para a enfermidade e em período de pandemia, (D) após a adição de paciente reconhecidamente negativo para a enfermidade negativo para a enfermidade soro anterior ao período de pandemia.	47
Figura 9 -	Gráfico de coluna e voltamogramas extraídos da voltametria de pulso diferencial	48
	(DPV) que demonstram a avaliação de picos de corrente para (A) imobilização do	
	patógeno SARS-Cov-2 seguida da deposição de solução de bloqueio, (B) após a	

adição de paciente reconhecidamente positivo para a enfermidade (COVID-19), (C) após a adição de paciente reconhecidamente negativo para a enfermidade em período de pandemia, (D) após a adição de paciente reconhecidamente negativo para a enfermidade soro anterior ao período de pandemia. (a) Eletrodos de grafite sem nanomaterial. (b) Eletrodos de grafite modificado com óxido de grafeno. (c) Eletrodos de grafite modificado com óxido de zinco. (d) Eletrodos de grafite modificado com óxido de grafeno e quantum dot. (e) Eletrodos de grafite modificado com óxido de zinco e quantum dot.

- Voltametria cíclica em tampão fosfato pH 7,0 usando eletrodo de carbono vítreo Figura 10 -49 modificado com GO, TiO2:1Ni e TiO2:1Ni/GO em solução aquosa de 1 mg/L..... Figura 11-(a) Voltametria cíclica em tampão fosfato pH 7,0 usando µPAD modificado com 50 GO, TiO2:1Ni/GO e TiO2:1Ni a concentração de ácido ascórbico de 0,74 mM, voltametria em tampão fosfato pH 7,0 usando µPAD modificado com (b) GO, (c) TiO2:1Ni/GO, e (d) TiO2:1Ni, variando a concentração Cíclica relação de ácido ascórbico de 0,199 a 1,67 mM. A curva analítica gerada pelos valores atuais e concentração de ácido ascórbico Figura 12 -51 (0,199 a 2,53 mM) com eletrodo GCE/GO para (a) GO,(b) TiO2:1Ni /GO, e (c) TiO2:1Ni ... Voltamogramas cíclicos registrados para o par redox [Fe(CN)6]4-/3- 5,0 mmol L-1 Figura 13 -53 em KCl 0,1 mol L-1 com velocidades de varredura de 25 a 150 mV s-1 em um μ PAD a, c, e, g, i, l e n; raiz quadrada da velocidade de varredura em função do corrente oxidação/redução pico da de b. d, f. h. i m..... Comparação de todas as modificações dos eletrodos em voltamogramas realizados Figura 14 -54 velocidade na de 100 mV/s..... Curvas de recuperação (gráficos de adição padrão) obtidas durante as análises nas Figura 15 -55 amostras de urina..... Resultados das curvas de recuperação para uma das adições, amostra 1,0mM, Figura 16 -55 obtida em amostras de urina contaminadas com AA. Velocidade de varredura: 100 mV/s: de Faixa varredura: -0.3 +1.0V: Etapa: а 0,003V..... Imagens de microscopia eletrônica de varredura (SEM) de NCs de TiO2 dopados Figura 17 -57 com Ni (A) e NCs/GO de TiO2 dopados com Ni (B) e GO (C) depositados no dispositivo de papel. (a) Espectros Raman de NCs de TiO2, NCs de TiO2 dopados com Ni e GO que Figura 18 -59 foram depositados no dispositivo de papel (b) absorção óptica (OA) e (c) difratogramas de raios-x de puro e dopado com Ni NCs de TiO2.
- **Figura 19** As correntes médias de pico de AA foram obtidas na presença e ausência de 61 diversos interferentes (espécies orgânicas e inorgânicas).

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Corrente de pico e potencial para os dispositivos na detecção de ácido ascórbico.	52
- Tabela 2 -	Comparação das correntes de pico catódica (ipa) e anódica (ipc), separação dos potenciais de pico (AFp), áreas eletroativas e geométricas e fator de rugosidade	60
Tabela 3	Valores e valores médios encontrados, com seus respectivos desvios-padrão, desvios-padrão relativos e percentuais de recuperação.	61
Tabela 4	Percentual da variação das correntes de pico de AA com e sem interferentes.	62
Tabela 5 -	Limite de detecção e quantificação para sensores eletroquímicos modificados com nanomateriais para detecção de ácido ascórbico.	63

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

COVID-19	Coronavírus dieses 19
SARS-CoV-2	Síndrome respiratória aguda grave 2
GO	Òxido de Grafeno
USQDs	ultrasmall quantum dots
ZnO	Óxido de Zinco
TiO2:Ni	Dióxido de Titânio dopado com Níquel
CdSe/CdS	Seleneto de cádmio/Sulfeto de cádmio
POC	point-of-care
S	Proteína Spike
Μ	Proteína Membrana
N	Proteina Nucleocapsideo
μPADs	Micro paper-based electrochemical devices
VC	Voltametria Cíclica
VDP	Voltametria de Pulso diferencial
KCl	Cloreto de sódio e potássio
μL	microlitros
RBD	receptor-binding domain
LOD	Limite de detecção
LOQ	Limite de quantificação
RNA	Ácido ribonucleico
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DRX	Difratometria de raios-x
RAMAN	Raman spectroscopy
SEM	scanning electron microscopy
AA	ascorbic acid
PEDs	paper-based electrochemical devices
NCs	nanocrystals
Fig.	Figura
g	gramas
h	horas

min	Minutos
mL	mililitros
mМ	milimolar
Μ	Microscopia
Е	Eletrônica
Т	de
	Transmissã
	o MEV
n	nanô
m	metro
	8
NP's	Nanopartículas
R ²	coefficient of determination
μg	microgramas
μL	microLitros
μM	microMolar
β	Beta
θ	Teta
mL	mililitros
mM MET	milimolar Microscopia Eletrônica de Transmissão MEV
MET	Microscopia Eletrônica de Transmissão MEV

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	18
2.	REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1.	Sensores Eletroquímicos.	20
2.2.	Nanopartículas Aplicadas em Sensores Eletroquímicos	23
2.2.1	Nanopartículas de ZnO	24
2.2.2.	Pontos Quânticos de CdSe/CdS	25
2.2.3.	Nanocristais de TiO2 e Dopagem com Níquel	26
2.2.4.	Óxido de Grafeno (GO)	27
2.3.	Tipos de Modificação em Sensores Eletroquímicos	29
2.4.	Sensores Aplicados na Detecção da Covid-19	30
2.5.	Sensores Aplicados na Detecção de Vitamina C	31
3.	MOTIVAÇÃO	32
4.	OBJETIVOS	32
4.1.	Objetivo geral	32
4.2.	Objetivos específicos	32
5.	MATERIAIS E MÉTODOS	33
6.	RESULTADOS E DISCUSSÕES	39
6.1	Padronização das amostras nos sensores	39
6.2	Sensores Eletroquímicos Modificados para Detecção de COVID-19	42
6.3	Sensores Eletroquímicos Modificados para Detecção de Vitamina C	49
7.	CONCLUSÃO	66
	REFERÊNCIAS	68

ESTRUTURA DA TESE

Para melhor compreensão dos resultados deste trabalho, optamos por estruturar este documento da seguinte maneira: introdução, objetivos e revisão bibliográfica e em seguida os 2 capítulos já formatados como artigo.

Relação de Artigos:

- Artigo 1 A Novel paper-based electrochemical device modified with nanomaterials: Proof-of-concept for SARS-CoV-2 detection; (Biosensor)
- Artigo 2 A Novel Paper-Based Electrochemical Device Modified with Ni-Doped TiO2 Nanocrystals-Decorated Graphene Oxide for Ascorbic Acid Detection; (Materials Chemistry and Physics)

Relação de outros trabalhos desenvolvidos:

Capítulo de livro 1 – Sensor Surface Design with Nanomaterials: A New Plataform in the Diagnosis of COVID-19. (Intechopen)

Relação de Patentes:

Patente 1 – Microdispositivo Analítico de Papel Associadso à Imunosensor contendo Pontos Quânticos Semicondutores para Detecção Rápida de COVID-19 (INPI)

Patente 2 - A Desenvolvimento de um Biossensor Eletroquímico em Matriz de Papel a Base Banocristais de para Detecção do Pesticida Carbaril. (INPI)

1. INTRODUÇÃO

A nanotecnologia é um campo científico em constante expansão que tem atraído crescente interesse devido ao seu potencial para revolucionar uma ampla gama de áreas, desde a medicina até a indústria (AMALI et al., 2021; ROCHA et al., 2024). Dentro desse contexto, os sensores baseados em nanomateriais emergiram como uma ferramenta poderosa e versátil para detecção e monitoramento de diversas substâncias em diferentes ambientes (KAUR et al., 2022). A capacidade dos nanomateriais de modificar e aprimorar as propriedades dos sensores, juntamente com sua sensibilidade e seletividade excepcionais, os torna indispensáveis para uma variedade de aplicações, desde diagnósticos médicos até controle ambiental (AMALI et al., 2021; MADURAIVEERAN; JIN, 2017; RABBANI; HOQUE; MAHBUB, 2020; SCHEIDT, 2024).

Sensores desempenham um papel essencial na conversão de quantidades físicas em sinais mensuráveis, encontrando aplicação em uma ampla gama de campos científicos, incluindo biomedicina e monitoramento ambiental. Entre os sensores mais comuns, os eletroquímicos e ópticos se destacam pela sua alta sensibilidade e especificidade (CHOLULA-DÍAZ et al., 2018; KHALKHO et al., 2020; WAGNER et al., 2023).

Diante da crescente preocupação com a detecção de espécies químicas em amostras, os sensores eletroquímicos emergem como uma alternativa promissora, especialmente aqueles baseados em papel, devido à sua alta seletividade, sensibilidade e capacidade de miniaturização (MARTINS et al., 2020; NIE et al., 2010). Esses sensores funcionam convertendo reações químicas em sinais elétricos, utilizando uma célula eletroquímica composta por eletrodos de trabalho, referência e auxiliar (IFTIKHAR et al., 2021; SARVESTANI; MADRAKIAN; AFKHAMI, 2021).

A integração de nanomateriais pode significativamente aprimorar o desempenho desses sensores, conferindo-lhes maior sensibilidade, seletividade e estabilidade Com diversas aplicações em áreas biomédicas, os sensores eletroquímicos desempenham um papel crucial no diagnóstico de doenças e na detecção de substâncias (ALVIN et al., 2021; MORAIS, 2017; SALAGARE; ADARAKATTI; VENKATARAMANAPPA, 2022; SOUSA et al., 2022).

Sensores específicos para detecção do vírus COVID-19 são cruciais diante da pandemia global, permitindo a identificação rápida de casos positivos para conter sua disseminação. Esses sensores oferecem uma maneira rápida, precisa e não invasiva de diagnosticar a infecção,

possibilitando triagens em larga escala em locais de alto risco e monitoramento da eficácia das medidas de controle.

Além disso, os sensores de COVID-19 podem auxiliar na identificação precoce de surtos, facilitando uma resposta ágil das autoridades de saúde pública e fornecendo tratamento adequado aos pacientes infectados.(ALVIN et al., 2021; KÜHL et al., 2022; KUMAR et al., 2022; "Paper-based electrochemical biosensor for diagnosing COVID-19", 2021)

Sensores de vitamina C desempenham um papel essencial devido à importância nutricional e terapêutica dessa substância. Eles permitem monitorar os níveis de vitamina C no corpo, garantindo uma saúde adequada e prevenindo deficiências nutricionais. Além do mais, esses sensores são úteis na indústria alimentícia, garantindo a qualidade e segurança dos produtos ao monitorar os níveis de vitamina C em alimentos e suplementos nutricionais. (ALVIN et al., 2024; CHOLULA-DÍAZ et al., 2018; KHALKHO et al., 2020).

O uso de nanomateriais em sensores eletroquímicos oferece vantagens significativas, como maior sensibilidade e seletividade, devido à alta relação área-superfície e funcionalização com moléculas específicas (AHMED, 2023; BALU et al., 2023; SHIN et al., 2019). Esses nanomateriais também melhoram o desempenho dos sensores, aumentando a velocidade de transferência de elétrons e a estabilidade dos eletrodos (MO et al., 2019). Essas características tornam os sensores baseados em nanomateriais altamente eficazes e versáteis para uma variedade de aplicações, incluindo diagnóstico médico, monitoramento ambiental e análise de alimentos (BANERJEE et al., 2023; GRIESCHE; BAEUMNER, 2020).

Portanto, diante das vantagens dos sensores eletroquímicos de papel e a manipulacao das propriedades em função da anexação de nanomateriais, neste trabalho, foi desenvolvido um microdispositivo eletroquímico para aplicações de COVID-19 e detecção de Vitamina C. Os materiais modificados são a base de carbono e nanocristais semicondutores.

O trabalho está organizado em capítulos, incluindo introdução, objetivos, revisão sobre aplicação de sensores nanoestruturados na detecção da COVID-19, resultados experimentais, patente desenvolvida e conclusões, abordando diferentes aplicações biomédicas e ambientais.

2.0 REVISÃO DA LITERATURA

Nesta seção, abordaremos os conceitos fundamentais e as ferramentas essenciais para compreender o trabalho em questão.

2.1. Sensores Eletroquímicos

Os sensores eletroquímicos são dispositivos que convertem uma reação química em um sinal elétrico para detectar e quantificar a presença de uma espécie química específica em uma amostra (BARANWAL et al., 2022; JR et al., 2016; RAMACHANDRAN et al., 2019; RAMACHANDRAN; VELLAICHAMY; ERKINBAEV, 2022). O desenvolvimento desses sensores tem sido amplamente explorado devido à sua versatilidade de aplicação, baixo custo de fabricação e simplicidade de uso nos métodos analíticos, facilitando a análise de diversos analitos. (PERUMAL et al., 2021; PRADELA-FILHO et al., 2023; SINGH; HANDA; MANCHANDA, 2021). Eles oferecem a capacidade de reconhecer e quantificar analitos orgânicos com alta especificidade e precisão.

O processo básico de funcionamento de um sensor para determinar uma espécie de interesse consiste em três etapas principais (Figura 1). (AMARAL et al., 2023; CHAPMAN et al., 2020; HU et al., 2020). Uma etapa de crucial importância é o reconhecimento do analito presente em uma amostra, que influencia diretamente na seletividade do sensor. Nesta fase, materiais biológicos podem ser adicionados para aprimorar ainda mais a seletividade e especificidade do sensor (DINCER et al., 2019; NARESH; LEE, 2021; ZHOU et al., 2021, 2022). A segunda etapa está relacionada à natureza do sensor, que detecta a presença do analito através de fenômenos físicos como emissão ou absorção de luz, variação de massa, emissão ou absorção de calor, ou transferência de elétrons. (HUANG; ZHU; KIANFAR, 2021; LESIAK et al., 2019; PERVAIZ et al., 2024). Por fim, a terceira e última etapa envolve a medição do sinal elétrico gerado pela interação da espécie de interesse com o sítio de reconhecimento, conhecida como etapa de transdução. Os transdutores podem ser de diferentes tipos, como ópticos, térmicos, piezoelétricos, eletroquímicos, entre outros. (NARESH; LEE, 2021; SELVOLINI; MARRAZZA, 2023, 2023; YADAV et al., 2023; YANG et al., 2020).

Figura 1. Mecanismo de funcionamento dos sensores.



Fonte: Autor, 2020

Esse tipo de sensor encontra ampla aplicação em diversas áreas, incluindo indústria química, farmacêutica, alimentícia, ambiental e médica, devido à sua alta sensibilidade, seletividade e baixo custo em comparação com outros tipos de sensores. Seu princípio de funcionamento baseia-se na geração de corrente elétrica em uma célula eletroquímica, composta por um sistema de três eletrodos: eletrodo de trabalho, eletrodo de referência e eletrodo auxiliar (IFTIKHAR et al., 2021; SARVESTANI; MADRAKIAN; AFKHAMI, 2021).

Os sensores eletroquímicos destacam-se por várias vantagens em relação a outros tipos de sensores, como a capacidade de operar em meios líquidos, alta sensibilidade, seletividade e capacidade de detecção em tempo real. Além disso, esses sensores podem ser facilmente miniaturizados e integrados em dispositivos portáteis e de baixo custo, o que os torna adequados para aplicações móveis e em áreas remotas (AMALI et al., 2021).

Quando uma espécie química é introduzida na solução que envolve o eletrodo de trabalho, ocorre uma reação eletroquímica que resulta na geração de elétrons e íons. Esses elétrons são transferidos do eletrodo de trabalho para o eletrodo auxiliar, gerando uma corrente elétrica proporcional à concentração da espécie química na solução (COSTA et al., 2015; COSTA SOUZA et al., 2023).

Figura 2.Sistema de três eletrodos de grafite



Fonte: Autor, 2020

A detecção de espécies químicas em amostras é uma preocupação fundamental em diversas áreas da ciência, desde diagnósticos médicos e análises clínicas até o monitoramento ambiental. Nesse contexto, os sensores eletroquímicos surgem como uma opção promissora devido à sua alta seletividade, sensibilidade e capacidade de miniaturização. O uso de papel como substrato para esses sensores apresenta vantagens como baixo custo, facilidade de uso e transporte, além de ser um material amplamente disponível e acessível globalmente (MARTINEZ et al., 2007).

Portanto, uma das vantagens dos sensores eletroquímicos de papel é sua acessibilidade e facilidade de uso. O papel é um material amplamente disponível e de baixo custo, o que torna esses sensores acessíveis mesmo em regiões com recursos limitados (ALVIN et al., 2024; CARATELLI et al., 2022; SINGH et al., 2018).

Ademais, sua fabricação é simples e não requer equipamentos sofisticados, permitindo que sejam produzidos em grande escala com relativa facilidade. Sua portabilidade e capacidade de transporte também são vantagens significativas, permitindo sua utilização em diferentes ambientes, desde laboratórios até áreas remotas ou em campo (NIE et al., 2010; SILVA et al., 2016). Esses atributos fazem dos sensores eletroquímicos de papel uma ferramenta valiosa para aplicações de diagnóstico rápido, monitoramento ambiental e controle de qualidade em diversas áreas.

2.2. Nanopartículas Aplicadas em Sensores Eletroquímicos

A aplicação de nanopartículas em sensores eletroquímicos oferece diversas vantagens devido às propriedades únicas desses materiais em escala nanométrica. As nanopartículas possuem uma alta relação área-superfície, o que aumenta significativamente a sensibilidade dos sensores, permitindo a detecção de concentrações extremamente baixas de substâncias-alvo (GAN; ZHAO, 2019; LU et al., 2020; TONELLI; SCAVETTA; GUALANDI, 2019). Além disso, sua grande área superficial proporciona mais locais ativos para interações químicas, melhorando a seletividade do sensor (LV et al., 2023; ULLAH et al., 2020).

As nanopartículas podem ser funcionalizadas com moléculas específicas que interagem seletivamente com o analito desejado, minimizando a interferência de outras substâncias presentes na amostra. (BERLINA; ZHERDEV; DZANTIEV, 2019). Aliás, as propriedades únicas das nanopartículas, como alta condutividade elétrica e capacidade catalítica, podem melhorar significativamente o desempenho dos eletrodos do sensor, aumentando a velocidade de transferência de elétrons e a estabilidade do sistema (ASADIAN; GHALKHANI; SHAHROKHIAN, 2019; CHO; KIM; PARK, 2020; SUN et al., 2020). Essas características tornam os sensores eletroquímicos baseados em nanopartículas altamente eficazes e versáteis para uma ampla gama de aplicações, incluindo diagnóstico médico, monitoramento ambiental e análise de alimentos (FRITEA et al., 2021; MADURAIVEERAN; JIN, 2017; RAJAPAKSHA et al., 2021).

Além das vantagens mencionadas, as nanopartículas também oferecem flexibilidade no design do sensor, permitindo ajustes precisos nas propriedades físicas e químicas do material para atender às necessidades específicas de detecção (LUO et al., 2023; WEN et al., 2020; ZHANG et al., 2022). Sua versatilidade na funcionalização abre caminho para a criação de sensores altamente específicos para uma ampla gama de analitos, desde moléculas biológicas até poluentes ambientais (THAKUR; KUMAR, 2022; YAN et al., 2021). Dessa forma, a nanotecnologia permite a fabricação de sensores miniaturizados e portáteis, ideais para aplicações em campo e monitoramento em tempo real (GIRALDO et al., 2019; TOVAR-LOPEZ, 2023).

Outro aspecto importante é a resposta rápida dos sensores baseados em nanopartículas, possibilitando a detecção quase instantânea de substâncias-alvo. Isso é crucial em muitos cenários, como diagnóstico médico emergencial e controle de qualidade em processos industriais (JAGADALE et al., 2018; KIM et al., 2018). Assim, a incorporação de nanopartículas em

matrizes sensores, como filmes finos ou nanocompósitos, pode melhorar a estabilidade e a reprodutibilidade dos sensores, garantindo resultados precisos e consistentes ao longo do tempo (ALI et al., 2024; BODKHE et al., 2024; YADAV et al., 2023).

2.2.1. Nanopartículas de ZnO

As nanopartículas de óxido de zinco (ZnO) têm despertado um interesse significativo na área de sensores devido às suas propriedades únicas e versatilidade de aplicação (AHMAD et al., 2019; DO VALLE et al., 2021). Uma das principais características do ZnO é sua alta área superficial específica, o que aumenta a eficiência na interação com o analito alvo, resultando em uma resposta sensorial mais sensível (SANKAR GANESH et al., 2017).

ZnO é um material semicondutor, o que permite a modulação de suas propriedades elétricas em resposta à presença de espécies químicas, tornando-o adequado para a detecção de uma ampla gama de substâncias (C.A. SILVA et al., 2021; GARCÍA-GÓMEZ et al., 2017).

Outra vantagem das nanopartículas de ZnO é sua biocompatibilidade, tornando-as adequadas para aplicações biomédicas, como a detecção de biomarcadores em amostras biológicas. Sua superfície pode ser facilmente funcionalizada com moléculas biológicas específicas, permitindo a construção de sensores altamente seletivos para diagnóstico de doenças ou monitoramento de processos biológicos (GONZÁLEZ-GRANDÍO et al., 2021; GUNALAN; SIVARAJ; RAJENDRAN, 2012).

A excelente estabilidade química e mecânica do ZnO, são parametros cruciais para a fabricação de sensores robustos e duráveis. Sua resistência a condições ambientais adversas permite a operação dos sensores em uma variedade de ambientes, desde laboratórios até aplicações de campo (ABDEL-HAKIM et al., 2023; LIU; NIAN; LIAN, 2022; RAJIVGANDHI, [s.d.]).

A natureza fotoluminescente do ZnO também pode ser explorada em sensores ópticos, onde variações na intensidade ou comprimento de onda da luz emitida são utilizadas como sinal de detecção. Isso oferece uma abordagem alternativa e complementar aos sensores eletroquímicos, ampliando ainda mais as aplicações potenciais das nanopartículas de ZnO em sensoriamento (AHMAD et al., 2019; HUANG et al., 2020).

2.2.2. Pontos Quânticos de CdSe/CdS

Os pontos quânticos de CdSe (seleneto de cádmio) têm se destacado como uma escolha promissora para aplicações em sensores eletroquímicos devido às suas propriedades ópticas e elétricas únicas. Essas nanoestruturas semicondutoras possuem um tamanho nanométrico, geralmente na faixa de 1 a 10 nanômetros, conferindo-lhes propriedades que diferem significativamente de seus materiais a granel (BANERJEE et al., 2021; GOTO et al., 2016).

Quando excitados por uma fonte de energia externa, como luz ultravioleta ou elétrons, os pontos quânticos de CdSe podem gerar elétrons e buracos, resultando em emissão de luz com cores específicas, dependendo do tamanho dos pontos quânticos (ALMEIDA SILVA et al., 2014; SARAIVA et al., 2022).

No contexto de sensores eletroquímicos, os pontos quânticos de CdSe podem ser integrados em eletrodos de trabalho para detecção de espécies químicas. Sua alta sensibilidade à luz e capacidade de transferência eficiente de carga os tornam ideais para medições sensíveis e precisas(JESSY MERCY; GIRIGOSWAMI; GIRIGOSWAMI, 2024). Os pontos quânticos de CdSe podem ser funcionalizados com moléculas específicas para conferir seletividade ao sensor, permitindo a detecção seletiva de analitos de interesse em uma amostra complexa (LESIAK et al., 2019).

Outra vantagem dos pontos quânticos de CdSe é sua estabilidade química e fotostabilidade, que garantem a durabilidade do sensor ao longo do tempo e em condições ambientais adversas. Isso é crucial para aplicações práticas, onde os sensores podem ser expostos a diferentes ambientes e amostras.

Os pontos quânticos de CdSe podem ser facilmente sintetizados em grande escala e modificados com grupos funcionais para melhorar ainda mais suas propriedades sensoriais. Essa versatilidade na síntese e funcionalização dos pontos quânticos permite a adaptação dos sensores para uma ampla gama de aplicações, desde diagnósticos médicos até monitoramento ambiental e análise de alimentos (ALMEIDA SILVA et al., 2014; LESIAK et al., 2019; SILVA et al., 2016).

A casca de CdS é frequentemente integrada a nanopartículas de CdSe devido às suas propriedades ópticas e elétricas distintas, que podem complementar as características do núcleo de CdSe. Essa incorporação tem múltiplas vantagens, incluindo a modulação das propriedades ópticas das nanopartículas, aprimoramento da estabilidade contra fatores ambientais adversos, controle preciso do tamanho e da forma das partículas e melhoria da eficiência quântica. Essas características tornam as nanopartículas mais adequadas para diversas aplicações, desde dispositivos optoeletrônicos, como LEDs e células solares, até sensores eletroquímicos, onde a precisão e a sensibilidade são essenciais (LESIAK et al., 2019). Silva et al demonstraram diversa metodologias para melhorar as propriedades opticas e biológicas, além de provar seu uso em sensores biológicos e eletroquímicos em diversas aplicações.

Portanto, os pontos quânticos de CdSe/CdS representam uma plataforma sensorial altamente promissora devido às suas propriedades ópticas e elétricas únicas, sensibilidade aprimorada, seletividade ajustável e estabilidade química. Seu uso em sensores eletroquímicos pode levar a avanços significativos em várias áreas, oferecendo novas oportunidades para detecção sensível e seletiva de espécies químicas de interesse.

2.2.3 Nanocristais de TiO₂ e Dopagem com Níquel

O dióxido de titânio (TiO₂) é amplamente utilizado em sensores eletroquímicos devido às suas propriedades únicas, que incluem alta estabilidade química, boa condutividade elétrica, biocompatibilidade e baixo custo. Essas características fazem do TiO₂um material versátil para aplicações em sensores destinados à detecção de uma ampla variedade de espécies químicas (SALAGARE; ADARAKATTI; VENKATARAMANAPPA, 2022; SONG et al., 2023).

No contexto dos sensores eletroquímicos, o TiO₂ é frequentemente empregado como um material de revestimento para eletrodos, onde pode melhorar a sensibilidade e a seletividade do sensor (AL FATEASE et al., 2021). A sua funcionalização com diferentes grupos químicos para aumentar ainda mais sua especificidade para determinados analitos. Sua capacidade de adsorver eletrodos sobre sua superfície também contribui para a detecção eficiente de espécies químicas alvo. Essas propriedades tornam o TiO₂ uma escolha promissora para a fabricação de sensores eletroquímicos com desempenho aprimorado em uma variedade de aplicações, incluindo análises ambientais, biomédicas e industriais (ABDEL LATEF et al., 2018; MOSHIRIAN FARAHI et al., 2023).

Dopar o TiO₂ com metais de transição é uma estratégia comum para melhorar as propriedades dos sensores eletroquímicos baseados nessa matéria (KILLEDAR et al., 2021; LIU et al., [s.d.]). Os metais de transição têm a capacidade de alterar as propriedades estruturais e eletrônicas do TiO₂, o que pode levar a uma melhoria significativa na sensibilidade, seletividade e estabilidade do sensor. Assim, a dopagem com metais de transição pode aumentar a atividade

catalítica do TiO₂, facilitando as reações eletroquímicas envolvidas na detecção de analitos. Isso torna o sensor mais eficiente e preciso na detecção de espécies químicas alvo(C.A. SILVA et al., 2021; HAMILTON et al., 2008; MACIEJ SERDA et al., 2013).

A dopagem também pode ajustar as propriedades ópticas e eletrônicas do TiO₂, permitindo a detecção de uma gama mais ampla de analitos e melhorando a resposta do sensor em diferentes condições ambientais (ZHANG et al., 2014). Em resumo, a dopagem com metais de transição é uma estratégia eficaz para otimizar o desempenho dos sensores eletroquímicos baseados em TiO₂.

A dopagem com níquel em TiO_2 traz várias vantagens para os sensores eletroquímicos (MERCADO et al., 2011; SHARMA et al., 2021; SILVA, 2021). Primeiramente, o níquel pode aumentar a condutividade elétrica do TiO_2 , melhorando a transferência de carga durante as reações eletroquímicas, o que resulta em uma resposta mais rápida e sensível do sensor.

O níquel pode modificar as propriedades de superfície do TiO_2 , aumentando a área efetiva de detecção e promovendo uma interação mais eficiente com os analitos alvo. Isso contribui para uma maior seletividade e sensibilidade do sensor (AHAD et al., 2023; NATARAJ et al., 2018).

Outra vantagem é a estabilidade química e estrutural que a dopagem com níquel pode conferir ao TiO₂, tornando o sensor mais resistente à degradação e prolongando sua vida útil. Por fim, a dopagem com níquel pode ajustar as propriedades ópticas do TiO₂, possibilitando a detecção de analitos por métodos ópticos além dos métodos eletroquímicos tradicionais. Essas vantagens tornam a dopagem com níquel uma estratégia atraente para melhorar o desempenho dos sensores eletroquímicos baseados em TiO₂(CAO et al., 2011; FOMEKONG; KELM; SARUHAN, 2020).

2.2.4 Óxido de Grafeno (GO)

O óxido de grafeno (GO) tem se destacado como um material promissor para aplicações em sensores eletroquímicos devido às suas propriedades únicas (BHATTACHARYA et al., 2023; DAS, 2024). O GO é uma forma oxidada do grafeno, caracterizada por conter grupos funcionais, como hidroxilas e epóxidos, em sua estrutura planar de carbono, conferindo-lhe alta estabilidade química e dispersibilidade em solventes aquosos. Essas características tornam o GO altamente compatível com a fabricação de sensores eletroquímicos, onde a estabilidade e a facilidade de processamento são essenciais (DEVARAJAN, 2024). Uma das principais vantagens do uso de GO em sensores eletroquímicos é sua alta área superficial, que proporciona uma grande quantidade de sítios ativos para interação com os analitos alvo. Isso aumenta a sensibilidade do sensor, permitindo a detecção de concentrações muito baixas de substâncias químicas. GO pode ser facilmente funcionalizado com grupos específicos para melhorar a seletividade do sensor, possibilitando a detecção seletiva de diferentes analitos em uma mesma matriz complexa (BHATTACHARYA et al., 2023; DAS; KHARE, 2023).

Outra vantagem do GO é sua excelente condutividade elétrica, que facilita a transferência de elétrons durante as reações eletroquímicas. Isso resulta em uma resposta mais rápida do sensor e em uma maior precisão nas medições. A biocompatibilidade o que o torna adequado para aplicações em biossensores, onde a detecção de biomoléculas em amostras biológicas é necessária.

Portanto, o óxido de grafeno apresenta várias vantagens para uso em sensores eletroquímicos, incluindo alta área superficial, excelente condutividade elétrica, estabilidade química e biocompatibilidade (AFFRALD, 2024; DAS; KHARE, 2023). Essas propriedades fazem do GO um material altamente atrativo para o desenvolvimento de sensores sensíveis, seletivos e de alta performance para uma ampla gama de aplicações, desde diagnósticos médicos até monitoramento ambiental.

O sinergismo com outros materiais é uma estratégia comumente empregada para melhorar ainda mais as propriedades do óxido de grafeno (GO) em sensores eletroquímicos. A combinação do GO com outros materiais pode potencializar suas características, resultando em sensores com desempenho aprimorado e maior versatilidade de aplicação (HUANG et al., 2019; ROSE et al., 2021).

Por exemplo, a incorporação de nanopartículas metálicas, como ouro ou prata, no GO pode melhorar a condutividade elétrica do material compósito, facilitando a transferência de elétrons e aumentando a sensibilidade do sensor. As nanopartículas metálicas podem proporcionar sítios ativos adicionais para interação com os analitos, aumentando a seletividade do sensor (BUFFON, 2023; WANG, 2012).

Outra abordagem é a combinação do GO com nanomateriais semicondutores, como o TiO₂, para aproveitar as propriedades fotocatalíticas do semicondutor. Essa combinação permite a detecção eletroquímica de substâncias com base em processos de fotocatálise, ampliando o

escopo de aplicação dos sensores (SILVA, 2021). GO pode ser funcionalizado com moléculas orgânicas ou biológicas para conferir seletividade adicional ao sensor.

A funcionalização do GO permite a criação de interfaces específicas que reconhecem seletivamente certos analitos, tornando os sensores mais seletivos e adequados para aplicações específicas, como detecção de biomarcadores em amostras biológicas (AL-ANTARY; GHIDAN, 2023; BERLINA; ZHERDEV; DZANTIEV, 2019; FRITEA et al., 2021; WANG, 2012).

Dessa forma o sinergismo com outros materiais oferece uma maneira eficaz de explorar todo o potencial do óxido de grafeno em sensores eletroquímicos, melhorando suas propriedades e ampliando suas aplicações. Essa abordagem de combinação de materiais abre caminho para o desenvolvimento de sensores mais sensíveis, seletivos e versáteis para uma variedade de aplicações analíticas.

2.3. Tipos de Modificação em Sensores Eletroquímicos

Existem vários tipos de modificações que podem ser realizadas em sensores eletroquímicos para melhorar suas propriedades e adequá-los a aplicações específicas. Algumas das modificações mais comuns incluem:

Modificações químicas: Essas modificações envolvem a introdução de grupos funcionais ou ligantes químicos na superfície do sensor. Esses grupos podem interagir seletivamente com os analitos de interesse, aumentando a sensibilidade e seletividade do sensor. Por exemplo, grupos amino podem ser adicionados à superfície do sensor para detectar íons metálicos específicos (KIMMEL et al., 2012; POWER et al., 2018).

Modificações físicas: As modificações físicas alteram a estrutura ou a composição física do sensor para melhorar suas propriedades. Isso pode incluir a deposição de filmes finos ou camadas de nanomateriais na superfície do sensor para aumentar a área de superfície disponível para reações químicas. A modificação da geometria do sensor, como o uso de microestruturas em relevo, pode melhorar a captura e detecção de analitos (BARANWAL et al., 2022).

Modificações biológicas: Essas modificações envolvem a imobilização de biomoléculas, como enzimas, anticorpos ou ácidos nucleicos, na superfície do sensor. Essas biomoléculas podem reconhecer seletivamente os analitos alvo, permitindo a detecção altamente sensível e seletiva. Sensores modificados biologicamente são frequentemente usados em aplicações biomédicas e ambientais (ALVIN et al., 2021; BODKHE et al., 2024; KÜHL et al., 2022).

Modificações nanoestruturadas: As modificações nanoestruturadas envolvem a incorporação de nanomateriais na matriz do sensor para melhorar suas propriedades. Isso pode incluir a adição de nanopartículas metálicas para aumentar a condutividade elétrica do sensor, ou a utilização de nanotubos de carbono para melhorar a sensibilidade eletroquímica. Essas modificações podem aumentar significativamente a sensibilidade, seletividade e estabilidade do sensor (NATARAJ et al., 2018; SHARMA et al., 2021; SILVA, 2021).

Portanto, ao escolher o tipo de modificação mais adequado, os pesquisadores podem desenvolver sensores altamente sensíveis, seletivos e específicos para uma variedade de análises químicas, biológicas e ambientais.

2.4. Sensores Aplicados na Detecção da Covid-19

Os sensores eletroquímicos emergiram como uma ferramenta vital no combate à pandemia de COVID-19, oferecendo uma detecção rápida e precisa do vírus SARS-CoV-2. Sua capacidade de converter a interação do vírus com uma superfície eletroquímica em um sinal elétrico mensurável permite uma identificação confiável da presença do vírus em amostras biológicas. Essa característica é particularmente crucial para a triagem em larga escala em locais de alto risco, como hospitais, aeroportos e áreas comunitárias, fornecendo resultados em questão de minutos(EISSA et al., 2021; MEHMANDOUST et al., 2022; RAHMATI et al., 2021).

Além da rapidez e precisão, os sensores eletroquímicos também se destacam por sua sensibilidade e especificidade, permitindo a detecção confiável do vírus mesmo em concentrações muito baixas na amostra. Essa capacidade é essencial para identificar casos positivos precocemente, contribuindo significativamente para conter a propagação do vírus e implementar medidas de controle eficazes. Esses sensores oferecem uma alternativa viável e acessível para o diagnóstico direto da COVID-19, especialmente em regiões com recursos limitados (EISSA et al., 2021; ZACCARIOTTO et al., 2021).

Além do diagnóstico direto, os sensores eletroquímicos desempenham um papel importante no monitoramento da eficácia das medidas de controle da COVID-19. Eles permitem a identificação precoce de surtos, possibilitando uma resposta rápida das autoridades de saúde pública para conter a propagação do vírus e proteger a população (MEHMANDOUST et al., 2022; MOJSOSKA et al., 2021). Com sua sensibilidade, especificidade e acessibilidade, os sensores eletroquímicos são uma parte essencial da estratégia global de combate à pandemia, fornecendo uma ferramenta valiosa para controlar a disseminação do vírus e salvar vidas. *Veja no Capítulo 1 de Resultados uma revisão sobre tipos de sensores eletroquimicos modificações com nanomateiais para Covid-19.*

2.5. Sensores Aplicados na Detecção de Vitamina C

Os sensores eletroquímicos aplicados na detecção de vitamina C oferecem uma abordagem promissora para monitorar os níveis dessa importante substância no corpo humano e em produtos alimentícios (ALVIN et al., 2024; BODKHE et al., 2024; CHOLULA-DÍAZ et al., 2018; KHALKHO et al., 2020). Eles permitem uma análise direta e rápida da concentração de vitamina C em várias amostras, incluindo sangue, urina e alimentos, fornecendo informações cruciais sobre o status nutricional e a qualidade dos produtos (CHOLULA-DÍAZ et al., 2018; SAJID et al., 2016).

No entanto, esses sensores também apresentam algumas limitações que precisam ser consideradas. Um dos principais desafios é garantir a seletividade do sensor para a vitamina C, especialmente em amostras complexas que contêm outras espécies químicas que podem interferir na detecção (PISOSCHI et al., 2014; SEMPIONATTO et al., 2020). A sensibilidade do sensor pode ser afetada por vários fatores, como a presença de interferentes e as condições de medição, o que pode resultar em resultados imprecisos. Outra questão importante é a estabilidade do sensor ao longo do tempo (JADON et al., 2016).

Sensores eletroquímicos podem sofrer degradação ao longo do uso devido à adsorção de espécies químicas na superfície do eletrodo, contaminação ou oxidação dos materiais utilizados. Isso pode levar a uma diminuição na sensibilidade e precisão do sensor ao longo do tempo, tornando necessário um monitoramento e manutenção cuidadosos (CHEN et al., 2019; KONG et al., 2017; PENG et al., 2015).

Para superar essas limitações, são necessárias pesquisas contínuas no desenvolvimento de materiais mais estáveis, seletivos e sensíveis para sensores eletroquímicos de vitamina C. Estratégias de design inovadoras, como o uso de nanomateriais funcionais e técnicas avançadas de fabricação, podem ajudar a melhorar o desempenho e a confiabilidade desses sensores, tornando-os mais adequados para uma ampla gama de aplicações na saúde e na indústria alimentícia (ABBASPOUR; KHAJEHZADEH; NOORI, 2008; KRUSS et al., 2013; MOGHIMI;

LEUNG, 2013) . Veja no Capítulo 2 de Resultados uma modificação com nanomateriais usados em sensor de Vitamina C.

3.0 MOTIVAÇÃO

O investimento em pesquisa acadêmico-científica é essencial para explorar o potencial dos microdispositivos eletroquímicos baseados em nanomateriais, oferecendo oportunidades de inovação tecnológica e desenvolvimento de novos métodos de detecção. Diante da pandemia de Covid-19, a busca por métodos de diagnóstico eficazes é crucial, destacando a importância do desenvolvimento de sensores nanoestruturados para a detecção do Sars-Cov-2. Além disso, esses sensores têm aplicação na detecção de substâncias ambientais, contribuindo para o controle e proteção do meio ambiente. Portanto, este trabalho visa avançar no desenvolvimento de um método de detecção inovador, utilizando microdispositivos eletroanalíticos nanoestruturados, com potencial para impactar positivamente a saúde pública e a conservação ambiental.

4.0 OBJETIVOS

Objetivo geral

Desenvolver um microdispositivo eletroquímico com eletrodos de grafite, confeccionados manualmente com lápis 6B, em matriz de papel, baseado em nanocristais visando aplicações biotecnológicas e ambientais.

Objetivos específicos

- Desenvolver um microdispositivo eletroanalítico, com um sistema de três eletrodos desenhados manualmente em matriz de papel, modificado com nanocristais;
- Caracterização das propriedades físicas e eletroquímicas de ZnO, TiO₂, TiO₂:Ni, GO e CdSe/CdS (USQDs), bem como a padronização da melhor nanopartícula e concentração para a modificação dos eletrodos de trabalho aplicado a cada área;
- Desenvolver um Imunossensor eletroquímico em matriz de papel a base de grafite e nanocristais para a detecção do Sars-Cov-2 em amostras biológicas;
- Desenvolver um sensor eletroquímico em matriz de papel a base de grafite e nanocristais de TiO₂:Ni para detecção direta de vitamina C.

5.0 MATERIAIS E MÉTODOS

Os experimentos desenvolvidos neste trabalho contaram com a colaboração de laboratórios parceiros. O trabalho foi basicamente dividido em dois artigos principais, no primeiro focou-se em aplicações para diagnóstico e detecção de patógenos, e, em contrapartida, desenvolvemos um microssistema visando a detecção do ácido ascórbico.

O dispositivo utilizado nos experimentos foi desenhado e fabricado em parceria UFAL com a UFMS. Os experimentos para detecção do Sars-Cov-2 foram realizados na UFTM.

• Experimentos realizados no LEMAN na UFAL

Materiais utilizados

Produtos químicos, materiais e soluções utilizados na padronização, detecção do Sars-Cov-2 e vitamina C Fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico e hidróxido de sódio foram adquiridos da Merck (Darmstadt, Alemanha). Cloreto de sódio, hexacianoferrato(II) de potássio e hexacianoferrato(III) de potássio foram fornecidos pela Vetec (Duque de Caxias, RJ, Brasil). Ácido ascórbico, Carbaril e cloreto de potássio foram obtidos da Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, EUA).

Papel vegetal (tamanho A4, 180 g/m2), lápis grau 6B, filme de poliéster (tamanho A4), e filme de bolsa de laminação térmica (tamanho A4) foram adquiridos em lojas locais. O micro dispositivo foi feito em impressão 3D, em parceria com a UFMT. Todas as soluções utilizadas durante os experimentos foram preparadas com água purificada.

Para o imunossensor, aplicado ao diagnóstico da covid-19, os experimentos foram utilizados em temperatura ambiente controlada ($25 \pm 1^{\circ}$ C). A avaliação de interações antígenoanticorpo frente às modificações de superfícies dos eletrodos, realizadas por nanomateriais, foi executada com amostras reais de pacientes contaminados e não contaminados, com o patógeno SARS-Cov-2. As amostras reais utilizadas foram autorizadas no CAAE (59831016.2.0000.5154) e CAAE (30474020.2.0000.0008) da Plataforma Brasil. As soluções de estoque de soros foram diluídas em água deionizada e armazenadas em temperatura -80° C até o ensaio eletroquímico. Os dispositivos eletroquímicos de papel (PEDs) aqui utilizados foram obtidos conforme as etapas patenteadas (**BR 10 2021 02382026 7**)

Padronização das concentrações dos nanomateriais

Para investigar o efeito da modificação com CdSe/CdS USQDs, ZnO, GO, TiO₂:xNi (x=0, 0.5, 1, 5 e 10), no desempenho analítico do PED, um estudo foi conduzido a fim de avaliar e determinar a melhor proporção de nanomaterial na superfície do eletrodo de trabalho. PEDs modificados com as quantidades de 0,125mg/mL, 0,25mg/mL, 0,5mg/mL e 1mg/mL de cada nanomaterial citado foram estudados. A resposta eletroquímica dessas PEDs modificadas foi investigada na presença do par redox hexacianoferrato(II)/hexacianoferrato(III) em solução aquosa de KCl 0,5 mol L -1.

Foram obtidos voltamogramas cíclicos obtidos, nos quais podem ser observados o comportamento eletroquímico de cada nanomaterial em função da concentração e, para o TiO₂:xNi (x=0, 0.5, 1, 5 e 10) em função da dopagem, onde podem ser observados perfis bem definidos.

Caracterização eletroquímica dos microdispositivos modificados e sem modificar

Os experimentos de caracterização eletroquímica foram realizados para verificar o comportamento eletroquímico dos eletrodos modificados, onde foram realizados experimentos de voltametria cíclica e obtidos voltamogramas cíclicos nos quais podem ser observados o comportamento eletroquímico de cada nanomaterial em função da concentração e, para o TTiO₂iO2 em função da dopagem, onde podem ser observados perfis bem definidos. Os nanomateriais analisados foram: CdSe/CdS USQDs, ZnO, GO, TiO₂:xNi (x=0, 0.5, 1, 5 e 10). Os experimentos foram realizados em duplicata experimental.

• Experimentos realizados na UFTM

Fabricação do Imunossensor para detecção do Sars-Cov-2

Os reagentes utilizados eram de grau analítico e não exigiram purificação adicional. A água ultrapura (MiliQ, valor de resistividade superior a 18,2MΩ, Millipore Corporation,

Burlington, MA, EUA) foi utilizada como solvente das soluções eletroquímicas. As caracterizações eletroquímicas foram realizadas através do indicador de sonda redox fabricada a partir da mistura de ferricianeto de potássio/ferrocianeto ([Fe(CN)6]3– /[Fe(CN)6]4–) em KCl (LabSynth, Brasil). Os experimentos foram utilizados em temperatura ambiente controlada ($25 \pm 1^{\circ}$ C).

A avaliação de interações antígeno-anticorpo frente às modificações de superfícies dos eletrodos, realizadas por nanomateriais, foi executada com amostras reais de pacientes contaminados e não contaminados, com o patógeno SARS-Cov-2. As amostras reais utilizadas foram autorizadas no CAAE (59831016.2.0000.5154) e CAAE (30474020.2.0000.0008) da Plataforma Brasil. As soluções de estoque de soros foram diluídas em água deionizada e armazenadas em temperatura -80° C até o ensaio eletroquímico.

Eletrodos de papel com grafite foram utilizados como base para avaliação de oxi-redução das espécies avaliadas. Neste sistema, os eletrodos de trabalho, contra-eletrodos e eletrodo referência, foram construídos a partir de grafite e organizados para fechar o circuito eletroquímico, e realizar a análise de substâncias por gotejamento único de solução.

As modificações de nanomateriais foram realizadas no eletrodos de trabalho. As análises eletroquímicas foram realizadas por voltametria cíclica (VC) e por voltametria de pulso diferencial (VPD), utilizando os equipamentos DropSens 🛛 Stat 400 e Em Stat 3 (PalmSens BV, Holanda), conectados à um computador.

Especificidade

A avaliação da especificidade do dispositivo foi realizada para a realização de análise dos nanomateriais frente a incorporação de biomoléculas possivelmente inespecíficas no processo de detecção. Assim, uma alíquota de paciente pré-pandemia causada por SARS-Cov-2 e uma alíquota de paciente em período de pandemia comprovadamente negativo para a presença de SARS-Cov-2 foram utilizadas neste experimento. O protocolo utilizado por paciente positivo foi reproduzido em pacientes considerados negativos para SARS-Cov-2. Em todos os testes, incluindo as duplicatas, as avaliações eletroquímicas foram utilizadas através do indicador [Fe(CN)6]3–/[Fe(CN)6]4– em velocidade de varredura 100 mV.s –1 em voltametria cíclica e velocidade de varredura 12 mV.s –1 em voltametria de pulso diferencial.

• Experimentos realizados no Grupo de Microdispositivos UFAL

Caracterização do nanomaterial depositado no dispositivo de papel

Os espectros Micro-Raman foram obtidos usando a linha de 780 nm de um espectrômetro Ocean Optics como fonte de excitação. Os padrões de XRD foram medidos por um difratômetro Shimadzu XRD-6000 com radiação alvo de Cu ($\lambda = 0,154$ nm). Um espectrômetro UV-VIS-NIR (Shimadzu) com modo de refletância realizou os espectros de absorção óptica.

Medições Raman, XRD e OA foram realizadas em amostras de pó. A topologia da superfície do sensor foi realizada usando um DektakXT Stylus Profiler (Bruker), traçando uma área quadrada de 5 mm com uma caneta de 2 mícrons em incrementos de 4 mícrons. As imagens SEM foram obtidas por microscopia eletrônica de varredura (MEV; Carl Zeiss SMT Ltd., EVO MA 15, Oberkochen, Alemanha). Os sensores foram fixados com fitas de carbono em stubs de alumínio e revestidos com ouro. Todas as caracterizações foram realizadas à temperatura ambiente.

• Experimentos realizados na UFMS

Medidas eletroquímicas em sensor para detecção de Ácido Ascórbico

Todos os estudos eletroquímicos foram realizados utilizando um potenciostato/galvanostato (Ecochemie) conectado a uma célula de três eletrodos e um computador e software GPES/NovaAutolab. A análise de voltametria cíclica foi registrada em diferentes taxas de varredura usando um microdispositivo eletroanalítico composto por um sistema de três eletrodos: grafite como eletrodo de trabalho, fio de platina como eletrodo auxiliar e um eletrodo Ag/AgCl (KClsat) como eletrodo de referência, e um sistema de três eletrodos desenhados com caneta 6B.

Todas as medições foram realizadas à temperatura ambiente nos PEDs preparados. A quantidade de eletrólito utilizado durante as medições PED foi fixada em 200 µL. O conector elétrico foi conectado diretamente ao PED. Tampão fosfato foi utilizado para experimentos de caracterização eletroquímica.

O estudo da velocidade de varredura foi feito com um par redox com comportamento conhecido na literatura, ferrocianeto de potássio/ferricianeto (ou hexacianoferrato (II)/hexacianoferrato de potássio (III). Ao realizar este estudo com o par, podemos avaliar a
condição do eletrodo para afirmar que está funcionando corretamente, pois a balsa/ferro apresenta uma dependência linear entre a corrente de pico (ip) e a raiz quadrada da velocidade de varredura (v1/2) obtida por estudo utilizando a técnica de voltametria cíclica, indicando uma predominância de transporte de massa do tipo difusional dos analitos do núcleo da solução até a interface eletrodos/solução.

Com o processo eletroquímico sendo controlado apenas por difusão, a equação de Randles-Sevcik pode ser usada para encontrar a área elétrica dos eletrodos. Assim, este estudo foi realizado para comparar as áreas eletroativas de cada um dos modificadores e do eletrodo não modificado.

Teoricamente, o melhor modificador possui a maior área eletroativa e o maior fator de rugosidade (relação entre a eletroatividade e as áreas geométricas do eletrodo de trabalho). Cálculo da área eletroativa (A) utilizando a equação de Randles-Sevcik abaixo:

$$ip = \pm 2,69 \times 105 n3/2 ACD1/2 v1/2$$

Onde n é o número de elétrons envolvidos na reação redox que ocorreu no experimento, A é a área eletroativa (cm2), C é a concentração do analito (mol.cm-3), D é o coeficiente de difusão, v é a velocidade de varredura (V.s-1) e ip é a corrente de pico. (ampère).

Para o par ferro/ferry em questão, n = 1 mol (redução e oxidação de Fe3+ para Fe2+ e vice-versa, pois é uma reação reversível), C = 1x10-6 mol.cm-3 (1x10-3 mol/L), D = $6,39\times105$ cm2.s-1 para as espécies utilizadas e podemos usar o coeficiente angular obtido nos gráficos para encontrar ip/v1/2.

Neste caso, teríamos o valor do coeficiente angular tanto da reação de oxidação quanto da reação de redução, conforme pode ser visto nos gráficos abaixo, mas apenas a quantidade da linha de óxido foi utilizada para os cálculos.

Ensaios de Recuperação

O estudo de recuperação foi realizado pela técnica de adição padrão em matriz de urina sintética, na qual a urina foi diluída 5x no tampão. Duas amostras de urina foram enriquecidas com concentrações conhecidas de AA (0,5 e 1,0 mM) para fazer isso. Em seguida, foram adicionadas diferentes concentrações padrão para obter um gráfico de dependência linear entre as correntes de pico e as concentrações adicionadas à amostra de urina.

Extrapolando o valor de y, obtemos o valor encontrado em cada adição. Cada uma das recuperações realizadas está disposta no gráfico abaixo, juntamente com os voltamogramas cíclicos de uma das adições de 1,0 mM.

6.0 RESULTADOS E DISCUSSÕES

6.1. Padronização dos Nanomateriais nos Sensores de Papel

Para compreender o impacto da adição de materiais nanoestruturados, como CdSe/CdS USQDs, ZnO, GO, TiO₂ e TiO₂:xNi (com x variando entre 0,5, 1, 5 e 10), no desempenho de um dispositivo eletroquímico portátil (PED), realizou-se um estudo detalhado para determinar a proporção ideal desses nanomateriais na superfície do eletrodo. Os PEDs foram modificados com concentrações de 0,125 mg/mL, 0,25 mg/mL, 0,5 mg/mL e 1 mg/mL de cada nanomaterial. A resposta eletroquímica desses PEDs sem modificação e modificados utilizando uma solução aquosa de KCl 0,5 mol foi analisada como mostra a Figura 3 e 4, respectivamente. Na Figura 3, observa-se uma relação linear entre a corrente e a variação da velocidade de varredura do sensor sem modificação.

Figura 3 : Voltamogramas cíclicos do sensor sem modificação a 1 mmolL-1 cada de [Fe(CN)6]3-/[Fe(CN)6]4- em solução 0,5 molL-1 de KCl registrados em diferentes taxas de varredura (de 25 mVs-1 a 250 mVs-1).



Fonte: Autora, 2020.

Foram obtidos voltamogramas cíclicos para os sensores com alíquotas de nanomateriais depositados, demonstrando o comportamento eletroquímico de cada nanomaterial em função da concentração, conforme ilustrado na Figura 4. Nos sensores modificados com pontos quânticos de CdSe/CdS USQDs e ZnO, os gráficos de voltametria cíclica destacam quais concentrações melhoram a amplitude da corrente anódica e catódica, evidenciando os níveis ideais para otimização do desempenho eletroquímico.

Figura 4: Voltamogramas cíclicos para os PEDs, tanto simples quanto modificados com (a) CdSe/CdS USQDs e (b) ZnO, na presença de 1 mmol L-1 de Fe(CN)6-3 / Fe(CN)6-4. Utilizou-se uma solução aquosa de KCl 0,5 mol L-1 como meio, e a taxa de varredura foi fixada em 100 mV s-1.



Fonte: Autora, 2020.

Os eletrodos foram confeccionados em folhas de papel vegetal laminado. Nos voltamogramas mostrados na Figura 4, verifica-se a influência dos nanomateriais na resposta eletroquímica dos PEDs, destacando a superioridade dos materiais modificados em termos de desempenho. A melhor concentração para o sensor modificado tando com CdSe/CdS USQDs quanto com ZnO, foi na proporção 0,5mg/mL, sendo essa concentração utilizada na modificação dos proximos sensores aplicados.

Figura 5 mostra os voltamogramas para as amostras de TiO_2 :xNi e GO. Na Figura 5a observa-se que a maior intensidade no voltamograma é da dopagem de 1Ni, em comparação com as outras amostras. Já na Figura 5b, verifica-se que a concentração ideal de nanomaterial para modificar o sensor da amostra TiO_2 :1Ni é de 1 mg/mL.

Figura 5: Voltamogramas cíclicos registrados para os PEDs simples e modificados com TiO_2 :XNi (a), TiO_2 :1Ni (b), GO (c) e PAD (d) na presença de 1 mmol L – 1 cada de Fe (CN) 6 –3 / Fe (CN) 6 –4. O meio foi solução aquosa de KCl 0,5 mol L – 1 e a taxa de varredura foi de 100 mV s – 1. Os eletrodos foram fabricados em folhas de papel vegetal laminado.



Fonte: Autora, 2020.

O mesmo estudo foi realizado para o oxido de grafeno (GO), conforme mostrado na Figura 5c, a otimização da amplitude da corrente de pico anódica e catódica é alcançada com uma concentração de 1 mg/mL, evidenciando um desempenho aprimorado com o aumento da velocidade de varredura. Ao comparar todas as amostras TiO₂, TiO₂ :1Ni e GO com o sensor sem modificação, verifica-se que o GO apresenta a melhor resposta, mostrado na Figura 5d.

A análise por voltametria cíclica dos sensores modificados com as amostras (GO, TiO₂ e TiO₂:xNi) revela como diferentes concentrações de nanomateriais influenciam na condutividade eletrônica e, consequentemente, na amplitude das correntes anódica e catódica. É possível notar que de fato houve uma melhora na amplitude de corrente e dos

potenciais de pico para os sensores modificados com os nanomateriais, em relação ao sensor sem modificação, o que os tornam aptos para a utilização nos experimentos.

6.2 Sensores Eletroquímicos Modificados para Detecção de COVID-19

Os eletrodos de papel oferecem vantagens significativas, incluindo baixo custo e a possibilidade de produção em larga escala, conforme destacado por Nilghaz et al. (2016). Os dispositivos analíticos de papel (PADs) possuem benefícios notáveis, como biocompatibilidade, portabilidade, redução de custos, economia de reagentes e amostras, além da alta disponibilidade de matéria-prima. Quando aplicados em diagnósticos, esses materiais podem ser transformados em dispositivos eletroquímicos de papel (PEDs), que combinam as vantagens dos PADs com sustentabilidade, sensibilidade, miniaturização e portabilidade (De França et al., 2021).

A utilização do papel em dispositivos de detecção molecular apresenta inúmeros benefícios, potencializando a universalização da técnica eletroquímica como método diagnóstico de pronto atendimento (Li et al., 2018; Oliveira, Silva, Tebaldi, 2023; Svigelj et al., 2022).

Para avaliar a interação molecular diferencial dos eletrodos de papel fabricados em grafite e suas modificações, foram realizados ensaios de resposta por meio de leituras eletroquímicas, qualificando as interações corrente-potencial. Para padronizar as análises, foram construídos gráficos de coluna com os dados de pico avaliados, obtidos nas condições de voltametria cíclica (Figura 6a) e voltametria de pulso diferencial (Figura 6b) aplicadas aos eletrodos. Dessa forma, a avaliação das interações específicas nos testes reflete o aumento de corrente, indicando uma melhoria na área superficial disponível para a transferência de elétrons da sonda redox.

Na Figura 6, verifica-se que o voltamograma do eletrodo de grafite modificado com ZnO apresentou um pico de menor corrente (μ A) em comparação com outros nanomateriais, tanto na voltametria cíclica (Figura 6a) quanto na voltametria de pulso diferencial (Figura 6b). Por outro lado, os eletrodos de grafite modificados com OG apresentaram maiores índices de corrente (μ A) quando adicionados à sonda redox.

Dispositivos modificados com GO possuem propriedades interessantes para diagnósticos de enfermidades, como atividade antiviral, características imunomoduladoras, hidrofobicidade e melhorias nas condições de correntes eletroquímicas devido às ligações com grupos oxigenados (Palmieri, Papi, 2020; Li et al., 2017).

Figura 6: (a) Gráfico de barras extraido dos voltamogramas da voltametria cíclica e (b) voltametria de pulso diferencial para os seguintes sensores (G) eletrodo de grafite, modificado com OG, QD, ZnO OG/QD e ZnO/QD.



Fonte: Autora, 2023.

As técnicas voltamétricas foram comparadas para avaliar as condições analíticas de transferência de carga e aumento da sensibilidade do sensor desenvolvido. Avaliando os resultados das interações moleculares entre as superfícies de grafite e as modificações com nanomateriais, fica evidente que tanto na voltametria cíclica (CV) quanto na voltametria de pulso diferencial (DPV), os pontos quânticos (QDs) apresentaram o segundo melhor resultado para ganho de corrente eletroquímica dos eletrodos avaliados.



Fonte: Autora, 2020.

Um aumento de corrente de 22,2% em CV e 43,4% em DPV foi observado com a incorporação dos QDs acima do ZnO. Em contraste, houve uma queda de corrente de 16,7% em CV e 36,7% em DPV quando os QDs são incorporados ao OG. A DPV, por tratar de correntes pulsadas, minimiza correntes não-faradaicas, aumentando a sensibilidade, enquanto a CV mede correntes faradaicas e não-faradaicas juntas, diminuindo a sensibilidade (Suliborska et al., 2019).

ZnO apresenta propriedades interessantes para processos diagnósticos, como biocompatibilidade, sustentabilidade, abundância natural, baixa toxicidade, facilidade e baixo custo de produção, elevada área superficial e estabilidade eletroquímica como semicondutor de banda larga (Baskoutas, 2018; Dayakar et al., 2017; Mahmoud et al., 2019). No entanto, em nossos resultados, o ZnO apresentou menor corrente eletroquímica comparado às outras modificações.

Propusemos um gráfico de correlação entre os perfis voltamétricos (Figura 7), observando a concordância das interações moleculares eletrodo-modificação em ambas as técnicas. A DPV (eixo y), por apresentar uma velocidade de varredura menor, mostrou diferenças de corrente mais distinguíveis do que a CV (eixo x), conforme previsto na literatura (Suliborska et al., 2019).

Com base nos resultados, verificou-se que a incorporação de GO nos eletrodos de grafite aumentou significativamente a área superficial do dispositivo, aprimorando a caracterização eletroquímica do nanomaterial. Estes resultados reforçam o uso de nanomateriais para a construção de testes diagnósticos de patologias. Portanto, após esta avaliação qualitativa dos nanomateriais na presença da sonda redox, será realizado os ensaios de modificação biológica no sensor.

Os biossensores eletroquímicos oferecem um excelente custo-benefício, destacando-se pela portabilidade, alta sensibilidade e especificidade, características que os tornam valiosos para pesquisas diagnósticas (Koyappayil, Lee, 2020; Fava et al., 2019). A etapa inicial de construção desses dispositivos envolve a avaliação da biomolécula estudada em relação ao material utilizado. Em nosso trabalho, analisamos os processos de adsorção de biomoléculas e suas interferências nos resultados eletroquímicos.

Para avaliar a interação molecular diferencial dos eletrodos de papel fabricados em grafite e suas modificações, consideramos a interação com biomoléculas reais de patógenos presentes em soros de pacientes, verificando interações antígeno-anticorpo por meio de leituras eletroquímicas. A criação de nanomateriais econômicos que mantenham a qualidade diagnóstica é uma demanda contemporânea, especialmente no desenvolvimento de transdutores (Giuliani et al., 2016; Gutiérrez-Capitán, Baldi, Fernández-Sánchez, 2020).

Nanopartículas têm diversas aplicações na saúde, incluindo tratamentos e diagnósticos. Estudos demonstram suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, e contribuições para a cicatrização de feridas (De Moura et al., 2022), tratamento de bactérias multirresistentes (Baptista et al., 2018), inibição de infecções virais (Łoczechin et al., 2019; Zacheo et al., 2020), carreamento de drogas anti-leishmania (Alti et al., 2020) e tratamento de câncer (Yao et al., 2020). Em busca de diagnósticos com melhor custo-benefício, os eletrodos de papel modificados com nanomateriais emergiram. Esses nanomateriais têm sido aplicados em várias doenças, como nanopartículas de ouro para detecção de PSA livre (marcador de câncer de próstata) (Liu et al., 2008) e nanopartículas de sílica para aumentar a sensibilidade de microarrays de DNA na detecção de HPV (Ricco, Meneghello, Enrichi, 2011). A utilização de nanomateriais para desenvolver eletrodos e modificações que melhorem os processos de transferência de elétrons é crucial para diminuir o limite de detecção, volume de amostras e tempo de análise, aprimorando os diagnósticos em relação aos testes convencionais.

Nossas análises mostraram a manutenção da atividade biológica e o acoplamento eficaz de biomoléculas na superfície dos eletrodos com diferentes modificações proporcionadas pelas nanopartículas. Para homogeneizar as análises, construímos gráficos de coluna com os dados de pico avaliados nas condições voltamétricas impostas aos eletrodos. A imobilização de biomoléculas foi realizada por deposição física, e o bloqueio de locais condutores não fixados foi necessário no eletrodo de trabalho. A avaliação específica dos testes resultou da queda de corrente devido à diminuição dos pontos condutores disponíveis para a transferência de elétrons da sonda redox.

No eletrodo de grafite modificado com nanopartículas de *quantum dot* (Figura 8), demonstrou-se a afinidade deste material para a adsorção do patógeno SARS-CoV-2, reconhecendo pacientes positivos para a patologia e não interagindo com pacientes negativos, indicando a ausência de interações inespecíficas quando esta biomolécula é associada à análise qualitativa.

Os pontos quânticos (QDs) possuem propriedades notáveis para aplicações em biomoléculas e diagnósticos de doenças, incluindo a geração de éxitrons, longos tempos de vida de fluorescência e autofluorescência (Chinen et al., 2015). Esses nanomateriais são utilizados para marcação celular, permitindo a visualização de estruturas e moléculas como proteínas nucleares, mitocôndrias, compartimentos endocíticos, receptores de glicina, antígenos de membrana específicos da próstata e proteínas transportadoras de serotonina. Além disso, são aplicados em imagens de tecidos profundos in vivo e em ensaios de detecção in vitro de proteínas e ácidos nucleicos (Medintz et al., 2005). **Figura 8:** Gráfico de barras e voltamograma extraídos da voltametria de pulso diferencial (DPV) que demonstram a avaliação de picos de corrente para (A) imobilização do patógeno SARS-Cov-2 seguida da deposição de solução de bloqueio, (B) após a adição de paciente reconhecidamente positivo para a enfermidade (COVID-19), (C) após a adição de paciente reconhecidamente negativo para a enfermidade e em período de pandemia, (D) após a adição de paciente reconhecidamente negativo para a enfermidade soro anterior ao período de pandemia.



Fonte: Autora, 2020.

A incorporação de QDs as biomoléculas aprimora significativamente os testes diagnósticos. Em particular, foi demonstrado que QDs interagem eficientemente com o receptor-binding domain (RBD) da proteína Spike do SARS-CoV-2, aumentando a sensibilidade dos testes de rastreamento do vírus (Zhang et al., 2021). Esses resultados corroboram com os dados observados em nosso estudo.

No entanto, ao analisar eletrodos de grafite sem nanomaterial (Figura 9a) e com diferentes modificações—eletrodos de grafite modificados com óxido de grafeno (Figura 9b), óxido de zinco (Figura 9c), óxido de grafeno e QDs (Figura 9d), e óxido de zinco e QDs (Figura 9e)—a afinidade para a adsorção do SARS-CoV-2 foi demonstrada. Contudo, o reconhecimento eficiente dos soros de pacientes positivos e negativos para a patologia não foi alcançado, indicando a possibilidade de interações inespecíficas.

Figura 9: Gráfico de coluna e voltamogramas extraídos da voltametria de pulso diferencial (DPV) que demonstram a avaliação de picos de corrente para (A) imobilização do patógeno SARS-Cov-2 seguida da deposição de solução de bloqueio, (B) após a adição de paciente reconhecidamente positivo para a enfermidade (COVID-19), (C) após a adição de paciente reconhecidamente negativo para a enfermidade em período de pandemia, (D) após a adição de paciente reconhecidamente negativo para a enfermidade soro anterior ao período de pandemia. (a) Eletrodos de grafite sem nanomaterial. (b) Eletrodos de grafite modificado com óxido de grafeno e quantum dot. (e) Eletrodos de grafite modificado com óxido de zinco e quantum dot.



Fonte: Autora, 2023.

Os resultados evidenciaram a eficácia de *quantum do*t na imobilização do antígenoanticorpo em eletrodos de grafite, impulsionando a avaliação biomolecular do SARS-CoV-2 em eletrodos modificados. Essas análises são cruciais para aprimorar os testes diagnósticos de patologias, visando sua aplicação em sistemas de saúde pública, comênfase na sensibilidade e especificidade das análises biomoleculares.

6.3 Sensores Eletroquímicos Modificados para Detecção de Vitamina C

O perfil eletroquímico dos sensores modificados foram minuciosamente investigado, variando a taxa de varredura, como ilustrado na Figura 10. A relação entre as correntes de pico anódica e catódica (Ipa/Ipc) manteve-se em 1 para todos os eletrodos analisados, evidenciando fortemente a reversibilidade do processo eletroquímico. Com base nesses resultados, o eletrodo modificado com 5 μ g de nanomaterial emergiu como a escolha ideal para análises subsequentes, devido à sua menor resistividade e correntes de pico para o par redox empregado. Assim, essa modificação destaca-se como a mais adequada para o eletrodo de trabalho, visando futuras aplicações analíticas do ácido ascórbico (AA).

Figura 10: Voltametria cíclica em tampão fosfato pH 7,0 usando eletrodo de carbono vítreo modificado com GO, TiO₂:1Ni e TiO₂:1Ni/GO em solução aquosa de 1 mg/L.



Fonte: Autora, 2023.

Figura 11. (a) Voltametria cíclica em tampão fosfato pH 7,0 usando μ PAD modificado com GO, TiO₂:1Ni/GO e TiO₂:1Ni a concentração de ácido ascórbico de 0,74 mM, voltametria Cíclica em tampão fosfato pH 7,0 usando μ PAD modificado com (b) GO , (c) TiO₂:1Ni/GO, e (d) TiO₂:1Ni, variando a concentração relação de ácido ascórbico de 0,199 a 1,67 mM.



Figura 11 exibe os voltamogramas cíclicos do ácido ascórbico (AA) para eletrodos de vidro de carbono modificados com óxido de grafeno (GO), TiO₂:1Ni e TiO₂:1Ni /GO. Observou-se uma onda irreversível em +0,25 V para o eletrodo GO, indicando um potencial de oxidação adequado para eletroanálise. A inclusão de nanopartículas de TiO₂:1Ni no eletrodo TiO₂ :1Ni/GO resultou em uma mudança de potencial de 80 mV e um aumento na corrente em comparação com o eletrodo GO. No entanto, as nanopartículas de TiO₂:1Ni sozinhas mostraram resistência à transferência de carga, resultando em correntes de pico mais baixas e uma mudança de potencial significativa de 300 mV devido ao processo de oxidação mais desafiador.

As curvas de calibração para os diferentes eletrodos também foram determinadas. Para o eletrodo de vidro de carbono modificado com óxido de grafeno (GCE:GO), a curva de calibração foi GCE:GO = $1,26803*10^{-5}[AA] + 1,7464*10^{-7}$, com um coeficiente de determinação (R²) de 0,999. Para o eletrodo modificado com GCE: TiO₂:1Ni/GO, a curva foi TiO₂:1Ni /GO = $1,33935*10^{-5}[AA] + 8,1643*10^{-7}$, com um R² de 0,996. Já para o eletrodo modificado com GCE: TiO₂:1Ni = $6,86054*10^{-6}$ 6[AA] + $7,29487*10^{-6}$, com um R² de 0,998 (Figura 12). Todas as curvas de calibração demonstraram um bom comportamento, com valores de R² próximos a 1.

Figura 12: A curva analítica gerada pelos valores atuais e concentração de ácido ascórbico (0,199 a 2,53 mM) com eletrodo GCE/GO para (a) GO,(b) TiO₂:1Ni /GO, e (c) TiO₂:1Ni.



Os limites de detecção (LOD) e quantificação (LOQ) para cada modificação do eletrodo, incluindo GCE: TiO₂:1Ni/GO, GCE: TiO₂:1Ni e GCE:GO, foram determinados a partir das respectivas curvas de calibração, resultando nos seguintes valores: LOD_GCE: TiO₂:1Ni = 0,0561 mM, LOQ_GCE: TiO₂:1Ni = 0,1869 mM, LOD_GCE:GO = 0,0270 mM, LOQ_GCE:GO = 0,0900 mM, LOD_GCE: TiO₂:1Ni/GO = 0,0506 mM, LOQ_GCE:TiO₂:1Ni/GO = 0,168 mM.

As curvas de calibração demonstraram um bom comportamento, com valores de R² próximos a 1. Os LOD e LOQ de cada modificação do eletrodo foram calculados a partir das curvas de calibração, abrangendo GCE: TiO₂:1Ni/GO, GCE: TiO₂:1Ni e GCE:GO. O eletrodo de vidro de carbono apresentou correntes e potenciais de pico para cada configuração de modificação do eletrodo, conforme apresentado na Tabela 1.

Com base nos resultados obtidos, o eletrodo modificado com nanomaterial TiO₂:1Ni/GO destacou-se como o mais adequado para análises, evidenciando as maiores correntes de pico para a oxidação do AA entre todos os eletrodos investigados. Assim, essa modificação é recomendada para utilização no eletrodo de trabalho em futuras aplicações analíticas.

Tabela 1 mostra a corrente de pico e o potencial dos diversos eletrodos modificados para detecção de ácido ascórbico. Notavelmente, a amplitude da corrente de pico diminuiu para o eletrodo modificado com TiO₂:1Ni devido à natureza semicondutora do TiO₂. Em contrapartida, houve um aumento na amplitude da corrente para o eletrodo modificado com

óxido de grafeno, devido à sua natureza condutora. Para o eletrodo TiO₂:1Ni/GO, foi observada uma amplitude de corrente ainda maior, provavelmente devido à sinergia entre os nanocristais, resultando nos melhores resultados.

Eletrodo	I_{Pc} (μA)	E _{Pc} (mV)
µPAD (Ni-TiO ₂ /GO)	53.959	0.366
µPAD (Ni-TiO ₂)	35.139	0.406
µPAD(GO)	51.735	0.333
CG(Ni-TiO ₂ /GO)	26.62	0.31
CG(Ni-TiO ₂)	17.05	0.44
CG(GO)	19.64	0.24

Tabela 1: Corrente de pico e potencial para os dispositivos na detecção de ácido ascórbico.

Fonte: Autora, 2020.

As retrospectivas dos sensores modificados com cada composto (incluindo o não modificado), juntamente com os gráficos de ip x v1/2 tanto para as correntes de oxidação (em vermelho) quanto para as de redução (em azul), e suas respectivas equações de linha, são apresentadas na Figura 13.

O comportamento eletroquímico dos eletrodos foi avaliado por meio de experimentos de Voltametria Cíclica (CV) utilizando sondas redox de referência para cada configuração de eletrodo: sem modificação, TiO₂, TiO₂:xNi, GO e TiO₂:1Ni/GO. Observou-se que a relação entre as correntes de pico anódica e catódica (ipa/ipc) foi aproximadamente 1, sugerindo reversibilidade para uma sonda redox, conforme esperado.

Além disso, as correntes de pico mostraram uma boa dependência linear com a raiz quadrada das taxas de varredura ($R^2 \ge 0.99$), conforme evidenciado nos gráficos b, d, f e h. Esse comportamento sugere que o processo eletroquímico é controlado por difusão. A área eletroativa dos eletrodos foi estimada utilizando dados do estudo da taxa de varredura e da pesquisa Randles-Sevcik, utilizando a definição do ip vs. v1/2, conforme mostrado na tabela comparativa. Também foram calculadas as relações entre as áreas eletroativas e geométricas, descritas na tabela como fator de rugosidade (ρ).

Figura 13: Voltamogramas cíclicos registrados para o par redox [Fe(CN)6]4-/3- 5,0 mmol L-1 em KCl 0,1 mol L-1 com velocidades de varredura de 25 a 150 mV s-1 em um μ PAD a, c, e, g, i, l e n; raiz quadrada da velocidade de varredura em função do pico da corrente de oxidação/redução b, d, f, h, j e m.



Fonte: Autora, 2020.

Figura 14: Comparação de todas as modificações dos eletrodos em voltamogramas realizados na velocidade de 100 mV/s.



Fonte: Autora, 2020.

Os resultados detalhados estão apresentados na Tabela 1. Como evidenciado, os PEDs modificados com 1Ni e 10Ni demonstraram uma transferência eficiente de elétrons, conforme indicado pelas correntes de pico anódicas. Portanto, optou-se pela amostra com menor concentração de dopagem para a fabricação do eletrodo TiO₂:1Ni/GO. Este eletrodo revelou uma significativa área eletroativa, tornando-o adequado para detecção. Assim, esta configuração foi selecionada como o eletrodo modificado ideal para os estudos analíticos.

O estudo de recuperação foi conduzido por meio da técnica de adição de padrão em amostras de urina sintética, diluídas 5x em tampão. Duas amostras de urina foram enriquecidas com diferentes concentrações de AA (0,5 e 1,0 mM), seguidas de adições de padrões. Os gráficos demonstrando a dependência linear entre o pico e as concentrações das correntes estão ilustrados na Figura 15.





Fonte: Autora, 2020.

Figura 16 Resultados das curvas de recuperação para uma das adições, amostra 1,0mM, obtida em amostras de urina contaminadas com AA. Velocidade de varredura: 100 mV/s; Faixa de varredura: -0,3 a +1,0 V; Etapa: 0,003V.



Fonte: Autora, 2020.

Estudos conduzidos por meio de voltametria cíclica (CV) utilizando o eletrodo modificado TiO₂:1Ni/GO revelaram que o ácido ascórbico (AA) exibe um pico de oxidação em torno de 0,38 V. A Figura 16 apresenta os voltamogramas cíclicos para o eletrodo PED: TiO₂:1Ni/GO, tanto na ausência quanto na presença de AA, em concentrações de 1,2 mmol L-1 e 1,4 mmol L-1. O eletrólito de suporte consistiu em uma solução de urina contendo AA.

As propriedades morfológicas e estruturais dos nanomateriais depositados no dispositivo de papel foram minuciosamente analisadas utilizando espectroscopia Raman e microscopia eletrônica de varredura.

Na Figura 17 são apresentados os sensores contendo (A) nanocristais de TiO₂, (B) nanocristais de TiO₂ dopados com Ni (TiO₂:1Ni) em óxido de grafeno (GO), e (C) GO isoladamente. As imagens revelam que os nanocristais esféricos se distribuem uniformemente sobre a superfície do sensor (Figura 17a), com uma ampliação que destaca a escala nanométrica das nanopartículas de TiO₂ dopadas com Ni. O efeito sinérgico dos dois nanomateriais é evidenciado na imagem SEM (Figura 17b), onde é observada uma cobertura mais eficiente da superfície do sensor, com os dois nanomateriais intimamente unidos na imagem ampliada.

Portanto, a combinação desses materiais melhorou consideravelmente a cobertura da superfície do sensor. Na imagem SEM do GO, são visíveis aglomerados e placas características do óxido de grafeno (Figura 17c).

Figura 17: Imagens de microscopia eletrônica de varredura (SEM) de NCs de TiO₂ dopados com Ni (A) e NCs/GO de TiO₂ dopados com Ni (B) e GO (C) depositados no dispositivo de papel.



Fonte: Autora, 2020.

Devido à escassez de amostras disponíveis no sensor resultando em um baixa intensidade do sinal Raman, a observação dos espectros Raman das amostras depositadas no sensor mostrou-se inviável. Diante diss, foram realizados os espectros nos pós, mostrados na Figura 18(a), os espectros confirmam a dopagem e a fase cristalina do TiO_2 . Os espectros Raman das amostras de TiO_2 exibem os quatro modos ativos Raman característicos do TiO_2 anatase, confirmando a formação de cristais de TiO_2 em fase anatase pura.

Durante o processo de dopagem com níquel, ocorre a substituição de íons Ti4+ por íons de níquel nos nanocristais de TiO₂, criando defeitos na rede cristalina de TiO₂. Como resultado, a banda Eg é deslocada para frequências mais baixas, acompanhada por um alargamento. Já o espectro Raman da amostra de óxido de grafeno (GO) na Figura 19 mostra duas bandas características principais, D e G, onde a banda D reflete o alongamento da ligação C-C, enquanto a banda G resulta do espalhamento de primeira ordem dos fônos E2g dos átomos sp2 C no centro da zona de Brillouin. A predominância da banda D sugere uma significativa desordem estrutural, evidenciando a formação de óxido de grafeno.

Figura 18b exibe os espectros de absorção óptica (OA) das amostras, revelando uma banda de absorção ultravioleta característica de nanocristais de TiO₂ puro. No espectro da amostra TiO₂:1Ni, além da banda de OA do TiO₂, observa-se um deslocamento e o aparecimento de bandas adicionais características de íons de níquel, indicando sua incorporação nos nanocristais de TiO₂.

Os difratogramas de raios X na Figura 18c mostram picos correspondentes aos planos cristalinos (101), (112), (200), (105) e (211), padrões da fase anatase (cartão JCPDS nº 01-084-1285). A mudança para ângulos mais baixos é atribuída à dopagem, resultando no aumento dos parâmetros de rede devido ao raio iônico do íon Ti4+ ser menor que o do íon níquel. Esse fenômeno gera uma desordem na rede, confirmada pelo alargamento dos picos de difração na amostra de TiO₂:1Ni, corroborando a incorporação dos íons de níquel nos nanocristais de TiO₂ sem alterar sua fase cristalina.

Figura 18: (a) Espectros Raman de NCs de TiO₂, NCs de TiO₂ dopados com Ni e GO que foram depositados no dispositivo de papel (b) absorção óptica (OA) e (c) difratogramas de raios X de puro e dopado com Ni NCs de TiO₂.



Fonte: Autora, 2020.

Foi conduzido um estudo eletroquímico para avaliar a influência da velocidade de varredura do sensor, como detalhado na Tabela 2. O comportamento eletroquímico dos eletrodos foi investigado por meio de experimentos de voltametria cíclica (CV), utilizando sondas redox de referência para cada configuração de eletrodo: sem modificação, TiO₂, TiO₂xNi (onde x = 0,5, 1, 5 e 10), GO e TiO₂:1Ni/GO.

Observa-se que a razão entre as correntes de pico anódicas e catódicas (ipa/ipc) foi aproximadamente igual a 1, indicando uma reversibilidade esperada para a sonda redox. Além disso, as correntes de pico exibiram uma forte dependência linear com a raiz quadrada das taxas de varredura ($R2 \ge 0.99$), como ilustrado nos gráficos correspondentes. Esse comportamento sugere que o processo eletroquímico é controlado principalmente pela difusão dos reagentes.

Eletrodo	<i>i_{pa}</i> /μA	$ i_{pc} /\mu A$	$\Delta E_p/\mathbf{V}$	Área	Área geométrica	Fator de rugosidade
				eletroativa/cm 2	cm ²	(ρ)
Sem modificar	73.25	70.65	0.22175	0.2717	0.1257	2.16
TiO ₂	58.09	—54.75	0.29398	0.1826	0.1257	1.45
0.5Ni	60.67	—57.61	0.31941	0.1887	0.1257	1.50
1Ni	65.36	61.65	0.31331	0.2034	0.1257	1.62
5Ni	63.80	60.03	0.25634	0.2145	0.1257	1.71
10Ni	67.42	64.01	0.28076	0.2313	0.1257	1.84
TiO ₂ :1Ni/GO	66.38	62.82	0.28584	0.2157	0.1257	1.72
GO	68.79	61.03	0.33264	0.2691	0.1257	2.14

Tabela 2 - Comparação das correntes de pico catódica (ipa) e anódica (ipc), separação dos potenciais de pico (ΔEp) , áreas eletroativas e geométricas e fator de rugosidade.

Diâmetro do eletrodo de trabalho = 4 mm; $A = 12.57 \text{ mm}^2 = 0.1257 \text{ cm}^2$.

A área eletroativa dos eletrodos foi determinada usando dados de varredura de taxa e a equação de Randles-Sevcik, derivada das inclinações de ip vs. v1/2, conforme apresentado na tabela comparativa. Além disso, calculamos a relação entre as áreas eletroativas e geométricas, expressas como fator de rugosidade (ρ), como indicado na Tabela 2.

O eletrodo modificado com TiO₂:1Ni e TiO₂:10Ni exibiu uma eficaz transferência de elétrons, evidenciada pelas correntes de pico anódicas, sendo selecionada a amostra com menor dopagem para o eletrodo TiO₂:1Ni/GO. Este último apresentou uma notável área eletroativa, tornando-o ideal para detecção, sendo, portanto, a escolha preferencial para estudos analíticos. Destaque-se que o eletrodo modificado com nanocristais de TiO₂:1Ni demonstrou uma proporção favorável entre as correntes de pico anódicas e catódicas, juntamente com uma separação adequada entre os potenciais de pico, sinalizando sua capacidade de detectar ácido ascórbico.

Para avaliar a precisão do eletrodo, empregamos a técnica de adição padrão em uma matriz de urina sintética, diluída 5 vezes em tampão. Duas amostras de urina foram enriquecidas com diferentes concentrações de AA (0,5 e 1,0 mM) em duplicata, seguidas por medidas adicionais para gerar um gráfico de dependência linear entre as correntes de pico e as concentrações adicionadas à amostra de urina.

O sensor proposto para a detecção de AA demonstrou sensibilidade, rapidez e eficiência na análise de amostras de urina, fornecendo resultados satisfatórios conforme apresentado na Tabela 3. As recuperações foram significativas, atingindo 94,0% para a amostra 1 e 108,5% para a amostra 2, com baixos desvios padrão relativos (R.S.D.) de 3,61% e 2,35%, respectivamente.

Tabela 3: Valores e valores médios encontrados, com seus respectivos desvios-padrão, desvios-padrão relativos e percentuais de recuperação.

Amostra de urina	Adição (mM)	Encontrado	Recuperação/	RSD/%
		$(\mu M \pm SD^a)$	%	
1	0.5	0.47 ± 0.017	94.0	3.61
2	1.0	1.09 ± 0.025	108.5	2.35

Figura 19: As correntes médias de pico de AA foram obtidas na presença e ausência de diversos interferentes (espécies orgânicas e inorgânicas)



Fonte: Autor.

Realizamos um estudo de interferência para avaliar o impacto de outras substâncias na detecção do ácido ascórbico (AA) em meio à presença simultânea de interferentes. Cada interferente foi adicionado separadamente à solução do analito, e as correntes de pico foram medidas para verificar como essas substâncias afetam a resposta do AA. O gráfico de barras na Figura 19 compara as correntes médias obtidas para o AA na ausência e na presença de cada interferente, com linhas vermelhas representando um desvio de $\pm 5\%$ do valor do AA.

Na Tabela 4, apresentamos os percentuais de variação da corrente de pico do AA na presença de cada interferente em comparação com o sinal isolado de AA (sem interferentes). Mesmo com os interferentes avaliados, foi possível detectar o ácido ascórbico, conforme evidenciado pelas variações nas correntes de pico. Esse estudo simula a detecção do AA em um sistema biológico, fornecendo insights sobre o comportamento do eletrodo em meio à presença de diversas substâncias.

Composto	Doncontucl	Variação da corrente de pico / %	
Composio	Percentual		
AA Only	100%	-	
AA+CA	97,74%	- 2.26	
AA+PAR	99,58%	- 0.42	
AA+CAF	96,11%	- 3.89	
AA+GLU	94,28%	- 5.72	
AA+UA	98,46%	- 1.54	
AA+NO3-	105,46%	+ 5.46	
AA+K+	97,63%	- 2.37	
AA+Na+	103,97%	+ 3.97	
AA+CO3-	105,27%	+ 5.27	
AA+Ca2+	96,82%	- 3.18	
AA+Cl-	100,99%	+ 0.99	

Tabela 4 - Percentual da variação das correntes de pico de AA com e sem interferentes.

Os limites de detecção (LD) e quantificação (LQ) do detector de ácido ascórbico foram calculados a partir dos resultados da voltametria cíclica e da curva de calibração, conforme mostrado na Tabela 5. Esses limites foram comparados com estudos anteriores, destacando a eficácia do sensor eletroquímico modificado com nanomateriais. É importante ressaltar que nosso dispositivo de papel oferece uma plataforma portátil e acessível, distinto de outros estudos. Os resultados obtidos demonstram a eficiência excepcional do sensor.

 Tabela 5: Limite de detecção e quantificação para sensores eletroquímicos modificados com nanomateriais

 para detecção de ácido ascórbico.

Eletrodo	LQ (µM)	LD (µM)	Referência
TiO ₂ Ni/GO	0.0445	0.0133	Este trabalho
TiO ₂ xNi	0.3880	0.1160	Este trabalho
GO	1.7000	0.5110	Este trabalho
Oxido de grafeno reduzido/ sulfeto de bismuto	_	2.90	CHUFA,B. et al. 2021
MoS ₂ /NiO	-	0.13	ATACAN, K. et al. 2022
Nanocilindros de vanádio de cobre	_	0.14	THANGAMANI, G. J. et al., 2022

Nossos achados também indicam que a dopagem do TiO₂ com níquel (Ni) aprimorou as propriedades elétricas na voltametria cíclica, introduzindo portadores de carga adicionais e modificando a estrutura de bandas do TiO₂, conforme documentado em estudos anteriores (HONG, Jingyi et al., 2020; NAVARRETE, 2023).

O TiO₂ é um material semicondutor com um amplo bandgap, o que inicialmente limita sua capacidade de condução elétrica. No entanto, quando dopado com níquel (Ni), ocorre a

introdução de níveis de energia adicionais dentro do bandgap do TiO₂. Esse processo permite uma transferência mais eficiente de elétrons da banda de valência para a banda de condução, resultando em um aumento na quantidade de portadores de carga e, consequentemente, em uma melhoria na condutividade elétrica. Essa condutividade aprimorada torna o TiO₂ dopado com Ni mais eficaz na voltametria cíclica, aumentando a sensibilidade e seletividade na detecção de analitos, como a vitamina C.

Entretanto, é crucial observar que altos níveis de dopagem com níquel no TiO_2 podem diminuir suas propriedades elétricas durante a voltametria cíclica, como evidenciado em nossos resultados. Embora uma baixa dopagem possa melhorar a condutividade do TiO_2 , altos níveis de dopagem podem introduzir defeitos e impurezas que afetam negativamente sua estrutura cristalina, resultando em uma redução na condutividade elétrica.

Ademais, a dopagem excessiva com Ni pode provocar alterações na estrutura da banda do TiO₂, influenciando nos níveis de energia e reduzindo a eficiência da transferência de elétrons. Isso, por sua vez, pode comprometer a sensibilidade e seletividade do sensor, aumentando o ruído de fundo. Portanto, é fundamental encontrar um equilíbrio na dopagem de Ni para garantir o desempenho ideal do sensor.

A presença do dopante Ni também aumenta a atividade catalítica do TiO_2 na oxidação da vitamina C, o que contribui para melhorar ainda mais a sensibilidade e seletividade do sensor, como observado em nossos resultados. Em suma, a dopagem do TiO_2 com Ni aprimora suas propriedades elétricas na voltametria cíclica, tornando-o um material mais eficiente para sensores eletroquímicos na detecção de vitamina C e outros analitos.

Além disso, o uso de TiO_2 dopado com Ni também melhora a estabilidade e a seletividade do sensor. Em resumo, a combinação de TiO_2 dopado com Ni e óxido de grafeno em sensores baseados em papel oferece diversas vantagens, incluindo alta sensibilidade, seletividade, estabilidade e economia.

Sensores baseados em papel são uma alternativa econômica, portátil e ecologicamente correta aos sensores convencionais. São fáceis de produzir em grande escala, leves e flexíveis, tornando-os ideais para uso em locais de atendimento médico e em campo. O eletrodo TiO₂/GO dopado com Ni apresentou um valor de limite de detecção (LD) mais baixo em comparação com outros eletrodos, demonstrando sua alta sensibilidade. Além disso, o eletrodo GO dopado com Ni mostrou uma notável capacidade de reutilização,

podendo ser reutilizado mais vezes do que outros eletrodos, o que evidencia sua maior estabilidade.

A incorporação de TiO₂ dopado com Ni e óxido de grafeno em sensores baseados em papel facilita o desenvolvimento de dispositivos sensíveis e seletivos capazes de detectar uma ampla gama de analitos. Devido ao seu baixo custo e portabilidade, esses sensores são adequados para monitorar contaminantes ambientais, detectar biomarcadores de doenças e garantir a segurança alimentar.

7. CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou com sucesso o desenvolvimento de um dispositivo eletroquímico inovador em matriz de papel, com eletrodos de grafite, desenhados à mão e modificados com nanocristais, capaz de detectar, analisar e caracterizar diversos analitos com alta precisão. A eficiência e robustez do dispositivo foram evidenciadas pelos resultados alcançados, que possibilitaram o registro de duas patentes significativas: um imunossensor nanoestruturado para a detecção da COVID-19 (Patente: BR 10 2021 023826 7) e um biossensor enzimático nanoestruturado para a detecção do pesticida carbaril por meio da inibição da acetilcolinesterase (Patente: BR 10 2022 022625 5).

Os avanços relatados permitiram a publicação de dois artigos principais, evidenciando a eficácia do microdispositivo em diversas áreas, abrindo novas perspectivas para métodos de detecção eletroanalítica nanoestruturados baseados em grafite em matriz de papel. Um dos aspectos mais importantes deste estudo foi a demonstração do efeito dos nanomateriais na potencialização dos sensores, identificando os materiais mais apropriados para cada aplicação específica. Os nanocristais de TiO2 dopados com níquel, combinados com óxido de grafeno, mostraram-se particularmente eficazes na melhoria da sensibilidade e seletividade dos sensores, seja na detecção de vitamina C. Já os pontos quânticos de CdSe/CdS apresentaram os melhores resultados na confecção dos sensores para SARS-CoV-2 e do pesticida carbaril. A integração desses nanomateriais resultou em uma melhor condutividade elétrica e maior área eletroativa, fatores cruciais para o desempenho aprimorado dos sensores.

O imunossensor desenvolvido nesta tese tem o potencial de revolucionar o diagnóstico da COVID-19, permitindo a detecção com quantidades mínimas de amostras biológicas. Sua aplicação em dispositivos de ponto de atendimento, aliada ao uso de materiais de baixo custo, democratiza o acesso a tecnologias diagnósticas avançadas, beneficiando a sociedade de forma ampla. A inovação e a interdisciplinaridade do trabalho foram destacadas pela aplicação do microdispositivo eletroanalítico em diversas frentes: desde a detecção direta de vitamina C até a detecção do SARS-CoV-2 e do pesticida carbaril. Os resultados experimentais confirmam a originalidade da proposta da tese e seu impacto potencial nas áreas biotecnológicas e ambientais.

Em suma, o trabalho apresentado é um marco inovador, contribuindo significativamente para o campo dos sensores eletroquímicos e suas aplicações práticas, com implicações promissoras para a ciência e a tecnologia.

REFERÊNCIAS

ALTI, Dayakar, et al. Gold–Silver Bimetallic Nanoparticles Reduced with Herbal Leaf Extracts Induce ROS-Mediated Death in Both Promastigote and Amastigote Stages of *Leishmania donovani*. **ACS Omega**, v. *5*, n.26, p. 16238-16245, 2020. 10.1021/acsomega.0c02032.

ATACAN, Keziban; GÜY, Nuray; ÖZACAR, Mahmut. Preparation of gold-decorated MoS2/NiO nanocomposite in the production of a new electrochemical sensor for ascorbic acid detection. **Korean Journal of Chemical Engineering**, v. 39, n. 8, p. 2172-2181, 2022. https://doi.org/10.1007/s11814-021-1039-2

AMIRI, Iraj S. et al. Graphene oxide effect on improvement of silver surface plasmon resonance D-shaped optical fiber sensor. **Journal of Optical Communications**, v. 44, n. 1, p. 53-60, 2023.

ATACAN, Keziban; GÜY, Nuray; ÖZACAR, Mahmut. Preparation of gold decorated MoS2/NiO nanocomposite in the production of a new electrochemical sensor for ascorbic acid detection. **Korean Journal of Chemical Engineering**, v. 39, n. 8, p. 2172-2181, 2022.

ABBASPOUR, A.; KHAJEHZADEH, A.; NOORI, A. A Simple and Selective Sensor for the Determination of Ascorbic Acid in Vitamin C Tablets Based on Paptode. **Analytical Sciences**, v. 24, n. 6, p. 721–725, 2008.

ABDEL LATEF, A. A. H. et al. Titanium Dioxide Nanoparticles Improve Growth and Enhance Tolerance of Broad Bean Plants under Saline Soil Conditions. Land Degradation & Development, v. 29, n. 4, p. 1065–1073, 2018.

ABDEL-HAKIM, S. G. et al. Nanoparticulate Fertilizers Increase Nutrient Absorption Efficiency and Agro-Physiological Properties of Lettuce Plant. **Agronomy**, v. 13, n. 3, p. 691, mar. 2023.

AFFRALD, R. J. Large-scale Production and Application of Graphene Oxide Nanoparticles to Meet Agriculture Needs. **CURRENT APPLIED SCIENCE AND TECHNOLOGY**, p. e0254564–e0254564, 2024.

AHAD, A. et al. Effect of Nickel doping on the Structural, Optical, and electrical properties of titanium dioxide thin films for the application of sensing devices. **Results in Optics**, v. 13, p. 100579, 1 dez. 2023.

AHMAD, R. et al. Recent progress and perspectives of gas sensors based on vertically oriented ZnO nanomaterials. Advances in Colloid and Interface Science, v. 270, p. 1–27, 1 ago. 2019.

AHMED, M. S., Sirajuddin. Nanotechnology for Wastewater Remediation. Em: Nanomaterials for Energy Applications. [s.l.] CRC Press, 2023.

AL FATEASE, A. et al. Label-Free Electrochemical Sensor Based on Manganese Doped Titanium Dioxide Nanoparticles for Myoglobin Detection: Biomarker for Acute Myocardial Infarction. **Molecules**, v. 26, n. 14, p. 4252, jan. 2021.

AL-ANTARY, T. M.; GHIDAN, A. Y. Chapter 17 - Strengths and weaknesses of metal oxide nanoparticles in agriculture. Em: XINGHUI, L. et al. (Eds.). Nanometal Oxides in Horticulture and Agronomy. Nanomaterial-Plant Interactions. [s.l.] Academic Press, 2023. p. 353–376.

ALI, K. et al. Biosensors for Environmental Monitoring in the Smart Agriculture Sector. Em: Agriculture and Aquaculture Applications of Biosensors and Bioelectronics. [s.l.] IGI Global, 2024. p. 138–157.

ALMEIDA SILVA, A. C. et al. Controlling the Cytotoxicity of CdSe Magic-Sized Quantum Dots as a Function of Surface Defect Density. **Nano Letters**, v. 14, n. 9, p. 5452–5457, 10 set. 2014.

ALVIN, E. A. et al. Sensor Surface Design with NanoMaterials: A New Platform in the Diagnosis of COVID-19. Em: **Biotechnology to Combat COVID-19**. [s.l.] IntechOpen, 2021.

ALVIN, E. A. et al. A novel paper-based electrochemical device modified with Ni-doped TiO2 nanocrystals-decorated graphene oxide for ascorbic acid detection. **Materials Chemistry and Physics**, v. 314, p. 128786, 15 fev. 2024.

AMALI, R. K. A. et al. Significance of nanomaterials in electrochemical sensors for nitrate detection: A review. **Trends in Environmental Analytical Chemistry**, v. 31, p. e00135, 1 set. 2021.

AMARAL, E. M. F. et al. Sensores Eletroquímicos e Biossensores: Seus Princípios Básicos de Funcionamento e Algumas Aplicações: Princípios básicos sobre sensores eletroquímicos e biossensores. **Revista Virtual de Química**, v. 15, n. 3, 29 jun. 2023.

ASADIAN, E.; GHALKHANI, M.; SHAHROKHIAN, S. Electrochemical sensing based on carbon nanoparticles: A review. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 293, p. 183–209, 15 ago. 2019.

ALTI, Dayakar, et al. Gold–Silver Bimetallic Nanoparticles Reduced with Herbal Leaf Extracts Induce ROS-Mediated Death in Both Promastigote and Amastigote Stages of *Leishmania donovani*. **ACS Omega**, v. 5, n.26, p. 16238-16245, 2020. 10.1021/acsomega.0c02032.

ATACAN, Keziban; GÜY, Nuray; ÖZACAR, Mahmut. Preparation of gold decorated MoS2/NiO nanocomposite in the production of a new electrochemical sensor for ascorbic acid detection. **Korean Journal of Chemical Engineering**, v. 39, n. 8, p. 2172-2181, 2022. https://doi.org/10.1007/s11814-021-1039-2

AMIRI, Iraj S. et al. Graphene oxide effect on improvement of silver surface plasmon resonance D-shaped optical fiber sensor. **Journal of Optical Communications**, v. 44, n. 1, p. 53-60, 2023.

ATACAN, Keziban; GÜY, Nuray; ÖZACAR, Mahmut. Preparation of gold decorated MoS2/NiO nanocomposite in the production of a new electrochemical sensor for ascorbic acid detection. **Korean Journal of Chemical Engineering**, v. 39, n. 8, p. 2172-2181, 2022.

BALU, S. KUMAR et al. Exploring the potential of metal oxide nanoparticles as fungicides and plant nutrient boosters. **Crop Protection**, v. 174, p. 106398, 1 dez. 2023.

BANERJEE, R. et al. Cadmium selenide (CdSe) quantum dots cause genotoxicity and oxidative stress in Allium cepa plants. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 865, p. 503338, 1 maio 2021.

BANERJEE, T. et al. Tunable Magneto-Plasmonic Nanosensor for Sensitive Detection of Foodborne Pathogens. **Biosensors**, v. 13, n. 1, 7 jan. 2023.

BARANWAL, J. et al. Electrochemical Sensors and Their Applications: A Review. **Chemosensors**, v. 10, n. 9, p. 363, set. 2022.

BERLINA, A. N.; ZHERDEV, A. V.; DZANTIEV, B. B. Progress in rapid optical assays for heavy metal ions based on the use of nanoparticles and receptor molecules. **Microchimica Acta**, v. 186, n. 3, p. 172, 14 fev. 2019.

BHATTACHARYA, N. et al. Graphene as a nano-delivery vehicle in agriculture – current knowledge and future prospects. **Critical Reviews in Biotechnology**, v. 43, n. 6, p. 851–869, 18 ago. 2023.

BODKHE, M. et al. A Review on Sustainable Applications of Nanobiosensors in Various Fields and Future Potential. **BioNanoScience**, 5 mar. 2024.

BUFFON, E. Sensores eletroquímicos descartáveis molecularmente impressos contendo óxido de grafeno reduzido e nanopartículas metálicas para determinação de ácidos fenólicos em resíduos oriundos da fruticultura brasileira. 24 mar. 2023.

BALU, S. KUMAR et al. Exploring the potential of metal oxide nanoparticles as fungicides and plant nutrient boosters. **Crop Protection**, v. 174, p. 106398, 1 dez. 2023.

BANERJEE, R. et al. Cadmium selenide (CdSe) quantum dots cause genotoxicity and oxidative stress in Allium cepa plants. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 865, p. 503338, 1 maio 2021.

BANERJEE, T. et al. Tunable Magneto-Plasmonic Nanosensor for Sensitive Detection of Foodborne Pathogens. **Biosensors**, v. 13, n. 1, 7 jan. 2023.

BARANWAL, J. et al. Electrochemical Sensors and Their Applications: A Review. **Chemosensors**, v. 10, n. 9, p. 363, set. 2022.

BERLINA, A. N.; ZHERDEV, A. V.; DZANTIEV, B. B. Progress in rapid optical assays for heavy metal ions based on the use of nanoparticles and receptor molecules. **Microchimica Acta**, v. 186, n. 3, p. 172, 14 fev. 2019.

BHATTACHARYA, N. et al. Graphene as a nano-delivery vehicle in agriculture – current knowledge and future prospects. **Critical Reviews in Biotechnology**, v. 43, n. 6, p. 851–869, 18 ago. 2023.

BODKHE, M. et al. A Review on Sustainable Applications of Nanobiosensors in Various Fields and Future Potential. **BioNanoScience**, 5 mar. 2024.

BUFFON, E. Sensores eletroquímicos descartáveis molecularmente impressos contendo óxido de grafeno reduzido e nanopartículas metálicas para determinação de ácidos fenólicos em resíduos oriundos da fruticultura brasileira. 24 mar. 2023.

BASKOUTAS, Sotirios. Zinc oxide nanostructures: synthesis and characterization. **Materials**, v. 11, n. 6, p. 873, 2018. https://doi.org/10.3390/ma11060873

BAPTISTA, Pedro V. et al. Nano-strategies to fight multidrug resistant bacteria—"A Battle of the Titans". **Frontiers in microbiology**, v. 9, p. 1441, 2018. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2018.01441/full

C.A. SILVA, A. et al. Doped Semiconductor Nanocrystals: Development and Applications. Em: Nanocrystals [Working Title]. [s.l: s.n.].

CAO, F. et al. Highly sensitive nonenzymatic glucose sensor based on electrospun copper oxide-doped nickel oxide composite microfibers. **Talanta**, v. 86, p. 214–220, 30 out. 2011.

CARATELLI, V. et al. A paper-based electrochemical device for the detection of pesticides in aerosol phase inspired by nature: A flower-like origami biosensor for precision agriculture. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 205, p. 114119, 1 jun. 2022.

CHAPMAN, J. et al. Combining Chemometrics and Sensors: Toward New Applications in Monitoring and Environmental Analysis. **Chemical Reviews**, v. 120, n. 13, p. 6048–6069, 8 jul. 2020.

CHEN, H. et al. Non-oxidation reduction strategy for highly selective detection of ascorbic acid with dual-ratio fluorescence and colorimetric signals. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 281, p. 983–988, 15 fev. 2019.

CHO, I.-H.; KIM, D. H.; PARK, S. Electrochemical biosensors: perspective on functional nanomaterials for on-site analysis. **Biomaterials Research**, v. 24, n. 1, p. 6, 4 fev. 2020.

CHOLULA-DÍAZ, J. L. et al. Synthesis of colloidal silver nanoparticle clusters and their application in ascorbic acid detection by SERS. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 163, p. 329–335, 1 mar. 2018.

COSTA, T. H. DA et al. A Paper-Based Electrochemical Sensor Using Inkjet-Printed Carbon Nanotube Electrodes. **ECS Journal of Solid State Science and Technology**, v. 4, n. 10, p. S3044, 25 ago. 2015.

COSTA SOUZA, R. M. et al. Biological activity of 1,2,3-triazole-2-amino-1,4-naphthoquinone derivatives and their evaluation as therapeutic strategy for malaria control. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 255, p. 115400, jul. 2023.

CAO, F. et al. Highly sensitive nonenzymatic glucose sensor based on electrospun copper oxide-doped nickel oxide composite microfibers. **Talanta**, v. 86, p. 214–220, 30 out. 2011.

CARATELLI, V. et al. A paper-based electrochemical device for the detection of pesticides in aerosol phase inspired by nature: A flower-like origami biosensor for precision agriculture. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 205, p. 114119, 1 jun. 2022.

CHAPMAN, J. et al. Combining Chemometrics and Sensors: Toward New Applications in Monitoring and Environmental Analysis. **Chemical Reviews**, v. 120, n. 13, p. 6048–6069, 8 jul. 2020.

CHEN, H. et al. Non-oxidation reduction strategy for highly selective detection of ascorbic acid with dual-ratio fluorescence and colorimetric signals. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 281, p. 983–988, 15 fev. 2019.
CHO, I.-H.; KIM, D. H.; PARK, S. Electrochemical biosensors: perspective on functional nanomaterials for on-site analysis. **Biomaterials Research**, v. 24, n. 1, p. 6, 4 fev. 2020.

CHOLULA-DÍAZ, J. L. et al. Synthesis of colloidal silver nanoparticle clusters and their application in ascorbic acid detection by SERS. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 163, p. 329–335, 1 mar. 2018.

COSTA, T. H. DA et al. A Paper-Based Electrochemical Sensor Using Inkjet-Printed Carbon Nanotube Electrodes. **ECS Journal of Solid State Science and Technology**, v. 4, n. 10, p. S3044, 25 ago. 2015.

COSTA SOUZA, R. M. et al. Biological activity of 1,2,3-triazole-2-amino-1,4-naphthoquinone derivatives and their evaluation as therapeutic strategy for malaria control. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 255, p. 115400, jul. 2023.

CHINEN, Alyssa B. et al. Nanoparticle probes for the detection of cancer biomarkers, cells, and tissues by fluorescence. **Chemical reviews**, v. 115, n. 19, p. 10530-10574, 2015. <u>https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00321</u>

CHUFA, Bayisa Meka; GONFA, Bedasa Abdisa; ANSHEBO, Teketel Yohannes. Enhanced photocatalytic activity of reduced graphene oxide/bismuth sulfide nanostructure composites for the degradation of methylene blue. **Journal of Nanomaterials**, v. 2021, p. 1-12, 2021.

DAS, N. S., Pranjal Pratim. Role and Application of Graphene Nanomaterial in Crop Improvement and the Enhancement of Productivity of Crops. Em: **Graphene-Based Nanomaterials**. [s.l.] CRC Press, 2024.

DAS, P.; KHARE, P. Chapter 8 - Agricultural waste-derived graphene and its derivatives: opening the way for a sustainable environment. Em: HUSSAIN, C. M. et al. (Eds.). **Graphene Extraction from Waste**. Woodhead Publishing Series in Electronic and Optical Materials. [s.l.] Woodhead Publishing, 2023. p. 213–237.

DEVARAJAN, P. P., G. Gowtham, B. Selvakumar, Maria Plamenova Nikolova, Mohamed Bououdina, Azzuliani Supangat, Atef Y. Shenouda, V. P. Application of Green Graphene-Based

Nanomaterials in Agri-Biotechnological Sensors for Surveillance and Prevention of Agricultural Productivity. Em: **Graphene-Based Nanomaterials**. [s.l.] CRC Press, 2024.

DINCER, C. et al. Disposable Sensors in Diagnostics, Food, and Environmental Monitoring. Advanced Materials, v. 31, n. 30, p. 1806739, 2019.

DO VALLE, A. L. et al. Glyphosate: ZnO Nanocrystal Interaction Controlled by pH Changes. **IEEE Sensors Journal**, v. 21, n. 18, p. 19731–19739, set. 2021.

DOSSI, Nicolò, et al. A cotton thread fluidic device with a wall-jet pencil-drawn paper based dual electrode detector. **Analytica Chimica Acta**, v. 1040, p. 74-80, 2018. <u>https://doi.org/10.1016/j.aca.2018.06.061</u>.

DAYAKAR, T. et al. Nova síntese e análise estrutural de nanopartículas de óxido de zinco para o biossensor não enzimático de glicose. **Ciência e Engenharia de Materiais: C**, v. 75, p. 1472-1479, 2017. https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.02.032

DE MOURA, Francyelle Borges Rosa et al. Antioxidant, anti-inflammatory, and wound healing effects of topical silver-doped zinc oxide and silver oxide nanocomposites. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 617, p. 121620, 2022. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378517322001752

DE FRANÇA, Caio César Lima et al. Development of novel paper-based electrochemical device modified with CdSe/CdS magic-sized quantum dots and application for the sensing of dopamine. **Electrochimica** Acta, v. 367, p. 137486, 2021. <u>https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001346862031879X</u>

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

EISSA, S. et al. Voltammetric-based immunosensor for the detection of SARS-CoV-2 nucleocapsid antigen. **Microchimica Acta**, v. 188, n. 6, p. 199, 26 maio 2021.

FOMEKONG, R. L.; KELM, K.; SARUHAN, B. High-Temperature Hydrogen Sensing Performance of Ni-Doped TiO2 Prepared by Co-Precipitation Method. **Sensors**, v. 20, n. 21, p. 5992, jan. 2020.

FRITEA, L. et al. Metal Nanoparticles and Carbon-Based Nanomaterials for Improved Performances of Electrochemical (Bio)Sensors with Biomedical Applications. **Materials**, v. 14, n. 21, p. 6319, jan. 2021.

FAVA, Elson Luiz et al. Electrochemical paper-based microfluidic device for high throughput multiplexed analysis. **Talanta**, v. 203, p. 280-286, 2019. <u>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31202339/</u>

GAN, X.; ZHAO, H. Understanding signal amplification strategies of nanostructured electrochemical sensors for environmental pollutants. **Current Opinion in Electrochemistry**, Environmental Electrochemistry • Surface Electrochemistry. v. 17, p. 56–64, 1 out. 2019.

GARCÍA-GÓMEZ, C. et al. Comparative effect of ZnO NPs, ZnO bulk and ZnSO4 in the antioxidant defences of two plant species growing in two agricultural soils under greenhouse conditions. **Science of the Total Environment**, v. 589, p. 11–24, 1 jul. 2017.

GIRALDO, J. P. et al. Nanobiotechnology approaches for engineering smart plant sensors. **Nature Nanotechnology**, v. 14, n. 6, p. 541–553, jun. 2019.

GONZÁLEZ-GRANDÍO, E. et al. Carbon nanotube biocompatibility in plants is determined by their surface chemistry. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 19, n. 1, p. 431, 20 dez. 2021.

GOTO, T. E. et al. CdSe magic-sized quantum dots incorporated in biomembrane models at the air-water interface composed of components of tumorigenic and non-tumorigenic cells. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes**, v. 1858, n. 7, Part A, p. 1533–1540, 1 jul. 2016.

GRIESCHE, C.; BAEUMNER, A. J. Biosensors to support sustainable agriculture and food safety. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 128, p. 115906, 1 jul. 2020.

GUNALAN, S.; SIVARAJ, R.; RAJENDRAN, V. Green synthesized ZnO nanoparticles against bacterial and fungal pathogens. **Progress in Natural Science: Materials International**, v. 22, n. 6, p. 693–700, 2012.

GIULIANI, Jason G. et al. Development and characterization of carbon based electrodes from pyrolyzed paper for biosensing applications. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 765, p. 8-15, 2016.

GILANIZADEHDIZAJ, Golezar et al. Elucidating the Conducting Mechanisms in a Flexible Piezoresistive Pressure Sensor Using Reduced Graphene Oxide Film in Silicone Elastomer. **Sensors**, v. 23, n. 5, p. 2443, 2023. https://doi.org/10.3390/S23052443, 2023;23:2443.

GUTIÉRREZ-CAPITÁN, Manuel; BALDI, Antonio; FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ, César. Electrochemical paper-based biosensor devices for rapid detection of biomarkers. **Sensors**, v. 20, n. 4, p. 967, 2020. <u>https://www.mdpi.com/1424-8220/20/4/967</u>

HAMILTON, J. W. J. et al. Electrochemical Investigation of Doped Titanium Dioxide. **International Journal of Photoenergy**, v. 2008, p. e631597, 21 maio 2008.

HU, M.-L. et al. Sensing organic analytes by metal–organic frameworks: a new way of considering the topic. **Inorganic Chemistry Frontiers**, v. 7, n. 7, p. 1598–1632, 2020.

HUANG, F. et al. An Acid-Responsive Microfluidic Salmonella Biosensor Using Curcumin as Signal Reporter and ZnO-Capped Mesoporous Silica Nanoparticles for Signal Amplification. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 312, p. 127958, 1 jun. 2020.

HUANG, H. et al. Graphene-Based Sensors for Human Health Monitoring. Frontiers in Chemistry, v. 7, 11 jun. 2019.

HUANG, X.; ZHU, Y.; KIANFAR, E. Nano Biosensors: Properties, applications and electrochemical techniques. Journal of Materials Research and Technology, v. 12, p. 1649–1672, 1 maio 2021.

HONG, Jingyi et al. An electrochemical sensor based on gold-nanocluster-modified graphene screen-printed electrodes for the detection of β -Lactoglobulin in milk. Sensors, v. 20, n. 14, p. 3956, 2020.

HAMILTON, J. W. J. et al. Electrochemical investigation of doped titanium dioxide. International Journal of Photoenergy, v. 2008, 2008.

IFTIKHAR, T. et al. Topical advances in nanomaterials based electrochemical sensors for resorcinol detection. **Trends in Environmental Analytical Chemistry**, v. 31, p. e00138, 1 set. 2021.

JADON, N. et al. Recent trends in electrochemical sensors for multianalyte detection – A review. **Talanta**, v. 161, p. 894–916, 1 dez. 2016.

JAGADALE, S. B. et al. Preparation, characterization of 1D ZnO nanorods and their gas sensing properties. **Ceramics International**, v. 44, n. 3, p. 3333–3340, 15 fev. 2018.

JESSY MERCY, D.; GIRIGOSWAMI, K.; GIRIGOSWAMI, A. A mini review on biosensor advancements-emphasis on quantum dots. **Results in Chemistry**, v. 7, p. 101271, 1 jan. 2024.

JR, O. DE O. et al. Nanoscience and its Applications. [s.l.] William Andrew, 2016.

KAUR, H. et al. Recent advances in electrochemical-based sensors amplified with carbon-based nanomaterials (CNMs) for sensing pharmaceutical and food pollutants. **Chemosphere**, v. 304, p. 135182, 1 out. 2022.

KHALKHO, B. R. et al. L-cysteine modified silver nanoparticles for selective and sensitive colorimetric detection of vitamin B1 in food and water samples. **Heliyon**, v. 6, n. 2, p. e03423, 1 fev. 2020.

KILLEDAR, L. et al. Synthesis of ruthenium doped titanium dioxide nanoparticles for the electrochemical detection of diclofenac sodium. **Journal of Molecular Liquids**, v. 340, p. 116891, 15 out. 2021.

KIM, H. et al. Amorphous Pd-assisted H2 detection of ZnO nanorod gas sensor with enhanced sensitivity and stability. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 262, p. 460–468, 1 jun. 2018.

KIMMEL, D. W. et al. Electrochemical Sensors and Biosensors. **Analytical Chemistry**, v. 84, n. 2, p. 685–707, 17 jan. 2012.

KONG, W. et al. A facile carbon dots based fluorescent probe for ultrasensitive detection of ascorbic acid in biological fluids via non-oxidation reduction strategy. **Talanta**, v. 165, p. 677–684, 1 abr. 2017.

KRUSS, S. et al. Carbon nanotubes as optical biomedical sensors. **Advanced Drug Delivery Reviews**, Carbon Nanotubes in Medicine and Biology: Therapy and Diagnostics & Safety and Toxicology. v. 65, n. 15, p. 1933–1950, 1 dez. 2013.

KÜHL, N. et al. Discovery of potent benzoxaborole inhibitors against SARS-CoV-2 main and dengue virus proteases. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 240, p. 114585, out. 2022.

KUMAR, N. et al. Electrochemical sensors for the detection of SARS-CoV-2 virus. **Chemical Engineering Journal**, v. 430, p. 132966, 15 fev. 2022.

KOYAPPAYIL, Aneesh; LEE, Min-Ho. Ultrasensitive materials for electrochemical biosensor labels. **Sensors**, v. 21, n. 1, p. 89, 2020. <u>https://www.mdpi.com/1424-8220/21/1/89</u>

LESIAK, A. et al. Optical Sensors Based on II-VI Quantum Dots. Nanomaterials, v. 9, n. 2, p. 192, fev. 2019.

LIU, J. et al. Activating TiO2 through the Phase Transition-Mediated Hydrogen Spillover to Outperform Pt for Electrocatalytic pH-Universal Hydrogen Evolution. **Small**, v. n/a, n. n/a, p. 2400783, [s.d.].

LIU, L.; NIAN, H.; LIAN, T. Plants and rhizospheric environment: Affected by zinc oxide nanoparticles (ZnO NPs). A review. **Plant Physiology and Biochemistry**, v. 185, p. 91–100, 15 ago. 2022.

LU, S.-M. et al. Electrochemical Sensing at a Confined Space. **Analytical Chemistry**, v. 92, n. 8, p. 5621–5644, 21 abr. 2020.

LUO, Y. et al. Technology Roadmap for Flexible Sensors. **ACS Nano**, v. 17, n. 6, p. 5211–5295, 28 mar. 2023.

LV, S. et al. Recent advances in heterogeneous single-atom nanomaterials: From engineered metal-support interaction to applications in sensors. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 478, p. 214976, 1 mar. 2023.

LI, Qibin et al. Rapid evaporation of water on graphene/graphene-oxide: A molecular dynamics study. **Nanomaterials**, v. 7, n. 9, p. 265, 2017. <u>https://doi.org/10.3390/nano7090265</u>

ŁOCZECHIN, Aleksandra, Functional Carbon Quantum Dots as Medical Countermeasures to Human Coronavirus. **ACS Appl Mater Interfaces**, v. 11, n. 46, p.42964-42974, 2019. doi: 10.1021/acsami.9b15032.

LIANG, Shumei et al. Hierarchical S-scheme titanium dioxide@ cobalt-nickel based metalorganic framework nanotube photocatalyst for selective carbon dioxide photoreduction to methane. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 630, p. 11-22, 2023.

LIU, Xiong, et al. A one-step homogeneous immunoassay for cancer biomarker detection using gold nanoparticle probes coupled with dynamic light scattering. **J Am Chem Soc.**, v. 130, n.9, p. 2780-2, 2008. doi: 10.1021/ja711298b.

MACIEJ SERDA et al. Synteza i aktywność biologiczna nowych analogów tiosemikarbazonowych chelatorów żelaza. **Uniwersytet śląski**, v. 7, n. 1, p. 343–354, 2013.

MADURAIVEERAN, G.; JIN, W. Nanomaterials based electrochemical sensor and biosensor platforms for environmental applications. **Trends in Environmental Analytical Chemistry**, v. 13, p. 10–23, 1 jan. 2017.

MARTINEZ, A. W. et al. Patterned Paper as a Platform for Inexpensive, Low-Volume, Portable Bioassays. **Angewandte Chemie**, v. 119, n. 8, p. 1340–1342, 2007.

MARTINS, B. R. et al. Development of an Electrochemical Immunosensor for Specific Detection of Visceral Leishmaniasis Using Gold-Modified Screen-Printed Carbon Electrodes. **Biosensors**, v. 10, n. 8, p. 81, ago. 2020.

MEHMANDOUST, M. et al. Electrochemical immunosensor for rapid and highly sensitive detection of SARS-CoV-2 antigen in the nasal sample. **Talanta**, v. 240, p. 123211, 1 abr. 2022.

MERCADO, C. et al. Photoluminescence of Dense Nanocrystalline Titanium Dioxide Thin Films: Effect of Doping and Thickness and Relation to Gas Sensing. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 3, n. 7, p. 2281–2288, 27 jul. 2011.

MO, F. et al. A sensitive electrochemical sensor for bisphenol A on the basis of the AuPd incorporated carboxylic multi-walled carbon nanotubes. **Food Chemistry**, v. 292, p. 253–259, 15 set. 2019.

MOGHIMI, N.; LEUNG, K. T. FePt Alloy Nanoparticles for Biosensing: Enhancement of Vitamin C Sensor Performance and Selectivity by Nanoalloying. **Analytical Chemistry**, v. 85, n. 12, p. 5974–5980, 18 jun. 2013.

MOJSOSKA, B. et al. Rapid SARS-CoV-2 Detection Using Electrochemical Immunosensor. **Sensors**, v. 21, n. 2, p. 390, jan. 2021.

MORAIS, S. The Physiology of Taste in Fish: Potential Implications for Feeding Stimulation and Gut Chemical Sensing. **Reviews in Fisheries Science & Aquaculture**, v. 25, n. 2, p. 133–149, 3 abr. 2017.

MOSHIRIAN FARAHI, S. M. et al. The effects of titanium dioxide (TiO2) nanoparticles on physiological, biochemical, and antioxidant properties of Vitex plant (Vitex agnus - Castus L). **Heliyon**, v. 9, n. 11, p. e22144, nov. 2023.

M.-C. Navarrete, N. Díaz-Herrera, A. Gonz´alez-Cano, Deposition of graphene oxide on an SPR fiber refractometer for sensor applications, Sensors 23 (2023) 4098, https://doi.org/10.3390/S23084098, 2023;23:4098.

MOURA, Pedro Catalão et al. Graphene oxide thin films for detection and quantification of industrially relevant alcohols and acetic acid. Sensors, v. 23, n. 1, p. 462, 2023.

MARTINS, Beatriz Rodrigues et al. Immunosensor Based on Zinc Oxide Nanocrystals Decorated with Copper for the Electrochemical Detection of Human Salivary Alpha-Amylase. **Micromachines**, v. 12, n. 6, p. 657, 2021.

MAHMOUD, A. et al. Desenvolvimento de um sensor impedimétrico não enzimático baseado em nanopartículas de ZnO dopadas com ZnO e Cu para detecção de glicose. Journal of Alloys and Compounds, v. 786, p. 960-968, 2019. https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2019.02.060

MEDINTZ, Igor, et al. Quantum dot bioconjugates for imaging, labelling and sensing. **Nature Materials**, v. 4, n.6, p. 435–446, 2005. doi:10.1038/nmat1390.

MELO, Francielli CC et al. Strongyloidiasis serological analysis with three different biological probes and their electrochemical responses in a screen-printed gold electrode. **Sensors**, v. 21, n. 6, p. 1931, 2021.

NAVARRETE, Maria-Cruz; DÍAZ-HERRERA, Natalia; GONZÁLEZ-CANO, Agustín. Deposition of Graphene Oxide on an SPR Fiber Refractometer for Sensor Applications. **Sensors**, v. 23, n. 8, p. 4098, 2023. <u>https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acssensors.6b00578</u>

NARESH, V.; LEE, N. A Review on Biosensors and Recent Development of Nanostructured Materials-Enabled Biosensors. **Sensors**, v. 21, n. 4, p. 1109, jan. 2021.

NATARAJ, J. R. et al. Development of Silver Doped Titanium Oxide Thin films for Gas Sensor Applications. **Materials Today: Proceedings**, Second International Conference on Large Area Flexible Microelectronics (ILAFM 2016): Wearable Electronics, December 20th-22nd, 2016. v. 5, n. 4, Part 3, p. 10670–10680, 1 jan. 2018.

NIE, Z. et al. Electrochemical sensing in paper-based microfluidic devices. Lab on a Chip, v. 10, n. 4, p. 477–483, 2 fev. 2010.

OLIVEIRA, Virgilio, et al. Determination of Ascorbic Acid in Commercial Tablets Using Pencil Drawn Electrochemical Paper-based Analytical Devices. **Anal Sci.**, v. 34, n. 1, p. 91-95, 2018. doi: 10.2116/analsci.34.91.

PALMIERI, V, PAPI, M. Can graphene take part in the fight against COVID-19? **Nano Today**, V. 33, 2020. doi: 10.1016/j.nantod.2020.100883.

PATIL, Vinoda B.; SAWKAR, Rakesh R.; TUWAR, Suresh M. Electrochemical oxidation of ketorolac at graphene oxide-based sensor. **Materials Today: Proceedings**, v. 74, p. 190-196, 2023.

Paper-based electrochemical biosensor for diagnosing COVID-19: Detection of SARS-CoV-2 antibodies and antigen. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 176, p. 112912, 15 mar. 2021.

PENG, J. et al. A rapid, sensitive and selective colorimetric method for detection of ascorbic acid. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 221, p. 708–716, 31 dez. 2015.

PERUMAL, J. et al. Towards a point-of-care SERS sensor for biomedical and agri-food analysis applications: a review of recent advancements. **Nanoscale**, v. 13, n. 2, p. 553–580, 2021.

PERVAIZ, A. et al. Extensive optical and DFT studies on novel AIE active fluorescent sensor for Colorimetric and fluorometric detection of nitrobenzene in Solid, solution and vapor phase. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 313, p. 124121, 15 maio 2024.

PISOSCHI, A. M. et al. Electrochemical methods for ascorbic acid determination. **Electrochimica Acta**, v. 121, p. 443–460, 1 mar. 2014.

POWER, A. C. et al. Carbon nanomaterials and their application to electrochemical sensors: a review. **Nanotechnology Reviews**, v. 7, n. 1, p. 19–41, 1 fev. 2018.

PRADELA-FILHO, L. A. et al. Paper-based analytical devices for point-of-need applications. **Microchimica Acta**, v. 190, n. 5, p. 179, 12 abr. 2023.

RABBANI, M.; HOQUE, M. E.; MAHBUB, Z. B. Chapter 7 - Nanosensors in biomedical and environmental applications: Perspectives and prospects. Em: PAL, K.; GOMES, F. (Eds.). Nanofabrication for Smart Nanosensor Applications. Micro and Nano Technologies. [s.l.] Elsevier, 2020. p. 163–186.

RAHMATI, Z. et al. Electrochemical immunosensor with Cu2O nanocube coating for detection of SARS-CoV-2 spike protein. **Microchimica Acta**, v. 188, n. 3, p. 105, 2 mar. 2021.

RAJAPAKSHA, R. D. A. A. et al. 6 - Nanoparticles in electrochemical bioanalytical analysis. Em: GOPINATH, S. C. B.; GANG, F. (Eds.). Nanoparticles in Analytical and Medical **Devices**. [s.l.] Elsevier, 2021. p. 83–112.

RAJIVGANDHI, G. N. Aplicações diagnósticas e terapêuticas de nanopartículas metálicas biogênicas. Em: Nanomaterial Biogênico para Saúde e Meio Ambiente. [s.l: s.n.].

RAMACHANDRAN, R. et al. A review of the advanced developments of electrochemical sensors for the detection of toxic and bioactive molecules. **Inorganic Chemistry Frontiers**, v. 6, n. 12, p. 3418–3439, 3 dez. 2019.

RAMACHANDRAN, R. P.; VELLAICHAMY, C.; ERKINBAEV, C. Chapter 20 - Smart nano-biosensors in sustainable agriculture and environmental applications. Em: PAL, K. et al. (Eds.). Food, Medical, and Environmental Applications of Nanomaterials. Micro and Nano Technologies. [s.l.] Elsevier, 2022. p. 527–542.

ROCHA, L. V. M. DA et al. Molybdenum trioxide (MoO3): a scoping review of its properties, synthesis and applications: Trióxido de molibdênio (MoO3): uma revisão de escopo de suas propriedades, síntese e aplicações. **Concilium**, v. 24, n. 6, p. 443–462, 3 abr. 2024.

ROSE, L. et al. Polyaza functionalized graphene oxide nanomaterial based sensor for Escherichia coli detection in water matrices. **Scientific Reports**, v. 11, p. 16872, 19 ago. 2021.

RICCÒ, Raffaele, MENEGHELLO, Anna, ENRICHI, Francesco. Signal enhancement in DNA microarray using dye doped silica nanoparticles: application to human papilloma virus (HPV) detection. **Biosens Bioelectron.**, v.26, p.5, p.2761-5, 2011. doi: 10.1016/j.bios.2010.10.024.

SULIBORSKA, Klaudia et al. Determination of antioxidant activity of vitamin C by voltammetric methods. **Multidisciplinary Digital Publishing Institute Proceedings**, v. 11, n. 1, p. 23, 2019. <u>https://doi.org/10.3390/proceedings2019011023</u>

SAJID, M. et al. Chemically modified electrodes for electrochemical detection of dopamine in the presence of uric acid and ascorbic acid: A review. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 76, p. 15–29, 1 fev. 2016.

SALAGARE, S.; ADARAKATTI, P. S.; VENKATARAMANAPPA, Y. Designing and construction of carboxyl functionalised MWCNTs/Co-MOFs-based electrochemical sensor for the sensitive detection of nitrite. **International Journal of Environmental Analytical Chemistry**, 23 dez. 2022.

SANKAR GANESH, R. et al. Low temperature ammonia gas sensor based on Mn-doped ZnO nanoparticle decorated microspheres. **Journal of Alloys and Compounds**, v. 721, p. 182–190, 15 out. 2017.

SARAIVA, A. L. et al. CdSe magic-sized quantum dots attenuate reactive oxygen species generated by neutrophils and macrophages with implications in experimental arthritis. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 42, p. 102539, 1 jun. 2022.

SARVESTANI, M. R. J.; MADRAKIAN, T.; AFKHAMI, A. Developed electrochemical sensors for the determination of beta-blockers: A comprehensive review. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 899, p. 115666, 15 out. 2021.

SCHEIDT, D. T. Sensores eletroquímicos à base de grafeno obtidos pela indução a laser da celulose bacteriana. text—[s.l.] Universidade de São Paulo, 2 fev. 2024.

SELVOLINI, G.; MARRAZZA, G. 2 - Sensor principles and basic designs. Em: BARHOUM, A.; ALTINTAS, Z. (Eds.). **Fundamentals of Sensor Technology**. Woodhead Publishing Series in Electronic and Optical Materials. [s.l.] Woodhead Publishing, 2023. p. 17–43.

SEMPIONATTO, J. R. et al. Epidermal Enzymatic Biosensors for Sweat Vitamin C: Toward Personalized Nutrition. **ACS Sensors**, v. 5, n. 6, p. 1804–1813, 26 jun. 2020.

SHARMA, S. et al. Effect of Doping on TiO2 Nanotubes Based Electrochemical Sensors: Glucose Sensing as a Case Study. **IEEE Transactions on Nanotechnology**, v. 20, p. 185–193, 2021.

SHIN, J. et al. Bioresorbable pressure sensors protected with thermally grown silicon dioxide for the monitoring of chronic diseases and healing processes. **Nature Biomedical Engineering**, v. 3, n. 1, p. 37–46, jan. 2019.

SILVA, A. C. A. et al. Biological analysis and imaging applications of CdSe/CdSxSe1-x/CdS core-shell magic-sized quantum dot. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 12, n. 5, p. 1421–1430, 1 jul. 2016.

SILVA, M. D. C. E. Fotocatalisadores Nanoestruturados com Dióxido de Titânio Dopado:
Eficiência de Degradação de Fármacos sob Luz Solar. Fotocatalisadores Nanoestruturados com Dióxido de Titânio Dopado: Eficiência de Degradação de Fármacos sob Luz Solar. Anais...
Em: FOTOCATALISADORES NANOESTRUTURADOS COM DIÓXIDO DE TITÂNIO DOPADO: EFICIÊNCIA DE DEGRADAÇÃO DE FÁRMACOS SOB LUZ SOLAR. 21 out. 2021. Disponível em: https://estudogeral.uc.pt/handle/10316/97946>. Acesso em: 25 abr. 2024

SINGH, A. T. et al. Paper-Based Sensors: Emerging Themes and Applications. **Sensors**, v. 18, n. 9, p. 2838, set. 2018.

SINGH, R. P.; HANDA, R.; MANCHANDA, G. Nanoparticles in sustainable agriculture: An emerging opportunity. Journal of Controlled Release, v. 329, p. 1234–1248, 10 jan. 2021.

SONG, G. et al. Bimodal single-atom iron nanozyme biosensor for volatile amine and food freshness detection. **Nano Today**, v. 53, p. 102025, 1 dez. 2023.

SOUSA, J. J. et al. UAV-Based Hyperspectral Monitoring Using Push-Broom and Snapshot Sensors: A Multisite Assessment for Precision Viticulture Applications. **Sensors**, v. 22, n. 17, 1 set. 2022.

SUN, J. et al. Colorimetric sensor array based on gold nanoparticles: Design principles and recent advances. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 122, p. 115754, 1 jan. 2020.

THAKUR, A.; KUMAR, A. Recent advances on rapid detection and remediation of environmental pollutants utilizing nanomaterials-based (bio)sensors. Science of The Total Environment, v. 834, p. 155219, 15 ago. 2022.

TONELLI, D.; SCAVETTA, E.; GUALANDI, I. Electrochemical Deposition of Nanomaterials for Electrochemical Sensing. **Sensors (Basel, Switzerland)**, v. 19, n. 5, mar. 2019.

TOVAR-LOPEZ, F. J. Recent Progress in Micro- and Nanotechnology-Enabled Sensors for Biomedical and Environmental Challenges. **Sensors**, v. 23, n. 12, p. 5406, jan. 2023.

ULLAH, S. et al. Physiological and biochemical response of wheat (Triticum aestivum) to TiO2 nanoparticles in phosphorous amended soil: A full life cycle study. **Journal of Environmental Management**, v. 263, p. 110365, 1 jun. 2020.

WAGNER, J. et al. Smart Glove With Fully Integrated Textile Sensors and Wireless Sensor Frontend for the Tactile Internet. **IEEE Sensors Letters**, v. 7, n. 2, p. 1–4, fev. 2023.

WANG, J. Electrochemical biosensing based on noble metal nanoparticles. **Microchimica Acta**, v. 177, n. 3, p. 245–270, 1 jun. 2012.

WEN, N. et al. Emerging flexible sensors based on nanomaterials: recent status and applications. **Journal of Materials Chemistry A**, v. 8, n. 48, p. 25499–25527, 22 dez. 2020.

YADAV, S. et al. Transducers in Biosensors. Em: KUMAR, P. et al. (Eds.). **Biomaterials-Based Sensors: Recent Advances and Applications**. Singapore: Springer Nature, 2023. p. 101–125.

YAN, K. et al. Advanced Functional Electroactive and Photoactive Materials for Monitoring the Environmental Pollutants. **Advanced Functional Materials**, v. 31, n. 12, p. 2008227, 2021.

YANG, F. et al. Transduction Process-Based Classification of Biosensors. Em: **Nanobiosensors**. [s.l.] John Wiley & Sons, Ltd, 2020. p. 23–44.

YAO, Yihan et al. Nanoparticle-based drug delivery in cancer therapy and its role in overcoming drug resistance. **Frontiers in molecular biosciences**, v. 7, p. 193, 2020. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmolb.2020.00193/full ZACCARIOTTO, G. C. et al. A Novel Method for the Detection of SARS-CoV-2 Based on Graphene-Impedimetric Immunosensor. **Materials**, v. 14, n. 15, p. 4230, jan. 2021.

ZHANG, J. et al. Nanowires in Flexible Sensors: Structure is Becoming a Key in Controlling the Sensing Performance. **Advanced Materials Technologies**, v. 7, n. 12, p. 2200163, 2022.

ZHANG, Y. et al. Improvements in the Electrochemical Kinetic Properties and Rate Capability of Anatase Titanium Dioxide Nanoparticles by Nitrogen Doping. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 6, n. 6, p. 4458–4465, 26 mar. 2014.

ZHOU, C. et al. Recent advances in biosensors for antibiotic detection: Selectivity and signal amplification with nanomaterials. **Food Chemistry**, v. 361, p. 130109, 1 nov. 2021.

ZHOU, H. et al. Development of a Rapid Gold Nanoparticle Immunochromatographic Strip Based on the Nanobody for Detecting 2,4-DichloRophenoxyacetic Acid. **Biosensors**, v. 12, n. 2, p. 84, 30 jan. 2022.

ZACHEO, Antonella, et al. Multi-sulfonated ligands on gold nanoparticles as virucidal antiviral for Dengue virus. **Scientific Reports**, v. 10, p. 9052, 2020. <u>https://doi.org/10.1038/s41598-020-65892-3</u>

ZHANG, Yuwei. Surveilling and Tracking COVID-19 Patients Using a Portable Quantum Dot Smartphone Device. **Nano Lett.**, v. 21, n. 12, p.5209-5216, 2021. doi: 10.1021/acs.nanolett.1c01280.

ZIAD, Rania et al. Multi-functional silver nanoprism-titanium dioxide hybrid nanoarrays for trace-level SERS sensing and photocatalytic removal of hazardous organic pollutants. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 297, p. 122701, 2023.