

SENSORES ELETROQUÍMICOS A BASE DE GRAFENO PARA QUANTIFICAÇÃO DE RUTINA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de aceite: 02/06/2024

Gustavo Carvalho Diniz

Programa de Pós-graduação em Química
(PPGQ)
Departamento de Química, IFMA
São Luís – MA
<http://lattes.cnpq.br/1435588370309453>.

Natilene Mesquita Brito

Programa de Pós-graduação em Química
(PPGQ)
Departamento de Química, IFMA
São Luís – MA
<http://lattes.cnpq.br/5662692111796966>.

Kiany Sirley Brandao Cavalcante

Programa de Pós-graduação em Química
(PPGQ)
Departamento de Química, IFMA
São Luís – MA
<http://lattes.cnpq.br/3810732989135120>.

Luiza Maria Ferreira Dantas

Departamento de Química, UMFA
Campus Bacanga, São Luís - MA
<http://lattes.cnpq.br/1438747270853184>.

RESUMO: A rutina é um importante bioativo, que pode ser encontrado em diversas plantas, frutos, vegetais e legumes. Ela apresenta importante ação medicamentosa, atuando como antioxidante, anticancerígena,

antidiabética e outros. A sua quantificação usando sensores eletroquímicos a base de grafeno se destaca na literatura. O grafeno pode ser agregado na síntese de polímeros impressos molecularmente (MIPs) e aos pontos quânticos de grafeno/óxido de grafeno (GQDs), e pode ser modificado por meio de dopagem ou ser repartido em grafeno (*quantum dots*). São materiais que quantificação da rutina apresentam alta sensibilidade, seletividade, simplicidade, biocompatibilidade, reprodutibilidade, ampla linearidade e baixos limites de detecção. O objetivo dessa revisão é avaliar a evolução dos materiais a base de grafeno utilizados em sensores para rutina, sua eficiência analítica e atividade electrocatalítica nos últimos 5 anos.

PALAVRAS-CHAVE: rutina, métodos eletroanalíticas, grafeno, quantificação.

GRAPHENE-BASED ELECTROCHEMICAL SENSORS FOR RUTIN QUANTIFICATION: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Rutin is an important bioactive compound found in plants, fruits, vegetables, and legumes. It has an important medicinal action, acting as an antioxidant, anticancer,

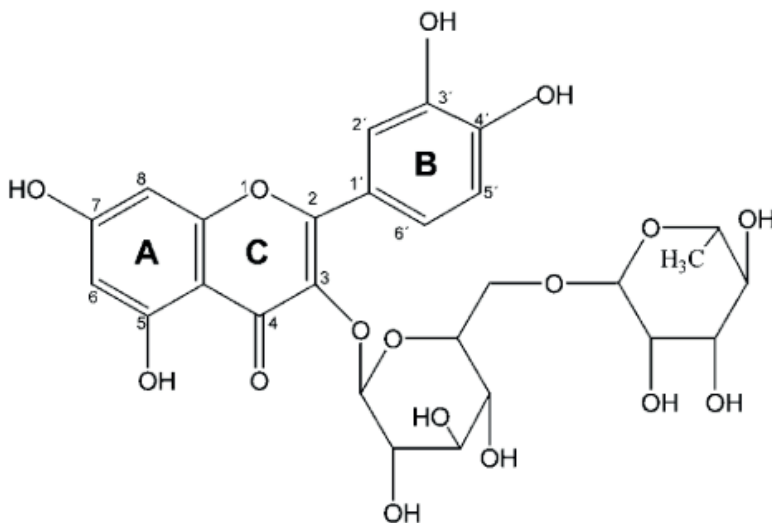
antidiabetic and others. Its quantification using graphene-based electrochemical sensors has been reported previously. Graphene can be added in the synthesis of molecularly imprinted polymers (MIPs) and graphene/graphene oxide quantum dots (GQDs), and can be modified by doping or broken down into graphene (quantum dots). These materials quantify rutin with high sensitivity, selectivity, simplicity, biocompatibility, reproducibility, broad linearity, and low detection limits. The aim of this review is to evaluate the evolution of graphene-based materials used in rutin sensors, their analytical efficiency, and their electrocatalytic activity over the last five years.

KEYWORDS: rutin, electroanalytical methods, graphene, quantification.

1. INTRODUÇÃO

A rutina, conhecida como vitamina P, pertencente a classe dos flavonoides e a subclasse dos flavonóis, tem sua descoberta datada do século XIX, onde foi encontrada na composição do trigo sarraceno (GANESHPURKAR; SALUJA, 2017; IMANI et al., 2021). A sua estrutura molecular corresponde a 3',4',5,7-tetrahidroxiflavona-3b-d-rutinosídeo, como mostrada na Figura 1. A rutina é uma molécula lipofílica, solúvel em solventes orgânicos, como metanol e etanol. Devido à sua baixa solubilidade em água, possui baixa estabilidade e biodisponibilidade (NEGAHDARI et al., 2021; YANG; GUO; YUAN, 2008).

Figura 1 – Molécula de rutina



Fonte: GHICA; BRETT (2005)

É um importante componente nutricional. Está presente nos alimentos como frutas, vegetais, legumes e hortaliças (RASO et al., 2009). Atua na oxidação de espécies oxidantes, como radicais superóxido, hidroxilas e peróxidos proporcionando uma ação antioxidante.

Além disso, apresenta atividades fisiológicas, como anti-inflamatória, anticancerígenos, antitumoral e antibacteriana. (GHICA; BRETT, 2005)

Na medicina, estudos sobre o sistema nervoso central relacionam a rutina com efeitos neuro protetor da isquemia cerebral (SUN et al., 2021) e antidepressivo, aumentando a disponibilidade de serotonina e noradrenalina na fenda simpática (FOUDAH et al., 2022). RANA et al. (2023), relacionam a administração de rutina a recuperação da função sensorio-motora após o AVC, por meio da redução da neuro degeneração em lesões corticais periféricas. A coadministração de rutina junto ao lítio demonstrou ser um tratamento viável para lesões oriundas do AVC e possíveis complicações neurológicas. VALDES et al. (2023), apontam o efeito antidiabético, em testes realizados com ratos diabéticos foi administrado rutina, que causou diminuição da glicose plasmática, aumento dos níveis de insulina e restituição do conteúdo de glicogênio e enzimas glicolíticas.

A quantificação da rutina pode ser realizada por diversos métodos. As técnicas analíticas mais utilizadas são espectrofotometria UV-Vis (JACOBS et al., 2023), cromatografia líquida de alta eficiência (SHAMIM et al., 2023), eletroforese de zona capilar (HEMWECH et al., 2023), quimiluminescência (PAMUNUWA; ATAPATTU, 2023). A maioria desses métodos apresentam vantagens como alta sensibilidade, boa estabilidade e ampla faixa dinâmica (LIU; WEI; WANG, 2011a; YAN et al., 2016a), contudo, são operações complexas com alto custo, utilizam solventes orgânicos tóxicos e requer tempo elevado de análise.

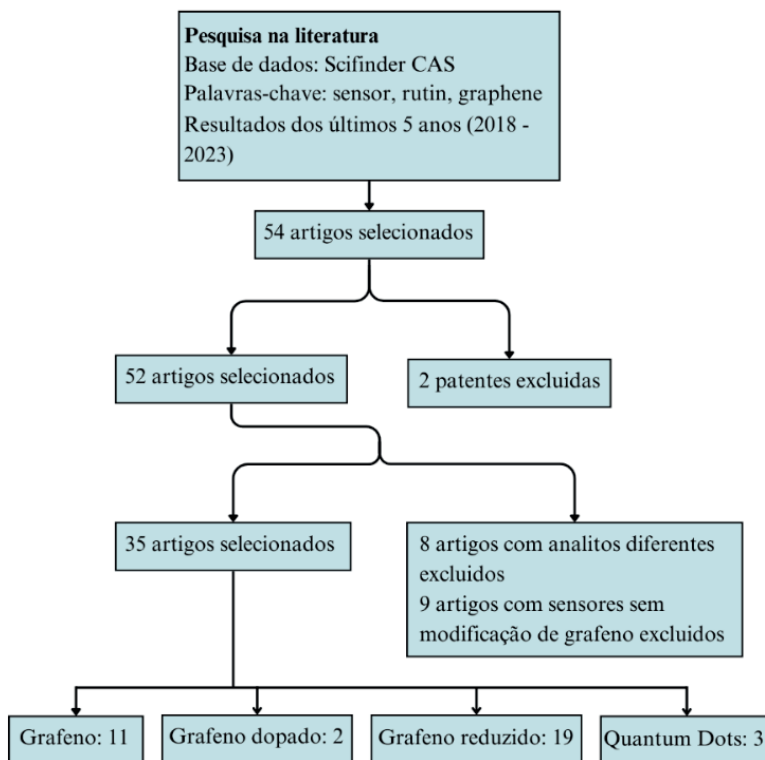
As técnicas eletroquímicas, emergindo como alternativas inovadoras aos métodos convencionais, oferecem simplicidade operacional, rapidez e equipamentos de baixo custo, segundo Liu, Wei e Wang (2011a). Ghica e Brett (2005) destacaram a viabilidade de desenvolver métodos eletroquímicos para uso rotineiro, empregando técnicas como voltametria cíclica (VC), voltametria de pulso diferencial (VPD) e voltametria de onda quadrada (VOQ). Esses métodos eletroquímicos são fundamentais para a criação de sensores cada vez mais seletivos e sensíveis. Em particular, o eletrodo de carbono vítreo (Glass Carbon Electrode - GCE), quimicamente modificados com nanomateriais, têm sido amplamente utilizados na detecção de flavonoides, especialmente a rutina. O avanço das nanotecnologias tem impulsionado significativamente o desenvolvimento de sensores ultrasensíveis para a investigação da rutina (YAN et al., 2016a).

O grafeno é a forma cristalina do carbono mais utilizada para o desenvolvimento de sensores eletroquímicos. A sua estrutura bidimensional em rede cristalina favo-de-mel, com os átomos de carbono ligados pela hibridização sp^2 , garantem aos materiais a base de grafeno grande área superficial, condutividade elevada, baixa resistência e alta mobilidade de elétrons. A forte interação de empilhamento π - π entre as folhas de grafeno, em função das interações de van der Waals, pode resultar em um híbrido estável com muitas características específicas, incluindo maior condutividade, maior área específica e excelentes propriedades catalíticas (YAN et al., 2016b). A síntese de vários tipos de materiais que utilizam o grafeno em sua composição, tem se tornado alvo de pesquisas, principalmente a sua funcionalização e dopagem (LIU; WEI; WANG, 2011).

O grafeno pode ser sintetizado em forma de grafeno oxidado (GO - *graphene oxide*), porém pode-se obter outros tipos. O mais comum é o grafeno reduzido (rGO - *reduced graphene oxide*) obtido pela redução térmica de óxido de grafeno, lhe confere características únicas. O grafeno dopado passa por um processo de inversão de heteroátomos na estrutura do grafeno, o que afeta as ligações químicas e a condutividade. O grafeno *quantum dots* (GQDs) são pequenas porções da estrutura do grafeno que fornecem alta área superficial específica (TARCAN et al., 2020).

O objetivo dessa revisão de literatura é avaliar a evolução dos materiais a base de grafeno utilizados como sensores para o monitoramento de rotina, com base em sua eficiência analítica e eletrocatalítica. A análise dos artigos seguiu a metodologia PRISMA, segundo LIBERATI et al. (2009), para refinamento dos dados, (Figura 1). Foram selecionados artigos de periódicos publicados na plataforma *Scifinder CAS*, utilizando as palavras-chave *sensor*, *rutin* e *graphene* empregando a operação lógica “AND”, nos últimos 5 anos (2018 -2023). No total, foram obtidos na base de dados 54 resultados, sendo 52 artigos científicos. Foram selecionados 35 artigos que se enquadravam no escopo deste artigo de revisão.

Figura 1 – Diagrama de fluxo de seleção dos artigos.



Fonte: Próprio autor

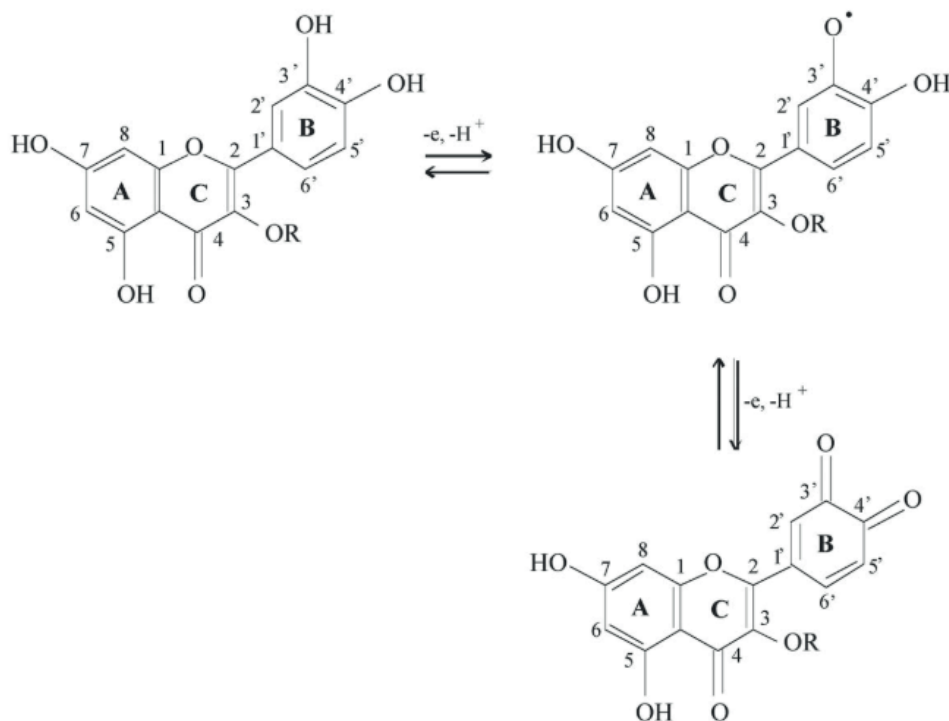
Dentre os 35 artigos que abordam o grafeno como sensores eletroquímicos para quantificação da rutina, 53% exploram o grafeno reduzido, 31% o grafeno oxidado, 8% o grafeno dopado e 8% do *quantum Dots*. Os tópicos do artigo seguiram essa classificação.

2. DETECÇÃO ELETROQUÍMICA DA RUTINA

A rutina é uma molécula eletroativa (GHICA; BRETT, 2005), o que permite a sua quantificação por métodos eletroquímicos. Os voltamogramas cíclicos da rutina apresentam 2 picos de oxidação e 1 de redução, indicando apenas um processo reversível, como mostrado na figura 2.

Segundo MEDVIDOVIĆ-KOSANOVIĆ et al. (2010), o mecanismo de oxirredução da rutina está relacionado a seus radicais hidroxilas. O primeiro pico corresponde à oxidação do substituinte 3',4'-di-hidroxi no anel B da rutina e inclui a transferência de dois elétrons e prótons. Na segunda oxidação de um elétron, a molécula é protonada e depois desidratada para produzir o produto 3',4'-diquinona_{5,7}. O segundo pico está relacionado a oxidação dos radicais hidroxila do anel A da rutina, é um processo de oxidação irreversível.

Figura 2 – mecanismo de reação rutina pedir autorização



Fonte: MEDVIDOVIĆ-KOSANOVIĆ et al. (2010)

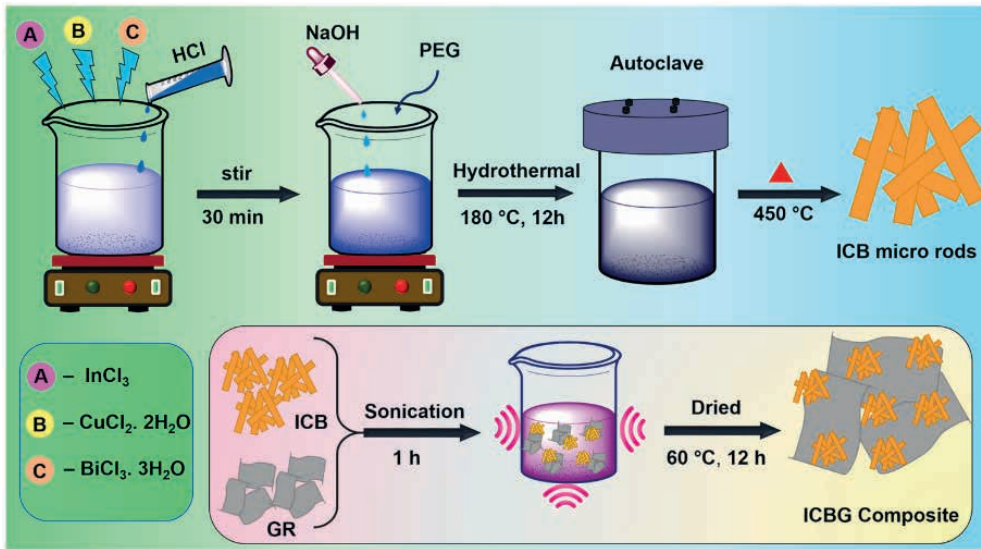
Todos os processos oxidativos da rutina podem ser controlados pelo pH do meio. GHICA e BRETT (2005) demonstraram experimentalmente a interação da rutina com a concentração de íons H^+ . Utilizando o eletrodo de carbono vítreo, os testes em pH ácido mostraram que o pico de oxidação 2 é mais visível. Em pH básico é apresentado um efeito catalítico, onde os picos se aproximam mais de 0V e o segundo pico se torna menos visível. Além disso, a rutina apresentou forte adsorção no eletrodo de trabalho, esse processo pode ser observado por 2º ou 3º voltametria de pulso diferencial (VPD), onde foi observado queda nas correntes de pico.

3. GRAFENO

O grafeno, formado por uma única camada atômica de carbono, destaca-se por suas excepcionais propriedades eletrônicas, tornando-o um material de interesse na eletroquímica. Seu comportamento eletroquímico é influenciado por fatores como a localização dos sítios ativos, a densidade de defeitos e o material do eletrodo subjacente. O grafeno é produzido por métodos variados, como esfoliação mecânica (método da fita adesiva), útil em estudos fundamentais, mas limitado em escalabilidade; esfoliação química, que emprega surfactantes e ultrassonização para produzir grafeno monocamada de forma econômica, mas com variação na qualidade; síntese em fase gasosa sem substrato, que produz folhas limpas de grafeno através da evaporação de etanol, ideal para produção em larga escala (BROWNSON; KAMPOURIS; BANKS, 2012).

O nanocompósito de grafeno encapsulado com bismutato de cobre dopado com índio foi sintetizado usando um método simples de síntese hidrotérmica, figura 3. O material ICBG sintetizado foi caracterizado usando técnicas de DRX, Raman, FESEM, HR-MET e XPS. Os eletrodos modificados, preparados por fundição direta do nanocompósito em eletrodos de carbono impressos em tela, mostraram maior atividade eletroquímica para a rutina. O limite de detecção e o limite de quantificação (LOQ) para usando o eletrodo modificado ICBG são calculados em $0,011 \mu M$ e $0,034 \mu M$, com faixa de trabalho de $0,08 - 52 \mu M$ respectivamente. O sensor eletroquímico fabricado usando o nanocompósito foi sensível para rutina em níveis de traços. A aplicação para a análise da concentração de rutina foi realizada em amostras de suco de laranja e uva usando o método de adição padrão (KALEESWARRAN et al., 2022).

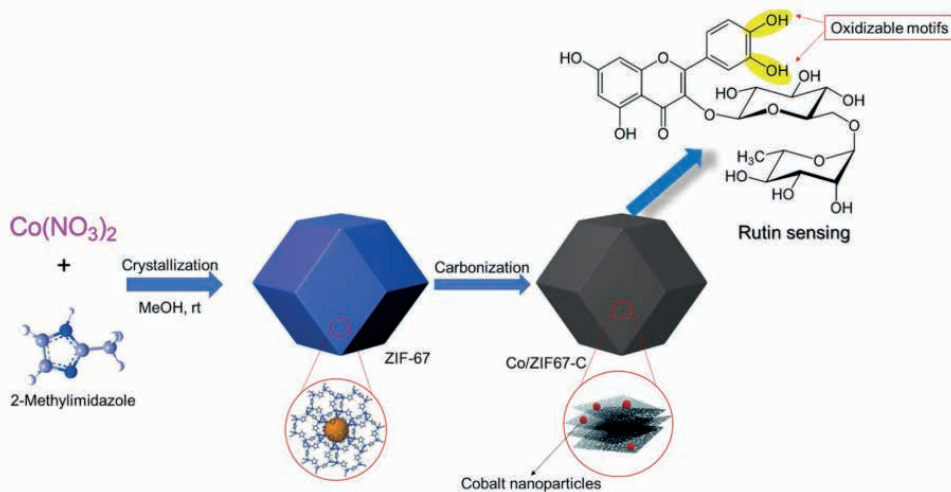
Figura 3 – Síntese hidrotérmica do bismutato de cobre com índio



Fonte: KALEESWARRAN et al. (2022).

A detecção ultrasensível de rutina foi realizada por ŞENOCAK et al. (2020) com o sensor Co/Zif-C/GCE, que exibiu sensibilidade de aproximadamente 2,5, 1,5, 22,6 e 125,0 vezes maior do que outras nanoestruturas de carbono, como Co/Zif-C, SWCNT/GCE, rGO/GCE e GCE puro, respectivamente. A síntese do CoZif-C (Figura 4) foi realizada em água e ultrassônicas por 15 min a 25 °C. 10 mL das suspensões de Cozif-C foram distribuídos na superfície do GCE e secos no forno a 40 °C por uma hora. A faixa linear do sensor de rutina com Co/Zif-C/GCE foi de 0,1-30 μM , com LOQ e LOD de 0,073 μM , e 0,022 μM , respectivamente. A Seletividade do sensor foi alta para a rutina na presença de outros íons interferentes, biomoléculas e antioxidantes. A técnica eletroquímica foi validada pela comparação dos resultados com a análise por HPLC, que confirmou a confiabilidade, eficiência e precisão do sensor desenvolvido.

Figura 4 – Síntese do Co/Zif-C.



Fonte: ŞENOCAK et al. (2020).

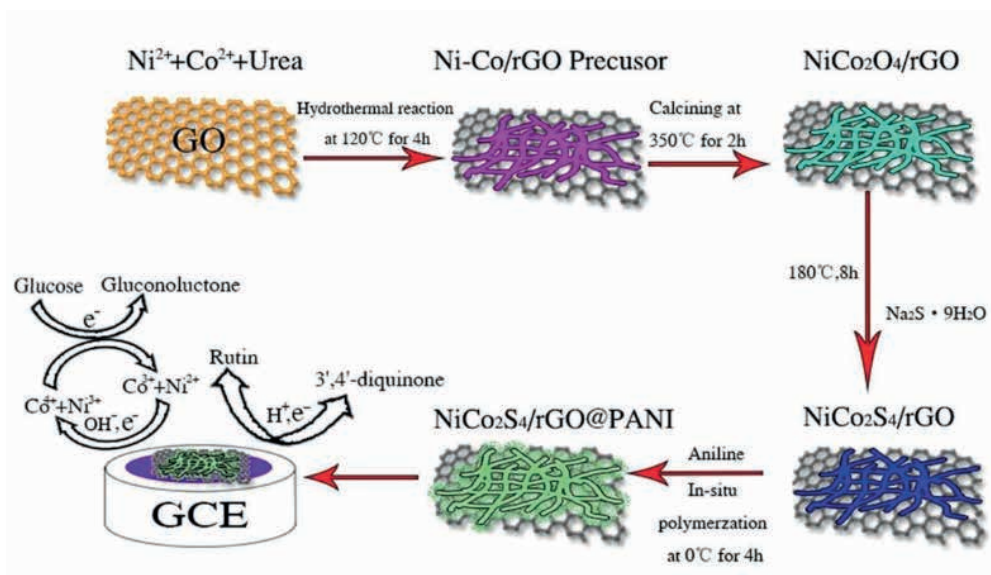
O sensor eletroquímico baseado no composto de nanopartículas de grafeno-ouro (GR-AuNPs) e polímeros impressos molecularmente (MIPs), segundo GUO et al. (2020) mostrou uma faixa de trabalho de 0,04 a 60,0 μM para rutina com um LOD de 0,014 μM . O sensor exibiu boa capacidade anti-interferência, estabilidade a longo prazo e reprodutibilidade aceitável. Utilizado com sucesso para analisar a rutina em comprimidos medicinais com boa precisão e recuperação, demonstrando sua aplicabilidade prática. O eletrodo modificado mostrou melhor desempenho eletroquímico devido aos efeitos sinérgicos de GR-AuNPs e MIPs. A caracterização do compósito revelou a formação de filmes impressos mais ásperos na superfície do eletrodo, o que melhorou a eficiência de religação e a seletividade de resposta. O tempo de redução eletroquímica de 600 s foi considerado ideal para a síntese de GR-AuNPs com tamanho de partícula e cobertura desejáveis na superfície do eletrodo.

4. GRAFENO REDUZIDO

O óxido de grafeno pode ser transformado em óxido de grafeno reduzido (rGO) por meio de tratamentos de esfoliação redutora, o que resulta em um material com propriedades intermediárias entre o grafeno e o GO. O rGO pode ser facilmente preparado usando métodos químicos (OLIVEIRA, 2023), eletroquímicos (TOH et al., 2014), de microondas (JAKHAR; YAP; JOSHI, 2020) e de redução térmica (DEY et al., 2012). A qualidade e as propriedades do rGO podem variar dependendo do processo de redução usado. O rGO exibe boas propriedades de absorção em todo o espectro e pode ser disperso em vários solventes, embora tenda a se agregar durante o processo de redução (TARCAN et al., 2020).

O compósito $\text{NiCO}_2\text{S}_4/\text{rGO}@\text{PANI}$ foi sintetizado por WANG et al. (2018a), usando um tratamento hidrotérmico em duas etapas e calcinação, juntamente com o processo de polimerização *in situ*, figura 5. O método desenvolvido para quantificação de rutina por VPD, apresentou alta seletividade, boa reprodutibilidade e estabilidade a longo prazo com LOD $0,007 \mu\text{M}$ e faixa de trabalho de $0,01\text{-}200 \mu\text{M}$. Gradualmente o eletrodo se tornou mais irreversível com o aumento da taxa de varredura. O composto $\text{NiCO}_2\text{S}_4/\text{rGO}@\text{PANI}$ demonstrou seletividade e reprodutibilidade significativas, tornando-o viável para aplicação em bebidas e fármacos.

Figura 5 – Esquema de síntese do $\text{NiCO}_2\text{S}_4/\text{rGO}@\text{PANI}$



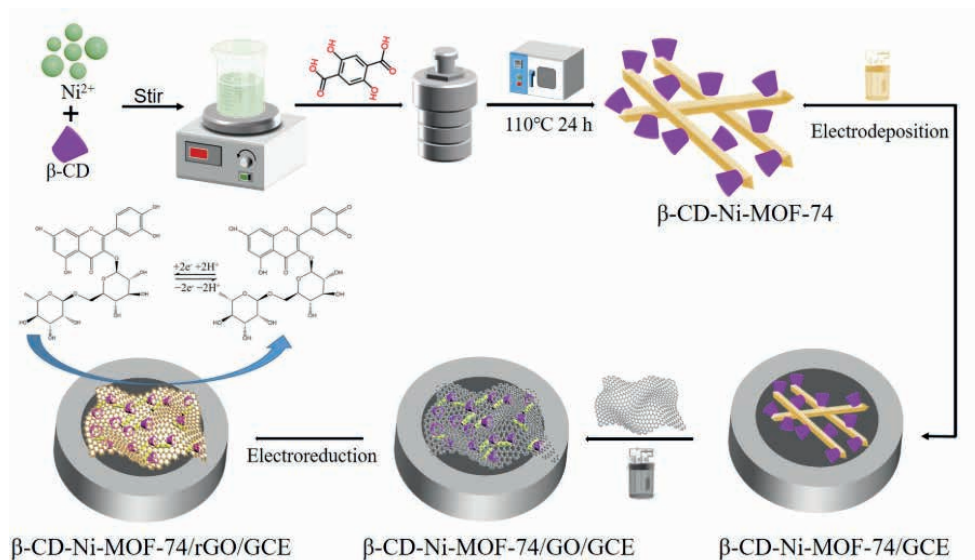
Fonte: WANG et al. (2018a).

A quantificação eletroquímica do antioxidante rutina utilizando nanocompósitos de magnetita @rGO dopados com Ce-Cr foi realizada por AUTOR (ANO). O mecanismo de interação entre os nanocompósitos de magnetita @rGO dopados com Ce-Cr e a rutina envolve a interação entre o grupo -OH da rutina e o ácido bórico na solução tampão, levando à geração de sinais eletroquímicos. A presença de íons metálicos Ce^{+4} e Cr^{+3} integrados com rGO nos nanocompósitos de magnetita @rGO dopados com Fe-Cr-Ce contribuiu para um impacto sinérgico e melhoria da atividade eletroquímica do sensor. O método foi desenvolvido utilizando a voltametria de decaagem de VPD e apresentou LOD $0,052 \mu\text{M}$ e Faixa de trabalho de $0,075\text{-}12 \mu\text{M}$, além de, boa reprodutibilidade com um desvio padrão relativo de 5,23 em eletrólito BR de $0,1 \text{ mM}$ (ŞENOCAK et al., 2022).

O método eletroquímico ultrasensível para detecção de rutina com β -Ciclodextrina-Ni-MOF-74/rGO, sintetizado por ZHANG et al. (2023) via hidrotérmico, seguindo a figura 6. Apresentou LOD de $0,00068 \mu\text{M}$ e faixa linear de $0,06\text{-}1 \mu\text{M}$. Boa precisão,

estabilidade e valores satisfatórios e taxas de recuperação na quantificação de amostras reais. O comportamento eletroquímico da rutina na superfície do β -CD-Ni-MOF-74/rGO foi estudado usando VC e VPD. Os resultados mostraram uma estreita correlação entre o pH e o potencial de pico de oxidação, indicando um processo de “isoeletrón-isopróton”.

Figura 6 – Esquema de fabricação do eletrodo β -CD-Ni-MOF-74/rGO

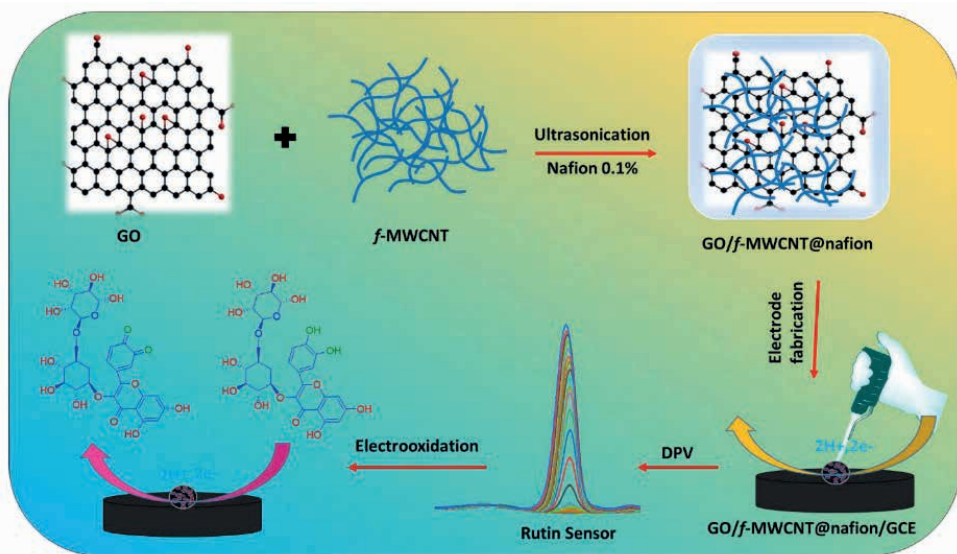


Fonte: ZHANG et al. (2023).

O material NiFe_2O_4 -rGO foi sintetizado por ASKARI, SALARIZADEH e ASKARI (2021), pelo método hidrotérmico, e utilizado como modificante em eletrodos para desenvolvimento de métodos eletroanalíticos para quantificação de rutina, utilizando VPD. Foi possível detectar a rutina em uma ampla faixa de concentrações 0,1-100 μM . A taxa de estabilidade do sensor proposto após 100 testes de VPD foi de cerca de 95%. Isso se deve ao efeito sinérgico entre óxido de grafeno reduzido (rGO) e nanopartículas de NiFe_2O_4 contribui para a boa sensibilidade e desempenho do sensor na detecção de rutina. O sensor demonstrou um processo controlado por difusão para a rutina.

PRAVEEN KUMAR et al. (2019) desenvolveu um eletrodo de carbono vítreo modificado com nanocompósitos de óxido de grafeno com nanotubos de carbono de paredes múltiplas funcionalizadas (F-MWCNTs), figura 7. O GO/f-MWCNTs@nafion mostrou atividade eletrocatalítica substancial, devido aumento linear na corrente com o aumento da concentração de rutina. A resposta voltamétrica foi verificada em uma faixa de concentração de 0,02 a 39,69 μM e um limite de detecção de 0,000004 μM . O eletrodo modificado exibiu excelente estabilidade, repetibilidade e sensibilidade. A eletrooxidação da rutina no eletrodo modificado foi considerada uma técnica de superfície controlada.

Figura 7 – Esquema de fabricação do GO/f-MWCNTs@nafion



Fonte: PRAVEEN KUMAR et al. (2019).

GOMES DOS SANTOS NETO et al. (2023) desenvolveu um nanocompósito de óxido de tungstênio (WO_3) e óxido de grafeno reduzido (rGO), utilizado na detecção de rutina por meio da VOQ. A técnica VOQ apresentou uma melhoria de 2,6 vezes no valor de corrente de pico em comparação com o VPD, indicando a amplificação do sinal resultante para reações redox reversíveis. As correntes de pico anódico e catódico aumentaram linearmente com o aumento da taxa de varredura, indicando um processo eletroquímico controlado por adsorção. O LOD $0,009 \mu\text{M}$ e a faixa de trabalho $183000 - 2,849 \mu\text{M}$. A seletividade e repetibilidade na presença de $1,75 \mu\text{M}$ de rutina.

5. GRAFENO QUANTUM DOTS

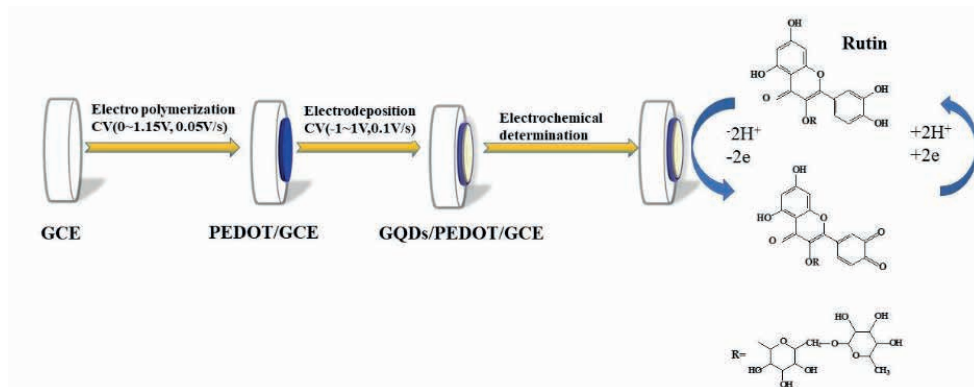
Grafeno Quantum dots (GQDs) foi estudado como nanomaterial à base de carbono para aplicações de biossensor eletroquímico. Eles oferecem várias vantagens, como baixa toxicidade, alta solubilidade, excelentes propriedades eletrônicas, inércia química, grande área de superfície específica e biocompatibilidade. GQDs pode ser usado como marcador de sinal ou modificador de superfície de eletrodo em estratégias de biossensor eletroquímico. Esse nanomaterial tem sido usado para a imobilização de biorreceptores e para a eletrocatalise de compostos relevantes. (CAMPUZANO; YÁÑEZ-SEDEÑO; PINGARRÓN, 2019).

LIU et al. (2023) desenvolveram um eletrodo de pasta de carbono modificado com líquido iônico de nano dots de grafeno (GQDSNano-CILE). Apresentou limite de detecção de $0,002 \text{ M}$ e faixa de trabalho de $0,005 - 10 \text{ M}$, em testes realizados em triplicata para o

método eletroquímico VPD. As medidas de rotina exibiram desvio padrão relativo próximo de 3,23 para a concentração de 10 mM. Em amostras reais, de urina e comprimidos de rutina, foi obtido a taxa de recuperação de 95,2% e 1001,4%.

Um novo método para detecção de rutina foi desenvolvido por MENG et al. (2019), utilizando eletrodo de carbono vítreo modificado com filmes de bicamada de pontos quânticos de grafeno (GQDs) e poli (3,4-etilenodioxitiofeno) (PEDOT) por meio da eletrodeposição, figura 8. O material obtido foi avaliado por microscopia eletrônica de transmissão (TEM), microscopia eletrônica de varredura (SEM), espectroscopia de impedância eletroquímica (EIS) e VC. O sensor exibiu uma área de superfície maior devido à presença de GQDs, permitindo uma adsorção mais forte do analito e aumento da atividade eletroquímica. O sensor apresentou forte resposta elétrica ao redox da rutina devido à ação cooperativa da grande área superficial dos GQDs e da alta eletro condutividade do PEDOT. O método desenvolvido por VPD mostrou um LOD de 0,011 μM , faixa linear de 0,05 – 10 μM e foi preciso e confiável para a detecção de rutina em amostras reais, com recuperações maiores que 90% e valores de desvio padrão relativo menores que 4%.

Figura 8 – Eletrodeposição de GQDs/PEDOT.



Fonte: MENG et al. (2019).

6. GRAFENO DOPADO

Pesquisas pioneiras relataram que a dopagem do grafeno substituído por heteroátomos como N, P e B, afetam os átomos de carbono com hibridização sp^2 . Quando o carbono é substituído por um heteroátomos com pares de elétrons livres, a densidade de portadores de carga aumenta, junto com a condutividade elétrica. O aumento da concentração de dopantes no grafeno fornece sítios ativos para funcionalização não covalente para melhorar a sensibilidade e biocompatibilidade em aplicações de biossensor. Nanomateriais do tipo metal/grafeno são promissores no campo do sensor eletroquímico. Características como tamanho de partícula, forma, composição, cristalinidade e estrutura determinam as propriedades intrínsecas dos grafenos dopados (YANG et al., 2018).

ZHEN et al. (2021) produziram o compósito N-MCSgrafeno por tratamento hidrotérmico para a fabricação de um sensor, por meio da modificação do eletrodo de carbono vítreo, com forte capacidade electrocatalítica para oxidação da rutina. O método foi desenvolvido utilizando VPD apresentou faixa linear de 0,5-189 μM , limite de detecção de 0,05 μM e seletividade favorável para quantificação da rutina junto a espécies interferentes. Além disso, apresentou resultados satisfatórios em amostras reais de soro humano.

7. ESTADO DA ARTE

A revisão de literatura apresentou o panorama dos últimos 5 anos, de pesquisa no desenvolvimento de métodos eletroquímicos para quantificação de rutina, a partir do grafeno. A rutina é um flavonoide que apresenta atividade antioxidante, fisiológicas, anti-inflamatória, anticancerígenos, antitumoral e antibacteriana. Diversos estudos pontam para os benefícios do uso da rutina em tratamentos no sistema nervoso, endócrino, cardiovascular e outros.

Os artigos no âmbito da análise eletroquímica da rutina foram divididos em 4 grupos: grafeno, grafeno reduzido, grafeno dopado e grafeno *Quantum dots*, como apresentado na tabela 1. A maioria das pesquisas concentram nos grupos grafeno e grafeno. De forma geral, os eletrodos mais utilizados foram o carbono vítreo (GCE), o eletrodo de pasta de carbono (EPC) e o eletrodo impressos em tela (EIT). E a técnica eletroquímica mais utilizada para o desenvolvimento do método analito foi a VPD.

Tabela 1 – Detecção eletroquímica da rutina com sensores a base de grafeno.

Material	Método eletroquímico	Eletrodo	LOD / μM	Faixa linear / μM	Amostra de rutina	Referência
N-MCS@graphene	VPD	GCE	0,05	0,5 - 189	Suor humano	(ZHEN et al., 2021)
NiCo ₂ S ₄ /rGO@PANI	VPD	GCE	0.007	0,01 - 200	Chá de trigo sarraceno Comprimidos de rutina Suco de laranja	(WANG et al., 2018a)
Fe ₂ O ₃ /CrO ₂ /CeO ₂ /rGO	VPDS	GCE	0,052	0,075 –12	Comprimido de vitaminas Maça	(ŞENOCAK et al., 2022)
CdSe QDs/PDDA-rGO	VPD	GCE	0,00183	0,1 10	Comprimidos de rutina	(SUN; WANG; LUO, 2018)
CTAC-Gr-PdNPs	VOQ	GCE	0,005	0,02 – 1	Sangue humano Suor humano	(SHENG et al., 2020)
MoS ₂ -WS ₂ -CoS _x	VPD	GCE	0,0012	0,006 – 0,22	Sangue humano Urina humanos	(MOHAMMADI; DADKHODAZADEH; ROHANI, 2021)
rGO/Fe ₃ O ₄ /Ag	VPD	EIT	0,0042	0,01 - 10 10 - 300	Comprimidos de rutina	(YANG et al., 2018b)

ZnO-rGrO-PB	VPD	CPE	0,02	0,07-7 7 - 100	Laranja Limão doce	(D'SOUZA et al., 2019)
Au-Ag NTs/NG	VPD	GCE	0,015	0,1– 420	Comprimidos de rutina	(YANG et al., 2018a)
M@PANI/rGO MIP	VOQ	GCE	3.56x10 ⁻¹⁰	1x10 ⁻⁸ – 1x10 ⁻⁶ 0,00001 – 10	Morango Maça	(BAGHERI; ARVAND; HABIBI, 2022)
ICBG	VPD	EIT	0,011	0,08 – 52	Suco de laranja Suco de uva	(KALEESWARRAN et al., 2022)
GQDsg@nano-CILE	VPD	EPC	0,002	0,005 – 10	Comprimidos de rutina Urina humana	(LIU et al., 2023)
SDS	CV	EPC	0,0117	2,0 - 10 10 - 60	Suco de fruta	(SREEHARSHA et al., 2022)
β-CD-Ni-MOF-74/rGO	VPD	GCE	0,00068	0,06 - 1	Comprimidos de rutina	(ZHANG et al., 2023)
EGDMA-MIP/IL-GR	VPD	GCE	0,12	0,3 - 1	Comprimidos de rutina	(LU et al., 2020)
NiFe ₂ O ₄ -rGO	VPD	GCE	-	0,1-100	-	(ASKARI; SALARIZADEH; ASKARI, 2021)
GO/f-MWCNTs@ nafion	VPD	GCE	0,000004	0,02 - 39,69	-	(PRAVEEN KUMAR et al., 2019)
Poly(DL-PN)	VPD	EPG	0,0083	0,2 - 10	Suco de frutas citricas	(KANTHAPPA et al., 2023)
rGO/ZIF-8/MIP	VPD	GCE	0,0001	0,05 – 100 0,0005 - 0,05	Suco de laranja Comprimidos de rutina	(EL JAOUHARI et al., 2020)
WO ₃ -G/MWCNT	VOQ	GCE	0,009	183000 - 2,849	Soro humano sintético Plasma comercial	(GOMES DOS SANTOS NETO et al., 2023)
MIP/AuNPs-MoS ₂ - GN	VPD	GCE	0,004	0,01 – 45	Comprimidos de rutina Chá de trigo sarraceno Ginkgo biloba	(WANG et al., 2021)
GNR	VPD	Grafite	0,00786	0,032 – 0,1	Comprimidos de rutina	(SWAMY et al., 2021)
Ni-GO	VOQ	GCE	0,0032	0,011 -1 2,2 - 15	Comprimidos de rutina	(KARABIBEROĞLU; DURUSUN, 2018)
NH ₂ -Fe ₃ O ₄ NPs-ErGO	SDLSV	GCE	0,004	0,006 - 0,1 0,1 – 8 8 - 80	Comprimidos de rutina Amostras de urina	(HE et al., 2019)
GQDs/PEDOT	VPD	GCE	0,011	0,05 - 10	comprimidos de rutina	(MENG et al., 2019)
VMSF/ErGO	VPD	ITO	0,0023	0,3 – 2 2 – 40	Serum humano artificial	(MA et al., 2020)
Pt@r-GO@MWCNTs	VPD	GCE	0,005	0,05 - 50	Suco de laranja	(TURSUNBOLAT et al., 2019)
Gr-Au/MIPs	VPD	EIT	0,014	0,04 – 60	Comprimidos de rutina	(GUO et al., 2020)

NS-rGO/AuNPs	VPD	EIT	0,000067	0,0002 - 0,02 0,02 - 0,2 0,4 - 1,4	Comprimidos de rotina	(KONG et al., 2021)
meso-Co ₃ O ₄ / RGO	VPD	GCE	0,03	0,1 - 300	-	(ZHANG et al., 2018)
MB ¹ @ZIF-8/RGO	VPD	GCE	0,02	0,1 - 100	Comprimidos de rotina	(WANG et al., 2018b)
Co/ZIF-C	VPD	GCE	0,022	0,1 - 30	Comprimidos de rotina	(ŞENOCAK et al., 2020)
ErGO-AuNPs-MOFs	VPD	GCE	0,00344	0,007 - 0,14 0,14 - 0,4	Comprimidos de rotina	(HU et al., 2021)
CMB/GNPs-CB	VPD	CBEPC	0,0027	0,1 - 7	Comprimidos de rotina urina humana plasma humano suco de tomate suco de maçã chá verde	(HAREESHA et al., 2022)
ZnO-Au NPs/rGO	VPD	MEPC	0,001	0,06 - 6,0	Comprimidos de rotina	(YANG et al., 2022)
rGO-InTAPc	VPD	GCE	0,002	0,005-1 1 - 100	Chá tartário de trigo sarraceno	(SHI et al., 2022)

As estratégias para modificação dos sensores eletroquímicos com materiais a base de grafeno mostraram que múltiplos modificantes aumentam significativamente a resposta e a atividade catalítica, em comparação com os eletrodos com um modificante ou nú. Os modificantes incluem nanopartículas metálicas, MOFs, MIPs, óxidos e líquidos iônicos. A maioria das modificações utilizavam o grafeno como suporte para outros materiais, sem modificá-lo. Porém, outros modificavam sua estrutura para melhorar suas características. Esses materiais aumentam a área superficial do eletrodo, assim como trazem maior porosidade, condutividade e sensibilidade a rutina. E por consequência, os métodos desenvolvidos apresentam LOD baixos e faixa linear ampla. Outro destaque são os MIPs, que otimizaram as características analíticas, possibilitando quantificação da rutina em fM.

Entretanto, os sensores apresentam desvantagens quanto a composição de sua estrutura. A utilização de metais nobres encarece a utilização desses sensores. Outro exemplo é a utilização de óxidos, que podem apresentar alta resistência a transferência de carga, diminuindo a condutividade. Os MOFs, podem apresentar agregação na superfície do eletrodo que poderia causar redução na cinética de transferência de elétrons devido à sua baixa condutividade.

As estratégias para modificação dos sensores eletroquímicos com materiais a base de grafeno mostraram que múltiplos modificantes aumentam significativamente a resposta e a atividade catalítica, em comparação com os eletrodos com um modificante ou nú. Os modificantes incluem nanopartículas metálicas, MOFs, MIPs, óxidos e líquidos iônicos. A maioria das modificações utilizavam o grafeno como suporte para outros materiais, sem modificá-lo. Porém, outros modificavam sua estrutura para melhorar suas características.

Esses materiais aumentam a área superficial do eletrodo, assim como trazem maior porosidade, condutividade e sensibilidade a rutina. E por consequência, os métodos desenvolvidos apresentam LOD baixos e faixa linear ampla. Outro destaque são os MIPs, que otimizaram as características analíticas, possibilitando quantificação da rutina em fM.

Entretanto, os sensores apresentam desvantagens quanto a composição de sua estrutura. A utilização de metais nobres encarece a utilização desses sensores. Outro exemplo é a utilização de óxidos, que podem apresentar alta resistência a transferência de carga, diminuindo a condutividade. Os MOFs, podem apresentar agregação na superfície do eletrodo que poderia causar redução na cinética de transferência de elétrons devido à sua baixa condutividade.

As técnicas eletroanalíticas se tornam viáveis para identificação, quantificação e análise das propriedades redox e funções biológicas da rutina. O grafeno reduzido se destaca por possuírem grande área de superfície específica, excelente desempenho elétrico, alta mecânica força física, band gap ajustável e condutividade térmica. Os MIPs, muito associados ao grafeno, também são altamente indicados para o desenvolvimento sensível e seletivos de sensores para rutina e outros flavonoides. Porém, as dificuldades na detecção da rutina envolvem a limpeza da superfície dos eletrodos entre medições, devido a oxidação irreversível dos flavonoides na superfície do eletrodo. E Na detecção em matrizes complexas por apresentarem semelhança na estrutura molecular, mesmo na utilização de MIPs.

REFERÊNCIAS

ASKARI, N.; SALARIZADEH, N.; ASKARI, M. B. **Electrochemical determination of rutin by using NiFe₂O₄ nanoparticles-loaded reduced graphene oxide.** *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*Springer, , 1 abr. 2021.

BROWNSON, D. A. C.; KAMPOURIS, D. K.; BANKS, C. E. **Graphene electrochemistry: Fundamental concepts through to prominent applications.** *Chemical Society Reviews*, 8 out. 2012.

CAMPUZANO, S.; YÁÑEZ-SEDEÑO, P.; PINGARRÓN, J. M. **Carbon dots and graphene quantum dots in electrochemical biosensing.** *Nanomaterials*MDPI AG, , 1 abr. 2019.

DEY, R. S. et al. **A rapid room temperature chemical route for the synthesis of graphene: Metal-mediated reduction of graphene oxide.** *Chemical Communications*, 12 jan. 2012.

FOUDAH, A. I. et al. **Rutin Improves Anxiety and Reserpine-Induced Depression in Rats.** *Molecules*MDPI, , 1 nov. 2022.

GANESHPURKAR, A.; SALUJA, A. K. **The Pharmacological Potential of Rutin.** *Saudi Pharmaceutical Journal*Elsevier B.V., , 1 fev. 2017.

GHICA, M. E.; BRETT, A. M. O. **Electrochemical oxidation of rutin.** *Electroanalysis*Wiley-VCH Verlag, , 2005.

GOMES DOS SANTOS NETO, A. et al. **Exploiting synergistic effects: Cheap ultra-sensitive electrochemical rutin detection using WO₃/rGO nanocomposite in combination with multiwalled carbon nanotubes.** *Microchemical Journal* Elsevier Inc., , 1 out. 2023.

GUO, Q. et al. **In-situ and controllable synthesis of graphene-gold nanoparticles/molecularly imprinted polymers composite modified electrode for sensitive and selective rutin detection.** *Microchemical Journal* Elsevier Inc., , 1 nov. 2020.

HEMWECH, P. et al. **Capillary surface modification using millimolar levels of aminosilane reagent for highly efficient separation of phenolic acids and flavonols by capillary electrophoresis with UV detection.** *Phytochemical Analysis* John Wiley and Sons Ltd, , 1 ago. 2023.

IMANI, A. et al. **Molecular mechanisms of anticancer effect of rutin.** *Phytotherapy Research* John Wiley and Sons Ltd, , 1 maio 2021.

JACOBS, E. et al. **Synergic versus Antagonist Effects of Rutin on Gallic Acid or Coumarin Incorporated into Chitosan Active Films: Impacts on Their Release Kinetics and Antioxidant Activity.** *Antioxidants* Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1 nov. 2023.

JAKHAR, R.; YAP, J. E.; JOSHI, R. **Microwave reduction of graphene oxide.** *Carbon* Elsevier Ltd, , 1 dez. 2020.

KALEESWARRAN, P. et al. **Coherent design of indium doped copper bismuthate-encapsulated graphene nanocomposite for sensitive electrochemical detection of Rutin.** *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* Elsevier B.V., , 20 jun. 2022.

LIBERATI, A. et al. **The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration.** *PLoS Medicine*, jul. 2009.

LIU, K.; WEI, J.; WANG, C. **Sensitive detection of rutin based on β -cyclodextrin@chemically reduced graphene/Nafion composite film.** *Electrochimica Acta*, 30 maio 2011.

LIU, X. et al. **Development of rutin sensor based on graphene quantum dots@nano-carbon ionic liquid electrode.** *Ionics* Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, , 1 ago. 2023.

MEDVIDOVIĆ-KOSANOVIĆ, M. et al. **Electrochemical and antioxidant properties of rutin.** *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, maio 2010.

MENG, R. et al. **GQDs/PEDOT bilayer films modified electrode as a novel electrochemical sensing platform for rutin detection.** *International Journal of Electrochemical Science* Electrochemical Science Group, , 2019.

NEGAHDARI, R. et al. **Therapeutic benefits of rutin and its nanoformulations.** *Phytotherapy Research* John Wiley and Sons Ltd, , 1 abr. 2021.

OLIVEIRA, H. C. N. DE. **ELETROCATALISADORES NANOCOMPÓSITOS DE ÓXIDO DE GRAFENO REDUZIDO E NANOTUBOS DE CARBONO PARA EVOLUÇÃO DE OXIGÊNIO.** UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA Uberlândia, 2023.

PAMUNUWA, G. K.; ATAPATTU, S. N. **Chemiluminescence methods for antioxidant analysis in food matrices.** *Journal of Chromatography Open* Elsevier B.V., , 27 nov. 2023.

PRAVEEN KUMAR, G. et al. **Electrochemical rutin sensor based on graphene oxide and functionalized multiwall carbon nanotubes@nafion0.1% hybrid nanocomposite modified glassy carbon electrode.** *International Journal of Electrochemical Science* Electrochemical Science Group, , 2019.

- RANA, A. K. et al. **Lithium co-administration with rutin improves post-stroke neurological outcomes via suppressing Gsk-3 β activity in a rat model.** *Free Radical Biology and Medicine* Pergamon, , 1 out. 2023. . Acesso em: 21 nov. 2023
- RASO, J. et al. **Rutin-estruure, metabolism and pharmacological potency.** *Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais*, 2009.
- ŞENOCAK, A. et al. **Ultrasensitive detection of rutin antioxidant through a magnetic micro-mesoporous graphitized carbon wrapped Co nanoarchitecture.** *Sensors and Actuators, B: Chemical* Elsevier B.V., , 1 jun. 2020.
- ŞENOCAK, A. et al. **A facile and synergetic strategy for electrochemical sensing of rutin antioxidant by Ce–Cr doped magnetite@rGO.** *Materials Chemistry and Physics* Elsevier Ltd, , 1 jan. 2022.
- SHAMIM, A. et al. **QbD-Engineered Development and Validation of a RP-HPLC Method for Simultaneous Estimation of Rutin and Ciprofloxacin HCl in Bilosomal Nanoformulation.** *ACS Omega* American Chemical Society, , 20 jun. 2023.
- SUN, X. YING et al. **Rutin prevents tau pathology and neuroinflammation in a mouse model of Alzheimer's disease.** *Journal of Neuroinflammation* BioMed Central Ltd, , 1 dez. 2021.
- TARCAN, R. et al. **Reduced graphene oxide today.** *Journal of Materials Chemistry C* Royal Society of Chemistry, , 2020.
- TOH, S. Y. et al. **Graphene production via electrochemical reduction of graphene oxide: Synthesis and characterisation.** *Chemical Engineering Journal* Elsevier, , 1 set. 2014.
- VALDES, M. et al. **Antihyperglycemic Effects of Annona cherimola Miller and the Flavonoid Rutin in Combination with Oral Antidiabetic Drugs on Streptozocin-Induced Diabetic Mice.** *Pharmaceuticals* MDPI, , 1 jan. 2023.
- WANG, Y. et al. **A bifunctional NiCo₂S₄/reduced graphene oxide@polyaniline nanocomposite as a highly-efficient electrode for glucose and rutin detection.** *New Journal of Chemistry* Royal Society of Chemistry, , 2018.
- YAN, L. et al. **Electrochemical Sensor for Rutin Detection with Graphene Oxide and Multi-Walled Carbon Nanotube Nanocomposite Modified Electrode** *Int. J. Electrochem. Sci.* [s.l: s.n.]. Disponível em: <www.electrochemsci.org>.
- YAN, L. et al. **Electrochemical Sensor for Rutin Detection with Graphene Oxide and Multi-Walled Carbon Nanotube Nanocomposite Modified Electrode** *Int. J. Electrochem. Sci.* [s.l: s.n.]. Disponível em: <www.electrochemsci.org>.
- YANG, B. et al. **A seed-mediated method to design N-doped graphene supported gold-silver nanothorns sensor for rutin detection.** *Journal of Colloid and Interface Science* Academic Press Inc., , 15 fev. 2018.
- YANG, J.; GUO, J.; YUAN, J. **In vitro antioxidant properties of rutin.** *LWT* Academic Press, , 2008.
- ZHANG, L. et al. **Electrochemical Behavior of β -Cyclodextrin-Ni-MOF-74/Reduced Graphene Oxide Sensors for the Ultrasensitive Detection of Rutin.** *Molecules* MDPI, , 1 jun. 2023.
- ZHEN, Q. et al. **Electrochemical sensor for rutin detection based on N-doped mesoporous carbon nanospheres and graphene.** *New Journal of Chemistry* Royal Society of Chemistry, , 21 mar. 2021.