

A detecção eletroquímica da lidocaína sobre o oxihidróxido de cobalto trivalente. Uma possibilidade teórica a ser avaliada

Volodymyr V. Tkach^{1,2}, Yana G. Ivanushko¹, Svitlana M. Lukanova¹, Marta V. Kushnir¹, Sílvio C. de Oliveira², Ana P. Alves², Reza Ojani³ e Petró I. Yagodynets¹

¹ Universidade Nacional de Chernivtsi, 58012, Rua de Kotsyubyn's'ky, 2, Chernivtsi, Ucrânia.

² Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Av. Sen. Felinto. Müller, 1555, C/P. 549, 79074-460, Campo Grande, MS, Brasil.

³ Universidade de Mazandarã, 47416-95447, 3o km. da Rodovia de Forças Aéreas Iranianas, Babolsar, República Islâmica do Irã.

Recebido em: 09 de Setembro de 2016

Aceito em: 26 de Dezembro de 2017

RESUMO

O comportamento eletroquímico da lidocaína durante a sua eletrooxidação sobre o oxihidróxido de cobalto trivalente em meio levemente básico, realizada para fins eletroanalíticos, foi avaliado do ponto de vista mecanístico matemático. Da análise foi feita uma conclusão acerca do desempenho do $\text{CoO}(\text{OH})$ como modificador de eléctrodo na eletrooxidação da lidocaína *in vivo* e *in vitro*. Foi, outrossim, verificada a possibilidade da realização das instabilidades oscilatória e monotônica no sistema.

Palavras-chave: segurança de medicação, eléctrodos quimicamente modificados, lidocaína, oxihidróxido de cobalto, estado estacionário estável.

Summary

Lidocaine $\text{CoO}(\text{OH})$ -assisted electrochemical determination. A theoretical possibility to be evaluated

The electrochemical behavior of lidocaine during its electrooxidation over trivalent cobalt oxyhydroxide in lightly alkaline medium, realized for electroanalytical purposes, was evaluated from the mechanistic mathematical point of view. From

analysis a conclusion has been made of the electroanalytical function of CoO(OH) as an electrode modifier for lidocaine electrooxidation *in vivo* and *in vitro*. Also, the possibility of oscillatory and monotonic instabilities has been verified in the system.

Key words: Medication security, chemically modified electrodes, lidocaine, cobalt(III)oxyhydroxide, stable steady-state.

INTRODUÇÃO

Hodiernamente, o uso dos métodos eletroquímicos na detecção de presença e(ou) concentração de fármacos tornou-se um dos apetrechos analíticos flexíveis, baratos, e eficientes [1-10]. Dentre eles, um lugar especial ocupam os elétrodos quimicamente modificados (EQM) [5-10], pois o serem capazes de combinar a precisão, exatidão, rapidez e afinidade aos analitos lhes dá um amplo espectro de uso.

Por outro lado, a lidocaína 2-(dietilamino)-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida é um dos anestésicos locais mais usados hoje em dia [11-18] (fig. 1), podendo ser aplicado mesmo em pequenas intervenções cirúrgicas. Sintetizado em 1946 e comercializado em 1948, ele é também utilizado para o tratamento de taquicardia ventricular [19, 20] e fibrilação ventricular [21, 22]. Quanto ao mecanismo da sua ação, ela é um bloqueador rápido dos canais de sódio, activados ou inactivados, existentes nos miócitos especializados do sistema de condução (coração) ou nervos periféricos. Impede a condução de potencial de ação nos axônios sensitivos dos nervos periféricos, quando usada topicamente.

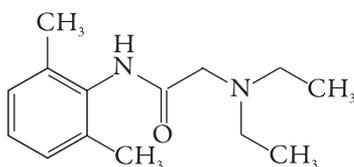


Figura 1. Lidocaína.

Não obstante que a lidocaína seja considerada um fármaco relativamente seguro, a sua atividade no corpo humano depende fortemente da sua concentração. Ademais, o seu uso excessivo e duradouro pode provocar hipotensão arterial, a dita sensação de cabeça

leve, ziziamento no ouvido e parestesias [23, 24]. Outrossim, no caso do uso indevido ele pode causar excitação do sistema nervoso central (SNC), depressão e reação alérgica [25-27]. Destarte, o desenvolvimento de um método eficiente e rápido da detecção da sua presença e concentração segue sendo uma tarefa atual ainda hoje [28-32].

Como a lidocaína é um composto eletroquimicamente ativo, foram desenvolvidos vários métodos da sua quantificação mediante o uso de EQM. Dentre os modificadores destacam-se o boro [33], materiais de carbono [34, 35] e os polímeros condutores [36, 37]. O oxihidróxido de cobalto, um material semiconductor do tipo *p*-, visto por alguns pesquisadores como alternativa ao dióxido de titânio [38-40], veio a ser usado em sistemas eletroanalíticos apenas recentemente [41, 42]. No entanto, em princípio, ele poderia ser usado na quantificação da lidocaína, já que as substâncias, para as quais o seu desempenho eletroanalítico eficiente foi observado experimentalmente [41, 42] ou previsto teoricamente [43-46] são oxidadas nas condições, semelhantes às da lidocaína, descritas na literatura [33-37].

No entanto, a possível aplicação de oxihidróxido de cobalto como modificador do ânodo na detecção de lidocaína pode enfrentar os problemas como:

- o pouco conhecimento do comportamento exato do material no ânodo e, por conseguinte, do mecanismo mais provável de ação eletroanalítica de $\text{CoO}(\text{OH})$ com o lidocaína nas condições da análise;
- a possibilidade das instabilidades eletroquímicas, que podem acompanhar tanto o processo da eletrossíntese de $\text{CoO}(\text{OH})$ [47,48], como o da eletrooxidação de várias substâncias orgânicas [49], inclusive a eletropolimerização.

A resolução de ambos os problemas não pode ser realizada sem o desenvolvimento de um modelo matemático, capaz de descrever adequadamente os processos neste sistema.

Assim, o objetivo geral deste trabalho é a avaliação mecanística da possibilidade de o $\text{CoO}(\text{OH})$ ser modificador do eléctrodo para auxiliar a oxidação da lidocaína, para fins eletroanalíticos, ou eletrocatalíticos. A realização deste objetivo requer o alcance dos objetivos específicos:

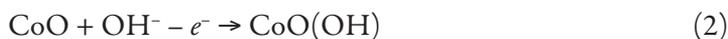
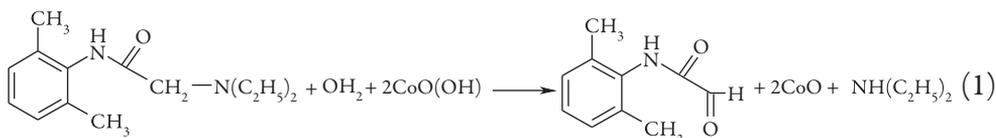
- A sugestão do mecanismo da reação, incluindo o desempenho de $\text{CoO}(\text{OH})$ no processo;
- O desenvolvimento de modelo, na base deste mecanismo;
- Análise de estabilidade do estado estacionário neste sistema (na base do modelo);

- Verificação da possibilidade das instabilidades eletroquímicas nele;
- Comparação do seu comportamento com o dos sistemas semelhantes [41-46].

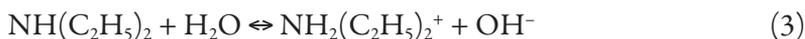
O SISTEMA E O SEU MODELO

A obtenção de $\text{CoO}(\text{OH})$ para modificar o ânodo pode ser realizada tanto de via química [41,42], como da eletroquímica [42,47,48]. Neste caso, ela se dá mediante a eletrooxidação dos compostos do cobalto bivalente (geralmente, CoO , $\text{Co}(\text{OH})_2$ ou Co^{2+}), e naquele, por meio de uma síntese coloidal. As reações da eletrossíntese de $\text{CoO}(\text{OH})$ também se usam para manter a reversibilidade do eléctrodo, o que será descrito abaixo.

O mecanismo da eletrooxidação de lidocaína sobre o oxihidróxido de cobalto(III) inclui a sua hidrólise e pode ser apresentado abaixo:



É preciso observar, também, a formação de uma amina secundária durante o processo da oxidação. Haja vista a aparição da dietilamina, o meio da solução torna-se mais alcalino, haja vista a reação



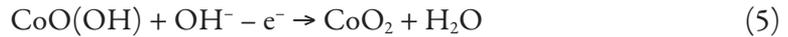
o que serve para melhorar o desempenho eletroanalítico de $\text{CoO}(\text{OH})$ com a lidocaína. No entretanto, em meio fortemente alcalino, $\text{CoO}(\text{OH})$ tende a dissolver, formando o complexo



Destarte, o uso de soluções fortemente alcalinas com o pH superior a 11 – 12, como nos sistemas semelhantes [41-46], prejudicará a estabilidade do material e, por conseguinte, o processo eletroanalítico. No caso da lidocaína, o pH da solução cresce ao

longo do processo da oxidação, e a análise deve ser realizada com muito cuidado, para impedir a dissolução do oxihidróxido de cobalto.

Aplica-se ao ânodo o potencial não superior a 1,7 V, já que neste potencial o próprio $\text{CoO}(\text{OH})$ pode sofrer oxidação até formar compostos de cobalto (IV):



Haja vista o supracitado, conclui-se que o sistema é descrito pelo conjunto de três equações diferenciais, cujos variveis são:

c – a concentração da lidocaína na camada pré-superficial da solução;

θ - o grau de recobrimento da superfície com o oxihidróxido de cobalto trivalente;

a – a concentração da hidroxila na camada pré-superficial da solução.

Para simplificar a modelagem, supomos que o reator esteja agitando-se intensamente (para menosprezar o fluxo de convecção), que o eletrólito de suporte esteja em excesso (para menosprezar o fluxo de migração). Também é suposto que a distribuição concentracional na camada pré-superficial seja lineal, e a sua espessura, constante, igual a δ . Supõe-se, também, que, no início da reação, o óxido de cobalto bivalente cubra a superfície inteira. Outrossim, para efeitos de modelagem, as reações (1) e (3) dar-se-ão como uma reação única.

O analito entra na camada pré-superficial por meio da sua difusão, entrando, posteriormente, na reação com o oxihidroxicomposto de cobalto (III). Destarte, a sua equação de balanço descrever-se-á como:

$$\frac{dc}{dt} = \frac{2}{\delta} \left(\frac{\Delta}{\delta} (c_0 - c) - r_1 \right) \quad (6)$$

Em que Δ é o seu coeficiente de difusão, c_0 é a concentração da lidocaína no interior da solução, e r_1 , a velocidade da sua reação com o oxihidróxido de cobalto, incluindo a ionização da amina.

O *oxihidróxido de cobalto* forma-se durante a reação (2) e desaparece durante a reação (1). Ele também sofre a dissolução, reagindo com o excesso do álcali. Posto assim, a sua equação de balanço obter-se-á como:

$$\frac{d\theta}{dt} = \frac{1}{\Gamma}(r_2 - r_1 - r_4) \quad (7)$$

Em que r_2 e r_4 são as reações da formação e da dissolução de $\text{CoO}(\text{OH})$, e Γ é a sua concentração máxima superficial.

A *hidroxila* entra na camada pré-superficial durante a difusão do álcali. Além disso, ela é formada durante a reação (3), precedida pela reação (1). Assim sendo, a sua equação de balanço será descrita como:

$$\frac{da}{dt} = \frac{2}{\delta} \left(\frac{D}{\delta} (a_0 - a) + r_1 - r_2 - r_4 \right) \quad (8)$$

em que D é o coeficiente da difusão da hidroxila, e a_0 , a sua concentração no interior da solução.

As velocidades das respectivas reações podem ser calculadas como:

$$r_1 = k_1 c \theta^2 \quad (9)$$

$$r_2 = k_2 (1 - \theta) a \exp\left(\frac{F\gamma\theta}{RT}\right) \quad (10)$$

$$r_4 = k_4 \theta a^3 \exp(-\alpha\theta) \quad (11)$$

Em características gerais, o comportamento deste sistema não difere muito do dos semelhantes. No entretanto, haja vista a formação de uma amina secundária, um composto expressamente básico, o pH cresce ao longo da reação, o que não pode não dar influências ao sistema eletroanalítico. Estas influências pôr-se-ão em discussão abaixo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para investigar teoricamente o comportamento do processo da detecção eletroquímica da lidocaína sobre o oxihidróxido de cobalto trivalente, analisamos o conjunto de equações diferenciais (6 – 8) mediante a teoria de estabilidade linear. Os elementos estacionários da matriz funcional de Jacobi descrever-se-ão como:

$$\begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} \end{pmatrix} \quad (12)$$

Em que:

$$a_{11} = \frac{2}{\delta} \left(-\frac{\Delta}{\delta} - k_1 \theta^2 \right) \quad (13)$$

$$a_{12} = \frac{2}{\delta} (-2k_1 c \theta) \quad (14)$$

$$a_{13} = 0 \quad (15)$$

$$a_{21} = \frac{1}{\Gamma} (-k_1 \theta^2) \quad (16)$$

$$a_{22} = \frac{1}{\Gamma} \left(-k_2 a \exp\left(\frac{F\gamma\theta}{RT}\right) + \gamma k_2 (1-\theta) a \exp\left(\frac{F\gamma\theta}{RT}\right) - 2k_1 c \theta - k_4 a^3 \exp(-\alpha\theta) + \alpha k_4 \theta a^3 \exp(-\alpha\theta) \right) \quad (17)$$

$$a_{23} = \frac{1}{\Gamma} \left(k_2 (1-\theta) \exp\left(\frac{F\gamma\theta}{RT}\right) - 3k_4 \theta a^2 \exp(-\alpha\theta) \right) \quad (18)$$

$$a_{31} = \frac{2}{\delta} (k_1 \theta^2) \quad (19)$$

$$a_{32} = \frac{2}{\delta} \left(\begin{array}{c} 2k_1 c\theta + k_2 a \exp\left(\frac{F\gamma\theta}{RT}\right) - \gamma k_2 (1-\theta) a \exp\left(\frac{F\gamma\theta}{RT}\right) \\ -k_4 a^3 \exp(-\alpha\theta) + \alpha k_4 \theta a^3 \exp(-\alpha\theta) \end{array} \right) \quad (20)$$

$$a_{33} = \frac{2}{\delta} \left(-\frac{D}{\delta} - k_2 (1-\theta) \exp\left(\frac{F\gamma\theta}{RT}\right) - 3k_4 \theta a^2 \exp(-\alpha\theta) \right) \quad (21)$$

Observando os membros da diagonal principal da matriz (13), (17) e (21), é possível ver que eles contêm expressões, capazes de ter valores positivos. Elas descrevem a positiva conexão de retorno, e isto significa que o *comportamento oscilatório*, neste caso, é possível.

Como em sistemas semelhantes [41-49], ele é causado pela influência dos fatores superficiais (atração das partículas adsorvidas) e eletroquímicos (influências dos processos eletroquímicos na dupla camada elétrica (DCE)). Elas se representam pela positividade dos elementos $\gamma k_2 (1-\theta) a \exp\left(\frac{F\gamma\theta}{RT}\right)$ e $\alpha k_4 \theta a^3 \exp(-\alpha\theta)$, descrevendo as influências superficial e eletroquímica, correspondentemente. As oscilações esperam-se frequentes e de curta amplitude. Quanto mais cresce o pH, tanto maior é a probabilidade do comportamento oscilatório, haja vista a ocorrência dos dois processos pH-dependentes, relacionados às oscilações, contra um no caso do pH neutro ou levemente alcalino.

Para investigar a *estabilidade do estado estacionário*, aplicamos ao conjunto das equações diferenciais de balanço (6 – 8) o critério de Routh-Hurwitz. Para evitar a aparição de expressões grandes, introduzimos as novas variáveis, de modo que o determinante se descreve como:

$$\frac{4}{\delta^2 \Gamma} \begin{vmatrix} -\kappa_1 - \Xi & -X & 0 \\ -\Xi & -X - \Lambda - \Omega & \Sigma - P \\ \Xi & X - \Lambda - \Omega & -\Sigma - P - \kappa_2 \end{vmatrix} \quad (22)$$

Abrindo os parênteses, e aplicando o requisito $\text{Det } J < 0$, saliente do critério, obteremos a condição da estabilidade do estado estacionário como:

$$(-\kappa_1 - \Xi)(2XP + X\kappa_2 + 2\Lambda\Sigma + 2\Omega\Sigma + \Lambda\kappa_2 + \Omega\kappa_2) - X(-2P\Xi - \kappa_2\Xi) < 0 \quad (23)$$

Ao rearranjarmos a inequação (23), com a eliminação dos elementos iguais com signos contrários, obter-se-á o requisito de estabilidade de forma ainda mais clara:

$$-\kappa_1(2XP + X\kappa_2 + 2\Lambda\Sigma + 2\Omega\Sigma + \Lambda\kappa_2 + \Omega\kappa_2) - \Xi(\Lambda\Sigma + 2\Omega\Sigma + \Lambda\kappa_2 + \Omega\kappa_2) < 0 \quad (23)$$

Este requisito de estabilidade do estado estacionário, que, para efeitos eletroanalíticos, é correspondente à linearidade da dependência entre a concentração da lidocaína e o parâmetro eletroquímico medido, é fácil de implementar. Sabendo que a maioria das novas variáveis só pode ter valores positivos (sendo apenas os parâmetros Λ e Ω capazes de ficar negativos), no caso da repulsão das partículas adsorvidas (descrita pela positividade do parâmetro Ω) e da fraqueza das influências do processo eletroquímico na capacitância da DCE (descrita pela positividade do parâmetro Λ), o valor da expressão do lado esquerdo da inequação (23) deslocar-se-á para valores mais negativos, o que significará a pequenez dos desvios do estado estacionário e, por conseguinte, a sua estabilidade. Como isto acontece em soluções neutras e levemente alcalinas, haja vista a cinética das reações (1 – 5), o melhor desempenho do sensor espera-se no valor de $\text{pH} \approx 8$, o que é condizente com os valores, obtidos na literatura tanto para a detecção eletroquímica da lidocaína [33-37], como para o desempenho eletroanalítico de $\text{CoO}(\text{OH})$ [41-46]. Disso é possível fazer conclusão de que $\text{CoO}(\text{OH})$ pode ser um modificador excelente de eléctrodo para a eletrooxidação de lidocaína em meio levemente alcalino, quando mesmo o crescimento de pH da solução não influencia sobremaneira o processo eletroanalítico.

A reação realiza-se como um processo, controlado pela difusão do analito, ou pela reação deste com o oxihidróxido de cobalto (no caso da presença das concentrações relativamente grandes).

Já no caso da aplicação do pH inicial mais alto, especialmente em concentrações relativamente grandes do analito, e com um eléctrodo relativamente pequeno, o estado estacionário desvia-se da estabilidade, porque o pH atinge os valores suficientes para dissolver $\text{CoO}(\text{OH})$, conforme a reação (4).

No caso da igualdade das influências desestabilizadoras superficiais e eletroquímicas às estabilizadoras, realiza-se a *instabilidade monotônica*, cuja aparição se dá, caso

$$-\kappa_1(2XP + X\kappa_2 + 2\Lambda\Sigma + 2\Omega\Sigma + \Lambda\kappa_2 + \Omega\kappa_2) - \Xi(\Lambda\Sigma + 2\Omega\Sigma + \Lambda\kappa_2 + \Omega\kappa_2) = 0 \quad (24)$$

Esta instabilidade se manifesta pelo trecho N-formado do voltamperograma, correspondente à existência de três estados estacionários num ponto, cada um instável.

Do ponto de vista eletroanalítico, a instabilidade é correspondente ao limite da detecção. Outrossim, neste sistema, é facilmente realizada no caso do uso de pH elevado, servindo de sinal de que o pH, crescendo ao longo da reação, atingiu o valor marginal, depois do qual a estabilidade do estado estacionário é comprometida.

No caso de meio neutro e levemente alcalino, é possível, também, simplificar este modelo generalista, eliminando dele a reação (4). A análise do modelo simplificado descrever-se-á num dos nossos próximos trabalhos.

CONCLUSÕES

A análise da possibilidade do uso de oxihidróxido de cobalto (III) deixou concluir que:

- $\text{CoO}(\text{OH})$ pode ser um excelente modificador de eletrodo para a eletrooxidação de lidocaína em meio levemente alcalino. No processo eletroanalítico, a estabilidade do estado estacionário é fácil de manter e dá-se na vastidão da zona topológica de parâmetros, no caso da repulsão de partículas de $\text{CoO}(\text{OH})$ durante a sua dissolução, caso se realize, e na fraqueza das outras influências.
- Dependendo da concentração do analito, do pH, do tamanho do eletrodo e do grau do recobrimento dele por $\text{CoO}(\text{OH})$, o processo é controlado pela difusão, ou pela reação.
- O uso das soluções fortemente e, em alguns casos, moderadamente alcalinas pode levar à destruição do material e, como resultado, à ineficiência eletroanalítica do processo. O crescimento do pH é perigoso para a eficiência da análise com concentrações grandes e eletrodos pequenos. O estado estacionário será desestabilizado pelas influências superficiais e eletroquímicas.
- O comportamento oscilatório neste sistema é possível, podendo, como em sistemas semelhantes, ser causado por influências superficiais da atração das partículas de $\text{CoO}(\text{OH})$ durante a sua dissolução, bem como pelas eletroquímicas das capacitâncias da dupla camada elétrica (DCE).
- A amplitude e a frequência das oscilações neste sistema depende do pH da solução, sendo as oscilações mais prováveis no caso dos valores altos do potencial de hidrogênio.

- A instabilidade monotônica, neste caso, é possível. Sendo correspondente ao limite de detecção, a sua ocorrência também indica a passagem do valor crescente do pH pela margem de estabilidade do estado estacionário.
- No caso de meio neutro e levemente alcalino, o modelo generalista simplificar-se-á, eliminando-se-lhe a expressão, referente à reação (4).

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não há conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. F. Ghorbani-Bidkorbeh, Electrochemical sensors and biosensors represent very promising tools in pharmaceutical sciences, *Iran. J. Pharm. Res.*, **14**, 663 (2015).
2. F. Ahour, M.H. Pournaghi-Azar, M.K. Ahsani, M.S. Hejazi, An electrochemical biosensor for the sensitive detection of hepatitis C virus in unpurified polymerase chain reaction amplified real samples based on peptide nucleic acid and double-stranded DNA hybridization, *Anal. Bioanal. Electrochem.*, **8**, 661 (2016).
3. R. Ojani, Sh.Gh. Omrani, J.B. Raoof, S. Zamani, A novel and simple electrochemical sensor for some dopaminergic drugs such as selegiline and pramipexole based on a nickel nanoparticle modified carbon paste electrode, *Anal. Method.*, **8**, 2417 (2016).
4. H. Salimi, H. Beitollahi, Graphene/ZnO nanocomposite for voltammetric sensing of Vitamin B6 using modified glassy carbon electrode, *Anal. Bioanal. Electrochem.*, **8**, 732 (2016).
5. M. Mouzloum-Ardakani, R. Arazi, Fabrication of titanium dioxide nanofiber composite and using in modified carbon paste electrode for determination of tryptophan in the presence of penicillamine and folic acid, *Anal. Bioanal. Electrochem.*, **8**, 675 (2016).
6. I. Rebech, J. Scremin, C.R. Teixeira Tarley, E.R. Sartori, Sensitive voltammetric determination of ticlopidine in pharmaceuticals employing a multi-walled carbon nanotubes paste electrode, *Orbital Elec. J. Chem.*, **8**, 164 (2016).

7. É. Castro-Ferro, A.C. Silva, G.J. Arruda, Utilização de grafite funcionalizado em eletrodos de pasta de carbono para detecção simultânea de ácido ascórbico e ácido fólico em amostra de urina, *Orbital Elec. J. Chem.*, **8**, 194 (2016).
8. H. Filik, G. Çetintaş, A.A. Avan *et al.*, Electrochemical sensing of acetaminophen on electrochemically reduced graphene oxide-nafion composite film modified electrode, *Int. J. Electrochem. Sci.*, **8**, 5724 (2013).
9. B-R. Adhikari, M. Govindhan, A. Chen., Sensitive detection of acetaminophen with graphene-based electrochemical sensor, *Electrochim. Acta*, **162**, 198 (2015).
10. W. Si, W. Lei, Zh. Han *et al.*, Electrochemical sensing of acetaminophen based on poly(3,4-ethylenedioxythiophene)/graphene oxide composites, *Sens. Act. B. Chem.*, **193**, 823 (2014).
11. <https://www.drugs.com/pro/lidocaine.html>, acesso aos 18 de outubro de 2016.
12. <http://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/lidocaine-topical-application-route/description/drg-20072776>, acesso aos 18 de outubro de 2016.
13. T. Alster, Review of lidocaine/tetracaine cream as a topical anesthetic for dermatologic laser procedures, *Pain Therap.*, **2**, 11 (2013).
14. P.S. Davis, B.S. Galer, Review of lidocaine patch 5% studies in the treatment of postherpetic neuralgia, *Drugs*, **64**, 937 (2004).
15. G.B. Sarbacker, Topical therapies for chronic pain management: A review of diclofenac and lidocaine, *US Pharm.*, **40**, 35 (2015).
16. F.T. Mendonça, M. Campos-Reis, J. Alvene-Aguiar, L. Aníbal-Calvano, Systemic lidocaine for perioperative analgesia: A literature review, *Anestes. Int. Care Med.*, **1**, 1 (2015).
17. S. Weibel, J. Jokinen, N.L. Pace *et al.*, Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery, *Med. Health*, **116**, 770 (2015).
18. G. Bartlett, J. Mansoor, Articaine buccal infiltration vs lidocaine inferior dental block - A review of the literature, *Brit. Dent. J.*, **220**, 117 (2016).
19. J.J. Cárdenas, S.P.L. Luna, F. Teixeira Neto, S.L. Beier, Comparative study between lidocaine and acupuntura in the treatment of ventricular tachycardia induced by dopamine in horses anesthetized with halothane, *Arch. Bras. Med. Vet. Zool.*, **61**, 777 (2009).

20. M.D. Ralph Gianelly, J.O. von der Groeben, A.P. Spivack, D.C. Harrison, Effect of lidocaine on ventricular arrhythmias in patients with coronary heart disease, *New Engl. J. Med.*, **277**, 1215 (1967).
21. J.F. Spear, N. Moore, G. Gerstenblith, Effect of lidocaine on the ventricular fibrillation threshold in the dog during acute ischemia and premature ventricular contractions, *Circulation*, **46**, 65 (1972).
22. P. Dorian, D. Cass, B. Schwartz *et al.*, Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation, *New Engl. J. Med.*, **346**, 884 (2002).
23. J. Morganroth, I.P. Panidis, S. Harley *et al.* Efficacy and safety of intravenous tocainide compared with intravenous lidocaine for acute ventricular arrhythmias immediately after cardiac surgery, *Am. J. Cardiol.*, **54**, 1253 (1984).
24. H.J. Pfeifer, D.J. Greenblatt, J. Koch-Weser, Clinical use and toxicity of intravenous lidocaine. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program, *Am. Heart J.*, **92**, 168 (1976).
25. D. Jenerowicz, A. Polanska, O. Glinska *et al.*, Allergy to lidocaine injections: comparison of patient history with skin testing in five patients, *Postepy. Dermatol. Alergol.*, **31**, 134 (2014).
26. A. Amado, A. Sood, J.S. Taylor, Contact allergy to lidocaine: A report of sixteen cases, *Dermatitis*, **18**, 215 (2007).
27. C.L. Mackley, J.G. Marks, B.E. Anderson, Delayed-type hypersensitivity to lidocaine, *Arch. Dermatol.*, **139**, 343 (2003).
28. P. Bhusal, M. Sharma, J. Harrison *et al.*, Development, validation and application of a stability indicating HPLC method to quantify lidocaine from polyethylene-co-vinyl acetate (EVA) matrices and biological fluids, *J. Chromatograph. Sci.*, **55**, 832 (2017).
29. R. Teatino, A. Barbaro, About an unusual case: GC–MS detection of lidocaine, *Forens. Sci. Int.*, **146**, S93 (2004).
30. O. Aksu, A. Bozdogan, G. Kunt, Y. Div, Simultaneous determination of mepyrmine maleate, lidocaine hydrochloride, and dexpanthenol in pharmaceutical preparations by partial least-squares multivariate calibration, *Anal. Lett.*, **39**, 751 (2006).

31. O.A. Domnez, A. Bozdogan, G. Kunt, Y. Div, Spectrophotometric multicomponent analysis of a mixture of chlorhexidine hydrochloride and lidocaine hydrochloride in pharmaceutical formulation using derivative spectrophotometry and partial least-squares multivariate calibration, *J. Anal. Chem.*, **65**, 30 (2010).
32. H. Sun, L. Li, M. Su, Simultaneous determination of lidocaine, proline and lomefloxacin in human urine by CE with electrochemiluminescence detection, *Chromatography*, **67**, 399 (2008).
33. R.T.S. Oliveira, G.R. Salazar-Banda, V.S. Ferreira *et al.*, Electroanalytical determination of lidocaine in pharmaceutical preparations using boron-doped diamond electrode, *Electroanal.*, **19**, 1189 (2007).
34. N. Rahbar, Z. Ramezani, A. Babapour, Electro-oxidation mechanism and direct square-wave voltammetric determination of lidocaine with a carbon-paste electrode, *Jundishapur J. Nat. Pharm. Prod.*, **10**, e19382 (2015).
35. G. Yang, F. Zhao, A novel electrochemical sensor for the determination of lidocaine based on surface-imprinting on porous three-dimensional film, *J. Mat. Chem. C*, **2**, 10201 (2014).
36. S. Shahrokhian, N. Hosseini-Nassab, Z. Kamalzadeh, Fabrication of an electrochemical sensor based on the electrodeposition of Pt nanoparticles on multiwalled carbon nanotubes film for voltammetric determination of ceftriaxone in the presence of lidocaine, assisted by factorial-based response-surface methodology, *J. Solid State Electrochem.*, **18**, 77 (2014).
37. M.S. Burke, M.G. Kast, L. Trotochaud *et al.*, Cobalt-iron (oxy)hydroxide oxygen evolution electrocatalysts: the role of structure and composition on activity, stability, and mechanism, *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 3638 (2015).
38. Y. Cen, Y. Yang, R.Q. Yu *et al.*, A cobalt oxyhydroxide nanoflake-based nanoprobe for the sensitive fluorescence detection of T4 polynucleotide kinase activity and inhibition, *Nanoscale*, **15**, 8202 (2016).
39. K. Lee, P.Y. Loh, C. H. Sow, W.S. Chin, CoOOH nanosheet electrodes: Simple fabrication for sensitive electrochemical sensing of hydrogen peroxide and hydrazine, *Biosens. Bioelectron.*, **39**, 255 (2013).
40. C.J. Raj, B.Ch. Kim, W.J. Cho *et al.*, Rapid hydrothermal synthesis of cobalt oxyhydroxide nanorods for supercapacitor applications, *J. Electroanal. Chem.*, **747**, 130 (2015).

41. A. Stadnik, E.M. Caldas, A. Galli, F.J. Anaissi, Eletrodo modificado com [CoO(OH)] coloidal aplicado na detecção de ácido oxálico, *Orbital. Elec. J. Chem.*, **7**, 122 (2015).
42. J.S. Bonini, F.Q. Mariani, E. Guimarães-Castro *et al.*, Partículas de CoO(OH) dispersas em pasta de carbono aplicado na eletrooxidação de compostos fenólicos, *Orbital Elec. J. Chem.*, **7**, 318 (2015).
43. V. Tkach, S.C. de Oliveira, G. Maia *et al.*, The mathematical investigation for the oxidation of phenolic compounds over CoO(OH) in alkaline solution, *Mor. J. Chem.*, **4**, 112 (2016).
44. V. Tkach, S.C. de Oliveira, F.J. Anaissi *et al.*, The mechanism of electroanalytical function of CoO(OH) in the oxalic acid electrochemical determination and its mathematical representation, *Anal. Bioanal. Electrochem.*, **8**, 1 (2016).
45. V. Tkach, S.C. de Oliveira, F.J. Anaissi *et al.*, The possibility of the use of CoO(OH) as an electrode modifier for hydrazine detection and its mathematical evaluation, *Anal. Bioanal. Electrochem.*, **8**, 557 (2016).
46. V. Tkach, Ya. Ivanushko, S.C. de Oliveira *et al.*, The theoretical evaluation of the possibility of CoO(OH)-assisted omeprazole electrochemical detection, *Anal. Bioanal. Electrochem.*, **8**, 749 (2016).
47. O. Stadnik, N. Ivanova, Y. Boldyrev, 218th Int. Electrochem. Soc. Meeting. Abstract # 2240, URL: <http://ma.ecsdl.org/content/MA2010-02/38/2240.full.pdf>, acesso aos 08 de agosto de 2015.
48. O. Stadnik, Synthesis, "Electrochemical and photoelectrochemical properties of the oxide-hydroxide compounds of cobalt", Diss. Kand. Chim. N. Kyiv., 2011.
49. I. Das, N.R. Agrawal, S.A. Ansari, S.K. Gupta, Pattern formation and oscillatory electropolymerization of thiophene, *Ind. J. Chem.*, **47**, 1798 (2008).

COMO CITAR ESTE ARTIGO

V.V. Tkach, Y.G. Ivanushko, S.M. Lukanova, M.V. Kushnir, S.C. de Oliveira, A.P. Alves, R. Ojani, P.I. Yagodynets, A detecção eletroquímica da lidocaína sobre o oxihidróxido de cobalto trivalente. Uma possibilidade teórica a ser avaliada, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **47**(1), 71-85 (2018).