Universidade de São Paulo
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto
Departamento de Química
Programa de Pós-Graduação em Química

“Desenvolvimento de sensores eletroquímicos para a detecção
voltamétrica de MDMA em amostras de interesse forense”

Maraine Catarina Tadini

Dissertação apresentada à Faculdade
de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto
da Universidade de São Paulo, como parte das
exigências para a obtenção do título de Mestre em
Ciências, Área: **Química**

RIBEIRÃO PRETO - SP

2016

Universidade de São Paulo

Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto

Departamento de Química

Programa de Pós-Graduação em Química

“Desenvolvimento de sensores eletroquímicos para a
detecção voltamétrica de MDMA em amostras de
interesse forense”

Maraine Catarina Tadini

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Firmino de Oliveira

Dissertação apresentada à Faculdade
de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo, como parte das
exigências para a obtenção do título de Mestre em
Ciências, Área: **Química**

Versão Corrigida

RIBEIRÃO PRETO - SP

2016

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Tadini, Maraine Catarina

Desenvolvimento de sensores eletroquímicos para a detecção voltamétrica de MDMA em amostras de interesse forense. Ribeirão Preto, 2016.

99 p. : il. ; 2,8cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Química.

Orientador: de Oliveira, Marcelo Firmino.

1. MDMA. 2. Voltametria. 3. Sensor. 4. Nafion. 5. CB[7]. 6. Química Forense

Nome: Tadini, Maraine Catarina

Título: Desenvolvimento de sensores eletroquímicos para a detecção voltamétrica de MDMA em amostras de interesse forense

Dissertação apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto pela Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área: Química

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Dedico esta obra aos meus pais Wagner Roberto Tadini e Aparecida Denizetti Salvatierra Tadini, os quais não mediram esforços para me proporcionar uma excelente educação e sempre estiveram ao meu lado comemorando minhas conquistas e apoiando os meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

À Deus por me fortalecer a cada dia e me ajudar a renovar a perseverança e amor no meu trabalho.

Aos meus pais Wagner Roberto Tadini e Aparecida Donizetti Salvatierra Tadini e às minhas irmãs Aline Cássia Tadini, Francine Helen Tadini e Tailine Lúcia Tadini por atuarem como meu primeiro alicerce e estarem ao meu lado durante toda a minha caminhada, sempre com paciência, confiança, cuidado e amor. Vocês foram fundamentais para que eu pudesse concluir mais esta etapa de minha vida.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Marcelo Firmino de Oliveira (Marcelex) pela confiança no meu trabalho e apoio na minha jornada acadêmica. Obrigada por me receber no seu laboratório como sua aluna de mestrado e compartilhar seus preciosos conhecimentos de eletroquímica e química forense. Que nasçam muitas conquistas dessa nossa parceria.

Aos meus amigos e colegas de laboratório e membros do Grupo de Eletroquímica e Eletroanalítica e Química Forense (GeeqFor): Maria Fernanda, Érica, Laura, Alex, Juliana M. e Juliana K. Em especial, agradeço à Fer e à Érica, pelas boas risadas, companheirismo e apoio.

Ao professor Dr. José Fernando de Andrade (Zé Fer), pela dedicação e consideração com todos os membros do laboratório. Zé Fer, obrigada por me ajudar em diversos desafios acadêmicos, gostaria de dizer que aprendi muito com o senhor.

Ao Zanatto pelo auxílio técnico e experimental para com o grupo de pesquisa

Ao Professor Dr. Bruno Spinosa De Martinis por fornecer reagentes e por participar de minha banca de qualificação. Agradeço pelas sugestões para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao Professor Dr. Paulo Olivi por compartilhar seus conhecimentos eletroquímicos, os quais foram fundamentais para a minha formação e para a obtenção do título de mestre e também por participar da minha banca de qualificação.

Ao Professor Dr. Zeki Naal por compartilhar seus conhecimentos na área de eletroanalítica.

Ao Professor Dr. Grégoire Jean-François Demets (Greg) por nos fornecer a cucurbit[7]urila.

Ao Professor Dr. Luiz Alberto Beraldo de Moraes (Beto) pela prontidão e disposição. Obrigada por me auxiliar nas análises cromatográficas e ceder equipamentos para a realização de análises cromatográficas.

Aos demais professores do Departamento de Química, em especial aos professores da Química Forense (Aline Thais Bruni, Jesus Antonio Velho e Celso Teixeira Mendes Júnior) que me ajudaram a crescer intelectualmente e pessoalmente.

Aos técnicos do Departamento de Química, em especial à Mercia Virginia Carlos e ao Eduardo José Crevelin pelas análises cromatográficas e por sempre me atenderem com solicitude, educação e atenção.

À Polícia Técnico-Científica de Ribeirão Preto, em nome do perito Antonio José Ipólito, pela parceria científica e o fornecimento de materiais para o estudo e desenvolvimento deste trabalho.

Ao Professor Dr. Thiago Regis Longo Cesar da Paixão, pelas preciosas discussões e sugestões para a finalização deste trabalho.

Às agências de fomento CAPES, Fapesp e CNPq pelo apoio financeiro concedido.

“Descobrir o verdadeiro sentido das coisas.

É querer saber demais (...). Mas o mundo é perfeito.”

(Senhor de uma Flauta, O Teatro Mágico)

RESUMO

TADINI, M.C. **Desenvolvimento de sensores eletroquímicos para a detecção voltamétrica de MDMA em amostras de interesse forense.** 2016. Dissertação de mestrado. Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

A 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) é a principal substância psicoativa comercializada ilegalmente em comprimidos de ecstasy. O MDMA é uma droga de ação psicotrópica e uso proscrito, conforme lista F (grupo F2) da ANVISA, pois apresenta propriedades alucinógenas e estimulantes e seu uso/abuso pode gerar uma série de danos à saúde dos usuários. O desenvolvimento de eletrodos quimicamente modificados (EQMs) na eletroanalítica tem por finalidade a obtenção de sistemas de detecção mais sensíveis e seletivos para o analito de interesse. Também, considera-se necessário desenvolver novas técnicas e métodos para a detecção de compostos em amostras de interesse forense, a fim de obter ferramentas para auxiliar os cientistas forenses no combate ao comércio ilícito de substâncias. Conforme problemática exposta, este trabalho teve por finalidade o desenvolvimento de eletrodos quimicamente modificados utilizando como modificadores da superfície eletródica de carbono vítreo o Nafion e Nafion/CB[7], utilizando deposição por *drop coating* e *spin coating* para a detecção de MDMA através das técnicas de voltametria cíclica e onda quadrada. Conforme o sistema empregado, os melhores EQMs desenvolvidos foram de Nafion (1,5% v/v) e Nafion (1,5% v/v)/CB[7] (10,0 $\mu\text{g.mL}^{-1}$). Os EQMs desenvolvidos apresentaram limite de detecção e quantificação na faixa de traços e menores que aqueles reportados em outros trabalhos da literatura. Considerando a aplicação dos EQMs para a detecção de MDMA em amostras de ecstasy, verificaram-se as respostas voltamétricas de outras substâncias: cafeína, metanfetamina, teobromina, lidocaína, cloridrato de procaína, ($\pm$)-metanfetamina e cloridrato de cocaína. Nas condições experimentais empregadas, observou-se que as substâncias estudadas não atuam como falsos positivos para o MDMA. Paralelamente, obtiveram-se onze lotes de comprimidos de ecstasy (apreendidos e cedidos pela Polícia técnico-científica de Ribeirão Preto-SP) e realizaram-se análises qualitativas e quantitativas nos mesmos, utilizando técnicas colorimétricas (Marquis, Ácido sulfúrico, Simon e Simon com acetona) e cromatográficas (CG-EM E CLAE-EM). Considerando o

melhor EQM desenvolvido, quantificaram-se 11 lotes de ecstasy pela técnica voltamétrica e cromatográfica, dentre os lotes estudados, dois não continham MDMA, um apresentou uma mistura de MDMA e cafeína e os demais continham MDMA. A concentração de MDMA presente nos lotes variou de 0 até 61 % em massa. A detecção de MDMA em ecstasy pelo método voltamétrico desenvolvido se mostrou viável e sensível para o analito de interesse.

Palavras-chave: MDMA, Voltametria, Sensor, Nafion, CB[7], Química Forense.

ABSTRACT

TADINI, M.C. **Development of electrochemical sensors for voltammetric detection of MDMA in samples of forensic interest.** 2016. Dissertação de mestrado. Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

The 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) is the main psychoactive component of ecstasy tablets, that have an illicit trade. MDMA has been an illicit psychotropic drug, and it has a prohibited use (group F2, in ANVISA's F list), because of its hallucinogenic and stimulating effects, and the use/abuse can poses serials health risks. The development of chemically modified electrodes (CME) in electroanalytical methods aims to get more sensitive and selective systems to detect the analytes. In this context, it is necessary to develop new techniques and methodologies to the detection of illicit samples; it provides more tools to help the forensic scientists to combat the illicit drug trade. So, this work focused in the development of chemically modified electrodes (CMEs) with modifications on the glassy carbon surface by drop coating and spin coating using Nafion and Nafion/CB[7] solutions. The CMEs were tested using cyclic, and square wave voltammetry to detect MDMA. Considering the employed system, the best CMEs were made by Nafion (1.5% v/v), and Nafion (1.5% v/v)/CB[7] ($10.0 \mu\text{g.mL}^{-1}$) thin films. It was possible to observe better sensitivities for these sensors, in comparison to other MDMA studies reported in the literature. The specificity of the proposed sensors was checked in relation to other drugs: caffeine, methamphetamine, theobromine, lidocaine, procaine hydrochloride, and cocaine hydrochloride. These drugs do not interfere in this voltammetric method. Additionally, we studied eleven lots of ecstasy samples, allowed by the Scientific Police - Ribeirão Preto-SP, and we provide qualitative and quantitative studies using colorimetric techniques (Marquis, Sulfuric acid, Simon, and Simon with acetone), and chromatografic techniques (GC-MS and HPLC-MS). The MDMA quantification in real samples was obtained by high performance liquid chromatography with a mass spectrophotometer, and we compared with the voltammetric technique, using the developed CME. Between the analyzed lots, two of them didn't present in their composition, one lot had a mix of caffeine and MDMA, and another presented MDMA.

The MDMA's concentration in lots had a large variation, with 0 to 61 % w/w. The MDMA's voltammetric detection in ecstasy lots was viable. And, it is also possible to apply this methodology to analyze MDMA traces.

Keywords: MDMA, voltammetry, Sensor, Nafion, CB[7], Forensic chemistry.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1.** Representação da estrutura da molécula de MDMA, *) se refere à posição do carbono quiral. **A)** isômero R(-)-MDMA, **B)** isômero S(+)-MDMA.....30
- Figura 2.** Exemplos de técnicas voltamétricas geradas a partir das variações da função entre potencial e tempo (sinais de excitação) [Modificado da referência 69].....35
- Figura 3.** Ilustração das etapas dos métodos de deposição por *drop coating* e *spin coating*.....37
- Figura 4.** Representação simplificada da estrutura do Nafion.....37
- Figura 5.** **A)** Algumas distâncias internucleares do MDMA calculadas pelo programa ChemSketch®. **B)** Fórmula estrutural da cucurbit[7]urila, átomos de oxigênio, nitrogênio e carbono estão representados respectivamente em vermelho, azul e verde.....39
- Figura 6.** Resposta voltamétrica registrada empregando **A)** eletrodo de trabalho de carbono poroso ____ tempo de equilíbrio de 5 s e ____ tempo de equilíbrio de 60 s. **B)** eletrodo de Platina quimicamente modificado com Nafion- 1,5 % v/v, depositado pelo método de *drop coating*; ____ tempo de equilíbrio de 5 s e ____ tempo de equilíbrio de 60 s. Condições experimentais: voltametria cíclica, faixa de potencial de 0,8 V até 1,3 V. Velocidade de varredura de 100 mV s⁻¹, concentração de MDMA de 7,96 µmol L⁻¹ e potencial de equilíbrio de 0,8 V.....50
- Figura 7.** Resposta voltamétrica registrada empregando eletrodo de trabalho de ouro. ____ Resposta voltamétrica, sistema sem MDMA (branco) e ____ Resposta voltamétrica, sistema com 7,96 µmol L⁻¹ de MDMA. Condições experimentais: voltametria cíclica, faixa de potencial de 0,8 V até 1,5 V. Velocidade de varredura de 100 mV s⁻¹ e potencial de equilíbrio de 0,8V; duração de 5s.....51
- Figura 8.** Resposta voltamétrica registrada empregando eletrodos de trabalho de **A)** ____ Carbono vítreo em eletrólito de suporte na ausência de MDMA, e ____ Carbono vítreo

em eletrólito de suporte contendo $7,96 \mu\text{mol L}^{-1}$ de MDMA **B)** ____) Carbono vítreo em eletrólito de suporte contendo $7,96 \mu\text{mol L}^{-1}$ de MDMA , ____) Eletrodo de carbono vítreo quimicamente modificado com Nafion (1,5% v/v)- *drop coating* em eletrólito de suporte na ausência de MDMA ____) Eletrodo de carbono vítreo quimicamente modificado com Nafion (1,5% v/v)- *drop coating* em eletrólito de suporte contendo $7,96 \mu\text{mol L}^{-1}$ de MDMA.....52

Figura 9. Voltamogramas registrados de diferentes eletrodos quimicamente modificados Nafion. Eletrólito de suporte de KCl ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) em MeOH : H₂O (1:24 v/v), pH 5,8. Velocidade de varredura de 100 mV s^{-1} ; pré-concentração em 0,8 V com duração de 5 s e $7,96 \mu\text{mol L}^{-1}$ ($1,54 \mu\text{g mL}^{-1}$) de MDMA.....54

Figura 10. Voltamogramas registrados utilizando o EQM de Nafion 1,5% v/v- *drop coating*. Condições experimentais: voltametria cíclica, faixa de potencial de 0,8 V até 1,3 V. Tempo de pré-concentração de 60s (0,8V), 20 ciclos consecutivos, velocidade de varredura de 100 mV s^{-1} , **A)** EQM, sem MDMA, **B)** EQM, concentração de MDMA de $7,96 \mu\text{mol L}^{-1}$ ($1,54 \mu\text{g mL}^{-1}$)- Primeiro ciclo, **C)** EQM, concentração de MDMA de $7,96 \mu\text{mol L}^{-1}$ ($1,54 \mu\text{g mL}^{-1}$)- Ciclos consecutivos (2° até 20° ciclo).....56

Figura 11. Voltamogramas registrados utilizando o EQM de Nafion 1,5% v/v- *drop coating*. Condições experimentais: voltametria cíclica, faixa de potencial de 0,8 V até 1,3 V, tempo de pré-concentração de 60 s (0,8 V) a cada ciclo (20 ciclos não consecutivos), velocidade de varredura de 100 mV s^{-1} e concentração de MDMA de $5,17 \mu\text{mol L}^{-1}$ ($1,00 \mu\text{g mL}^{-1}$).....56

Figura 12. Voltamogramas registrados da variação do potencial de pré-concentração para o EQM de Nafion 1,5 % v/v- *drop coating*. Condições experimentais: voltametria cíclica, tempo de pré-concentração de 10 s, velocidade de varredura de 100 mV s^{-1} , concentração de MDMA de $4,06 \mu\text{mol L}^{-1}$ ($0,78 \mu\text{g mL}^{-1}$) e eletrólito de suporte de KCl $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ em metanol : água (1/24 v/v).....58

Figura 13. Estudo do tempo de pré-concentração. **A)** voltamogramas obtidos variando o tempo de pré-concentração. **B)** Gráfico da corrente de pico gerada ao se aplicar tempos de pré-concentração diferentes. Voltametria cíclica: EQM de Nafion 1,5 % v/v. Eletrólito

de suporte de KCl ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) em MeOH : H₂O (1:24 v/v), pH 5,8. Velocidade de varredura de 100 mV s^{-1} . Potencial de pré-concentração de 0,8 V. Concentração de MDMA de $7,96 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ ($1,54 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$).....59

Figura 14. Estudo da variação da velocidade de varredura: **A)** voltametria cíclica, uso do EQM de Nafion 1,5 % v/v-*drop coating*. Eletrólito de suporte de KCl ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) em MeOH : H₂O (1:24 v/v), em pH 5,8. Pré-concentração em 0,8 V com duração de 60 s e concentração de MDMA de $7,96 \text{ } \mu\text{mol/L}$ ($1,54 \text{ } \mu\text{g/mL}$). **B)** gráfico da corrente de pico em função da velocidade de varredura (I_p vs. v).....61

Figura 15. Reação simplificada de oxidação do MDMA.....62

Figura 16. Estudo da corrente vs. a varredura de potencial, em diferentes pHs para o EQM de Nafion 1,5 % v/v, depositado por *drop coating*. Condições de análise: Onda quadrada, faixa de potencial de 0 V até 1,2 V; potencial de condicionamento em 0,8 V durante 60 s, amplitude de 0,12 V, frequência de 45 Hz e step potential de 0,013 V (velocidade de varredura de 585 mV s^{-1}). Eletrólito de suporte de KCl ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) em MeOH:H₂O (1:24 v/v), em diferentes pHs. Concentração de MDMA no meio de $5,05 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ ($0,98 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$).....63

Figura 17. EQMs de Nafion 1,5 % v/v - *spin coating*. Condições experimentais: voltametria cíclica, faixa de potencial de 0,8V até 1,3V. Velocidade de varredura de 100 mV s^{-1} , tempo de pré-concentração de 60 s (0,8 V). Eletrólito de suporte de KCl ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) em MeOH : H₂O (1:24 v/v), pH 5,8. Concentração de MDMA de $7,96 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ ($1,54 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$).....64

Figura 18. Voltamogramas dos EQMs de Nafion (1,5 % v/v)/CB[7]. Estudo em voltametria cíclica: Eletrólito de suporte de KCl ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) em MeOH:H₂O (1:24 v/v), pH 5,8; velocidade de varredura de 100 mV s^{-1} ; pré-concentração em 0,8 V com duração de 5 s e concentração de MDMA de $9,86 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ ($1,91 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$).....66

Figura 19. Nafion (1,5 % v/v)/CB[7] ($10,0 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$) - *drop coating*. Condições experimentais: voltametria cíclica, faixa de potencial de 0,8 V até 1,3 V. Tempo de pré-concentração de 60 s em 0,8 V, velocidade de varredura de 100 mV s^{-1} . Concentração de

MDMA de $5,05 \mu\text{mol L}^{-1}$ ($0,98 \mu\text{g mL}^{-1}$). **A)** 15 ciclos consecutivos, **B)** 30 ciclos não consecutivos.....68

Figura 20. Estudo do tempo de pré-concentração para o EQM de Nafion (1,5 % v/v)/CB[7] ($10,0 \mu\text{g mL}^{-1}$) - *drop coating*. **A)** Voltamogramas obtidos após aplicar direntes tempos de pré-concentração. **B)** Gráfico da corrente de pico gerada versus o tempo de pré-concentração no eletrodo modificado. Condições: voltametria cíclica, faixa de potencial de 0,8 V até 1,3 V. Potencial de pré-concentração de 0,8 V, velocidade de varredura de 100 mV s^{-1} , concentração de MDMA de $5,05 \mu\text{mol L}^{-1}$ ($0,98 \mu\text{g mL}^{-1}$).....69

Figura 21. Voltamogramas para diferentes concentrações de MDMA. EQM de Nafion (1,5% v/v)- *drop coating*. Condições experimentais: Voltametria cíclica, faixa de potencial de 0,8V até 1,3V; velocidade de varredura de 100 mV s^{-1} e potencial de pré-concentração de 0,8 V durante 60 s. Curva analítica: a) Branco, b) $4,06 \mu\text{mol L}^{-1}$, c) $5,64 \mu\text{mol L}^{-1}$, d) $7,96 \mu\text{mol L}^{-1}$, e) $12,45 \mu\text{mol L}^{-1}$, f) $14,62 \mu\text{mol L}^{-1}$, g) $16,74 \mu\text{mol L}^{-1}$, h) $20,85 \mu\text{mol L}^{-1}$, i) $22,84 \mu\text{mol L}^{-1}$, j) $25,42 \mu\text{mol L}^{-1}$71

Figura 22. Voltamogramas para diferentes concentrações de MDMA. EQM de Nafion (1,5% v/v)- *spin coating*. Condições experimentais: Voltametria cíclica, faixa de potencial de 0,8V até 1,3V; velocidade de varredura de 100 mV s^{-1} e potencial de pré-concentração de 0,8 V durante 60 s. Curva analítica: a) Branco, b) $4,06 \mu\text{mol L}^{-1}$, c) $5,64 \mu\text{mol L}^{-1}$, d) $7,96 \mu\text{mol L}^{-1}$, e) $10,23 \mu\text{mol L}^{-1}$, f) $12,45 \mu\text{mol L}^{-1}$, g) $14,62 \mu\text{mol L}^{-1}$ e h) $16,74 \mu\text{mol L}^{-1}$72

Figura 23. EQM de Nafion (1,5% v/v)/CB[7] ($10 \mu\text{g mL}^{-1}$) - *drop coating*. Condições experimentais: Voltametria cíclica, faixa de potencial de 0,8V até 1,3V. Velocidade de varredura de 100 mV s^{-1} e potencial de pré-concentração de 0,8 V durante 60 s. Curva analítica: a) Branco, b) $4,06 \mu\text{mol L}^{-1}$, c) $6,03 \mu\text{mol L}^{-1}$, d) $8,91 \mu\text{mol L}^{-1}$, e) $11,72 \mu\text{mol L}^{-1}$, f) $14,44 \mu\text{mol L}^{-1}$, g) $17,09 \mu\text{mol L}^{-1}$, h) $19,67 \mu\text{mol L}^{-1}$, i) $22,18 \mu\text{mol L}^{-1}$73

Figura 24. EQM de Nafion (1,5% v/v)/CB[7] ($10 \mu\text{g mL}^{-1}$) - *spin coating*. Condições experimentais: Voltametria cíclica, faixa de potencial de 0,8V até 1,3V. Velocidade de varredura de 100 mV s^{-1} e potencial de pré-concentração de 0,8 V durante 60 s. Curva

analítica: a) Branco, b) $2,05 \mu\text{mol L}^{-1}$, c) $4,06 \mu\text{mol L}^{-1}$, d) $6,03 \mu\text{mol L}^{-1}$, e) $8,91 \mu\text{mol L}^{-1}$, f) $11,72 \mu\text{mol L}^{-1}$, g) $14,44 \mu\text{mol L}^{-1}$, h) $17,09 \mu\text{mol L}^{-1}$, i) $19,67 \mu\text{mol L}^{-1}$, j) $22,18 \mu\text{mol L}^{-1}$, k) $24,62 \mu\text{mol L}^{-1}$, l) $27,00 \mu\text{mol L}^{-1}$ 74

Figura 25. Voltamogramas para diferentes concentrações de MDMA. EQM de Nafion (1,5% v/v) - *drop coating*. Condições experimentais: potencial de condicionamento em 0,8 V durante 60 s, amplitude de 0,12 V, frequência de 45 Hz e step potential de 0,013 V (velocidade de varredura de 585 mV s^{-1}). Faixa de potencial de 0,8 V - 1,2 V. a) Branco, b) $1,03 \mu\text{mol L}^{-1}$, c) $2,05 \mu\text{mol L}^{-1}$, d) $3,06 \mu\text{mol L}^{-1}$, e) $4,06 \mu\text{mol L}^{-1}$, f) $5,05 \mu\text{mol L}^{-1}$, e g) $6,03 \mu\text{mol L}^{-1}$ 75

Figura 26. Voltamogramas para diferentes concentrações de MDMA. EQM de Nafion (1,5% v/v) - *spin coating*. Condições experimentais: potencial de condicionamento em 0,8 V durante 60 s, amplitude de 0,12 V, frequência de 45 Hz e step potential de 0,013 V (velocidade de varredura de 585 mV s^{-1}). Faixa de potencial de 0,8 V - 1,2 V. Onda quadrada, faixa de potencial de 0,8 V - 1,2 V. a) Branco, b) $1,03 \mu\text{mol L}^{-1}$, c) $2,05 \mu\text{mol L}^{-1}$, d) $3,06 \mu\text{mol L}^{-1}$, e) $4,06 \mu\text{mol L}^{-1}$, f) $5,05 \mu\text{mol L}^{-1}$, e g) $6,03 \mu\text{mol L}^{-1}$ 76

Figura 27. EQM de Nafion (1,5% v/v)/CB[7] ($10 \mu\text{g mL}^{-1}$) - *drop coating*. Condições experimentais: potencial de condicionamento em 0,8 V durante 60 s, amplitude de 0,12 V, frequência de 45 Hz e step potential de 0,013 V (velocidade de varredura de 585 mV s^{-1}). Faixa de potencial de 0,8 V - 1,2 V. a) Branco, b) $4,06 \mu\text{mol L}^{-1}$, c) $6,03 \mu\text{mol L}^{-1}$, d) $7,96 \mu\text{mol L}^{-1}$, e) $9,86 \mu\text{mol L}^{-1}$, f) $11,72 \mu\text{mol L}^{-1}$, g) $13,54 \mu\text{mol L}^{-1}$, h) $15,33 \mu\text{mol L}^{-1}$, i) $18,82 \mu\text{mol L}^{-1}$, j) $23,00 \mu\text{mol L}^{-1}$, k) $27,00 \mu\text{mol L}^{-1}$ 77

Figura 28. EQM de Nafion (1,5% v/v)/CB[7] ($10 \mu\text{g mL}^{-1}$) - *spin coating*. Condições experimentais: potencial de condicionamento em 0,8 V durante 60 s, amplitude de 0,12 V, frequência de 45 Hz e step potential de 0,013 V (velocidade de varredura de 585 mV s^{-1}). Faixa de potencial de 0,8 V - 1,2 V. Onda quadrada, faixa de potencial de 0,8 V - 1,3 V. a) Branco, b) $4,06 \mu\text{mol L}^{-1}$, c) $7,96 \mu\text{mol L}^{-1}$, d) $9,86 \mu\text{mol L}^{-1}$, e) $13,54 \mu\text{mol L}^{-1}$, f) $17,09 \mu\text{mol L}^{-1}$, g) $20,05 \mu\text{mol L}^{-1}$, h) $23,81 \mu\text{mol L}^{-1}$, i) $27,00 \mu\text{mol L}^{-1}$, j) $30,83 \mu\text{mol L}^{-1}$ 78

Figura 29. Estudos de falsos positivos utilizando EQM de Nafion (1,5% v/v) - *drop coating*. Voltamogramas correspondentes para as amostras de cafeína, lidocaína, cocaína, teobromina e procaína e metanfetamina na concentração de $7,66 \mu\text{g mL}^{-1}$ em eletrólito de suporte de KCl ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) em MeOH:H₂O, 1:24 v/v.....80

Figura 30. Análises voltamétricas de procaína e MDMA. **A)** Branco, EQM de Nafion 1,5 % v/v- *drop coating*, **B)** -----) Procaína ($7,66 \mu\text{g mL}^{-1}$), tempo de pré-concentração de 5 s; ----) Procaína ($7,66 \mu\text{g mL}^{-1}$) + MDMA ($1,53 \mu\text{g mL}^{-1}$), tempo de pré-concentração de 5 s e -----) procaína ($7,66 \mu\text{g mL}^{-1}$) + MDMA ($1,53 \mu\text{g mL}^{-1}$), tempo de pré-concentração de 180 s. Análises em voltametria cíclica: faixa de potencial de 0,8 V até 1,3 V; velocidade de varredura de 100 mV s^{-1} e potencial de pré-concentração de 0,8 V.....81

Figura 31. Cromatograma de íons totais obtido para o MDMA.....82

Figura 32. Espectro de massas da molécula de MDMA.....83

Figura 33. Curva analítica obtida por CLAE da integração dos picos versus as concentrações de MDMA.....83

Figura 34. Representação dos dados experimentais dos testes colorimétricos de Marquis, Ácido Sulfúrico, Simon e Simon com acetona. Tempo de 0 h e 48 h.....85

Figura 35. Voltamogramas registrados para o lote 1 (Fenproporex): EQM de Nafion 1,5 % v/v – *drop coating*, Condições experimentais: Voltametria cíclica, faixa de potencial de 0,8V até 1,3V. Velocidade de varredura de 100 mV s^{-1} e potencial de pré-concentração de 0,8 V durante 60 s. Sucessivas adições da solução do lote 1 (concentração do comprimido em solução de $400 \mu\text{g mL}^{-1}$).....87

Figura 36. Voltamogramas registrados para o lote 2 (cafeína): EQM de Nafion 1,5 % v/v – *drop coating*, Condições experimentais: Voltametria cíclica, faixa de potencial de 0,8V até 1,3V. Velocidade de varredura de 100 mV s^{-1} e potencial de pré-concentração de 0,8 V durante 60 s. Sucessivas adições da solução do lote 2 (concentração do comprimido em solução de $400 \mu\text{g mL}^{-1}$).....88

Figura 37. Voltamogramas registrados para o lote 8: EQM de Nafion 1,5 % v/v – drop coating, Condições experimentais: Voltametria cíclica, faixa de potencial de 0,8V até 1,3V. Velocidade de varredura de 100 mV s⁻¹ e potencial de pré-concentração de 0,8 V durante 60 s.89

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Principais efeitos agudos e crônicos associados ao uso de MDMA [21,23,41,44-50].....	32
Tabela 2. Reagentes utilizados para as análises colorimétricas.....	44
Tabela 3. Estudo da variação da corrente de pico anódica (I_p) e do potencial de pico (E_p) dos eletrodos quimicamente modificados com diferentes concentrações de Nafion. Velocidade de varredura de 100 mV s^{-1} ; pré-concentração em 0,8 V com duração de 5 s e concentração de MDMA no eletrólito de suporte de $7,96 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ ($1,54 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$). Voltametria cíclica.....	55
Tabela 4. Distintos tempos de pré-concentração: corrente de pico gerada e o respectivo acréscimo percentual.....	60
Tabela 5. Estudo em voltametria cíclica da corrente de pico (I_p) e do potencial de pico (E_p) obtidos para os EQMs com diferentes concentrações da solução de CB[7]. Concentração de Nafion fixa de 1,5 % v/v. Velocidade de varredura de 100 mV s^{-1} ; pré-concentração de 0,8 V durante 5 s e concentração de MDMA de $9,86 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ ($1,91 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$).....	66
Tabela 6. Dados analíticos utilizando as modalidades de voltametria cíclica para o EQM de Nafion (1,5% v/v) modificado por <i>drop e spin coating</i>	73
Tabela 7. Dados analíticos utilizando a modalidade de voltametria cíclica para os EQMs de Nafion (1,5% v/v)/CB[7] ($10,0 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$), modificados por <i>drop e spin coating</i>	74
Tabela 8. Dados analíticos utilizando a modalidade de onda quadrada para os EQMs de Nafion (1,5% v/v), modificados por <i>drop e spin coating</i>	76
Tabela 9. Dados analíticos utilizando a modalidade de onda quadrada para os EQMs de Nafion (1,5% v/v)/CB[7] ($10,0 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$), modificados por <i>drop e spin coating</i>	78

Tabela 10. Comparação com dados analíticos da literatura e os estudos expostos neste trabalho, utilizando onda quadrada e os EQMs de Nafion (1,5% v/v), modificado por spin coating e Nafion (1,5% v/v)/CB[7] ($10,0 \mu\text{g mL}^{-1}$), modificado por *drop coating*.....79

Tabela 11. Estudos cromatográficos das amostras apreendidas de ecstasy, analito presente nos lotes e análise quantitativa dos lotes que apresentaram o MDMA, dados de porcentagem em massa.....84

Tabela 12. Dados da quantificação e comparação entre as técnicas de voltametria e cromatografia.....90

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DNA	- ácido desoxirribonucleico
THC	- tetrahydrocannabinol
MDMA	- 3,4-metilenodioximetanfetamina
MDA	- 3,4-metilenodioxianfetamina
HHA	- metilenodiidroxianfetamina
HHMA	- 3,4-diidroxianfetamina
CB[7]	- cucurbit[7]urila
PVC	- Cloreto de polivinila
OMS	- Organização Mundial de Saúde
ANVISA	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
SWGDRUG	- <i>Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs</i>
DEA	- <i>Drug Enforcement Administration</i>
UNODC	- <i>United Nations Office on Drugs and Crime</i>
SBQ	- Sociedade Brasileira de Química
CLAE	- Cromatografia líquida de alta eficiência
CG	- Cromatografia gasosa
EM	- Espectrometria de massas
EQM	- eletrodo quimicamente modificado
A.C.S.	- American Chemical Society
P.A.	- Para análise
E	- Potencial
Ep	- Potencial de pico
I	- Corrente
Ip	- Corrente de pico
t_{eq}	- Tempo de equilíbrio
C	- Concentração
v	- Velocidade de varredura
v^{1/2}	- Raiz da velocidade de varredura
LD	- Limite de detecção
LQ	- Limite de quantificação
m	- Sensibilidade amperométrica
n	- Coeficiente angular

SD - Desvio padrão

r - Coeficiente de correlação

Er - Erro relativo percentual

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	25
1.1. A Química Forense e a análise de drogas.....	25
1.2. Ecstasy.....	26
1.2.1. História geral da droga.....	26
1.2.2. Ecstasy no Brasil.....	29
1.2.3. Aspectos físico-químicos do MDMA.....	29
1.2.4. Aspectos toxicológicos do MDMA (3,4-metilenodioximetanfetamina).....	31
1.3. Análises de MDMA.....	32
1.4. A eletroanalítica: história e princípios básicos.....	33
1.4.1. Técnicas voltamétricas.....	34
1.5. Princípios gerais da modificação eletródica.....	36
1.5.1. Nafion.....	37
1.6. Cucurbiturilas.....	38
2. OBJETIVOS.....	41
2.1. Objetivos gerais.....	41
2.2. Objetivos específicos.....	41
3. PARTE EXPERIMENTAL.....	42
3.1. Reagentes e materiais.....	42
3.1.1. Análises voltamétricas.....	42
3.1.2. Análises cromatográficas.....	43
3.1.3. Análises colorimétricas.....	43
3.2. Metodologia.....	44
3.2.1. Voltametria.....	44
3.2.1.1. Construção dos EQMs de Nafion.....	44
3.2.1.2. EQMs de Nafion/CB[7].....	45
3.2.1.3. Análise voltamétrica por onda quadrada.....	46
3.2.1.4. Estudo de falsos positivos.....	46
3.2.1.5. Análise de lotes de ecstasy.....	46
3.2.2. Cromatografia.....	47
3.2.2.1. Técnicas cromatográficas.....	47
3.2.2.2. Cromatografia gasosa (CG-EM).....	47
3.2.2.3. Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE-EM).....	48

3.3. Testes colorimétricos.....	48
3.3.1. Simon.....	48
3.3.2. Simon com acetona.....	49
3.3.3. Marquis.....	49
3.3.4. Ácido sulfúrico.....	49
3.4. Análise estatística.....	49
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	50
4.1. Análise da resposta voltamétrica para diferentes eletrodos de trabalho.....	50
4.2. Estudo da variação da concentração de Nafion nos EQMs	53
4.3. EQM de Nafion (1,5% v/v): <i>drop coating</i>	55
4.3.1. Avaliação da resposta voltamétrica.....	55
4.3.2. Potencial e tempo de pré-concentração.....	57
4.3.3. Estudo Cinético.....	61
4.3.4. Estudo da variação de pH	62
4.4. EQM de Nafion (1,5% v/v): <i>spin coating</i>	64
4.5. EQM de Nafion (1,5 % v/v)/CB[7].....	65
4.5.1. Variação da concentração de CB[7] nos EQMs.....	65
4.5.2. EQM de Nafion (1,5% v/v)/CB[7] (10 $\mu\text{g mL}^{-1}$).....	68
4.6. Estudo eletroanalítico.....	70
4.6.1. Eletroanálises: Voltametria Cíclica.....	71
4.6.2. Eletroanálises: Onda Quadrada.....	75
4.7. EQMs: Análise de interferentes.....	80
4.8. Estudos cromatográficos.....	82
4.9. Análises colorimétricas	85
4.10. Comparação entre as análises voltamétrica e cromatográfica.....	86
5. CONCLUSÃO.....	91
6. REFERÊNCIAS.....	92

1. INTRODUÇÃO

1.1. A Química Forense e a Análise de drogas

O termo “forense” é derivado da palavra *Forum* do Latim, e se refere aos tribunais ou ao sistema judiciário [1]. Assim, as Ciências Forenses auxiliam nas demandas judiciais se baseando nas ciências naturais.

Dessa maneira, toda ciência que atue como ferramenta para responder os questionamentos jurídicos é considerada como parte das Ciências Forenses [1], como a Biologia, Informática, Física, Contabilidade e Química.

No Brasil, a Química Forense apresentou-se como uma das primeiras áreas a serem utilizadas para a investigação criminal e, atualmente, esta ciência oferece auxílio em diversas esferas do direito, como nas áreas trabalhista, civil e penal [2].

As principais áreas onde se empregam a Química Forense são: revelação de impressões digitais, análises de resíduos de disparo de armas de fogo, identificação e adulteração na numeração de veículos e armas, identificação de sangue em locais de crime, testes de DNA, e análise de drogas [1-5].

Com relação à Área de análise de drogas, classifica-se droga conforme a Organização Mundial de Saúde (OMS), como “qualquer substância natural ou sintética que, ao entrar em contato com um organismo vivo, pode modificar uma ou várias de suas funções; é uma substância química que tem ação biológica sobre as estruturas celulares do organismo, com fins terapêuticos ou não” [2].

A lei número 11.343/2006 conceitua droga como “substâncias ou os produtos capazes de causar dependência, assim especificados em lei ou relacionados em listas atualizadas periodicamente pelo Poder Executivo da União” [6], onde as drogas são consideradas de uso lícito ou ilícito.

A portaria nº 344/98 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a qual aprova o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial [7], classifica substâncias de interesse forense em listas como a lista E (Plantas que podem originar substâncias entorpecentes e/ou psicotrópicas, como *Cannabis sativum*) e a lista F (substâncias de uso proscrito no Brasil), a qual apresenta os subgrupos F1 (entorpecentes, como cocaína), F2 (psicotrópicas, como THC, MDMA e MDA) e F3 (outras substâncias) [7].

A SWGDRUG (*Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs*) apresenta recomendações que podem ser adotadas pelos peritos forenses para a análise de drogas. Onde se distinguem as principais técnicas instrumentais utilizadas para análises de drogas em três categorias, denominadas A, B e C [2,8].

As técnicas analíticas do grupo A são, por exemplo, infra-vermelho e Espectrometria de massas; na categoria B estão a cromatografia líquida de alta eficiência, eletroforese capilar; e na categoria C os testes de propriedades físico-químicas e colorimétricos [8].

Assim, a SWGDRUG propõe que se utilizem para identificação de drogas, um teste do tipo A acompanhado de mais um teste de outra categoria (A, B ou C). Alternativamente, quando não se têm a possibilidade de aplicar um método analítico do tipo A, podem-se realizar três testes sendo dois de categoria B e outro de categoria C [2,8].

Considerando-se que o abuso de substâncias psicoativas tem aumentado expressivamente nas últimas décadas [9], é importante oferecer novas ferramentas para a análise de drogas e possibilitar o combate mais eficiente ao tráfico de drogas. Dessa maneira, o desenvolvimento de técnicas e métodos para a detecção de compostos ilícitos nas matrizes analisadas devem minimizar gastos, utilizar menor volume de solventes, além de otimizar o tempo de trabalho dos especialistas forenses.

1.2. Ecstasy

1.2.1. História geral da droga

O N-metil-1-(3,4-metilenodioxifenil)-propan-2-amino, 3,4-metilenodioximetanfetamina, também conhecido por MDMA, é o principal componente psicoativo dos comprimidos de ecstasy.

O MDMA foi sintetizado em 1912 pelo químico alemão Anton Kollisch (1888-1916) em nome da Companhia farmacêutica Merck em Amsterdam, este era um dos precursores de uma síntese de substâncias hemostáticas [10-11]. De início, não havia interesse comercial na droga, porém a nova via de síntese foi patenteada a fim de evitar concorrências futuras [10-12].

Conforme a patente obtida em 1912, o MDMA foi inicialmente chamado de *Methylsafrylamin* [10-11] e a reação para obtenção da droga envolve uma etapa de adição

do ácido bromídrico ao safrol [10-11], o qual pode ser obtido naturalmente como óleo essencial.

Em 1927 o Químico Max Oberlin, em nome da Merck, estudou alguns efeitos farmacológicos do MDMA em animais onde se concluiu que a droga desempenhava efeitos sobre os níveis de glicose no sangue comparáveis ao uso de doses elevadas de cloridrato de efedrina. Em 1952, foram realizados estudos toxicológicos com o MDMA pelo químico Albert van Schoor [10].

Em 1960, Biniecki e Krajewski publicaram o primeiro artigo científico que descreve uma via de síntese do MDMA [10,13]. Cerca de uma década após, peritos identificaram o MDMA, pela primeira vez, em comprimidos apreendidos na cidade de Chicago [14].

Conforme artigo [14], para a identificação de MDMA em amostras apreendidas, Gaston & Rasmussen (1972) descrevem uso de testes colorimétricos para aminas secundárias (onde há substâncias que podem ser interferentes) até técnicas instrumentais mais sofisticadas como infra-vermelho e cromatografia gasosa.

Em 1978 Shulgin & Nichols publicaram o primeiro artigo relatando os efeitos psicofarmacológicos do MDMA em humanos [15]. Entre as décadas de setenta até noventa, Shulgin (1925 - 2014) e colaboradores publicaram trabalhos relatando a química, cinética, dosagem e efeitos psicotrópicos do MDMA [15-20].

O estudo dos efeitos da droga por cientistas, psicólogos e psiquiatras se popularizou entre as décadas de 80 e 90 [20] quando se verificou uma capacidade da droga de induzir à comunicação e elevar a empatia dos pacientes, onde se nomeou de efeito “entactógeno” [11-12,21-22].

Devido ao efeito entactógeno observado em estudos por especialistas, o MDMA passou a ser utilizado também para fins terapêuticos em tratamentos de depressão, autismo e uma série de desordens psíquicas [22]. Porém, em 1985 classificou-se o MDMA como substância de uso proscrito nos Estados Unidos, Inglaterra e Reino Unido, [21,23] devido aos riscos provenientes da administração da droga, os quais se consideraram serem maiores que os benefícios do seu uso.

Além das potenciais possibilidades terapêuticas relatadas em estudos, entre os anos 80 e 90, houve uma popularização da droga em usos recreativos, onde o MDMA passou a ser comercializado como “ecstasy” em 1981 [22]. A expansão do consumo de ecstasy esteve e está, em geral, associado com festas raves, as quais são comuns na Inglaterra desde os anos 80 [23].

Considerando a popularização da droga e os riscos provenientes do seu uso/abuso, em 1985, a agência estadunidense DEA (*Drug Enforcement Administration*) enquadrou o MDMA na categoria 1 de substâncias controladas, a qual apresenta elevado potencial de abuso, não exibe propriedades terapêuticas e o uso pode gerar riscos, mesmo sob supervisão médica [23-24]. Porém, a ilegalidade da droga não foi suficiente para reduzir seu comércio e uso para fins recreativos, onde houve uma expansão do consumo da droga ao redor do mundo.

Em 2007, conforme relatórios anuais do Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC), a produção de ecstasy estava concentrada na Europa, principalmente na Holanda e Bélgica e houve um crescimento da produção no sul da Ásia e América do Norte [25].

Em 2009 e 2010, houve uma tendência de mudança de mercado de países industrializados para outros em desenvolvimento, conforme relatórios anuais da UNODC. Onde se constatou que, apesar do consumo de ecstasy e outros estimulantes ter se estabilizado em países da Europa e América do Norte, houve aumento do consumo em países que não apresentavam muitas ocorrências do uso das drogas [26-27].

No senso realizado sob supervisão do doutor Adam Winstock, em 2013, entre os entrevistados de dezoito países, constatou-se a prevalência do uso das cinco principais drogas (lícitas e ilícitas) [28]. As quais foram, em ordem decrescente, álcool, tabaco, maconha (todas as preparações), bebidas energéticas cafeinadas e ecstasy [28]. Ou seja, conforme a pesquisa, o ecstasy foi a segunda droga ilícita com maior prevalência do uso entre os entrevistados, o que gera grande preocupação e a necessidade de métodos efetivos de combate ao comércio ilícito dessas drogas.

O relatório anual da UNODC (2014) e Relatório Europeu sobre drogas (2015) afirmam que as drogas sintéticas estão ganhando uma parcela notável do mercado ilícito de drogas, além disso, os comprimidos vendidos como ecstasy e metanfetamina podem conter misturas de outras substâncias, gerando assim, maior preocupação mundial, onde devem ser ampliadas as estratégias adotadas nos programas de saúde pública [29-31]. O relatório mundial sobre drogas de 2014 expõe a ascensão do comércio dessas drogas também no espaço conhecido como “Dark net” [30].

Conforme relatório mundial sobre drogas da UNODC de 2015, o censo realizado pela organização estimou que em 2013 aproximadamente 0,2 e 0,6% da população mundial consumiu o ecstasy, gerando um número de 9.340 a 28.340 milhares de usuários [32].

1.2.2. Ecstasy no Brasil

Em 1994, quantidades significativas de ecstasy chegavam ao Brasil, principalmente oriundos da Holanda. Até onde se sabe as festas raves no Brasil, surgiram em 1995, após a introdução do ecstasy em clubes noturnos [24].

De acordo com a portaria nº 344, de 12 de maio de 1998 da ANVISA que “aprova o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial”, o MDMA pertence às substâncias do grupo F2, o qual apresenta uso proscrito e ação psicotrópica [7].

Em 2000, a polícia da cidade de São Paulo apreendeu o primeiro laboratório clandestino de síntese de MDMA no Brasil, na região central da cidade [33]. Observa-se que na última década existiu uma maior visibilidade para as apreensões e prisões relacionadas com a droga [24].

Conforme análises do perfil dos usuários de ecstasy no Brasil, podem-se dizer que os resultados convergem para uma população de grande maioria de jovens adultos, poli usuários de drogas, de classe média e média alta, de boa escolaridade e inseridos no mercado de trabalho [34-36].

Porém, há a preocupação de que o uso da droga se generalize e se expanda entre outras classes sociais [35], onde, por exemplo, o número de apreensões de comprimidos de ecstasy pela Polícia Federal em 2014, praticamente dobrou ao se comparar com 2013 [37]; podendo indicar um aumento do consumo da droga no país neste período.

1.2.3. Aspectos físico-químicos do MDMA

A 3,4-metilenodioximetanfetamina é encontrada na forma de base livre, a qual se apresenta como um óleo incolor com cheiro de mofo e sabor ardente, ou pode ser obtida na forma de sal, como cloridrato (MDMA.HCl) e fosfato (MDMA.H₃PO₄), os quais tem aparência de pó de cor branca a bege [16,38].

A forma de base livre apresenta a formula química C₁₁H₁₅NO₂ e massa molar de 193,24 g mol⁻¹, a molécula está representada na figura 1. É insolúvel em água e tem alta solubilidade em solventes orgânicos como clorofórmio, hexano e metanol [39].

Figura 1. Representação da estrutura da molécula de MDMA, *) se refere à posição do carbono quiral. **A)** isômero R(-)-MDMA, **B)** isômero S(+)-MDMA.

A figura 1 representa a molécula de 3,4-metilenodioximetanfetamina e seus isômeros. O MDMA apresenta um carbono quiral, o qual confere isomeria óptica à molécula, apresentando as formas S(+)-MDMA e R(-)-MDMA. Em geral, o MDMA é produzido como mistura racêmica, porém há diferenças significativas entre os estereoisômeros [10,21,30].

Estudos indicam que ambas as formas são farmacologicamente ativas e produzem efeitos distintos. A forma R (levogira) apresenta ação análoga a mescalina enquanto a forma S (dextrogira) apresenta efeitos semelhantes à anfetamina [21,41].

O MDMA apresenta uma amina secundária, onde um hidrogênio do grupo amino é substituído por um grupo metila (N-metilação), assim seus efeitos alucinógenos são atenuados, se diferenciando de outras anfetaminas alucinógenas [38].

O MDMA é classificado por alguns autores como uma droga de desenho (*design drug*), pois laboratórios clandestinos passaram a fabricar o MDMA para o uso ilícito [21,42] utilizando precursores naturais (como o safrol) ou sintéticos. Conforme relatório mundial de drogas da UNODC (2014), os principais precursores para a síntese do MDMA são: 3,4-MDP-2-P (3,4-metilenodioxifenilpropan-2-ona), safrol, isosafrol e piperonal [16,29], onde o anel metilenodioxi se encontra pré-formado [16], facilitando a síntese da droga.

1.2.4. Aspectos toxicológicos do MDMA (3,4-metilenodioximetanfetamina)

O sal da droga pode ser administrado através das vias intravenosa, oral e nasal [21]. Porém, a principal via de administração é a oral, onde este é comercializado de forma ilícita como comprimidos de diferentes cores, formas e grafados com os mais diversos logotipos [38,43].

Após a ingestão de doses moderadas de MDMA, correspondente a cerca de 75 mg até 100 mg, observam-se efeitos entre 20 a 60 minutos, os quais permanecem por cerca de 2 até 4 horas [44].

Diferentemente da anfetamina, o MDMA apresenta o grupo metilenodioxi o qual se encontra ligado às posições 3 e 4 do anel aromático, tornando-se semelhante a uma parte estrutural da mescalina (3,4,5-trimetoxifeniletamina), conferindo, além dos efeitos estimulantes (provenientes da estrutura semelhante a anfetamina), efeitos alucinógenos. Assim, no sistema nervoso central, o MDMA exerce ação sobre os neurotransmissores causando a liberação de serotonina, norepinefrina (noradrenalina) e dopamina [44].

Com relação à sua toxicocinética, aproximadamente 65% da dose ingerida da droga é eliminada diretamente sem metabolização, por excreção renal [44]. A metabolização do MDMA é parcialmente dependente do metabolismo hepático, onde a droga pode sofrer transformações como N-desmetilação (formação de 3,4-metilenodioxianfetamina - MDA) e O-desmetilação (formando os metabólitos, metilenodiidroxianfetamina - HHA e 3,4-diidroxianfetamina – HHMA) [41,44].

A tabela 1 indica os principais efeitos agudos e crônicos observados em usuários de MDMA.

Tabela 1. Principais efeitos agudos e crônicos associados ao uso de MDMA [21,23,41,44-50].

Efeitos	
Agudos	Elevação da pressão sanguínea, sudorese, arritmias, taquicardia, alterações na percepção visual, alterações na percepção do tempo, tremores, midríase, bruxismo, incontinência, trismo, sensação de calor e frio, hipertermia, tensão muscular, autoconfiança, aumento da interação social e desejo sexual, empatia, ansiedade, diminuição do apetite, insônia, euforia, fadiga, humor deprimido, alucinações, psicoses, alterações da cognição, <i>flashbacks</i> , dificuldades de realizar atividades físicas e mentais
Crônicos	Anemia aplástica, efeitos neurológicos (como depressão, transtorno do pânico, distúrbios de memória, dificuldade de tomar decisões), alterações faciais (efeito secundário ao bruxismo e trismo), problemas hepáticos (como fibrose hepática e hepatites), depressão profunda (podendo levar ao suicídio)

1.3. Análises de MDMA

Dentre as técnicas adotadas para a o estudo qualitativo do ecstasy observam-se alguns estudos físicos, como pesagem e químicos como os testes colorimétricos para a detecção de MDMA [38,51-52].

Com relação aos testes colorimétricos para anfetaminas, metanfetaminas e derivados, conforme manual das Nações Unidas (1994), podem-se citar o Teste de Marquis, o Teste do Ácido sulfúrico, o Teste de Simon, o Teste de Simon com acetona e o Teste do Ácido gálico [51].

Para o estudo quantitativo de MDMA em comprimidos de ecstasy, observa-se o uso de técnicas de separação como a cromatografia líquida de alta eficiência com detecção por fluorescência (CLAE-DF) [53], cromatografia em fase gasosa com coluna capilar e detector seletivo de nitrogênio/fósforo (CG/DNP) [38,54], com detector de espectrômetro de massas (CG/EM) [55,57], ou com detector de ionização em chama (CG/IC) [58], a eletroforese capilar [59-61], entre outros.

Observam-se, na literatura, análises quantitativas de MDMA e metabólitos em amostras biológicas [53,56,61-62], onde se empregam principalmente técnicas cromatográficas (CLAE ou CG), porém, essas técnicas em geral exigem etapas de preparo de amostras, como a extração em fase sólida [56], extração por solventes e derivatização

[43], as quais podem ser bastante elaboradas, exigir um gasto maior de reagentes e necessitar de um tempo considerável para o preparo.

Com relação a detecção/quantificação de MDMA por técnicas eletroanalíticas, observam-se na literatura a aplicação de sistemas voltamétricos [63-64]. Garrido (2010) utilizou um eletrodo de trabalho de carbono vítreo e o Tadini (2014) estudou um sistema com eletrodo de carbono vítreo quimicamente modificado.

As análises de ecstasy indicam que há uma notável variação da concentração de MDMA [38,57] e em alguns casos o comprimido não contém MDMA, e por isso, o usuário não sabe quanto de MDMA ou o que está consumindo, representando um potencial perigo para a sua saúde [35,38,57]. Por esta razão, é preciso buscar métodos de análise mais rápidos e de menor custo que auxiliem no combate ao comércio e consequentemente o uso/abuso desta substância.

As técnicas eletroanalíticas não têm uma classificação explícita conforme as categorias A, B e C organizadas pela SWGDRUG [8] e em geral, podem ser utilizadas como técnicas preliminares de identificação (e, dependendo do método e amostra, podem ser utilizados também como técnica definitiva). Onde, podem ser rápidas, utilizam baixo volume de solventes, a etapa de preparo de amostra pode ser bastante simplificada, além de utilizar equipamentos de custo relativamente baixo, sendo possível o desenvolvimento de metodologias para análise de drogas que permitam futuramente que policiais e peritos forenses transportem equipamentos eletroquímicos aos locais de atendimento.

1.4. A eletroanalítica: história e princípios básicos

Em 1791, Luigi Galvani publicou relatos experimentais, onde observou que as pernas de uma rã sofriam contração muscular causada pela corrente elétrica originária de um gerador eletrostático, seus experimentos significaram os passos iniciais da área da eletroquímica [65]. O ano de 1799 foi marcado como “O ano do nascimento da eletroquímica”, quando Volta desenvolveu a pilha elétrica [65-66].

Em 1835, Faraday apresentou suas leis as quais são válidas até os dias atuais e constituem a base da eletroquímica e eletromagnetismo [67] que genericamente é enunciada como “A passagem de uma corrente elétrica de um condutor metálico para um condutor eletrolítico, ou vice-versa, é sempre acompanhada por uma reação eletroquímica” [67].

A eletroquímica se preocupa com o estudo e exploração da transferência de cargas elétricas através de soluções e de interfaces [68] e do transporte de massa entre espécies redox, que pode ocorrer basicamente por migração, difusão e/o convecção [67,69].

Na difusão, há o transporte de espécies devido a um gradiente de concentração ou de potencial químico, o qual é criado entre a região da interface eletrodo/solução e o seio da solução [67,69]. Na convecção, há um transporte de massa gerado por uma agitação no sistema, como o uso de agitadores magnéticos, gradientes térmicos, entre outros. Na migração, as espécies iônicas do sistema se deslocam pela ação de gradientes de potencial elétricos e campos elétricos, este fenômeno atua na condução da eletricidade no eletrólito [67].

No Brasil, em 1978 realizou-se o primeiro SIBEE (Simpósio Brasileiro de Eletroquímica e Eletroanalítica) e, posteriormente, em 1990, houve a divisão oficial entre as áreas de Eletroquímica e Eletroanalítica na 13^o Reunião da Sociedade Brasileira de Química (SBQ) [70]. Onde a divisão entre as áreas poderia ser devido ao equilíbrio entre os grupos atuantes nesses dois campos e a uma questão cultural. Há uma vasta gama de técnicas eletroanalíticas, como a amperometria, condutometria, potenciometria, coulometria, polarografia, voltametria, dentre outras; as quais são utilizadas para diversas finalidades.

As medidas eletroquímicas são realizadas a fim de estudar o comportamento de óxido-redução de uma molécula, obter dados termodinâmicos de uma reação, realizar a eletrossíntese de um produto, gerar um intermediário instável a fim de estudá-lo, desenvolver novas fontes de energia, entre outras aplicações [71].

Em um estudo eletroanalítico comum, devem existir, pelo menos, dois eletrodos, um de trabalho (indicador), que responde ao analito estudado direta ou indiretamente, e outro de referência, que deve apresentar potencial constante; os quais estão conectados a um equipamento de medida [69].

1.4.1. Técnicas voltamétricas

As técnicas voltamétricas compreendem um vasto campo de análises que são dependentes da medida de corrente em função de uma faixa de potencial aplicada [69,72].

As espécies eletroativas apresentam valores específicos de potencial de oxidação e/ou redução onde há a transferência de carga entre o analito e a superfície do eletrodo, em determinadas condições experimentais, gerando, assim, um valor de corrente que é

proporcional à concentração da espécie estudada em solução [69]. Sendo possível obter informações qualitativas e quantitativas a respeito do analito de interesse.

Dentre as técnicas voltamétricas, encontram-se a voltametria cíclica, voltametria linear, voltametria de pulso diferencial, voltametria de onda quadrada, dentre outras, onde há uma diferenciação da função entre o potencial e tempo, denominadas por “sinais de excitação” [69].

Figura 2. Exemplos de técnicas voltamétricas geradas a partir das variações da função entre potencial e tempo (sinais de excitação) [Modificado da referência 69].

Na modalidade de voltametria cíclica há uma varredura de potencial no sentido direto e depois no sentido inverso, formando uma onda triangular (conforme demonstrado na figura 2) [69,71]. A técnica é amplamente empregada para estudos redox de mecanismos de reação, no acompanhamento dos produtos de uma reação, formados no eletrodo, e na detecção de intermediários [69]. Para finalidades eletroanalíticas de quantificação, em geral, a voltametria cíclica é menos utilizada, onde se utilizam técnicas pulsadas que, em geral, produzem métodos mais sensíveis para o analito de interesse.

A técnica pulsada de voltametria de onda quadrada utiliza uma sobreposição de pulsos, onde a largura de cada degrau de pulso e o período de pulso (geralmente no valor de 5 ms) devem ser iguais [69,73]. Na técnica de onda quadrada há um pulso no sentido direto e outro pulso no sentido inverso, ambos produzem valores de corrente, geralmente, o valor da diferença entre as correntes é utilizado para formar o voltamograma [69]. Em geral, essa modalidade produz alta sensibilidade e análises mais rápidas, com altas velocidades de varredura.

1.5. Princípios gerais da modificação eletródica

O desenvolvimento de eletrodos quimicamente modificados (EQMs) na eletroanalítica tem por finalidade a obtenção de métodos mais sensíveis e seletivos para o analito de interesse, uma vez que se pode bloquear ou facilitar o acesso direto de algumas substâncias à superfície do eletrodo de trabalho, atuar como eletrocatalisador e auxiliar em processos de pré-concentração do analito na superfície do eletrodo [71,74]. Modificações eletródicas envolvem metodologias com recobrimento físico, processos adsorptivos ou a ligação covalente de espécies específicas [71,74].

A preparação de filmes poliméricos na superfície eletródica pode ser formada através de solução de polímeros ou monômeros, onde a modificação pode ocorrer por fusão, *dip* e *spin coating*, por ataque covalente de grupos funcionais e eletrodeposição [69,71].

O uso de técnicas voltamétricas com eletrodos de trabalho modificados com filmes finos de polímeros de troca iônica pode ser considerado uma modalidade da técnica, denominada de “Voltametria de troca iônica” [76-77], pois os polímeros de troca iônica contêm sítios carregados que podem se ligar aos ions da solução [71].

Na Voltametria de troca iônica é comum utilizar um eletrodo de trabalho sólido como platina, ouro e carbono grafite, o qual é coberto pelo filme do polímero de troca iônica e pode apresentar inúmeras vantagens para técnicas eletroanalíticas, por exemplo, a detecção rápida, maior sensibilidade e seletividade e a pré-concentração (a qual pode ser um processo não-faradaico) do analito de interesse na superfície eletródica [76].

A figura 3 representa de maneira ilustrativa o método de deposição por *drop coating*, onde se realiza um gotejamento da solução de interesse no eletrodo de trabalho e espera-se evaporar o solvente base da solução. Pode-se realizar a deposição por *drop coating* considerando o volume utilizado no gotejamento, o número de adições no eletrodo de trabalho, entre outras condições.

No método de deposição por *spin coating* aplica-se uma velocidade angular no eletrodo, o qual é rotacionado enquanto o solvente presente na solução de modificador é evaporado [78], formando filmes finos e mais uniformes que aqueles produzidos pela deposição por *drop coating*.

Figura 3. Ilustração das etapas dos métodos de deposição por *drop coating* e *spin coating*.

1.5.1. Nafion

O Nafion, utilizado como base nas modificações eletródicas deste trabalho, é classificado como polímero de troca iônica, apresenta unidades de tetrafluoropolietileno ($n = 5$ até 13), que se encontra ligado a um éter, o qual está ligado a um grupo de ácido sulfônico [76,79]. A estrutura do polímero está representada simplificada pela figura 4.

Figura 4. Representação simplificada da estrutura do Nafion.

O Nafion é considerado um ionômero por ser um co-polímero de cujo co-ionômero predominante da sua cadeia é considerado não-iônico [79]. A cadeia principal do polímero apresenta organização parcialmente cristalina, gerando estabilidade morfológica. Também, o Nafion contém domínios hidrofóbicos e hidrofílicos.

Gierke e Hsu propuseram um dos modelos mais aceitos para explicar o transporte iônico e molecular na membrana de Nafion, denominado “*cluster network model*”, onde se propõe que o Nafion forme *clusters* iônicos com uma estrutura do tipo micelar invertida [79,80].

Gierke e Hsu propuseram que ocorre uma hidratação da membrana de Nafion onde os canais hidrofílicos apresentam uma expansão do tamanho dos *clusters*, ocorrendo uma redistribuição dos sítios sulfonados. O que pode explicar a alta permeabilidade iônica e molecular do polímero, pois os canais hidrofílicos podem, facilitar a percolação através da membrana [79,80].

1.6. Cucurbiturilas

As cucurbiturilas são moléculas que apresentam forma semelhante a uma moranga/abóbora (onde se originou o seu nome *cucurbita* em latim). As cucurbiturilas foram sintetizadas pela primeira vez pelo grupo de Behrend e colaboradores no ano de 1905 [81-86], os quais utilizaram uma reação de condensação de ureia e glioxal para formar glicolurilas e análogos poliméricos.

O grupo de Behrend também descreveu alguns indicadores da interação entre cátions e cucurbiturilas [82] e a estrutura dessas moléculas foi elucidada em 1981 pelo grupo de Mock [87].

Com o desenvolvimento de métodos analíticos mais sofisticados, novos métodos de separação e o estudo de outras rotas sintéticas, sabe-se que existem CB[n]s, onde $n = 5, 6, 7, 8$ e 10 [81,83], n corresponde ao número de unidades de glicolurilas na molécula.

As cucurbiturilas apresentam alta simetria, [81] tem carbonilas orientadas para fora e cavidade central hidrofóbica [81,88-89] onde podem formar compostos de inclusão acomodando algumas espécies em seu interior.

As CB[n], possuem alta estabilidade térmica e baixa solubilidade em água, a qual apresenta maior variação entre as estruturas não análogas [81,83]. Pois, as CB[n] de número par inferior ($n = 6$ e 8) são muito pouco solúveis em água enquanto as CB[n] de número ímpar ($n = 5$ e 7) são pouco solúveis em água. Também, pode-se elevar a solubilidade dessas moléculas protonando as carbonilas dos opérculos, aumentando a

força iônica do meio [85], ou formando complexos com ácidos duros, solubilizando-as em ácidos ou utilizando sais [81,83].

A cucurbit[7]urila ou CB[7] apresenta solubilidade relativamente baixa em água (20-30 mmol L⁻¹), onde pode-se elevar a solubilidade dessa molécula ao se aumentar a força iônica do meio [81,85]. A CB[7] exibe diâmetro interno de 7,3 Å e diâmetro do opérculo de 5,4 Å [81]. A figura 5 representa a fórmula estrutural da molécula de CB[7], assim como a fórmula estrutural do MDMA.

Figura 5. A) Algumas distâncias internucleares do MDMA calculadas pelo programa ChemSketch®. B) Fórmula estrutural da cucurbit[7]urila, átomos de oxigênio, nitrogênio e carbono estão representados respectivamente em vermelho, azul e verde.

Como a cavidade interna das CB[n] é hidrofóbica, há uma maior probabilidade da inclusão de compostos pouco polares ou apolares, que tenham um tamanho apropriado devido ao impedimento estérico das carbonilas presentes nos portais das CB[n]s, dentre outras características que envolvem interações íon-dipolo e ligações de hidrogênio [81].

Existem estudos eletroanalíticos utilizando cucurbiturilas como modificadores da superfície eletródica. Pozo e colaboradores (2011) desenvolveram um sensor eletroquímico utilizando um filme de Nafion®/CB[8] para a detecção de triptofano [86]. O mesmo grupo também construiu EQMs com cucurbiturilas e grafeno para a detecção eletroanalítica de biomoléculas [90].

Outro estudo utilizou pseudo-rotaxanos de CB[6] para modificar a superfície de um eletrodo de ouro [91]. Como essas moléculas podem atuar como barreira mecânica e a imobilização dos pseudo-rotaxanos é reversível na superfície eletródica, então estas podem bloquear ou desbloquear o acesso de outras moléculas com a superfície [55].

Correia e colaboradores desenvolveram um método que utiliza CB[6]/PVC para formar uma membrana que atue como um condutor iônico da superfície de eletrodos quimicamente modificados [92].

Basicamente, a imobilização dessas moléculas ocorre por adsorção na superfície eletródica, via matrizes poliméricas, como o uso de PVC e Nafion ou através de misturas em eletrodos de trabalho de pastas de carbono [64,86,91-92].

1. OBJETIVOS

2.1. Objetivos gerais

Este trabalho teve por finalidade uso das técnicas de voltametria cíclica e voltametria de onda quadrada para a detecção de 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) utilizando eletrodos quimicamente modificados com Nafion e Nafion/CB[7] para a detecção de MDMA em amostras de interesse forense.

2.2. Objetivos específicos

Desenvolvimento de eletrodos quimicamente modificados utilizando deposição de Nafion e Nafion/CB[7] por *drop coating* e *spin coating* em eletrodo de carbono vítreo para a detecção de MDMA.

Além da detecção e quantificação de MDMA nos sistemas desenvolvidos, buscou-se realizar o estudo de possíveis interferentes na faixa de potencial de interesse, a fim de observar a capacidade dos eletrodos de trabalho quimicamente modificados atuarem como sensores.

Realizou-se a detecção/quantificação de MDMA em onze lotes de ecstasy apreendidos e fornecidos pela polícia Técnico-científica de Ribeirão Preto utilizando técnicas colorimétricas, cromatográficas e o método voltamétrico com o eletrodo de trabalho desenvolvido.

2. PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Reagentes e materiais

3.1.1. Análises voltamétricas

Para a construção de eletrodos quimicamente modificados (EQMs), utilizou-se solução de Nafion[®] 117 (Sigma-Aldrich), metanol grau para CLAE (Sigma-Aldrich Chromasolv[®]), cucurbit[7]urila (sintetizada de acordo com a rota proposta por Day e colaboradores) [93] e NaCl, grau P.A (Cinética[®]).

Solução padrão de ($\pm$)-3,4-metilenodioximetanfetamina (concentração de 1,0 mg.mL⁻¹ em metanol, Cerilliant[®]). Para o estudo de possíveis interferentes [57] utilizaram-se padrões de cafeína anidra (grau P.A., Synth), teobromina (índice de pureza $\geq 99\%$, Sigma-Aldrich), lidocaína (índice de pureza $\geq 98\%$, Sigma-Aldrich), cloridrato de procaína (índice de pureza $\geq 99\%$, Sigma-Aldrich), ($\pm$)-metanfetamina (concentração de 1,0 mg.mL⁻¹ em metanol, LGC) e cloridrato de cocaína, a qual se obteve através de purificação de amostras de cocaína [94], obtidas por meio de parceria com o Laboratório de Análises Toxicológicas da Polícia técnico-científica de Ribeirão Preto - São Paulo, Brasil (índice de pureza $\geq 99\%$).

Como eletrólito de suporte das análises voltamétricas, utilizou-se KCl grau P.A. (Cinética[®]) para preparar soluções de 0,10 mol L⁻¹ de KCl em metanol e água deionizada na proporção de 1:24 v/v respectivamente. Utilizaram-se KOH, grau P.A. (Synth) e HCl, grau P.A. (Synth) para ajustes de pH do eletrólito de suporte em estudos de variação do pH. Para as medidas de pH, utilizou-se um pHmetro (Adwa, modelo AD1030) devidamente calibrado e eletrodo de pH (Quimis).

Utilizou-se um potenciostato PGSTAT 128 N (Metrohm[®]) acoplado a um computador para as análises voltamétricas, onde se usou o software GPES versão 4.9.007 (Autolab[®]).

O sistema eletroquímico empregado consistiu em célula eletroquímica contendo três eletrodos: 1) Eletrodo de referência de Ag/AgCl preenchido com KCl (3,0 mol L⁻¹), Metrohm[®], 2) Eletrodo auxiliar de espiral de platina e 3) Eletrodos de trabalho de carbono vítreo 2,0 mm de diâmetro (Metrohm[®]), platina de 2,0 mm de diâmetro (Metrohm[®]), eletrodos de ouro de 2,0 mm e 3,0 mm de diâmetro e eletrodo de carbono poroso de diâmetro de 7,0 mm.

Também, empregou-se um aparelho Autolab[®] Rotator a fim de adaptar um sistema para construir diferentes eletrodos quimicamente modificados através do método de *spin coating*.

Utilizou-se preparação metalográfica de alumina de 0,05 μm (Arotec) a fim de realizar a limpeza e o polimento dos eletrodos de trabalho.

Quantificou-se por voltametria, o MDMA presente em 11 lotes de amostras de ecstasy apreendidas, as quais foram fornecidas através de uma parceria previamente estabelecida com o Núcleo de Exames Toxicológicos da Polícia Técnico-Científica de Ribeirão Preto.

3.1.2. Análises cromatográficas

Para o preparo das fases móveis nas análises de cromatografia líquida utilizou-se água milliQ[®], metanol grau para CLAE (Sigma-Aldrich, Chromasolv[®]) e acetato de amônio grau P.A./ACS (Neon Comercial LTDA),

Uso de filtros de poro de 0,45 μm , LCR (PTFE modificado), da marca Millipore para a filtração da fase móvel. Uso de centrífuga modelo CF15RN (Hitachi) para a etapa de preparo de amostras.

Para a cromatografia líquida de alta eficiência utilizou-se um sistema ACQUITY UPLC H-Class (Waters[®]) contendo coluna C4 BEH- Waters (2,1 x 50 mm, 1,7 μm), acoplado ao detector de espectrômetro de massas Xevo TQ-S da marca Waters[®].

Para as análises de cromatografia gasosa, utilizou-se um cromatógrafo a gás (Waters[®]) contendo coluna Rtx[®]-5 (30m x 0,25mm, 0,25 μm) da marca Restec. Acoplado ao espectrômetro de massas da marca Waters[®].

3.1.3. Análises colorimétricas

Para fins comparativos entre técnicas e seguindo as recomendações da SWGDRUG [8], realizaram-se, além das análises voltamétricas e cromatográficas, quatro testes colorimétricos diferentes em 11 lotes de ecstasy. Onde utilizaram-se os reagentes expostos na tabela 2.

Tabela 2. Reagentes utilizados para as análises colorimétricas.

Reagente	Pureza/grau	Marca
Formaldeído 37 % v/v	A.C.S.	Merck
Ácido acético glacial	grau espectroscópico	Vetec
Ácido sulfúrico concentrado (95 – 98 %)	A.C.S.	Sigma-Aldrich
Nitroprussiato de sódio	P.A.	Merck
Acetaldeído	pureza $\geq 99,5$ %, para CG	Sigma-Aldrich
Carbonato de sódio	pureza $\geq 99,5$ %	Carlo Erba
Acetona	pureza $\geq 99,8$ %, grau espectroscópico	Vetec

3.2. Metodologia

3.1.1. Voltametria

3.1.1.1. Construção dos EQMs de Nafion

A fim de avaliar a resposta amperométrica do analito de interesse frente aos diferentes eletrodos de trabalho realizaram-se estudos de voltametria cíclica na faixa de potencial de 0,80 V até 1,30 V considerando os eletrodos de trabalho de platina, platina quimicamente modificado com filme de Nafion, eletrodo de ouro, eletrodo de carbono poroso, eletrodo de carbono vítreo, eletrodo de carbono vítreo quimicamente modificado com Nafion e carbono vítreo modificado com Nafion e cucurbit[7]urila.

Prepararam-se soluções de Nafion/metanol nas proporções de 0,5 - 2,0 % v/v. Realizou-se a modificação da superfície do eletrodo de carbono vítreo a partir do método de *drop coating* adicionando 2,5 μL da solução preparada sobre o eletrodo de trabalho. Após a evaporação do metanol e secagem do filme, repetiu-se o procedimento mais uma vez. Para maior padronização da secagem dos filmes [76] realizou-se o procedimento descrito à temperatura fixa em $(25 \pm 1) ^\circ\text{C}$.

Realizaram-se estudos empregando a técnica de voltametria cíclica na faixa de potencial de 0,80 V até 1,30 V a fim de avaliar a estabilidade e resposta voltamétrica dos eletrodos de diferentes concentrações do polímero de Nafion frente ao analito em questão.

O eletrodo que se mostrou melhor avaliado dentre os requisitos estabelecidos (EQM de Nafion 1,5 % v/v) foi submetido aos estudos de otimização do potencial de pré-concentração (-0,4 V até 1,0 V) e tempo de pré-concentração (5 s até 600 s), variação de velocidade de varredura (15 mV s^{-1} até 150 mV s^{-1}) e variação de pH (1,9 até 11,7).

Conforme condições otimizadas, realizaram-se estudos eletroanalíticos com o MDMA a fim de estabelecer os parâmetros de limite de detecção e limite de quantificação, sensibilidade voltamétrica, desvio padrão e coeficiente de correlação da curva analítica.

Após, modificou-se a superfície eletródica através do método de *spin coating*, sob as mesmas condições indicadas para o modo *drop coating*, porém estudou-se a variação da velocidade de rotação do eletrodo durante a secagem do solvente de 102 rpm até 550 rpm. Também se realizaram estudos cinéticos e de estabilidade do eletrodo de Nafion 1,5% v/v modificado por *spin coating*.

3.1.1.2. EQMs de Nafion/CB[7]

Solubilizou-se a CB[7] em solução aquosa de NaCl $0,2 \text{ mol L}^{-1}$ na proporção de $1,0 \text{ mg mL}^{-1}$ [86]. Em seguida, prepararam-se soluções de Nafion/CB[7]/Metanol, empregando concentração constante de Nafion (1,5% v/v) e diferentes concentrações da solução de CB[7] ($5,0$ até $150,0 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$). Realizaram-se as modificações na superfície do eletrodo de carbono vítreo, por *drop* e *spin coating*, conforme detalhado na seção 3.2.1.1. desta parte experimental.

Empregaram-se estudos de voltametria cíclica na faixa de potencial de 0,80 V até 1,30 V para avaliar a estabilidade e resposta voltamétrica dos eletrodos modificados com diferentes concentrações de CB[7].

Submeteu-se o eletrodo melhor avaliado [Solução de Nafion (1,5 % v/v)/CB[7] ($10,0 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$)] aos estudos de otimização do potencial de pré-concentração (-0,40 V até 1,20 V), tempo de pré-concentração (5 s até 600 s) e variação de velocidade de varredura (10 mV s^{-1} até 150 mV s^{-1}).

Conforme as melhores condições obtidas, realizaram-se estudos eletroanalíticos a fim de se obter os parâmetros de limite de detecção e limite de quantificação, sensibilidade voltamétrica, desvio padrão e coeficiente de correlação da curva analítica.

3.1.1.3. Análise voltamétrica por onda quadrada

Realizaram-se estudos utilizando a técnica de voltametria de onda quadrada, com o EQM de Nafion (1,5 % v/v), a fim de otimizar os parâmetros de *step potential* (0,003 V até 0,027 V), frequência (8 até 50 Hz) e amplitude (0,10 até 0,25 V). Realizaram-se estudos de pré-concentração, do tempo de pré-concentração e da estabilidade dos filmes em sucessivos ciclos. Também se estudou o melhor EQM de Nafion/CB[7] considerando os parâmetros estabelecidos para o EQM de Nafion (1,5 % v/v).

Após construíram-se curvas analíticas em quadruplicata para se estudar os EQMs de Nafion (1,5 % v/v) e Nafion (1,5 % v/v)/CB[7] ($10,0 \mu\text{g mL}^{-1}$), modificados por *drop* e *spin coating* e obter os parâmetros eletroanalíticos de limite de detecção e limite de quantificação, sensibilidade voltamétrica, desvio padrão e coeficiente de correlação, considerando o analito de interesse.

3.1.1.4. Estudo de falsos positivos

Considerando que outras substâncias poderiam estar presentes em comprimidos de ecstasy, solubilizaram-se padrões de cafeína, teobromina, procaína, lidocaína, cocaína e metanfetamina em metanol (grau CLAE), na concentração de $2,0 \text{ mg mL}^{-1}$, simulando uma etapa simples de preparo de amostras para as amostras reais de ecstasy.

Utilizou-se o EQM de Nafion (1,5% v/v) e Nafion (1,5 % v/v)/CB[7] ($10,0 \mu\text{g mL}^{-1}$) modificados por *drop coating* a fim de estudar o comportamento de óxido-redução dos analitos que poderiam estar presentes em comprimidos de ecstasy (e assim, verificar se estes poderiam atuar como falsos positivos na detecção de MDMA), considerando a faixa de potencial e as condições de análise previamente estabelecidas.

3.1.1.5. Análise de lotes de ecstasy

Obtiveram-se 11 lotes de ecstasy apreendidos pela Polícia Técnico-científica de Ribeirão Preto. Separadamente, maceraram-se os lotes e solubilizaram-se os mesmos em metanol, grau CLAE (concentração do comprimido de $400 \mu\text{g mL}^{-1}$).

Analísaram-se os lotes utilizando o EQM de Nafion (1,5% v/v) modificado por *drop coating* como eletrodo de trabalho, um eletrodo de referência de Ag/AgCl (KCl 3 mol L⁻¹) e um eletrodo de espiral de platina. Utilizou-se como eletrólito de suporte KCl 0,1 mol L⁻¹ em metanol : água (1 : 24 v/v). Empregou-se a técnica de padronização externa e realizaram-se estudos em quadruplicata.

3.2.2 Cromatografia

3.2.2.1 Técnicas cromatográficas

Utilizaram-se as técnicas de CG-EM e CLAE-EM para a detecção e quantificação do MDMA e detecção de possíveis interferentes presentes em comprimidos de ecstasy, a fim de realizar análises comparativas entre os métodos utilizados empregando as técnicas cromatográficas e o método desenvolvido utilizando a técnica voltamétrica.

Para o método de preparo de amostras de ecstasy, maceraram-se separadamente o comprimido de cada lote e homogeneizaram-se as amostras com o auxílio de um cadinho [53]. Pesou-se uma quantidade conhecida representativa de cada lote.

Posteriormente, adicionou-se um volume pré-determinado de metanol e submeteram-se as soluções em ultrassom por aproximadamente um minuto. Após, centrifugaram-se as amostras por cinco minutos a 3.000 rpm. Retirou-se o sobrenadante para as análises subsequentes.

3.2.2.2 Cromatografia gasosa (CG-EM)

Na análise por cromatografia gasosa acoplada ao detector de espectrômetro de massas, prepararam-se as amostras de ecstasy na concentração de $400 \mu\text{g mL}^{-1}$ (conforme etapa de preparo de amostras do item 3.2.2.1.).

Trabalharam nas seguintes condições experimentais [95]: utilizou-se volume de injeção de $1,0 \mu\text{L}$ (modo *splitless*), temperatura de injeção de 220°C , rampa de temperatura do forno da coluna de 40°C (com espera de 5 min) até 150°C e 10°C por minuto até 300°C a velocidade de 5°C por minuto, uso de hélio como gás de arraste sob pressão constante. Detector de espectrômetro de massas em modo de operação por spray.

Analysaram-se os lotes apreendidos de ecstasy e os resultados obtidos (tempo de retenção dos picos e espectro de massas) foram comparados com o padrão de MDMA e as bibliotecas Wiley 7 e Nist 62.

3.2.2.3 Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE-EM)

Na análise de cromatografia líquida de alta eficiência acoplada ao detector de espectrômetro de massas, trabalharam-se nas seguintes condições experimentais:

Uso de fonte de ionização Z-spray; com fluxo de $0,2 \text{ mL min}^{-1}$; loop de $5 \text{ }\mu\text{L}$. Uso de fase móvel no modo isocrático, na proporção de 93 % de Água MilliQ + 0,1 % Acetato de Amônio (m/m) e 7 % de Metanol + 0,1 % de Acetato de Amônio (m/m) [96].

Construíram-se curvas analíticas utilizando o padrão ($\pm$)MDMA diluído em metanol na faixa de concentração de $37,5 \text{ ng mL}^{-1}$ até 600 ng mL^{-1} , a fim de obter a concentração de MDMA presente nos comprimidos, e trabalhou-se com os lotes de ecstasy na concentração de 590 ng mL^{-1} . Obtiveram-se todas as medidas em triplicata.

3.2. Testes colorimétricos

Conforme manual das Nações Unidas [97] realizaram-se quatro testes colorimétricos nos 11 lotes de ecstasy apreendidos pela Polícia Técnico-científica de Ribeirão Preto. Também, avaliou-se a variação colorimétrica das amostras após os tempos zero, 24 e 48 horas.

Adotaram-se os testes colorimétricos a seguir:

- 1) Simon,
- 2) Simon com acetona,
- 3) Marquis e
- 4) Ácido sulfúrico.

Prepararam-se os reagentes para os testes colorimétricos conforme explicitado nos itens a seguir [97].

3.2.1. Simon

Reagente S1) Adicionou-se 0,09 g de nitroprussiato de sódio em 9,00 mL de água deionizada, após adicionou-se 1,00 mL de acetaldeído na solução.

Reagente S2) Solubilizou-se 0,20 g de carbonato de sódio em 10,00 mL de água deionizada.

Adicionou-se na amostra 100 μL do reagente S1 e 200 μL do reagente S2.

A resposta é positiva ao se observar coloração entre preto e marrom escuro.

3.2.2. Simon com acetona

Reagente S3) Solubilizou-se 0,25 g de nitroprussiato de sódio em 25,00 mL de água deionizada com 5% v/v de acetona.

Adicionou-se na amostra 100 μL do reagente S2 e 100 μL do reagente S3.

A resposta é positiva ao se observar coloração avermelhada.

3.2.3. Marquis

Reagente M1) Ácido sulfúrico concentrado

Reagente M2) Adicionou-se 0,25 mL de formaldeído 37% v/v em 10,00 mL de ácido acético glacial.

Adicionou-se na amostra 100 µL do reagente M2 e 200 µL do reagente M1. A resposta é positiva ao se observar coloração preta ou marrom escuro.

3.2.4. Ácido sulfúrico

Adicionaram-se nas amostras 200 µL de ácido sulfúrico concentrado (reagente M1).

A resposta é positiva ao se observar coloração preta.

3.3. Análise estatística

Para a análise estatística utilizou-se o programa GraphPad Prism 6, onde se aplicou o teste t para as análises entre dois grupos de amostras (considerando o intervalo de confiança de 95 %, diferença estatística significativa quando $P < 0,05$ % e uso da correção de Welch) e a análise de ANOVA para grupos de três ou mais amostras (diferença estatística significativa quando $P < 0,05$ %).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Análise da resposta voltamétrica para diferentes eletrodos de trabalho

Estudaram-se as respostas voltamétricas geradas empregando-se eletrodos de trabalho de platina quimicamente modificado com Nafion 1,5 % v/v, ouro, carbono vítreo, carbono vítreo quimicamente modificado com Nafion 1,5 % v/v e carbono poroso para a detecção do MDMA.

A figura 6 expõe os sinais voltamétricos resultantes, nas condições experimentais avaliadas, para os eletrodos de trabalho de carbono poroso e platina quimicamente modificado, considerando a célula eletroquímica contendo KCl 0,1 mol L⁻¹ como eletrólito de suporte, em meio de metanol : água na proporção 1:24 v/v, na presença ou ausência do analito de interesse.

Figura 6. Resposta voltamétrica registrada empregando **A)** eletrodo de trabalho de carbono poroso ____ tempo de equilíbrio de 5 s e ____ tempo de equilíbrio de 60 s. **B)** eletrodo de Platina quimicamente modificado com Nafion- 1,5 % v/v, depositado pelo método de *drop coating*; ____ tempo de equilíbrio de 5 s e ____ tempo de equilíbrio de 60 s. Condições experimentais: voltametria cíclica, faixa de potencial de 0,8 V até 1,3 V. Velocidade de varredura de 100 mV s⁻¹, concentração de MDMA de 7,96 μmol L⁻¹ e potencial de equilíbrio de 0,8 V.

Ambos os eletrodos de platina e carbono poroso não apresentaram resposta voltamétrica para o MDMA, nas condições experimentais abordadas. Observa-se que ao aplicar um maior tempo de equilíbrio (em 0,8 V), o sistema apresenta uma atenuação da contribuição da corrente capacitiva.

Ambos os eletrodos de platina quimicamente modificado com Nafion quanto o eletrodo de carbono poroso, nas condições experimentais estudadas, não são apropriados para a detecção de MDMA, pois observa-se que estes apresentam uma janela de potencial de até aproximadamente 1,15 V para o eletrodo de carbono poroso e até aproximadamente 1,00 V para o eletrodo de platina quimicamente modificado (ocorrendo um aumento

progressivo da corrente medida) e, conforme será abordado a seguir, a detecção de MDMA ocorre em potenciais a cima de 1,0 V.

A figura 7 ilustra o sinal voltamétrico obtido utilizando eletrodo de ouro para a detecção de MDMA nas condições experimentais explicitas. Considerando a célula eletroquímica contendo eletrólito de suporte de KCl 0,1 mol L⁻¹, em meio de metanol : água na proporção 1 : 24 v/v.

Figura 7. Resposta voltamétrica registrada empregando eletrodo de trabalho de ouro. ____ Resposta voltamétrica, sistema sem MDMA (branco) e ____ Resposta voltamétrica, sistema com 7,96 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de MDMA. Condições experimentais: voltametria cíclica, faixa de potencial de 0,8 V até 1,5 V. Velocidade de varredura de 100 mV s⁻¹ e potencial de equilíbrio de 0,8V; duração de 5s.

Conforme a figura 7 observa-se que, nas condições experimentais analisadas, mesmo na ausência de MDMA há um pico largo do eletrodo de ouro entre 0,9 V e 1,4 V e não há resposta voltamétrica para o MDMA, condição esta que inviabiliza o uso desse eletrodo para a detecção do MDMA.

A figura 8 expõe as respostas voltamétricas obtidas utilizando eletrodo de carbono vítreo e carbono vítreo quimicamente modificado com Nafion. Considerando a célula eletroquímica contendo eletrólito de suporte de KCl 0,1 mol L⁻¹, em meio de metanol : água na proporção 1:24 v/v.

Figura 8. Resposta voltamétrica registrada empregando eletrodos de trabalho de A) ____ Carbono vítreo em eletrólito de suporte na ausência de MDMA, e ____ Carbono vítreo em eletrólito de suporte contendo 7,96 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de MDMA B) ____ Carbono vítreo em eletrólito de suporte contendo 7,96 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de MDMA, ____ Eletrodo de carbono vítreo quimicamente modificado com Nafion (1,5% v/v)- *drop coating* em eletrólito de suporte na ausência de MDMA ____ Eletrodo de carbono vítreo quimicamente modificado com Nafion (1,5% v/v)- *drop coating* em eletrólito de suporte contendo 7,96 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de MDMA.

Nos gráficos da figura 8, utilizaram-se as condições experimentais de voltametria cíclica de faixa de potencial de 0,8 V até 1,3 V, velocidade de varredura de 100 mV s^{-1} e potencial de equilíbrio de 0,8 V e tempo de equilíbrio de 5 s.

A partir dos voltamogramas expostos nas figuras 6-8, observa-se que entre os eletrodos de trabalho estudados, o eletrodo de carbono vítreo se mostrou o mais adequado para receber a modificação eletródica e ser utilizado nos estudos voltamétricos e eletroanalíticos para o MDMA.

Ao se utilizar o eletrodo de carbono vítreo, observa-se claramente que na faixa de potencial maior que 1,2 V apresenta um aumento progressivo da corrente gerada no voltamograma, indicando que a faixa de trabalho do eletrodo de carbono vítreo, nas condições experimentais estudadas, é de até aproximadamente 1,2 V. O uso da modificação eletródica torna o eletrodo modificado com uma janela de potencial pouco maior, onde o EQM pode ser utilizado trabalhando-se em potencial pouco maiores, de até 1,35 V.

Considera-se o efeito de aumento da janela de potencial na faixa mais positiva um fator favorável para a análise do MDMA com o EQM de carbono vítreo, pois o potencial de oxidação de molécula ocorre em valores de potencial maiores que 1,0 V [63], sendo considerado um potencial relativamente alto, para o uso do eletrodo de carbono vítreo nas condições experimentais estudadas.

Observa-se na figura 8 que o uso da modificação contendo o ionômero perfluorado de Nafion no eletrodo de carbono vítreo o torna mais sensível para o analito de interesse, sendo possível detectar o MDMA em concentrações menores quando comparado com o uso do eletrodo de carbono vítreo sem modificação. Assim, ao se realizar experimentos no meio contendo $7,96 \mu\text{mol L}^{-1}$ de MDMA, apenas o eletrodo quimicamente modificado gerou resposta para o MDMA.

4.2. Estudo da variação da concentração de Nafion nos EQMs

Conforme considerações a respeito dos eletrodos com e sem modificação estudados, avaliou-se a resposta voltamétrica de EQMs com diferentes concentrações de Nafion, a fim de obter o eletrodo com maior detectabilidade e maior repetitividade da resposta voltamétrica.

Construíram-se eletrodos quimicamente modificados com diferentes concentrações da solução preparada de Nafion/metanol, após a modificação, realizaram-se dez ciclos não sequenciais (conforme abordado no item 4.3) de varredura de potencial.

Observou-se que os EQMs modificados com diferentes concentrações de Nafion por *drop coating* apresentaram variação na resposta voltamétrica para uma mesma concentração de MDMA. E nos estudos de repetitividade entre os ciclos realizados com os eletrodos quimicamente modificados, todos os EQMs desenvolvidos apresentaram estabilidade satisfatória entre ciclos consecutivos.

A figura 9 representa as respostas obtidas, por voltametria cíclica, dos EQMs com distintas concentrações de Nafion para o analito em questão. Para fins didáticos, optou-se pela representação apenas da faixa de potencial de 0,8 V até 1,3 V (retirando a resposta gerada na faixa de 1,3 V até 0,8 V).

Figura 9. Voltamogramas registrados de diferentes eletrodos quimicamente modificados Nafion. Eletrólito de suporte de KCl ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) em MeOH : H_2O (1:24 v/v), pH 5,8. Velocidade de varredura de 100 mV s^{-1} ; pré-concentração em 0,8 V com duração de 5 s e $7,96 \text{ μmol L}^{-1}$ ($1,54 \text{ μg mL}^{-1}$) de MDMA.

A tabela 3 expõe os valores obtidos de corrente de pico, potencial de pico e desvios relativos percentuais.

Através dos dados experimentais, pode-se observar que entre os diferentes EQMs de Nafion, o EQM de Nafion 1,5 % v/v apresentou um menor potencial de oxidação para a molécula de MDMA. Também, considerou-se o EQM de Nafion 1,5 % v/v como o eletrodo quimicamente modificado com maior valor de corrente de pico, além de apresentar um erro relativo percentual da corrente de pico de 4,1 % (conforme a tabela 3), parâmetro dentro do aceitável.

Tabela 3. Estudo da variação da corrente de pico anódica (I_p) e do potencial de pico (E_p) dos eletrodos quimicamente modificados com diferentes concentrações de Nafion. Velocidade de varredura de 100 mV s^{-1} ; pré-concentração em 0,8 V com duração de 5 s e concentração de MDMA no eletrólito de suporte de $7,96 \text{ μmol L}^{-1}$ ($1,54 \text{ μg mL}^{-1}$). Voltametria cíclica.

Concentração Nafion (v/v %)	Ip (μA)	RSD_{Ip} (%)	Ep (V)	RSD_{Ep} (%)
0,5	0,41	19,3	1,13	1,1
1,0	0,48	3,3	1,13	1,3
1,5	0,57	4,1	1,12	0,2
2,0	0,47	8,5	1,19	0,3

Conforme os dados obtidos de corrente de pico, aplicou-se a análise estatística, onde observa-se que os dados entre os eletrodos quimicamente modificados com 1,5 % de Nafion e 2,0 % de Nafion apresentaram no teste t, o valor de P igual a 0,0316, ou seja, $P < 0,05$; mostrando que os eletrodos apresentaram resposta significativamente diferente. Considerando as características expostas, escolheu-se o EQM de Nafion 1,5 % v/v para os estudos posteriores.

4.3. EQM de Nafion (1,5% v/v): *drop coating*

4.3.1. Avaliação da resposta voltamétrica

Realizaram-se estudos com o EQM de Nafion (1,5% v/v) a fim de verificar a estabilidade do filme e sua resposta voltamétrica frente a aplicação de sucessivos ciclos. A figura 10 apresenta o gráfico do sinal obtido a partir da aplicação de ciclos consecutivos no sistema.

Nos experimentos apresentados nas figuras 10 e 11, empregou-se o eletrólito de suporte de KCl 0,1 mol L⁻¹ em metanol : água (1/24 v/v).

A partir de figura 10 observa-se claramente que após o tempo de equilíbrio de 60 s aplicando o potencial de 0,8 V, o sistema eletródico responde com maior intensidade de corrente para o primeiro pico, após há um decréscimo progressivo da corrente de pico gerada. Porém, ao se aplicar um tempo de equilíbrio antes de cada ciclo, têm-se a resposta voltamétrica exposta na figura 11.

Figura 10. Voltamogramas registrados utilizando o EQM de Nafion 1,5% v/v- drop coating. Condições experimentais: voltametria cíclica, faixa de potencial de 0,8 V até 1,3 V. Tempo de pré-concentração de 60s (0,8V), 20 ciclos consecutivos, velocidade de varredura de 100mV s^{-1} , **A)** EQM, sem MDMA, **B)** EQM, concentração de MDMA de $7,96\text{ }\mu\text{mol L}^{-1}$ ($1,54\text{ }\mu\text{g mL}^{-1}$)- Primeiro ciclo, **C)** EQM, concentração de MDMA de $7,96\text{ }\mu\text{mol L}^{-1}$ ($1,54\text{ }\mu\text{g mL}^{-1}$)- Ciclos consecutivos (2 ° até 20 ° ciclo).

Figura 11. Voltamogramas registrados utilizando o EQM de Nafion 1,5% v/v- drop coating. Condições experimentais: voltametria cíclica, faixa de potencial de 0,8 V até 1,3 V, tempo de pré-concentração de 60 s (0,8 V) a cada ciclo (20 ciclos não consecutivos), velocidade de varredura de 100mV s^{-1} e concentração de MDMA de $5,17\text{ }\mu\text{mol L}^{-1}$ ($1,00\text{ }\mu\text{g mL}^{-1}$).

A cada ciclo, há a necessidade de se aplicar um tempo de equilíbrio (onde, neste caso é equivalente ao tempo de pré-concentração), de pelo menos 5 s, a fim de garantir que haja um tempo da dupla camada elétrica se equilibrar e ocorrer a pré-concentração de MDMA no eletrodo (conforme descrito no item 4.3.2.).

O sinal gerado deve corresponder a determinada concentração de MDMA na superfície do eletrodo (considerando que a corrente de pico é proporcional à concentração do analito em determinada faixa de análise), mantendo assim a viabilidade dos estudos quantitativos de MDMA.

Na figura 11 também se observa a estabilidade e resposta analítica satisfatória do eletrodo, pois ao se aplicar 20 varreduras de potencial, o mesmo apresentou resposta de corrente praticamente constante.

4.3.2. Potencial e tempo de pré-concentração

Com a finalidade de otimizar algumas condições voltamétricas, realizou-se o estudo de pré-concentração no sistema contendo o analito de interesse. A etapa de pré-concentração é empregada a fim de acumular as espécies eletroativas de interesse na superfície do eletrodo previamente à análise quantitativa [74], assim deve-se realizar um controle do tempo e do potencial aplicado ou do circuito aberto. Dessa maneira, é possível obter menores limites de detecção e quantificação do analito em estudo.

A partir do estudo exposto na figura 12, observa-se que o tempo de pré-concentração em - 0,1 V e - 0,2 V apresentaram correntes de pico ligeiramente maiores, porém, observa-se que ao se utilizar pré-concentração em faixas de potencial mais negativas, o voltamograma apresenta um aumento da corrente capacitiva, o que não é desejado. Assim, optou-se pelo uso de pré-concentração em potencial de 0,8 V, o qual corresponde ao potencial inicial da análise, desta maneira, para o método em questão, o potencial de pré-concentração aplicado também pode ser denominado de tempo de equilíbrio.

Figura 12. Voltamogramas registrados da variação do potencial de pré-concentração para o EQM de Nafion 1,5 % v/v- *drop coating*. Condições experimentais: voltametria cíclica, tempo de pré-concentração de 10 s, velocidade de varredura de 100 mV s^{-1} , concentração de MDMA de $4,06 \mu\text{mol L}^{-1}$ ($0,78 \mu\text{g mL}^{-1}$) e eletrólito de suporte de KCl $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ em metanol : água (1/24 v/v).

Após, variou-se o tempo de pré-concentração, onde se utilizou potencial de pré-concentração de 0,8 V. A figura 13 apresenta o efeito da resposta voltamétrica para o MDMA em distintos tempos de pré-concentração (ou tempo de equilíbrio).

A tabela 4 apresenta a corrente de pico obtida em diferentes tempos de pré-concentração, onde se considerou o valor da corrente de pico do tempo de pré-concentração de 5 s como 100 %, e calculou-se o acréscimo da corrente de pico obtida até o tempo de pré-concentração de 600 s.

Figura 13. Estudo do tempo de pré-concentração. **A)** voltamogramas obtidos variando o tempo de pré-concentração. **B)** Gráfico da corrente de pico gerada ao se aplicar tempos de pré-concentração diferentes. Voltametria cíclica: EQM de Nafion 1,5 % v/v. Eletrólito de suporte de KCl ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) em MeOH : H_2O (1:24 v/v), pH 5,8. Velocidade de varredura de 100 mV s^{-1} . Potencial de pré-concentração de 0,8 V. Concentração de MDMA de $7,96 \mu\text{mol L}^{-1}$ ($1,54 \mu\text{g mL}^{-1}$).

Tabela 4. Distintos tempos de pré-concentração: corrente de pico gerada e o respectivo acréscimo percentual.

Tempo de pré-concentração (s)	I_p (μA)	Acréscimo de I_p (%)
5	0,50	---
60	0,58	16
180	0,69	38
270	0,76	52
360	0,82	64
480	0,86	72
540	0,87	74
600	0,88	76

Observa-se que após o tempo de 480 s há um pequeno acréscimo na corrente de pico com o aumento do tempo de equilíbrio, indicando que se atingiu um valor máximo de pré-concentração de MDMA no EQM de Nafion.

Os tempos de equilíbrio de 60 s e de 600 s apresentaram uma melhora da corrente de pico de respectivamente, 16 % e de 76 % comparando com o tempo de 5 s. Porém, optou-se pelo uso do tempo de equilíbrio de 60 s a fim de obter análises mais rápidas e que permita uma melhora e maior repetitividade do sinal, comparando com o tempo de pré-concentração de 5 s.

Porém, se houvesse a necessidade de analisar o MDMA em amostras contendo menor concentração da droga, como por exemplo, em amostras biológicas, seria possível aplicar um tempo de pré-concentração maior, como de 480 s, a fim de pré-concentrar uma maior quantidade do analito na superfície do eletrodo, e consequentemente observar um maior sinal da corrente de pico.

4.3.3. Estudo Cinético

Para o estudo da oxidação de MDMA, utilizou-se a técnica de voltametria cíclica e variou-se a velocidade de varredura. A figura 14-A expõe o perfil voltamétrico gerado no estudo cinético.

Também, construíram-se gráficos da corrente de pico (I_p) em função da raiz da velocidade de varredura ($v^{1/2}$) e da corrente de pico em função da velocidade de varredura (v), a figura 14-B mostra o gráfico da corrente de pico em função da velocidade de varredura.

Figura 14. Estudo da variação da velocidade de varredura: **A)** voltametria cíclica, uso do EQM de Nafion 1,5 % v/v-*drop coating*. Eletrólito de suporte de KCl (0,1 mol L⁻¹) em MeOH : H₂O (1:24 v/v), em pH 5,8. Pré-concentração em 0,8 V com duração de 60 s e concentração de MDMA de 7,96 $\mu\text{mol/L}$ (1,54 $\mu\text{g/mL}$). **B)** gráfico da corrente de pico em função da velocidade de varredura (I_p vs. v).

Observou-se que a variação da velocidade de varredura apresenta dependência linear com a corrente de pico. Assim, podemos afirmar que o processo é governado por adsorção [71].

Também, o fenômeno da adsorção pode ser observado no estudo de pré-concentração (item 4.3.2), onde ao se aumentar o tempo de pré-concentração, há um acréscimo da corrente de pico, indicando a existência de um tempo necessário para que haja uma maior quantidade de espécie adsorvida na superfície eletródica.

Conforme estudos cinéticos realizados com o EQM de Nafion 1,5 % v/v é possível afirmar que o pico anódico é devido ao processo de oxidação da molécula de MDMA, o qual ocorre de maneira irreversível.

Essa característica sugere a presença de uma rápida reação de oxidação do núcleo aromático da molécula e subsequente reação do cátion radical formado [63]. Assim, a redução do cátion radical não é observada considerando as condições experimentais adotadas, conforme a velocidade de varredura e tempo de resposta do equipamento.

A figura 15 representa um esquema simplificado da reação de oxidação proposta para o MDMA.

Figura 15. Reação simplificada de oxidação do MDMA [modificado das referências 63-64].

4.3.4. Estudo da variação de pH

A fim de estudar variações no comportamento eletroquímico da molécula de MDMA causados por alterações de pH no meio, realizaram-se varreduras de potencial no sistema utilizando a técnica pulsada de onda quadrada.

Assim, otimizaram-se os parâmetros de step potential, frequência e amplitude para o uso do EQM de Nafion (1,5 % v/v). As melhores condições foram: amplitude de 0,12 V, frequência de 45 Hz e step potential de 0,013 V. Obtendo a velocidade de varredura de 585 mV s⁻¹.

A figura 16 apresenta os voltamogramas da corrente em função do potencial e do pH do meio.

Figura 16. Estudo da corrente vs. a varredura de potencial, em diferentes pHs para o EQM de Nafion 1,5 % v/v, depositado por *drop coating*. Condições de análise: Onda quadrada, faixa de potencial de 0 V até 1,2 V; potencial de condicionamento em 0,8 V durante 60 s, amplitude de 0,12 V, frequência de 45 Hz e step potencial de 0,013 V (velocidade de varredura de 585 mV s⁻¹). Eletrólito de suporte de KCl (0,1 mol L⁻¹) em MeOH:H₂O (1:24 v/v), em diferentes pHs. Concentração de MDMA no meio de 5,05 μmol L⁻¹ (0,98 μg mL⁻¹).

Na faixa de potencial de aproximadamente 0,50 V até 0,90 V há a presença de um sinal que é inerente ao sistema empregado (este comportamento também foi observado ao se utilizar eletrodo de carbono vítreo nas mesmas condições).

Também, nos pHs entre 1,9 e 2,5; observou-se um pico discreto em aproximadamente 0,25 V, referente a corrente de fundo gerada, a qual é intrínseca ao eletrodo de carbono vítreo [63,71,98].

Conforme se pode observar no gráfico da figura 16, os pHs entre 5,8; 7,2 e 8,6 apresentaram resposta semelhante para o MDMA no potencial de pico de aproximadamente 1,05 V, assim o EQM desenvolvido apresenta resposta ótima para o MDMA em uma larga faixa de pH.

Em pHs mais básicos, como 11,7; não se observa a resposta para o MDMA, indicando a destruição do filme em questão.

Decidiu-se trabalhar em pH 5,8, o qual corresponde ao valor do pH da solução de eletrólito de suporte de KCl ($0,10 \text{ mol L}^{-1}$ em metanol e água deionizada na proporção de 1:24 v/v respectivamente), onde não há a necessidade de basificar ou acidificar o meio de eletrólito de suporte.

4.4. EQM de Nafion (1,5% v/v): *spin coating*

A fim de avaliar a resposta voltamétrica do MDMA frente os eletrodos quimicamente modificados com Nafion 1,5 % v/v pelo método de *spin coating*, empregaram-se diferentes velocidades de rotação durante a secagem do filme.

A figura 17 apresenta o gráfico obtido utilizando a solução de Nafion 1,5 % v/v para a modificação por *spin coating* em diferentes velocidades de rotação.

Figura 17. EQMs de Nafion 1,5 % v/v - *spin coating*. Condições experimentais: voltametria cíclica, faixa de potencial de 0,8V até 1,3V. Velocidade de varredura de 100 mV s^{-1} , tempo de pré-concentração de 60 s (0,8 V). Eletrólito de suporte de KCl ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) em MeOH : H_2O (1:24 v/v), pH 5,8. Concentração de MDMA de $7,96 \text{ μmol L}^{-1}$ ($1,54 \text{ μg mL}^{-1}$).

No método de modificação eletródica utilizando *spin coating* a solução é adicionada na superfície eletródica em rotação [75-76,78], há uma maior probabilidade de se formar camadas do filme mais homogêneas e reprodutíveis [75] devido o modo de evaporação do solvente e do espalhamento mais uniforme da fina camada de filme.

Na figura 17 é possível observar um deslocamento do potencial de pico entre os eletrodos. Sugere-se que esse comportamento é inerente ao processo de construção do eletrodo quimicamente modificado.

Realizou-se o teste estatístico ANOVA entre os resultados de corrente de pico e observou-se que os dados são estatisticamente diferentes onde $p < 0,0001$ e as velocidades de rotação de 250 rpm e 350 rpm resultaram em EQMs de maior detectabilidade para o MDMA.

Analisaram-se os dados obtidos entre os eletrodos modificados empregando velocidade de rotação de 250 e 350 rpm, e conforme o teste t, o valor de $p = 0,5764$; indicando que os valores não são estatisticamente diferentes, sendo possível utilizar ambas velocidades de rotação para a construção do filme de Nafion sobre a superfície do eletrodo de trabalho de carbono vítreo. Também, escolheu-se a velocidade de 350 rpm para os posteriores estudos eletroanalíticos por *spin coating*.

4.5. EQM de Nafion (1,5 % v/v)/CB[7]

4.5.1. Variação da concentração de CB[7] nos EQMs

Ao otimizar a concentração da solução de Nafion utilizada na modificação do eletrodo de trabalho de carbono vítreo, realizaram-se estudos considerando diferentes concentrações de cucurbit[7]urila na solução de Nafion 1,5 % v/v.

O gráfico dos voltamogramas representativos para cada EQM de Nafion/CB[7] podem ser observados na figura 18.

A tabela 5 complementa os dados apresentados na figura 18, onde expõem-se os valores obtidos de corrente de pico, potencial de pico e desvios relativos percentuais.

Figura 18. Voltamogramas dos EQMs de Nafion (1,5 % v/v)/CB[7]. Estudo em voltametria cíclica: Eletrólito de suporte de KCl (0,1 mol L⁻¹) em MeOH:H₂O (1:24 v/v), pH 5,8; velocidade de varredura de 100 mV s⁻¹; pré-concentração em 0,8 V com duração de 5 s e concentração de MDMA de 9,86 μmol L⁻¹ (1,91 μg mL⁻¹).

Tabela 5. Estudo em voltametria cíclica da corrente de pico (*I_p*) e do potencial de pico (*E_p*) obtidos para os EQMs com diferentes concentrações da solução de CB[7]. Concentração de Nafion fixa de 1,5 % v/v. Velocidade de varredura de 100 mV s⁻¹; pré-concentração de 0,8 V durante 5 s e concentração de MDMA de 9,86 μmol L⁻¹ (1,91 μg mL⁻¹).

Concentração Solução de CB[7] (μg mL ⁻¹)	<i>I_p</i> (μA)	RSD <i>I_p</i> (%)	<i>E_p</i> (V)	RSD <i>E_p</i> (%)
150,0	---	---	---	---
100,0	---	---	---	---
25,0	0,34	5,5	1,19	0,3
17,5	0,69	7,7	1,19	0,3
10,0	0,72	4,5	1,13	0,7
5,0	0,43	14,6	1,13	1,2

Através dos dados experimentais, pode-se observar que os EQMs de Nafion 1,5 % v/v/CB[7] -17,5 $\mu\text{g mL}^{-1}$ e Nafion 1,5 % v/v/CB[7] -10,0 $\mu\text{g mL}^{-1}$ apresentaram valores de corrente de pico sem diferença estatística (onde $p=0,4335$). Assim, optou-se pelo uso do eletrodo preparado com Nafion 1,5 % v/v/CB[7] -10,0 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para os estudos posteriores, onde há erro relativo percentual menor para a corrente de pico além de apresentar menor potencial de pico.

Conforme descrito no material introdutório, a CB[7] apresenta uma cavidade hidrofóbica e contém carbonilas orientadas para suas extremidades. Além disso, conforme cálculos computacionais semi-empíricos, sabe-se que a CB[6] pode incluir parte da molécula de MDMA na sua cavidade interna, onde esta interação é maior a partir do anel heterocíclico contendo o grupo metilenodioxí ligado às posições 3 e 4 do anel aromático. E, para possibilitar a entrada do anel aromático na sua cavidade, deve ocorrer uma deformação do opérculo [64].

A CB[7] apresenta diâmetro do opérculo de 5,4 Å (o diâmetro interno da CB[6] é de 3,9 Å) [81], assim, supõe-se que a molécula de MDMA também deve interagir com a CB[7], adentrando na sua cavidade interna. Porém, espera-se que essa interação deve ser mais facilitada, devido ao tamanho maior da CB[7], ocorrendo menor deformação do opérculo.

A cucurbiturila adicionada nos filmes, em geral, aumenta o valor do potencial de oxidação do MDMA e, quando preparada em solução com concentração acima de 100 $\mu\text{g mL}^{-1}$, esta deve atuar bloqueando a passagem do analito e consequentemente não há o sinal de oxidação do MDMA, o que é indesejável para este tipo de análise.

Também, acredita-se que ao se acrescentar uma maior quantidade de cucurbit[7]urila no filme, esta atue isolando o sinal, devido às suas propriedades não condutoras. Também, a interação da cavidade interna da CB[7] (em comparação com a cavidade interna de CB[6]) deve ser maior com o MDMA. Que poderia “proteger” a molécula da oxidação e/ou dificultar sua passagem pelo polímero de troca iônica.

Também, sabe-se que as cucurbiturilas análogas em número pares de unidades de glicolurilas podem apresentar algumas propriedades físico-químicas distintas se comparadas com aquelas cucurbiturilas análogas em número ímpares de glicolurilas [81]. Assim, ao se comparar algumas propriedades de interação entre a CB[6] e CB[7] e o MDMA (considerando que trabalharam-se em condições experimentais distintas), é importante considerar o fator de alta simetria da molécula e as variações geradas entre os análogos pares e ímpares.

4.5.2. EQM de Nafion (1,5% v/v)/CB[7] ($10 \mu\text{g mL}^{-1}$)

Realizaram-se estudos com o EQM de Nafion (1,5 % v/v)/CB[7] ($10,0 \mu\text{g mL}^{-1}$) a fim de verificar a estabilidade do filme e sua resposta voltamétrica frente a aplicação de sucessivos ciclos de varredura de potencial. A figura 19 apresenta o gráfico do sinal obtido a partir da aplicação de ciclos consecutivos no sistema e o gráfico da resposta voltamétrica ao se aplicar um tempo de pré-concentração a cada ciclo.

Figura 19. Nafion (1,5 % v/v)/CB[7] ($10,0 \mu\text{g mL}^{-1}$) - *drop coating*. Condições experimentais: voltametria cíclica, faixa de potencial de 0,8 V até 1,3 V. Tempo de pré-concentração de 60 s em 0,8 V, velocidade de varredura de 100 mV s^{-1} . Concentração de MDMA de $5,05 \mu\text{mol L}^{-1}$ ($0,98 \mu\text{g mL}^{-1}$). **A)** 15 ciclos consecutivos, **B)** 30 ciclos não consecutivos.

A figura 19 mostra o mesmo comportamento gerado quando se utiliza o eletrodo quimicamente modificado com Nafion, onde ocorre a pré-concentração da espécie de interesse na superfície eletródica. Submeteu-se o EQM de Nafion (1,5 % v/v)/CB[7] ($10,0 \mu\text{g mL}^{-1}$) à variação do potencial de pré-concentração e do tempo aplicado e também se definiu o uso de potencial de pré-concentração no potencial inicial de 0,8 V e tempo de pré-concentração de 60 s a fim de realizar maiores comparações com os EQMs de Nafion (1,5 % v/v) modificados por *drop* e *spin coating*.

A figura 20 mostra a variação do tempo de pré-concentração e o sinal do MDMA gerado. Observa-se que se houvesse a necessidade de trabalhar com amostras com menores concentrações de MDMA, seria possível utilizar o EQM desenvolvido, e aplicar

um tempo de pré-concentração maior, a fim de diminuir os limites de detecção e quantificação do MDMA.

Figura 20. Estudo do tempo de pré-concentração para o EQM de Nafion (1,5 % v/v)/CB[7] (10,0 $\mu\text{g mL}^{-1}$) - *drop coating*. **A)** Voltamogramas obtidos após aplicar direntes tempos de pré-concentração. **B)** Gráfico da corrente de pico gerada versus o tempo de pré-concentração no eletrodo modificado. Condições: voltametria cíclica, faixa de potencial de 0,8 V até 1,3 V. Potencial de pré-concentração de 0,8 V, velocidade de varredura de 100 mV s^{-1} , concentração de MDMA de 5,05 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (0,98 $\mu\text{g mL}^{-1}$).

Através dos dados apresentados na figura 20 pode-se afirmar que existe um comportamento adsorptivo do analito na superfície do eletrodo, onde observa-se um

aumento do sinal de corrente de pico conforme se aumenta o tempo de pré-concentração. Ao se empregar um tempo de 60 s de pré-concentração, há um acréscimo da corrente de pico (comparando com o tempo de pré-concentração de 5 s) de aproximadamente 42 %. Também, no tempo de pré-concentração de 600 s, observou-se um acréscimo no sinal de 135 %. Apresentando uma melhora considerável na resposta voltamétrica para o analito presente no meio.

Realizaram-se estudos empregando diferentes velocidades de varredura no sistema com o EQM de Nafion (1,5 % v/v)/CB[7] ($10,0 \mu\text{g mL}^{-1}$), também observou-se que o processo é governado por adsorção.

4.6. Estudo eletroanalítico

Avaliaram-se os EQMs de Nafion (1,5% v/v) e Nafion (1,5% v/v)/CB[7] ($10,0 \mu\text{g mL}^{-1}$), modificados por *drop coating* e *spin coating* a fim de obter os parâmetros eletroanalíticos.

4.6.1 Eletroanálises: Voltametria Cíclica

A figuras 21 e 22 apresentam os voltamogramas obtidos por voltametria cíclica com o uso do eletrodo de carbono vítreo quimicamente modificado com Nafion (1,5 %v/v), depositados por *drop* e *spin coating*, conforme condições otimizadas.

Figura 21. Voltamogramas para diferentes concentrações de MDMA. EQM de Nafion (1,5% v/v)- *drop coating*. Condições experimentais: Voltametria cíclica, faixa de potencial de 0,8V até 1,3V; velocidade de varredura de 100 mV s⁻¹ e potencial de pré-concentração de 0,8 V durante 60 s. Curva analítica: a) Branco, b) 4,06 $\mu\text{mol L}^{-1}$, c) 5,64 $\mu\text{mol L}^{-1}$, d) 7,96 $\mu\text{mol L}^{-1}$, e) 12,45 $\mu\text{mol L}^{-1}$, f) 14,62 $\mu\text{mol L}^{-1}$, g) 16,74 $\mu\text{mol L}^{-1}$, h) 20,85 $\mu\text{mol L}^{-1}$, i) 22,84 $\mu\text{mol L}^{-1}$, j) 25,42 $\mu\text{mol L}^{-1}$.

Figura 22. Voltamogramas para diferentes concentrações de MDMA. EQM de Nafion (1,5% v/v)- *spin coating*. Condições experimentais: Voltametria cíclica, faixa de potencial de 0,8V até 1,3V; velocidade de varredura de 100 mV s⁻¹ e potencial de pré-concentração de 0,8 V durante 60 s. Curva analítica: a) Branco, b) 4,06 μmol L⁻¹, c) 5,64 μmol L⁻¹, d) 7,96 μmol L⁻¹, e) 10,23 μmol L⁻¹, f) 12,45 μmol L⁻¹, g) 14,62 μmol L⁻¹ e h) 16,74 μmol L⁻¹.

A partir das curvas analíticas para o MDMA, calcularam-se os limites de detecção (LD) e limites de quantificação (LQ). Onde SD corresponde ao desvio padrão do coeficiente linear e m é a sensibilidade amperométrica, correspondente ao coeficiente angular da curva [99].

$$LD = \frac{3 \times SD}{m} \quad (\text{equação 1})$$

$$LQ = \frac{10 \times SD}{m} \quad (\text{equação 2})$$

A tabela 6 contém informações analíticas a respeito da quantificação de MDMA considerando o uso da técnica de voltametria cíclica e EQM de Nafion 1,5 % v/v.

Tabela 6. Dados analíticos utilizando as modalidades de voltametria cíclica para o EQM de Nafion (1,5% v/v) modificado por *drop* e *spin coating*.

Nafion	Voltametria cíclica	
	Drop Coating	Spin Coating
Equação da reta		
$[I_p (\mu A) = mC_{MDMA} (\mu mol L^{-1}) + n]^*$	$I_p = 0,0840C_{MDMA} + 0,1838$	$I_p = 0,0677C_{MDMA} + 0,1850$
r	0,9995	0,9993
Faixa linear ($\mu mol L^{-1}$)	4,06 - 25,42	4,06 - 16,74
m ($10^3 \mu A L mol^{-1}$)	84,0	67,7
SD (μA)	0,018	0,012
LD ($\mu mol L^{-1}$)	0,64	0,52
LQ ($\mu mol L^{-1}$)	2,17	1,73

A figuras 23 e 24 expõem os voltamogramas obtidos na voltametria cíclica com o uso do eletrodo de carbono vítreo quimicamente modificado com Nafion (1,5 %v/v)/CB[7] ($10 \mu g mL^{-1}$), depositado por *drop* e *spin coating*, conforme condições otimizadas.

Figura 23. EQM de Nafion (1,5% v/v)/CB[7] ($10 \mu g mL^{-1}$) - *drop coating*. Condições experimentais: Voltametria cíclica, faixa de potencial de 0,8V até 1,3V. Velocidade de varredura de $100 mV s^{-1}$ e potencial de pré-concentração de 0,8 V durante 60 s. Curva analítica: a) Branco, b) $4,06 \mu mol L^{-1}$, c) $6,03 \mu mol L^{-1}$, d) $8,91 \mu mol L^{-1}$, e) $11,72 \mu mol L^{-1}$, f) $14,44 \mu mol L^{-1}$, g) $17,09 \mu mol L^{-1}$, h) $19,67 \mu mol L^{-1}$, i) $22,18 \mu mol L^{-1}$.

Figura 24. EQM de Nafion (1,5% v/v)/CB[7] ($10 \mu\text{g mL}^{-1}$) - *spin coating*. Condições experimentais: Voltametria cíclica, faixa de potencial de 0,8V até 1,3V. Velocidade de varredura de 100 mV s^{-1} e potencial de pré-concentração de 0,8 V durante 60 s. Curva analítica: a) Branco, b) $2,05 \mu\text{mol L}^{-1}$, c) $4,06 \mu\text{mol L}^{-1}$, d) $6,03 \mu\text{mol L}^{-1}$, e) $8,91 \mu\text{mol L}^{-1}$, f) $11,72 \mu\text{mol L}^{-1}$, g) $14,44 \mu\text{mol L}^{-1}$, h) $17,09 \mu\text{mol L}^{-1}$, i) $19,67 \mu\text{mol L}^{-1}$, j) $22,18 \mu\text{mol L}^{-1}$, k) $24,62 \mu\text{mol L}^{-1}$, l) $27,00 \mu\text{mol L}^{-1}$.

Tabela 7. Dados analíticos utilizando a modalidade de voltametria cíclica para os EQMs de Nafion (1,5% v/v)/CB[7] ($10,0 \mu\text{g mL}^{-1}$), modificados por *drop* e *spin coating*.

Nafion/CB[7]	Voltametria cíclica	
	Drop Coating	Spin Coating
Equação da reta		
$[\text{Ip } (\mu\text{A}) = m\text{C}_{\text{CMDMA}} (\mu\text{mol L}^{-1}) + n]^*$	$\text{Ip} = 0,0748\text{C}_{\text{CMDMA}} + 0,1137$	$\text{Ip} = 0,1020\text{C}_{\text{CMDMA}} + 0,1210$
r	0,9993	0,9995
Faixa linear ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	4,06 - 22,18	2,05 - 27,00
m ($10^3 \mu\text{A L mol}^{-1}$)	74,8	102,0
SD (μA)	0,015	0,017
LD ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	0,62	0,51
LQ ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	2,06	1,70

A tabela 7 contém informações analíticas a respeito da quantificação de MDMA considerando o uso da técnica de voltametria cíclica e EQM de Nafion (1,5% v/v)/CB[7] ($10,0 \mu\text{g mL}^{-1}$).

Nos estudos em voltametria cíclica, os EQMs de Nafion e Nafion/CB[7] apresentaram valores de limites de detecção e limites de quantificação bastante semelhantes, sendo o EQM de Nafion/CB[7].

Também, em voltametria cíclica, comparando as deposições por *drop* e *spin coating*, observa-se que esta última gera modificações eletródicas com menores valores de LD e LQ, pois os filmes gerados por *spin coating* apresentam maior uniformidade devido ao modo de evaporação onde se aplica a componente de velocidade angular.

4.6.2 Eletroanálises: Onda Quadrada

As figuras 25 e 26 apresentam os voltamogramas de onda quadrada obtidos com o uso do eletrodo de carbono vítreo quimicamente modificado com Nafion (1,5 % v/v), depositado por *drop* e *spin coating*, conforme condições otimizadas.

Figura 25. Voltamogramas para diferentes concentrações de MDMA. EQM de Nafion (1,5% v/v) - *drop coating*. Condições experimentais: potencial de condicionamento em 0,8 V durante 60 s, amplitude de 0,12 V, frequência de 45 Hz e step potential de 0,013 V (velocidade de varredura de 585 mV s^{-1}). Faixa de potencial de 0,8 V - 1,2 V. a) Branco, b) $1,03 \mu\text{mol L}^{-1}$, c) $2,05 \mu\text{mol L}^{-1}$, d) $3,06 \mu\text{mol L}^{-1}$, e) $4,06 \mu\text{mol L}^{-1}$, f) $5,05 \mu\text{mol L}^{-1}$, e g) $6,03 \mu\text{mol L}^{-1}$.

Figura 26. Voltamogramas para diferentes concentrações de MDMA. EQM de Nafion (1,5% v/v) - *spin coating*. Condições experimentais: potencial de condicionamento em 0,8 V durante 60 s, amplitude de 0,12 V, frequência de 45 Hz e step potential de 0,013 V (velocidade de varredura de 585 mV s⁻¹). Faixa de potencial de 0,8 V - 1,2 V. Onda quadrada, faixa de potencial de 0,8 V - 1,2 V. a) Branco, b) 1,03 μmol L⁻¹, c) 2,05 μmol L⁻¹, d) 3,06 μmol L⁻¹, e) 4,06 μmol L⁻¹, f) 5,05 μmol L⁻¹, e g) 6,03 μmol L⁻¹.

Tabela 8. Dados analíticos utilizando a modalidade de onda quadrada para os EQMs de Nafion (1,5% v/v), modificados por *drop* e *spin coating*.

Nafion	Onda quadrada	
	Drop coating	Spin coating
Equação da reta		
$[I_p (\mu A) = m C_{MDMA} (\mu mol L^{-1}) + n]^*$	$I_p = 0,4002 C_{MDMA} + 0,9209$	$I_p = 0,3804 C_{MDMA} + 1,2037$
r	0,9984	0,9989
Faixa linear (μmol L⁻¹)	1,03 - 6,03	1,03 - 6,03
m (10³ μA L mol⁻¹)	400,2	380,4
SD (μA)	0,040	0,032
LD (μmol L⁻¹)	0,30	0,25
LQ (μmol L⁻¹)	1,00	0,84

A figuras 27 e 28 expõem os voltamogramas de onda quadrada obtidos com o uso do eletrodo de carbono vítreo quimicamente modificado com Nafion (1,5 % v/v)/CB[7] ($10 \mu\text{g mL}^{-1}$), depositado por *drop* e *spin coating*, conforme condições otimizadas.

Figura 27. EQM de Nafion (1,5% v/v)/CB[7] ($10 \mu\text{g mL}^{-1}$) - *drop coating*. Condições experimentais: potencial de condicionamento em 0,8 V durante 60 s, amplitude de 0,12 V, frequência de 45 Hz e step potencial de 0,013 V (velocidade de varredura de 585 mV s^{-1}). Faixa de potencial de 0,8 V - 1,2 V. a) Branco, b) $4,06 \mu\text{mol L}^{-1}$, c) $6,03 \mu\text{mol L}^{-1}$, d) $7,96 \mu\text{mol L}^{-1}$, e) $9,86 \mu\text{mol L}^{-1}$, f) $11,72 \mu\text{mol L}^{-1}$, g) $13,54 \mu\text{mol L}^{-1}$, h) $15,33 \mu\text{mol L}^{-1}$, i) $18,82 \mu\text{mol L}^{-1}$, j) $23,00 \mu\text{mol L}^{-1}$, k) $27,00 \mu\text{mol L}^{-1}$.

Figura 28. EQM de Nafion (1,5% v/v)/CB[7] ($10 \mu\text{g mL}^{-1}$) - *spin coating*. Condições experimentais: potencial de condicionamento em 0,8 V durante 60 s, amplitude de 0,12 V, frequência de 45 Hz e step potential de 0,013 V (velocidade de varredura de 585 mV s^{-1}). Faixa de potencial de 0,8 V - 1,2 V. Onda quadrada, faixa de potencial de 0,8 V - 1,3 V. a) Branco, b) $4,06 \mu\text{mol L}^{-1}$, c) $7,96 \mu\text{mol L}^{-1}$, d) $9,86 \mu\text{mol L}^{-1}$, e) $13,54 \mu\text{mol L}^{-1}$, f) $17,09 \mu\text{mol L}^{-1}$, g) $20,05 \mu\text{mol L}^{-1}$, h) $23,81 \mu\text{mol L}^{-1}$, i) $27,00 \mu\text{mol L}^{-1}$, j) $30,83 \mu\text{mol L}^{-1}$.

Tabela 9. Dados analíticos utilizando a modalidade de onda quadrada para os EQMs de Nafion (1,5% v/v)/CB[7] ($10,0 \mu\text{g mL}^{-1}$), modificados por *drop* e *spin coating*.

Nafion/CB[7]	Onda quadrada	
	Drop coating	Spin coating
Equação da reta		
$[I_p (\mu\text{A}) = mC_{\text{CMDMA}} (\mu\text{mol L}^{-1}) + n]^*$	$I_p = 1,9940C_{\text{CMDMA}} - 3,5526$	$I_p = 1,7023C_{\text{CMDMA}} - 0,8516$
r	0,9984	0,9986
Faixa linear ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	4,06 - 27,00	4,06 - 30,83
m ($10^3 \mu\text{A L mol}^{-1}$)	1994,0	1702,3
SD (μA)	0,384	0,369
LD ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	0,58	0,65
LQ ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	1,93	2,17

Observam-se que as análises utilizando onda quadrada geram maiores valores de sensibilidade, e conseqüentemente, maiores correntes de pico, com uma diminuição dos limites de detecção e quantificação (com exceção das análises com o filme de Nafion (1,5% v/v)/CB[7] (10,0 $\mu\text{g mL}^{-1}$) com deposição por *spin coating*), sendo considerada uma técnica mais sensível.

Nos estudos com onda quadrada, observa-se claramente que os filmes de Nafion (1,5% v/v) apresentaram valores de LD e LQ bastante baixos, porém estes respondem linearmente para o MDMA em uma faixa de concentração bastante estreita. Em contraste, os EQMs de Nafion (1,5% v/v)/CB[7] (10,0 $\mu\text{g mL}^{-1}$) apresentaram resposta linear em faixas mais amplas.

Conforme os dados apresentados, seria possível utilizar tanto a voltametria cíclica quanto a onda quadrada e os eletrodos quimicamente modificados com Nafion ou Nafion/CB[7], conforme, principalmente, as amostras a serem analisadas, e a disponibilidade de reagentes.

A tabela 10 expõe os dados obtidos em outros sistemas para a detecção eletroanalítica do MDMA e a comparação entre os eletrodos desenvolvidos por *drop coating* de Nafion e Nafion/CB[7].

Tabela 10. Comparação com dados analíticos da literatura e os estudos expostos neste trabalho, utilizando onda quadrada e os EQMs de Nafion (1,5% v/v), modificado por *spin coating* e Nafion (1,5% v/v)/CB[7] (10,0 $\mu\text{g mL}^{-1}$), modificado por *drop coating*.

	VC ^[64]	Onda Quadrada ^[63]	Voltametria cíclica-Nafion (<i>drop coating</i>)	Onda quadrada-Nafion/CB[7] (<i>drop coating</i>)
Faixa linear ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	4,2 - 48,0	8 – 45	4,06 - 25,42	4,06 - 27,00
SD (μA)	0,024	0,031	0,018	0,384
m ($\mu\text{A L mol}^{-1}$)	25,9 10^3	30,0 10^3	84,0 10^3	1994,0 10^3
r	0,995	0,999	0,9995	0,9984
LD ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	2,7	1,2	0,64	0,58
LQ ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	9,1	3,7	2,17	1,93

Comparando com os dados da literatura, pode-se afirmar que todos os EQMs desenvolvidos neste trabalho apresentaram maior sensibilidade (m) e menores LD e LQ para o MDMA, demonstrando uma nova possibilidade de modificação eletródica para a análise de MDMA [63-64].

4.7. EQMs: Análise de interferentes

A fim de avaliar a capacidade de detector eletroquímico e a possibilidade de atuar como sensor, realizaram-se análises voltamétricas com diferentes substâncias, em sua maioria classificadas como estimulantes, as quais poderiam estar presentes em comprimidos de ecstasy.

A figura 29 expõe os voltamogramas obtidos para as drogas analisadas.

Figura 29. Estudos de falsos positivos utilizando EQM de Nafion (1,5% v/v) - *drop coating*. Voltamogramas correspondentes para as amostras de cafeína, lidocaína, cocaína, teobromina e procaina e metanfetamina na concentração de $7,66 \mu\text{g mL}^{-1}$ em eletrólito de suporte de KCl ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) em MeOH:H₂O, 1:24 v/v.

Com relação ao teste de falsos positivos, neste caso é importante avaliar todo o perfil voltamétrico gerado e a presença ou ausência de pico para o MDMA. A presença de interferentes em análises voltamétricas se dá pela presença de substâncias que

apresentam potencial de pico próximo ao analito de interesse. Considera-se necessário existir uma diferença de pelo menos 50 mV entre os potenciais de pico da espécie de interesse e de outras espécies no meio, a fim não ocorrer o fenômeno de interferência.

Dentre os analitos estudados, observa-se uma alteração do perfil devido a um aumento da corrente capacitiva gerada ao se acrescentar outro analito no meio, porém, é possível afirmar que estes não atuam como falsos positivos na detecção do MDMA, pois estes não apresentaram pico na região próxima ao potencial de 1,12 V. Indicando seletividade e/ou sensibilidade para o MDMA e demonstrando o promissor uso deste como sensor voltamétrico em amostras de ecstasy.

Também, observa-se que a procaína apresentou um pico anódico em aproximadamente 0,95 V. Assim, realizou-se um estudo em meio contendo ambas as drogas, demonstrado na figura 30.

Figura 30. Análises voltamétricas de procaína e MDMA. **A)** Branco, EQM de Nafion 1,5 % v/v- *drop coating*, **B)** ----) Procaína ($7,66 \mu\text{g mL}^{-1}$), tempo de pré-concentração de 5 s; ----) Procaína ($7,66 \mu\text{g mL}^{-1}$) + MDMA ($1,53 \mu\text{g mL}^{-1}$), tempo de pré-concentração de 5 s e ----) procaína ($7,66 \mu\text{g mL}^{-1}$) + MDMA ($1,53 \mu\text{g mL}^{-1}$), tempo de pré-concentração de 180 s. Análises em voltametria cíclica: faixa de potencial de 0,8 V até 1,3 V; velocidade de varredura de 100 mV s^{-1} e potencial de pré-concentração de 0,8 V.

Em meio contendo MDMA e procaína, detectaram-se ambas as drogas, porém observa-se que houve um deslocamento do pico do MDMA para potencial mais positivo,

o que não interfere na análise global do mesmo, sendo possível detectar ambas as drogas, caso estas estejam presentes na mesma matriz.

Também, aplicou-se tempo de pré-concentração de 5 s e 180 s, e observa-se que o sinal para a procaína permaneceu constante (ocorrendo apenas uma diminuição da contribuição da corrente capacitiva) e houve um aumento da corrente de pico do MDMA, que corrobora com os dados expostos anteriormente, onde o tempo de pré-concentração gera uma adsorção de MDMA na superfície eletródica e há diferenças entre o comportamento das espécies de MDMA e procaína na superfície do eletrodo de trabalho.

4.8. Estudos cromatográficos

Analizou-se a presença de MDMA nos lotes de ecstasy fornecidos pela polícia técnico-científica da cidade de Ribeirão Preto–SP, utilizou-se inicialmente a técnica de cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas a fim de observar quais comprimidos de ecstasy continham o MDMA. Para isto, realizaram-se comparações com o padrão de MDMA, considerando o tempo de retenção e espectro de massas e também utilizaram-se bibliotecas de espectros para observar quais outras drogas estavam presentes nos lotes, considerando uma correspondência entre espectros de massas maior que 99%.

A figura 31 mostra o cromatograma obtido para o MDMA a partir da análise empregando a cromatografia gasosa.

Figura 31. Cromatograma de íons totais obtido para o MDMA.

A figura 32 apresenta o espectro de massas obtido na cromatografia líquida, conforme condições experimentais e a figura 33 ilustra a curva analítica obtida para o MDMA.

Figura 32. Espectro de massas da molécula de MDMA.

Após, com o auxílio da CLAE construiu-se a curva analítica com o padrão de MDMA a fim de calcular a concentração de MDMA presente nos lotes em estudo.

Figura 33. Curva analítica obtida por CLAE da integração dos picos versus as concentrações de MDMA.

Através da curva analítica, obteve-se a equação da reta de r igual a 0,998.

$$\text{Área} = 6,178 \cdot 10^6 C \text{ (ng mL}^{-1}\text{)} + 8,268 \cdot 10^7 \quad (\text{Equação 3})$$

Considerando as análises qualitativas obtidas a partir da cromatografia gasosa e a quantificação de MDMA obtida pela cromatografia líquida. As concentrações de MDMA presentes nos comprimidos de ecstasy estão na tabela a seguir.

Tabela 11. Estudos cromatográficos das amostras apreendidas de ecstasy, analito presente nos lotes e análise quantitativa dos lotes que apresentaram o MDMA, dados de porcentagem em massa.

Lote		Analito	C MDMA (% m/m)
1		Fenproporex	----
2		Cafeína	----
3		MDMA	$(35,6 \pm 0,2)$
4		MDMA	(61 ± 1)
5		MDMA	$(30,4 \pm 0,4)$
6		MDMA	(32 ± 2)
7		MDMA	(25 ± 4)
8		MDMA	$(28,3 \pm 0,5)$
9		MDMA	$(24,3 \pm 0,1)$
10		MDMA + Cafeína	$(19,4 \pm 0,1)$
11		MDMA	$(28,0 \pm 0,8)$

A partir da tabela 11 observa-se que alguns comprimidos ilegalmente comercializados como ecstasy não apresentaram o MDMA (amostras 1 e 2), enquanto pode-se observar uma mistura de MDMA e cafeína em um dos lotes (amostra 10).

Também, os lotes 7 e 9 e os lotes 8 e 11 apresentaram uma concentração de MDMA bastante próxima, o que poderia sugerir que os lotes podem ter a mesma procedência.

Há uma grande variação da concentração de MDMA presente entre os lotes, além de haver alguns lotes que não contém o MDMA. Ressalta-se a necessidade de se discutir o uso/abuso da droga devido aos seus aspectos toxicológicos, pois a droga ilegalmente comercializada pode gerar uma série de danos e riscos para a saúde dos usuários.

4.9. Análises colorimétricas

Conforme recomendações da SWGDRUG para a análise de drogas [2,8] propõe-se o uso de um teste do tipo A acompanhado de mais um teste de outra categoria (A, B ou C). Alternativamente, quando não se têm a possibilidade de aplicar um método analítico do tipo A, podem-se realizar três testes sendo dois de categoria B e outro de categoria C. As técnicas eletroquímicas não apresentam classificação explícita conforme a SWGDRUG, onde conforme a especificidade da metodologia, podemos considerá-la como uma técnica do tipo C, ou do tipo A.

Assim, realizaram-se ensaios colorimétricos a fim de seguir as recomendações expostas pela SWGDRUG, além de comparar com os dados qualitativos obtidos pela cromatografia gasosa e os dados obtidos pela técnica voltamétrica com o eletrodo quimicamente modificado desenvolvido.

A figura 34 apresenta os dados obtidos a partir das análises colorimétricas.

Figura 34. Representação dos dados experimentais dos testes colorimétricos de Marquis, Ácido Sulfúrico, Simon e Simon com acetona. Tempo de 0 h e 48 h.

Conforme apresentado na figura 34, abaixo das amostras os pontos azuis marcam os resultados falsos positivos, enquanto os pontos em vermelho marcam os falsos negativos. Observa-se que há a presença de falsos positivos e/ou falsos negativos em

todos os testes. Também, houve variações colorimétricas entre o tempo de reação, onde os testes de Simon e Simon com acetona em tempo 0 h foram aqueles que apresentaram maior número de respostas falso negativas, ou seja, quando o teste indica que não há a presença do MDMA, porém a amostra contém o MDMA.

Além disso, a concentração de MDMA presente nas amostras é importante para a visualização colorimétrica, pois o padrão de MDMA utilizado, de concentração de 0,1 mg mL⁻¹ não apresentou a coloração marrom escura ou preta nos testes de ácido sulfúrico e Marquis, resultando em respostas falso negativas.

Também, o corante presente nos comprimidos pode interferir no sinal colorimétrico, onde visualizou-se esse efeito principalmente nos testes de Simon e Simon com acetona.

Devido a baixa confiabilidade das técnicas colorimétricas, estes exames podem ser considerados preliminares (ou *spot tests*) e devem ser realizadas análises posteriores a fim de confirmar a presença ou ausência do analito de interesse na amostra, corroborando com as recomendações de análise de drogas da SWGDRUG [8].

4.10. Comparação entre as análises voltamétrica e cromatográfica

Quantificou-se o MDMA nos 11 lotes de ecstasy utilizando o eletrodo quimicamente desenvolvido de Nafion 1,5 % v/v, depositado pelo método de *drop coating*.

As figuras 35 e 36 expõem os voltamogramas obtidos para as análises dos lotes que não continham o MDMA, o lote analisado na figura 35 apresenta Fenproporex e o lote analisado na figura 36 apresenta cafeína.

Figura 35. Voltamogramas registrados para o lote 1 (Fenproporex): EQM de Nafion 1,5 % v/v – *drop coating*, Condições experimentais: Voltametria cíclica, faixa de potencial de 0,8V até 1,3V. Velocidade de varredura de 100 mV s^{-1} e potencial de pré-concentração de 0,8 V durante 60 s. Sucessivas adições da solução do lote 1 (concentração do comprimido em solução de $400 \mu\text{g mL}^{-1}$).

Na figura 35, ao se acrescentar o analito no meio, comparando o sinal do branco com os sinais apresentados observa-se uma queda da corrente gerada, porém não se observa o pico característico de oxidação do MDMA. Assim, pode-se dizer que o EQM de Nafion 1,5% v/v não apresenta resultado falso positivo para o Fenproporex, onde a partir dos voltamogramas obtidos, não se poderia afirmar que há a presença de MDMA.

Figura 36. Voltamogramas registrados para o lote 2 (caféina): EQM de Nafion 1,5 % v/v – *drop coating*, Condições experimentais: Voltametria cíclica, faixa de potencial de 0,8V até 1,3V. Velocidade de varredura de 100 mV s^{-1} e potencial de pré-concentração de 0,8 V durante 60 s. Sucessivas adições da solução do lote 2 (concentração do comprimido em solução de $400 \mu\text{g mL}^{-1}$).

Na figura 36, ao se acrescentar o analito no meio, comparando o sinal do branco com os sinais apresentados observa-se uma variação do perfil da corrente gerada com a varredura de potencial, porém não se observa o pico característico de oxidação do MDMA. Assim, pode-se dizer que o EQM de Nafion 1,5% v/v não apresenta resultado falso positivo para a caféina (conforme abordado no gráfico da figura 36), onde a partir dos voltamogramas obtidos, não se poderia afirmar que há a presença de MDMA.

A figura 37 mostra o voltamograma obtido para o lote 8, o qual contém o MDMA, considerando as análises previamente mostradas de cromatografia líquida de alta eficiência. Calculou-se a resposta obtida de corrente de pico e realizaram-se os devidos cálculos de diluição, onde têm-se uma concentração de MDMA no lote 8 de 28,6 % m/m. O valor é bastante próximo do obtido na técnica cromatográfica, com um erro relativo percentual de 0,9 %,

Figura 37. Voltamogramas registrados para o lote 8: EQM de Nafion 1,5 % v/v – drop coating, Condições experimentais: Voltametria cíclica, faixa de potencial de 0,8V até 1,3V. Velocidade de varredura de 100 mV s^{-1} e potencial de pré-concentração de 0,8 V durante 60 s.

A tabela 12 apresenta todos os valores obtidos de concentração de MDMA nos lotes comparando as técnicas de cromatografia e voltametria. A partir dessas comparações, pode-se obter dados a respeito da exatidão do método desenvolvido em comparação com outra técnica instrumental.

Observa-se que os valores obtidos na técnica voltamétrica são bastante próximos daqueles observados na técnica cromatográfica, considerando seus desvios padrões respectivos.

Também, dentre os lotes analisados, o valor da quantificação de MDMA a partir da técnica voltamétrica foi estatisticamente semelhante (empregou o teste t) ao se comparar com a técnica cromatográfica para os lotes 4, 5, 6, 7, 8 e 12

Houve diferença estatística entre a quantificação dos lotes 3, 9, 10 e 11, onde a quantificação apresentada pela técnica voltamétrica é pouco menor que comparado a técnica cromatográfica.

Também, comparou-se a precisão entre os métodos aplicando o teste F, conforme Guia de orientação sobre validação de métodos analíticos do INMETRO [100]. Os lotes 9, 10 e 11 apresentaram valores de F calculados maiores que o valor de Tabelado, assim,

na comparação entre esses lotes notou-se que houve diferença significativa entre as análises.

Tabela 12. Dados da quantificação e comparação entre as técnicas de voltametria e cromatografia.

Lote		Analito	CMDMA Cromatografia (% m/m)	CMDMA Voltametria (% m/m)
1		Fenproporex	---	---
2		Cafeína	---	---
3		MDMA	$(35,6 \pm 0,2)$	$(31,9 \pm 0,4)$
4		MDMA	(61 ± 1)	(63 ± 2)
5		MDMA	$(30,4 \pm 0,4)$	$(30,1 \pm 0,9)$
6		MDMA	(32 ± 2)	(28 ± 3)
7		MDMA	(25 ± 4)	(25 ± 1)
8		MDMA	$(28,3 \pm 0,5)$	$(28,6 \pm 0,4)$
9		MDMA	$(24,3 \pm 0,1)$	$(21,1 \pm 0,2)$
10		MDMA + Cafeína	$(19,4 \pm 0,1)$	$(17,9 \pm 0,5)$
11		MDMA	$(28,0 \pm 0,8)$	$(26,1 \pm 0,2)$

Como a quantificação de 4 lotes apresentou variação estatística na comparação entre as técnicas, sugere-se que a metodologia empregada possa auxiliar na detecção de MDMA, onde a análise quantitativa deve ser realizada com ressalvas em relação a amostra de interesse forense e deve-se utilizar outras técnicas instrumentais aliadas a voltametria para fins analíticos.

5. CONCLUSÃO

O uso de eletrodos quimicamente modificados demonstra ser de grande valia em eletroanálises forenses, onde se pretende conferir características de seletividade e/ou sensibilidade para os sistemas em estudo. O material de base para receber a modificação, o material depositado sobre a superfície eletródica e sua concentração e o modo de deposição são parâmetros fundamentais ao se construir os EQMs, assim, os EQMs de Nafion (1,5% v/v) e Nafion (1,5% v/v)/CB[7] ($10,0 \mu\text{g mL}^{-1}$) foram aqueles que apresentaram melhores respostas eletroanalíticas.

Ambos os EQMs desenvolvidos com Nafion (1,5% v/v) e Nafion (1,5% v/v)/CB[7] ($10,0 \mu\text{g mL}^{-1}$) podem ser aplicados para a detecção de MDMA, estes são bastante promissores e apresentam limites de detecção e quantificação menores que em outros estudos expostos na literatura.

Ao se analisar os EQMs desenvolvidos com Nafion (1,5% v/v) e Nafion (1,5% v/v)/CB[7] ($10,0 \mu\text{g mL}^{-1}$), por voltametria cíclica, conclui-se que o EQM de Nafion (1,5% v/v)/CB[7] ($10,0 \mu\text{g mL}^{-1}$) é discretamente mais sensível que o EQM de Nafion (1,5% v/v), porém, nos estudos com onda quadrada, o comportamento dos EQMs se diferencia bastante, onde os EQMs de Nafion (1,5% v/v) apresentam menores limites de detecção e quantificação, enquanto os EQMs de Nafion (1,5% v/v)/CB[7] ($10,0 \mu\text{g mL}^{-1}$) respondem linearmente a uma maior faixa de concentração de MDMA no meio. Também, dentre os eletrodos avaliados, aquele que apresenta melhor custo benefício com relação ao seu uso é o EQM de Nafion (1,5% v/v).

Também, os valores de limite de detecção e quantificação para os eletrodos desenvolvidos são na faixa de traço, demonstrando uma provável aplicação em outras amostras de interesse forense.

Os estudos de interferentes no método voltamétrico indicaram que, dentre os analitos estudados, não houve a ocorrência de pico anódico na região de detecção do MDMA, assim, os EQMs desenvolvidos mostraram um promissor potencial para atuarem como detectores voltamétricos do MDMA em amostras de ecstasy.

Ao se realizar análises qualitativas e quantitativas nos 11 lotes de ecstasy apreendidos e fornecidos pela polícia técnico-científica de Ribeirão Preto-SP, observou-se que a concentração de MDMA presente nos lotes variou de 0 até 61 % em massa, considerando que dois lotes não continham MDMA. Assim, o desenvolvimento de novos métodos para a detecção da droga pode ser de grande valia para auxiliar no controle mais efetivo sobre a venda ilegal dessa substância.

6. REFERÊNCIAS

- [1] VELHO, J. A.; GEISER, G. C.; ESPINDULA, A. *Ciências Forenses: Uma introdução às principais áreas da criminalística moderna*. 2. ed. Campinas: Millennium, 2012.
- [2] BRUNI, A. T.; VELHO, J. A.; OLIVEIRA, M. F. *Fundamentos de Química Forense: Uma análise prática da química que soluciona crimes*. 1. ed. Campinas: Millennium, 2012.
- [3] DE OLIVEIRA, M. F. Química forense: a utilização da química na pesquisa de vestígios de crime. **Química Nova na Escola**, v. 24, p. 17. 2006.
- [4] ZARZUELA, J. L. *Química Legal e incêndios*. Porto Alegre: Sagra-DC Luzzatto, p. 164, 1995.
- [5] DE MARTINIS, B.S.; DE OLIVEIRA, M. F. *Química forense experimental*, Cengage Learning, São Paulo, 1. ed., 2015.
- [6] BRASIL. Lei nº. 11.343, Institui o Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas - Sisnad; prescreve medidas para prevenção do uso indevido, atenção e reinserção social de usuários e dependentes de drogas; estabelece normas para repressão à produção não autorizada e ao tráfico ilícito de drogas; define crimes e dá outras providências, Agosto de 2006.
- [7] ANVISA, Portaria n. 344 de 12. Mai. 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre Substâncias e Medicamentos Sujeitos a Controle Especial.
- [8] SWGDRUG, Scientific working group for the analysis of seized drugs (swgdrug) recommendations, Washington, 2013. Disponível em:<<http://www.swgdrug.org/Documents/SWGDRUG%20Recommendations%20Version%206-1.pdf>> Acesso em: out. de 2016.
- [9] PRATTA, E.M.M.; SANTOS, M.A. Reflexões sobre as relações entre drogadição, adolescência e família: um estudo bibliográfico. **Estudos de Psicologia**, v. 11, p. 315, 2006.
- [10] FREUDENMANN, R.W.; ÖXLER, F.; BERNSCHNEIDER-REIF, S. The origin of MDMA (ecstasy) revisited: the true story reconstructed from the original documents, **Addiction History**, v. 101, p. 1241, 2006.
- [11] KARCH, S.B. A historical review of MDMA, **The Open Forensic Science Journal**, v. 4, p. 20. 2011.
- [12] BERNSCHNEIDER-REIF, S.; OXLER, F.; FREUDENMANN, R.W. The origin of MDMA (“Ecstasy”) – separating the facts from the myth. **Pharmazie**, v. 61, p. 966, 2006.
- [13] BINIECKI, S.; KRAJEWSKI, E. Production of d,1-N-methyl-beta-(3,4-methylenedioxyphenyl)-isopropylamine and d,1-Nmethyl-beta-(3,4-dimthoxyphenyl)-isopropylamine. **Acta Poloniae Pharmaceutica**, v. 17, p. 421, 1960.

- [14] GASTON, T.R.; RASMUSSEN, G.T. Identification of 3,4 methylenedioxymethamphetamine. **Bureau of Narcotics and Dangerous Drugs**, n. 38, p. 60, 1972.
- [15] SHULGIN, A.T.; NICHOLS, D.E. *Characterization of three new psychotomimetics*. In: Stillman R. C., Willette R. E., *The psychopharmacology of the hallucinogens*. New York: Pergamon Press, p. 74, 1978.
- [16] SHULGIN, A.T. The background and chemistry of MDMA. **Journal of Psychoactive Drugs**, v. 18, p. 291, 1986.
- [17] SHULGIN, A.T. *History of MDMA*. In: Peroutka S., *Ecstasy: The Clinical, Pharmacological and Neurotoxicological Effects of the Drug MDMA*. Kluwer Academic Publishers, Boston, p. 1, 1990.
- [18] SHULGIN, A.T., Shulgin A. *PIKHAL-A Chemical Love Story*. Berkeley, CA: Transform Press, 1991.
- [19] SHULGIN, A.T. *Die fruehe Geschichte von MDMA*. In: Neumeyer J., Schmidt-Semisch H., editors. *Ecstasy-Design Fuer Die Seele*. Freiburg im Breisgau: Lambertus; p. 97, 1997.
- [20] BENZENHÖFER, U.; PASSIE, T. Rediscovering MDMA (ecstasy): the role of the American chemist Alexander T. Shulgin. **Addiction History**, v. 105, p. 1355, 2010.
- [21] KALANT, H. The pharmacology and toxicology of "ecstasy" (MDMA) and related drugs, **Canadian Medical Association Journal**, v. 7, p. 917, 2001.
- [22] PENTNEY, A.R. An exploration of the history and controversies surrounding MDMA and MDA. **Journal of Psychoactive Drugs**, v. 33, p. 213, 2001.
- [23] MCDOWELL, D.M.; KLEBER, H.D. MDMA Its history and pharmacology. **Psychiatric Annals**, v. 24, p. 127, 1994.
- [24] DE ALMEIDA, S.P.; SILVA, M.T.A. Histórico, efeitos e mecanismo de ação do êxtase (3-4 metilenodioximetanfetamina): revisão da literatura. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 8, p. 393, 2000.
- [25] UNODC, Annual Report 2008: covering activities in 2007. Viena. 2008.
- [26] UNODC, Annual Report 2009: covering activities in 2008. Viena. 2009.
- [27] UNODC, UNODC: Promoting health, security and justice/2010 Report. Viena. 2010.
- [28] WINSTOCK, A. Global drug survey: last 12 month prevalence of top 20 drugs. 2014. Disponível em: <http://www.globaldrugsurvey.com/wp-content/uploads/2014/04/last-12-months-drug-prevalence.pdf>. Acesso em out. de 2016.

- [29] UNODC, UNODC Annual report 2014, Viena. 2014.
- [30] UNODC, Word drug report 2014, Viena. 2014.
- [31] EMCDDA, Relatório europeu sobre drogas: tendências e evoluções, Luxemburgo, 2015.
- [32] UNODC, World drug report 2015, Viena. 2015.
- [33] SILVA, A. Polícia fecha laboratório de ecstasy em São Paulo. **Folha de São Paulo**, p. C1, 19 ago. 2000.
- [34] CEBRID, Ecstasy: quem são esses usuários? Boletim, São Paulo, n. 56, p. 2, 2007.
- [35] DE ALMEIDA, S.P.; SILVA, M.T.A. Characteristics of Ecstasy Users in São Paulo-Brazil. **Substance Use & Misuse**. v. 40, p. 395, 2005.
- [36] BATTISTI, M.C.; NOTO, A.R.; NAPPO, S.; CARLINI, E.A. A Profile of Ecstasy (MDMA) Use in São Paulo, Brazil: An Ethnographic Study. **Journal of Psychoactive Drugs**, v. 38, p. 13, 2006.
- [37] VEJA, Receita Federal dobra a apreensão de ecstasy em 2014. Ed. Abril. Fev. de 2015. Disponível em: <http://veja.abril.com.br/noticia/brasil/balanco-da-receita-mostra-maior-apreensao-de-ecstasy-em-2014>. Acesso em: Junho de 2016.
- [38] LAPACHINSKE, S.F. **Análises físicas e químicas de comprimidos de ecstasy apreendidos no município de São Paulo**. São Paulo, 04 jun. 2009. 147 f. Tese (Doutorado em Toxicologia) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2009
- [39] SWGDRUG, 3,4-Methylenedioxymethamphetamine, 2005. Disponível em: <http://www.swgdrug.org/Monographs/3,4METHYLENEDIOXYMETHAMPHETAMINE.pdf>. Acesso em: Jul. de 2016.
- [40] SCHECHTER, M.D. MDMA as a discriminative stimulus: isomeric comparisons. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 27, p. 41, 1987.
- [41] KARLSEN, S.N.; SPIGSET, O.; SLORDAL, L. The Dark Side of Ecstasy: Neuropsychiatric Symptoms after Exposure to 3,4 Methylenedioxymethamphetamine. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 102, p. 15. 2007
- [42] CLIMKO, R.P.; ROEHRICH, H.; SWEENEY, D.R.; AL-RAZI, J. Ecstasy [sic]: a review of MDMA and MDA. **The International Journal of Psychiatry in Medicine**, v. 4, p. 359, 1987.
- [43] MOFFAT, A.C.; OSSELTON, M.D.; WIDDOP, B. *Clarke's analysis of drugs and poisons*, Pharmaceutical Press, London, 4. ed.; 2011.
- [44] XAVIER, C.A.C.; LOBO, P.L.D.; FONTELES, M.M.F.; VASCONCELOS, S.M.M; VIANA, G.S.B; SOUSA, F.C.F. Êxtase (MDMA): efeitos farmacológicos e tóxicos,

mecanismo de ação e abordagem clínica. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 35, p. 96, 2008.

[45] HOLAND, J. *Ecstasy: the complete guide: comprehensive look at the risks and benefits of MDMA*. Ed. Park Street Press, Rochester, Vermont. 1. ed. 1988.

[46] TAURAH, L.; CHANDLER, C.; SANDERS, G. Depression, impulsiveness, sleep, and memory in past and present polydrug users of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy). **Psychopharmacology**, v. 231, p. 737, 2013.

[47] FERIGOLO, M.; MEDEIROS, F.B.; BARROS, H.M.T. “Êxtase”: revisão farmacológica. **Revista de Saúde Pública**, v. 32, p. 487, 1998.

[48] ROCHESTER, J.A.; KIRCHNER, J.T. Ecstasy (3,4-Methylenedioxymethamphetamine):History, Neurochemistry, and Toxicology, **The Journal of the American Board of Family Practice**. v. 12, p. 137, 1999.

[49] FERNANDO, T.; GILBERT, J.D.; CARROLL, C.M.; BYARD, R.W., F. Ecstasy and Suicide, **Journal of Forensics Sciences**, v. 57, p. 1137, 2012.

[50] TORRE, R. Non-linear pharmacokinetics of MDMA (‘ecstasy’) in humans. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 49, p. 104, 2000.

[51] UNITED NATIONS, Rapid testing methods of drugs of abuse, Manual. New York, 1994

[52] UNITED NATIONS, Recommended methods for the identification and analysis of amphetamine, methamphetamine and their ring-substituted analogues in seized materials (revised and updated). Manual. New York, 2006.

[53] DA COSTA, J.L.; CHASIN, A.A.M. Determination of MDMA, MDEA and MDA in urine by high performance liquid chromatography with fluorescence detection. **Journal of Chromatography B**, v. 811, p. 41, 2004.

[54] LAPACHINSKE, S.F. **Quantificação de MDMA em amostras de ecstasy por cromatografia em fase gasosa (GC/NPD)**. 2004. 93 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2004.

[55] SILVA, O.A.; YANAMINE, M.; REINHARDT, V.E.D. Identificação de 3, 4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) e compostos relacionados por cromatografia em fase gasosa e espectrometria de massas em comprimidos de Ecstasy apreendidos em São Paulo. **Revista de farmácia e bioquímica da Universidade de São Paulo**, v. 34, p. 33, 1998.

[56] DE MARTINIS, B.S.; BARNES, A.J.; SCHEIDWEILER, K.B.; HUESTIS, M.A. Development and validation of a disk solid phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry method for MDMA, MDA, HMMA, HMA, MDEA, methamphetamine and amphetamine in sweat. **Journal of Chromatography B**, v. 852, p. 450, 2007.

- [57] TOGNI, L.R.; LANARO, R.; RESENDE, R.R.; COSTA, J.L. The Variability of Ecstasy Tablets Composition in Brazil. **Journal of Forensic Sciences**, v. 60, p. 147, 2015.
- [58] LASMAR, M.C.; LEITE, E.M.A. Desenvolvimento e validação de um método cromatográfico em fase gasosa para análise da 3,4-metilenodioximetanfetamina (*ecstasy*) e outros derivados anfetamínicos em comprimidos. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 43, p. 223, 2007.
- [59] BUTLER, D.; GUILBAULT, G.G. Analytical techniques for ecstasy, **Analytical Letters**, v. 37, p. 2003, 2004.
- [60] CHINAKA, S.; LIO, R.; TAKAYAMA, N.; KODAMA, S.; HAYAKAWA, K. Chiral capillary electrophoresis of amphetamine-type stimulants, **Journal of Health Science**, v. 52, p. 649, 2006.
- [61] KUMIHASHI, M.; SHIBAYAMA, T.; SUGA, K.; MIYAUCHI, H.; JAMAL, W.; UEKITA, I.; IJIRI, I. Simultaneous determination of methamphetamine and its metabolite, amphetamine, in urine using a high performance liquid chromatography column-switching method, **Journal of Chromatography B**, v. 845, p. 180, 2007.
- [62] KOLBRICH, E.A.; LOWE, R.H. HUESTIS, M.A. Two-Dimensional Gas Chromatography/Electron-Impact Mass Spectrometry with Cryofocusing for Simultaneous Quantification of MDMA, MDA, HMMA, HMA, and MDEA in Human Plasma. **Clinical Chemistry**, v. 54, p. 379, 2008.
- [63] GARRIDO, E.M.P.J. Electrochemical oxidation of amphetamine-like drugs and application to electroanalysis of ecstasy in human serum. **Bioelectrochemistry**, v. 79, p. 77, 2010.
- [64] TADINI, M.C.; BALBINO, M.A.; ELEOTERIO, I.C.; DE OLIVEIRA, L.S.; DIAS, L.G.; DEMETS, G.J.F.; DE OLIVEIRA, M.F. *et al.* Developing electrodes chemically modified with cucurbit[6]uril to detect 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) by voltammetry, **Electrochimica Acta**, v. 121, p. 188, 2014.
- [65] MARTINS, R. A.; Alessandro Volta e a invenção da pilha: dificuldades no estabelecimento da identidade entre o galvanismo e a eletricidade. **Acta Scientiarum**, v. 4, p. 823, 1999.
- [66] VOLTA, A.; On the electricity excited by the mere contact of conducting substances of different kinds. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London**. v. 90, p. 403, 1800.
- [67] TICIANELLI, E. A.; GONZALEZ, E. R.; *Eletroquímica: Princípios e aplicações*, Editora da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2. ed., 2. reimpr., 2013.
- [68] CROW, D.R. *Principles and applications of electrochemistry*. 4. ed. New York: Blackie academic & Professional, 1994.

- [69] SKOOG, D. A.; WEST, D.M.; HOLLER, F.J.; CROUCH, S.R.; *Skoog's and West's Fundamentals of a analytical chemistry*. Cengage Learning. 9. ed. 2014.
- [70] AVACA, L.A., TOKORO, R. A história, evolução e crescimento da eletroquímica/eletroanalítica nestes últimos 25 anos. **Química Nova**, v. 25, p. 25, 2012.
- [71] BARD, A. J.; FAULKNER, L.R.; *Electrochemical methods: fundamentals and applications*, John Wiley, New York, 2. ed., 2001.
- [72] WANG, J. *Analytical Electrochemistry*. John Wiley, New York, 3 ed. 2006.
- [73] COMPTON, R.G.; BANKS, C.E. *Understanding voltametry*. Imperial college press, London, 2. ed. 2011.
- [74] BRETT, A.M.O.; BRETT, C.M.A. *Eletroquímica: princípios, métodos e aplicações*, 1. ed., Oxford, Coimbra, 1996.
- [75] LYONS, M.E.G. *Electroactive polymer electrochemistry*, Part 2: Methods and applications; ed.; Lyons, M. E. G.; Plenum Press, New York, cap. 10, 1996.
- [76] FUNGARO, D.A.; BRETT, C. M. A.; Eletrodos modificados com polímeros perfluorados e sulfonados: aplicações em análises ambientais. **Química Nova**, São Paulo, v. 23, p. 805, 2000.
- [77] ESPENSCHEID, M.W.; GHATAK-ROY, A.R.; MOORE, R.B.; PENNER, R.M.; SZENTIRMAY, M.N.; MARTIN, C.R. Sensors from Polymer Modified Electrodes. **Journal of the Chemical Society**, v. 82, p. 1051, 1986.
- [78] NORRMAN, K.; SIAHKALI, G.; LARSEN, N.B. Studies of spin-coated polymer films. **Annual Reports on the Progress of Chemistry**, v. 101, p. 174, 2005.
- [79] PERLES, C.E. Propriedades físico-químicas relacionadas ao desenvolvimento de membranas de Nafion® para aplicações em células a combustível do tipo PEMFC. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 18, p. 281, 2008.
- [80] GIERKE, T.D.; HSU, W.Y. The Cluster-Network Model of Ion Clustering in Perfluorosulfonated Membranes. **American Chemical Society Symposium Series**, v. 180, p. 283, 1982.
- [81] DEMETS, G.J.F. Cucurbiturilas. **Química Nova**, v. 30, p. 1313, 2007.
- [82] BUSCHMANN, H.-J.; JANSEN, K.; SCHOLLMEYER, E. Cucurbit[6]uril as ligand for the completion of lanthanide cations in aqueous solution. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 6, p. 531, 2003.
- [83] DAS, D.; SCHERMAN, O.A. Cucurbituril: At the interface of small molecule host-guest chemistry and dynamic aggregates. **Israel Journal of Chemistry**, v. 51, p. 537, 2011.

- [84]KIM, J.; JUNG, I.S.; KIM, S.Y.; LEE, E.; KANG, J.K.; SAKAMOTO, S.; YAMAGUCHI, K.; KIM, K. New cucurbituril homologues: syntheses, isolation, characterization, and x-ray crystal structures of cucurbit[*n*]uril (*n* = 5, 7, and 8). **Journal of American Chemical Society**, v. 122, p. 540, 2000.
- [85]MASSON, E.; LING, X.; JOSEPH, R.; KYEREMEH-MENSAH; LU, XIAOYONG Cucurbituril chemistry: a tale of supramolecular success. **The Royal Society of Chemistry Advances**, v. 2, p. 1213, 2012.
- [86]POZO, M.D.; HERNÁNDEZ, P.; HERNÁNDEZ, L.; QUINTANA, C. The use of cucurbit[8]uril host–guest interactions in the development of an electrochemical sensor: characterization and application to tryptophan determination. **Journal of Materials Chemistry**, v. 21, p. 13657, 2011.
- [87]FREEMAN, W.A.; MOCK, W.L.; SHIH, N.Y. Cucurbituril. **Journal of American Chemical Society**, v. 103, p. 7367, 1981.
- [88]HWANG, I.; JEON, W.S.; KIM, H.J.; KIM, D.; KIM, H.; SELVAPALAM, N.; FUJITA, N.; SHINKAI, S.; KIM, K. Cucurbit[7]uril: a simple macrocyclic, pH-triggered hydrogelator exhibiting guest-induced stimuli-responsive behavior. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 46, p. 210, 2007.
- [89]KIM, S.Y.; LEE, J.W.; HAN, S.C.; KIM, K. Importance of cavity size of the cucurbituril homologues in selective synthesis of [2]- or [3]-pseudorotaxanes with a p-xylylenediammonium as the Guest. **Bulletin of the Korean Chemical Society**, v. 26, p. 1265, 2005.
- [90]BUAKI-SOGO, M.; POZO, M.D.; HERNÁNDEZ, P.; GARCÍA, H.; QUINTANA, C. Graphene in combination with cucurbit[*n*]urils as electrode modifiers for electroanalytical biomolecules sensing. **Talanta**, v. 101, p. 135, 2012.
- [91] KIM, K.; JEON, W.S.; KANG, J.K.; LEE, J.W.; JON, S.Y.; KIM, T.; KIM, K. A pseudorotaxane on gold: formation of self-assembled monolayers, reversible dethreading and rethreading of the ring, and ion-gating behavior. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 42, p. 2293, 2003.
- [92] CORREIA, H.D.; DEMETS, G.J.F. Cucurbit[6]uril/PVC-based semipermeable membranes as electrode modifiers for electrochemical investigation of insoluble substrates. **Electrochemistry Communications**, v. 11, p. 1928, 2009.
- [93] DAY, A.; ARNOLD, A.P.; BLANCH, R.J.; SNUSHALL, B. Controlling Factors in the Synthesis of Cucurbituril and Its Homologues. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 66, p. 8094, 2001.
- [94] OIYE, E.N.; FIGUEIREDO, N.B.; TRISTÃO, H.M.; OLIVEIRA, M.F. Voltammetric determination of cocaine in confiscated samples using a cobalt hexacyanoferrate film-modified electrode. **Forensic Science International**, v. 192, p. 94, 2009.

- [95] RESTEK, Sympathomimetic Amines (HFBA Derivatives) (Basic Drugs) on Rtx -5[®],
- [96] AGOSTINHO, T.C.; Análise voltamétrica de 3,4 metilenodioximetanfetamina. (Dissertação). Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 66 p., 2012.
- [97] UNITED NATIONS, *Rapid testing methods of drugs of abuse*, Manual. New York, 1994
- [98] LI, G.; MIAO, P.; *Electrochemical Analysis of Proteins and Cells*, 1. ed., SpringerBriefs, doi: 10.1007/978-3-642-34252-3_2. 2013.
- [99] RIBANI, M.; BOTTOLI, C.B.G.; COLLINS, C.H.; JARDIM, I.C.S.F.; MELO, L.F.C. Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos. **Química Nova**, v. 27, p. 771, 2004.
- [100] INMETRO, DOQ-CGCRE-008: orientação sobre validação de métodos analíticos, Rev.3, 2010.