

## A descrição teórica da detecção eletroanalítica do letrozol, assistida pelo composto VO(OH)-polipirrol, obtido catodicamente

Volodymyr V. Tkach\*<sup>1,2</sup>, Marta V. Kushnir<sup>1</sup>, Nataliia M. Storoshchuk<sup>1</sup>, Sílvio C. de Oliveira<sup>2</sup>, Olga V. Luganska<sup>3</sup>, Vira V. Kopyika<sup>3</sup>, Hélder Briosos e Gala<sup>4</sup>, Ali Baddouh<sup>5</sup>, Petro I. Yagodynets<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Nacional de Chernivtsi, 58012, Rua de Kotsyubyns'ky, 2, Chernivtsi, Ucrânia.

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

<sup>3</sup>Universidade Nacional de Zaporizhzhya, Faculdade de Biologia, 69095, Rua de Zhukovs'ky. 66, Zaporizhzhya, Ucrânia.

<sup>4</sup>Action4Touch, ActionB4Touch, Rua das Sudas, Bl. 1, R/C. Esq., 3770-067, Oia, Aveiro, Portugal.

<sup>5</sup>Universidade Ibn Zohr, Departamento de Química, Cidade Universitaria, 80000, Aghadir, Sous, Reino de Marrocos.

\*Correo electrónico: nightwatcher2401@gmail.com

Recebido em: 21 de abril de 2018

Aceito em: 19 de setembro de 2019

### RESUMO

O processo da determinação eletroanalítica do fármaco letrozol, assistida pelo composto VO(OH)-polipirrol, obtido mediante um processo catódico, foi descrito teoricamente. Tanto para a síntese do composto, como para o processo eletroanalítico foi sugerido e analisado, mediante a teoria de estabilidade linear e análise de bifurcações, um modelo matemático. Foi mostrado que, ao contrário da eletrossíntese de polipirrol catódica, iniciada por um composto na solução, o polipirrol resultante tem uma morfologia mais “centrada” aos centros ativos da matriz, dopados pelos cátions VO<sub>2</sub><sup>+</sup>. No entanto, tanto a síntese do composto, como o seu desempenho eletroanalítico com o letrozol podem ser considerados eficientes.

*Palabras clave:* letrozol, elétrodos quimicamente modificados, polipirrol, oxihidróxido de vanádio, estado estacionário estável.

## SUMMARY

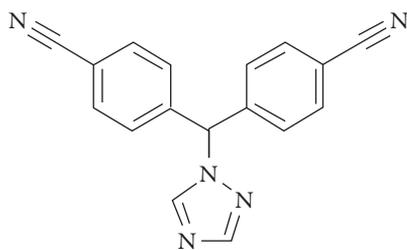
### Theoretical description for the letrozol electroanalytical determination, assisted by the cathodically obtained composite VO(OH)-polypyrrole

The process of the electroanalytical determination of letrozol drug, assisted by the cathodically obtained VO(OH)-Polypyrrole, has been theoretically described. For both the composite synthesis and electroanalytical function a mathematical model has been suggested and analyzed by means of linear stability theory and bifurcation analysis. It was shown that, contrarily to the cathodic polypyrrole electrosynthesis, initiated by a compound in a solution, the resulting cathodic polypyrrole has more “centred” morphology, in the relation to the matrix active centers, doped by VO<sub>2</sub><sup>+</sup> cations. Nevertheless, either the synthesis of the composite, or its electroanalytical function with letrozole may be considered efficient.

*Key words:* letrozol, chemically modified electrodes, polypyrrole, vanadium oxyhydroxide, stable steady-state.

## INTRODUÇÃO

Letrozol, isto é 4-4'-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metileno)dibenzonitrila, número CAS 112809-51-5, masa molar 285,303 g/mol (figura 1) é um composto inibidor de aromatasas, usado para tratamento de diferentes tipos de câncer do pulmão [1-4]. Do ponto de vista químico, é um derivado triazólico, que contém dois grupos nitrila:



**Figura 1.** Letrozol.

Além do seu uso no tratamento de câncer, o letrozol é amplamente usado, também, no tratamento de infertilidade como estimulador ovariano [5, 6] até por ter menos efeitos colaterais que clomifeno e, outrossim, por dar menos chances de gestação múltipla. Sem embargo, além da sua ação direta, o fármaco possui diferentes efeitos colaterais [7-10], como artralgia e fadigas. O seu uso excessivo em mulheres pode provocar a

síndrome de hiperestimulação ovariana [9, 10]. Ademais, o seu uso duradouro e excessivo pode provocar osteoporose [11]. Destarte, o desenvolvimento de métodos da sua determinação é, deveras, uma tarefa atual [12-14], e o desenvolvimento de métodos eletroquímicos servir-lhe-iam de boa solução.

Existem trabalhos, em que o letrozol tem sido determinado eletroquimicamente [15-19]. O processo eletroanalítico estava sendo realizado mediante a redução catódica dos grupos nitrile laterais.

Um dos modificadores de eléctrodo, capazes de ser usados na detecção eletroanalítica do letrozol pode ser polipirrol, que é um dos polímeros condutores mais usados nas cinco últimas décadas. Ele foi o primeiro polímero condutor, que veio a ser sintetizado química [20], e eletroquimicamente [21] e até agora ele e seus compósitos são amplamente usados na eletroanalítica como modificadores de eléctrodos, agindo como substâncias ativas e(ou) mediadores de transferência de elétrons.

O desempenho do polipirrol ter-se-ia feito mais eficaz, se este fosse combinado com o oxihidróxido de vanádio (VO(OH)), um composto com comportamento eletroquímico flexível, mas mais acentuado para as propriedades redutoras [21]. No entretanto, por ora, nenhum trabalho acerca da modificação do eléctrodo por VO (OH) para fins eletroanalíticos tem sido publicado (à exceção de alguns trabalhos teóricos do nosso grupo [22, 23], num dos quais foi comprovada a sua eficácia justamente com o letrozol [23]), e a introdução de um novo modificador de eléctrodo pode acarretar os problemas como:

- Dependência entre a maneira de sintetizar o compósito e as suas propriedades (isto se refere não só à questão eletroanalítica em particular, senão às propriedades químicas em geral, bem como ao estado físico, em que o compósito está presente no eléctrodo).
- A indecisão acerca do mecanismo mais eficiente-tanto da síntese do compósito (qual técnica é mais eficaz para o material ser utilizado em sensores-síntese eletroquímica ou química; e se for eletroquímica, se é codeposição anódica com polimerização direta, ou catódica, com a indireta?), como das questões comportamentais.
- A possibilidade das instabilidades eletroquímicas, características não só para a eletrosíntese e desempenho eletroanalítico dos polímeros condutores [24-26], como para a obtenção do oxihidróxido de cobalto [27-29], que é composto relacionado.

Para a resolução destes problemas na etapa do desenvolvimento da metodologia de produção do sensor e do seu desempenho, uma análise teórica *a priori* do comportamento de ambos os processos faz-se necessária-não só para compreender melhor os processos que ocorrem no sistema eletroanalítico, mas também para fazer o eléctrodo

resultante mais eficaz. Outrossim, mediante esta avaliação far-se-á possível comparar o comportamento do processo de eletrossíntese e detecção eletroanalítica do letrozol com os análogos.

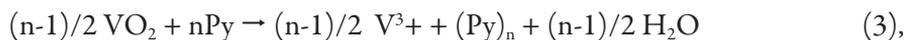
Destarte, o objetivo geral deste trabalho é avaliar, mecanisticamente, o comportamento dos sistemas da preparação e desempenho do sensor, baseado no compósito de polipirrol com o oxihidróxido de vanádio, obtido, mediante uma metodologia de eletrodeposição catódica. Na primeira seção do presente trabalho, analisa-se o processo da eletrossíntese do compósito, e na segunda, analisar-se-á o desempenho do compósito.

## SEÇÃO I. A ELETROSSÍNTESE

A eletrossíntese do compósito de polipirrol far-se-ia por uma técnica, parecida com a usada pelo grupo de pesquisadores sul-coreanos em [29], mas com o composto iniciador inserto na matriz, que cobre o cátodo. Na etapa inicial, o íon pervanadilo  $\text{VO}_2^+$  é catodicamente reduzido, para formar o dióxido, conforme (1):

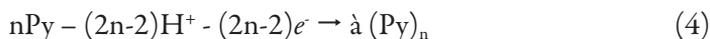


De fato, a depender do pH da solução e da concentração do monômero, existem dois cenários da polimerização do pirrol, que se divergem apenas pela forma, em que o vanádio trivalente aparece na superfície do cátodo:



podendo, inté, dar origem a um compósito ternário.

Tem-se em conta, também, a equação geral da polimerização do pirrol:



Destarte, para descrever o sistema da eletrossíntese do compósito polipirrol-oxihidróxido de vanádio, por via catódica, considerando que, no início da reação, todos os sítios ativos do cátodo são ocupados pelo íon  $\text{VO}_2^+$ , introduzimos duas variáveis:

$c$ : a concentração do monomer na camada pré-superficial

$v$ : o grau do recobrimento da superfície pelo dióxido de vanádio.

Para simplificar a modelagem, supomos que o reator esteja agitando-se intensamente, o que nos deixa menosprezar o fluxo de convecção. Outrossim, supomos que o eletrólito de suporte esteja em excesso, o que nos deixa menosprezar o fluxo de migração. Ademais, considera-se que o perfil concentracional na camada pré-superficial seja lineal, e a sua espessura, constante, igual a  $\delta$ .

É possível mostrar que o comportamento do sistema da eletrossíntese se pode descrever conforme o conjunto de equações diferenciais bivalente (5):

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dc}{dt} = \frac{2}{\delta} \left( \frac{\Delta}{\delta} (c_0 - c) - r_2 - r_3 \right) \\ \frac{dv}{dt} = \frac{1}{G} (r_1 - r_2 - r_3) \end{array} \right. \quad (6)$$

sendo  $c_0$  a concentração do pirrol no interior da solução,  $\Delta$  o seu coeficiente de difusão,  $G$  a concentração máxima do dióxido de vanádio e os parâmetros  $r$ , as velocidades das respectivas reações, que se podem calcular conforme (7-9):

$$r_1 = k_1 (1 - v) \exp\left(-\frac{F\varphi_0}{RT}\right) \quad (7)$$

$$r_2 = k_2 v^n c^{2n-2} \exp(-\alpha v) \quad (8)$$

$$r_3 = k_3 v^{\frac{n-1}{2}} c^{2n-2} \exp(-\alpha v) \quad (9)$$

sendo os parâmetros  $k$  as constantes das respectivas reações,  $\alpha$ , o parâmetro, que relaciona o comportamento da dupla camada elétrica (DCE), com o grau do recobrimento do dióxido de vanádio,  $F$  é o número do Faraday,  $\varphi_0$  é o salto do potencial na DCE, relativo ao potencial da carga zero,  $R$  é a constante universal de gases e  $T$  é a temperatura absoluta no sistema.

Neste caso, a eletrossíntese do composto de polipirrol terá o comportamento mais dinâmico que nós já descritos [29, 30] processos catódicos, mas, por não haver instabilidades superficiais, menos dinâmica que durante a polimerização anódica direta [31]. As diferenças comportamentais entre esses processos descrever-se-ão abaixo.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO (SEÇÃO I)

Para investigar o comportamento do sistema com a eletrodeposição do composto de polipirrol com os compostos de vanádio trivalente, analisamos o conjunto de equações diferenciais (6), haja vista as relações algébricas (7-9), mediante a teoria de estabilidade linear e análise de bifurcações. Os elementos estacionários da matriz funcional de Jacobi podem ser descritos como:

$$\begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{pmatrix} \quad (10)$$

em que:

$$a_{11} = \frac{2}{\delta} \left( -\frac{\Delta}{\delta} - (2n-2)k_2 v^n c^{2n-1} \exp(-\alpha v) - (2n-2)k_3 v^{\frac{n-1}{2}} c^{2n-1} \exp(-\alpha v) \right) \quad (11)$$

$$a_{12} = \frac{2}{\delta} \left( -nk_2 v^{n-1} c^{2n-1} \exp(-\alpha v) + \alpha k_2 v^n c^{2n-1} \exp(-\alpha v) - \frac{n-1}{2} k_3 v^{\frac{n-3}{2}} c^{2n-2} \exp(-\alpha v) + \alpha k_3 v^{\frac{n-1}{2}} c^{2n-2} \exp(-\alpha v) \right) \quad (12)$$

$$a_{21} = \frac{1}{G} \left( -(2n-2)k_2 v^n c^{2n-1} \exp(-\alpha v) - (2n-2)k_3 v^{\frac{n-1}{2}} c^{2n-1} \exp(-\alpha v) \right) \quad (13)$$

$$a_{22} = \frac{1}{G} \left( -k_1 \exp\left(-\frac{F\varphi_0}{RT}\right) + \alpha k_1 (1-v) \exp\left(-\frac{F\varphi_0}{RT}\right) - nk_2 v^{n-1} c^{2n-1} \exp(-\alpha v) + \alpha k_2 v^n c^{2n-1} \exp(-\alpha v) - \frac{n-1}{2} k_3 v^{\frac{n-3}{2}} c^{2n-2} \exp(-\alpha v) + \alpha k_3 v^{\frac{n-1}{2}} c^{2n-2} \exp(-\alpha v) \right) \quad (14)$$

As condições principais dos pontos singulares para sistemas bivariantes são reunidas na tabela 1:

**Tabela 1.** As principais condições para sistemas bivariantes.

Estabilidade do estado estacionário	Tr J < 0, Det J > 0
Comportamento oscilatório	Tr J = 0, Det J > 0
Instabilidade monotônica	Tr J < 0, Det J = 0

Para evitar as expressões grandes durante a análise da matriz, nós introduzimos as novas variáveis, de modo que os elementos da matriz se descrevem como:

$$\frac{2}{\delta G} \begin{vmatrix} -\kappa_1 - W & -L \\ -W & -V - L \end{vmatrix} \quad (15)$$

Observando as expressões (11) e (14), pode-se ver que o *comportamento oscilatório* neste sistema é mais provável que no caso da presença do iniciador na solução [28, 29], mas menos prováveis que durante a eletropolimerização direta [30, 31], visto que a DCE é influenciada por mais de um processo, mas a instabilidade superficial é ausente.

Além das influências, que a DCE sofre durante a etapa eletroquímica (que produz o iniciador do crescimento do polímero), descritas pela positividade de  $\alpha k_3 (1 - \mu) \exp\left(-\frac{F\varphi_0}{RT}\right)$ , o comportamento oscilatório pode, também, ser causado pelas influências da iniciação, que leva à aparição do composto de vanádio trivalente e radical-cátion do polipirrol. Essas influências são descritas pela positividade dos elementos  $\alpha k_2 v^n c^{2n-1} \exp(-\alpha v)$  e  $k_3 v^{\frac{n-1}{2}} c^{2n-2} \exp(-\alpha v)$ .

A condição de *estabilidade do estado estacionário*, para este sistema pode ser descrita conforme:  $\text{Tr } J < 0$ ,  $\text{Det } J > 0$  (vide a tabela 1). Abrindo os parênteses, obtê-la-emos conforme:

$$\begin{cases} -\kappa - W - V - L < 0 \\ \kappa V + \kappa L + VL > 0 \end{cases} \quad (15)$$

E esta condição é satisfeita de forma garantida, no caso da possibilidade dos parâmetros  $V$  e  $L$ , que descrevem a fraqueza das influências na DCE da formação do iniciador e da iniciação do crescimento da cadeia. O processo da eletrossíntese é controlado pela difusão do monômero, e a morfologia polimérica será menos desenvolvida que em [28, 29], sendo mais centrada aos sítios ativos de  $\text{VO}_2^+$ , posteriormente transformado em  $\text{VO}_2$  e  $\text{VO}(\text{OH})$ , na superfície, mas mais desenvolvida que em [30, 31], por a eletrodeposição anódica do polímero condutor sofrer influências das instabilidades superficiais.

A *instabilidade monotônica*, neste sistema, é possível, contrariamente ao caso, descrito em [28]. Isto é causado pela igualdade entre as influências estabilizadoras e desestabilizadoras na DCE. A sua condição para a eletrossíntese do composto pode ser descrita como:

$$\begin{cases} -\kappa - \Xi - \Omega - \Lambda < 0 \\ \kappa\Omega + \kappa\Lambda + \Xi\Lambda = 0 \end{cases} \quad (16)$$

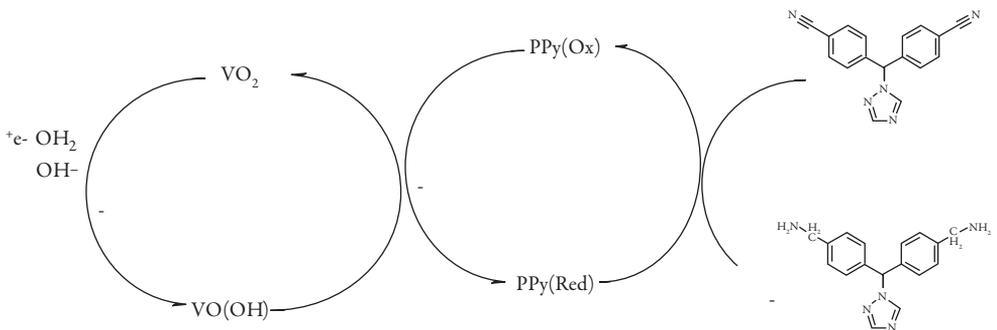
## CONCLUSÕES (SEÇÃO I)

Da análise da eletrossíntese teórica do composto de polipirrol com os compostos do vanádio trivalente, principalmente, com o seu oxihidróxido VO(OH), é possível concluir que:

- A deposição catódica é realizada de forma eficiente, mas a morfologia do polímero resultante diferir-se-á tanto da obtida durante a codeposição anódica, como durante a deposição catódica com o iniciador na superfície.
- O processo da eletrossíntese é controlado pela difusão, e o estado estacionário estável é fácil de obter e manter.
- Contrariamente ao caso da presença do iniciador do crescimento da cadeia polimérica na solução, neste caso as instabilidades eletroquímicas são possíveis, sendo causadas única e exclusivamente pelas influências dos processos da eletrorredução e da iniciação nas capacitâncias da DCE.

## SEÇÃO II. DESEMPENHO

Como o letrozol contém os dois grupos nitrila, a sua detecção eletroquímica sobre o composto polipirrol-VO(OH) dar-se-á conforme:



**Figura 2.** Detecção eletroquímica do letrozol.

A redução eletroquímica far-se-á, prioritariamente, pelos grupos nitrila. No caso da aplicação dos potenciais catódicos mais baixos, o anel triazólico também será reduzido.

Neste caso, o polímero condutor age como substância ativa, e o oxihidróxido de vanádio, como mediador. O polímero condutor, além de reforçar o desempenho do VO(OH), aumenta a sua estabilidade face os meios ácidos.

Destarte, para descrever o desempenho deste compósito, supondo o suposto na seção anterior, introduzimos as três variáveis:

$l$ : a concentração do letrozol na camada pré-superficial

$p$ : o grau do recobrimento da superfície pelo polímero condutor

$V$ : o grau do recobrimento da superfície pelo dióxido de vanádio.

As equações de balanço, no modelo mais geral, incluirão, também a redução do anel triazólico e descrever-se-ão como:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dl}{dt} = \frac{2}{\delta} \left( \frac{D}{\delta} (l_0 - l) - r_4 - r_5 \right) \\ \frac{d\theta}{dt} = \frac{1}{P} (r_4 + r_5 - r_6) \\ \frac{dV}{dt} = \frac{1}{V} (r_6 - r_7) \end{array} \right. \quad (17)$$

Sendo as velocidades das respectivas reações:

$$r_4 = k_4 c (1 - \theta) \quad (18)$$

$$r_5 = k_5 c (1 - \theta) \quad (19)$$

$$r_6 = k_6 \theta (1 - V) \quad (20)$$

$$r_7 = k_7 V \exp\left(-\frac{F\varphi_0}{RT}\right) \quad (21)$$

Sendo os significados dos parâmetros análogos aos descritos na seção anterior.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO (SEÇÃO II)

Os membros estacionários da matriz de Jacobi para o sistema com o desempenho do compósito polipirrol-VO(OH) na detecção eletroanalítica de letrozol podem ser descritos como:

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

em que:

$$a_{11} = \frac{2}{\delta} \left( -\frac{D}{\delta} - k_4(1-\theta) - k_5(1-\theta) \right) \quad (23)$$

$$a_{12} = \frac{2}{\delta} (k_4c - k_5c) \quad (24)$$

$$a_{13} = 0 \quad (25)$$

$$a_{21} = \frac{1}{P} (k_4(1-\theta) + k_5(1-\theta)) \quad (26)$$

$$a_{22} = \frac{1}{P} (-k_4c - k_5c - k_6(1-V)) \quad (27)$$

$$a_{23} = \frac{1}{P} (k_6\theta) \quad (28)$$

$$a_{31} = 0 \quad (29)$$

$$a_{32} = \frac{1}{V} (k_6(1-V)) \quad (30)$$

$$a_{33} = \frac{1}{V} \left( -k_6\theta - k_7 \exp\left(-\frac{F\varphi_0}{RT}\right) - qk_7V \exp\left(-\frac{F\varphi_0}{RT}\right) \right) \quad (31)$$

Aplicando o mesmo procedimento da seção anterior, observamos que o comportamento oscilatório neste sistema é possível; como nos sistemas análogos [32-35], ele é causado apenas pelas influências da etapa eletroquímica na dupla camada elétrica.

Para investigar a estabilidade do estado estacionário, aplicamos ao conjunto de equações diferenciais (17) o critério Routh-Hurwitz. Evitando as expressões grandes, introduzimos as novas variáveis, reescrevendo o determinante do jacobiano conforme:

$$\frac{2}{\delta PV} \begin{vmatrix} -\kappa_1 - \Xi & \Omega & 0 \\ \Xi & -\Omega - \Lambda & P \\ 0 & \Lambda & -P - \Delta \end{vmatrix} \quad (32)$$

Aplicando a condição  $\text{Det } J < 0$ , saliente do critério, obtemos o requisito de estabilidade do estado estacionário como:

$$(-\kappa_1 - \Xi)(\Omega P + \Omega \Delta + \Lambda \Delta) + \Omega P \Xi + \Omega \Delta \Xi < 0 \quad (33),$$

que se rearranja para:

$$(-\kappa_1)(\Omega P + \Omega \Delta + \Lambda \Delta) - \Xi \Lambda \Delta < 0 \quad (34),$$

e que é garantidamente satisfeito no caso da ausência ou fraqueza das influências da etapa eletroquímica na dupla camada elétrica. Deveras, no caso da satisfação da exigência supracitada, o parâmetro  $\Delta$  terá valores positivos, e a expressão do lado esquerdo da inequação (34) desviar-se-á para valores mais negativos, o que é correspondente à estabilização do estado estacionário.

Do ponto de vista eletroanalítico, a estabilidade do estado estacionário é correspondente à dependência linear entre a concentração do analito (letrozol) e o parâmetro eletroquímico (neste caso, a corrente). Por isso, é possível concluir que o sistema eletroanalítico é eficiente. O processo eletroanalítico é controlado pela difusão.

A instabilidade monotônica, correspondente ao limite de detecção do ponto de vista eletroanalítico, também é possível para este sistema, e as suas condições descrevem-se como:

$$(-\kappa_1)(\Omega P + \Omega \Delta + \Lambda \Delta) - \Xi \Lambda \Delta = 0 \quad (35)$$

## CONCLUSÕES (SEÇÃO II)

A investigação mecanística teórica do sistema da eletrorredução da letrozol, assistida pelo composto de  $\text{VO}(\text{OH})$  com o polipirrol deixou concluir que:

- O oxihidróxido de vanádio trivalente pode ser usado como um perfeito modificador de eléctrodo para a quantificação de letrozol em meios neutro, leve e moderadamente ácido.
- O estado estacionário no sistema é fácil de obter e manter. A estabilidade do estado estacionário só pode ser atrapalhada por impactos da reação eletroquímica na DCE, que causam o comportamento oscilatório.

- A zona topológica da estabilidade do estado estacionário é muito vasta e a dependência linear entre o parâmetro eletroquímico e a concentração mantém-se facilmente.
- O comportamento oscilatório neste sistema é possível, mas menos provável que nos semelhantes, haja vista a ausência das instabilidades superficiais. Ele pode ter como única causa as influências da reação eletroquímica nas capacitâncias da DCE.

Do ponto de vista geral, ambos os sistemas se apresentam eficientes. Assim, do ponto de vista teórico existe pretexto forte de uso destes dois processos não só para a determinação do letrozol, mas também para outros fármacos com grupos aceptadores de elétrons.

## CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não há conflito de interesses.

## REFERÊNCIAS

1. A. Bhatangar, Review of the development of letrozole and its use in advanced breast cancer and in the neoadjuvant setting, *Breast*, **15**, 3-13 (2006).
2. D.-X. Xe, X. Ma, Clinical utility of letrozole in the treatment of breast cancer: a Chinese perspective, *Onco Targets Ther.*, **9**, 1077-1075 (2016).
3. A. Balakrishnan, D. Ravichandran, Early operable breast cancer in elderly women treated with an aromatase inhibitor letrozole as sole therapy, *Brit. J. Cancer*, **105**, 1825-1829 (2011).
4. Ch. Ketkaew, N. Kiatying-Angsulee, Drug use evaluation of letrozole in breast cancer patients at regional cancer hospitals in Thailand, *Asian Pac. J. Canc. Prev.*, **16**, 6055-6059 (2015).
5. J. Kim, A. Steiner, M. Fritz *et al.*, Severe ovarian hyperstimulation syndrome after letrozole-gonadotropin stimulation: a case report, *J. Assist. Reprod. Gen.*, **29**, 127-129 (2011).
6. Q. Mai, X. Hu, G. Yang *et al.*, Effect of letrozole on moderate and severe early-onset ovarian hyperstimulation syndrome in high-risk women: a prospective randomized trial, *Am. J. Obst. Gynec.*, **42**, 1-42 (2017).

7. J. Younus, L. Kligman, Management of aromatase inhibitor-induced arthralgia, *Curr. Oncol.*, **17**, 87-90 (2010).
8. J. Bauml, L. Chen, J. Chen *et al.*, Arthralgia among women taking aromatase inhibitors: is there a shared inflammatory mechanism with co-morbid fatigue and insomnia?, *Breast Canc. Res.*, **17**, 89 (2015).
9. K. Desai, J. Mao, I. Sue *et al.*, Arthralgia among women taking aromatase inhibitors: is there a shared inflammatory mechanism with co-morbid fatigue and insomnia?, *Supp. Care Cancer*, **1**, 43-51 (2013).
10. Q. He, L. Liang, C. Zhang *et al.*, Effects of different doses of letrozole on the incidence of early-onset ovarian hyperstimulation syndrome after oocyte retrieval, *Syst. Biol. Reprod. Med.*, **60**, 355-360 (2014).
11. M. Ganesh, K. Rajasekar, M. Bhagiyalakshmi *et al.*, Determination of letrozole in tablet formulations by reversed phase high performance liquid chromatography, *Trop J. Pharm. Res.*, **9**, 505-510 (2010).
12. A. Rusu, M.-A. Sbanca, N. Todoran, C.E. Vari, Letrozole determination by capillary zone electrophoresis and UV spectrophotometry methods, *Acta Med. Marisiensis*, **63**, 80-86 (2017).
13. B.A. Moussa, R.I. El-Bagary, E.E.A. Osman, Determination of letrozole in pharmaceutical preparation and human plasma based on fluorometric detection, *Anal. Chem. Lett.*, **3**, 139-146 (2013).
14. M. Annapurna, S. Pratyusha, R. Naik, New RP-HPLC method for the quantification of letrozole (an anti-cancer agent), *Acta Sci. Pharm. Sci.*, **3**, 106-109 (2019).
15. A. Sharma, K. Jhankal, D. Sharma, Electrochemical determination of letrozole in pharmaceutical formulations by advanced voltammetric techniques, *Chem. Sci. Trans.*, **6**, 69-76 (2017).
16. M.R. Ganjali, A. Karimi, P. Norouzi, Letrozole potentiometric PVC membrane and nano-composite carbon paste electrodes, *Int J. Electrochem. Sci.*, **7**, 3681-3692 (2012).
17. M. Aydın, B. Yilmaz, E. Alcın *et al.*, Effects of letrozole on hippocampal and cortical catecholaminergic neurotransmitter levels, neural cell adhesion molecule expression and spatial learning and memory in female rats, *Neuroscience*, **151**, 186-194 (2008).

18. Y.B.A. Jacob, J. Jeyasundari, Interaction of anticancer drug letrozole with Ds-DNA analyzed by electrochemical methods, *J. Pharm. Biol. Chem. Sci.*, **3**, 221 (2015).
19. A. Angeli, L. Alessandri, Sopra il nero del pirrolo. Nota preliminare, *Gazz. Chim. Ital.*, **279**, 46 (1916).
20. [http://acshist.scs.illinois.edu/bulletin\\_open\\_access/v40-1/v40-1%20p45-55.pdf](http://acshist.scs.illinois.edu/bulletin_open_access/v40-1/v40-1%20p45-55.pdf), acesso aos 19 de setembro de 2019
21. Y. Cui, Y. Xue, R. Zhang *et al.*, Vanadium-cobalt oxyhydroxide shows ultralow overpotential for the oxygen evolution reaction, *J. Mater. Chem. A*, **7**, 21911-21917 (2019).
22. V.V. Tkach, N.M. Storoshchuk, M.V. Kushnir *et al.*, Descrição teórica do uso do oxihidróxido de vanádio para a detecção eletroanalítica de nitrito (em ucraniano), *Act. Probl. Biol. Ecol. Chem.*, **15**, 127-132 (2018).
23. V.V. Tkach, S.C. de Oliveira, S.M. Lukanova *et al.*, The theoretical description for the use of the vanadium (III) oxyhydroxide for letrozol electrochemical determination, *Appl. J. Env. Eng. Sci.*, **4**, 33-39 (2018).
24. O. Stadnik, N. Ivanova, Y. Boldyrev, 218<sup>th</sup> Int. Electrochem. Soc. Meeting, Abstract # 2240, <http://ma.ecsdl.org/content/MA2010-02/38/2240.full.pdf>, acesso aos 8 de agosto de 2015.
25. O. Stadnik, *Synthesis, electrochemical and photoelectrochemical properties of the oxide-hydroxide compounds of cobalt*, Diss. Kand. Chim. N.-Kyiv, 2011.
26. M. Bazzaoui, E.A. Bazzaoui, L. Martins, J.I. Martins, Electropolymerization of pyrrole on zinc-lead-silver alloys' electrodes in neutral and acid organic media, *Synth. Met.*, **130**, 73-83 (2002).
27. S.U. Rahman, M.S. Ba-Shammakh, Thermal effects on the process of electropolymerization of pyrrole on mild steel, *Synth. Met.*, **140**, 207-223 (2004).
28. V.M de Andrade, *Confeção de biossensores através da imobilização de biocomponentes por eletropolimerização de pirrol*, Tés. M. Eng., UFRGS., Porto Alegre, 2006.
29. Y. Jung, N. Singh, K.-Sh. Choi, Cathodic deposition of polypyrrole enabling the one-step assembly of metal-polymer hybrid electrodes, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **48**, 8331-8334 (2009).

30. V.V. Tkach, R. Ojani, V.V. Nechyporuk *et al.*, Cathodic and anodic potentiostatic polypyrrole electrodeposition in strongly acid media. Theoretical and experimental comparison, *Bulg. Chem. Commun.*, **48**, 126-133 (2016).
31. A.S. Liu, M.A.S. Oliveira, Electrodeposition of polypyrrole films on aluminum from tartrate aqueous solution, *J. Braz. Chem Soc.*, **18**, 143-153 (2007).
32. V.V. Tkach, V.V. Nechyporuk, P.I. Yagodynets', A investigação matemática do desempenho de biossensores eletroquímicos enzimáticos baseados nos polímeros condutores, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **41**, 203-216 (2012).
33. V.V. Tkach, V.V. Nechyporuk, P.I. Yagodynets', The mathematical stability study of the work of isomerization sensors, based on conduction polymers, *Anal. Bioanal. Electrochem.*, **6**, 273-283 (2014).
34. V.V. Tkach, S.C. de Oliveira, Y.G. Ivanushko *et al.*, Estudo de estabilidade da eletrossíntese e do desempenho eletroanalítico do compósito poli(l-metionina)-nano-Au na presença de dopamina e de ácido úrico, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **45**, 385-421 (2016).
35. V.V. Tkach, S.C. de Oliveira, R. Ojani *et al.*, A eletrorredução de benzodiazepinas e a sua avaliação matemática, *Rev. Colomb. Cienc. Quím., Farm.*, **45**, 362-373 (2016).

## COMO CITAR ESTE ARTIGO

V.V. Tkach, M.V. Kushnir, N.M. Storoshchuk, S.C. de Oliveira, O.V. Luganska, V.V. Kopiika, H. Briosas e Gala<sup>4</sup>, A. Baddouh, P.I. Yagodynets', A descrição teórica da detecção eletroanalítica do letrozol, assistida pelo compósito VO(OH)-polipirrol, obtido catodicamente, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **48**(3), 662-676 (2019).