



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

**“Desenvolvimento de um sistema eletroquímico de análise por injeção em
fluxo para detecção de cocaína”**

Laura Siqueira de Oliveira

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

RIBEIRÃO PRETO - SP

2011



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

**“Desenvolvimento de um sistema eletroquímico de análise por injeção
em fluxo para detecção de cocaína”**

Laura Siqueira de Oliveira

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Firmino de Oliveira

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

RIBEIRÃO PRETO - SP

2011

“Versão corrigida”

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 à fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Oliveira, Laura Siqueira de

Desenvolvimento de um sistema eletroquímico de análise por injeção em fluxo para detecção de cocaína. Ribeirão Preto, 2011.

79 p. : il. ; 30 cm

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

Orientador: Oliveira, Marcelo Firmino de

1. Cocaína. 2. Bases de Schiff. 3. Eletrodos Quimicamente Modificados. 4. Análise por Injeção em Fluxo. 5. Voltametria.

Nome: OLIVEIRA, Laura Siqueira de

Título: Desenvolvimento de um sistema eletroquímico de análise por injeção em fluxo para detecção de cocaína.

Dissertação apresentada à Faculdade de Filosofia,
Ciências e Letras de Ribeirão Preto da USP, como parte
das exigências para a 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: _____

Aos meus pais, por tudo

AGRADECIMENTOS

Agradeço, do fundo do meu coração, aos meus pais, por colocar seus filhos como objetivo principal em suas vidas e por dedicar todo e qualquer pensamento ao nosso bem estar, formação pessoal e profissional. Agradeço também aos meus irmãos, à vó Bebé e ao Rodrigo, por todo amor e carinho, apesar de distantes, sempre presentes.

Esse trabalho não seria possível sem o carinho, a paciência, a amizade e a orientação do professor Dr. Marcelo Firmino de Oliveira, obrigada por tudo. Não seria possível também sem a presença do ilustríssimo ZEFER, muito obrigada pela amizade tão sincera. Pessoas inestimáveis e muito especiais, a quem venho exprimir publicamente os meus mais profundos agradecimentos e também a expressão da minha estima e do meu maior respeito.

Gostaria de agradecer também aos colegas do laboratório: Juzinha, Bel, Yuri, Marco (famoso Marcolá), Túlio, Matheus, Jaque e Zanatto amigos para a vida toda.

Por último, gostaria de agradecer à Pós-Graduação em Química, ao Departamento de Química da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto pela estrutura e ao CNPq pelo apoio financeiro.

RESUMO

OLIVEIRA, L.S. **Desenvolvimento de um Sistema Eletroquímico de Análise por Injeção em Fluxo para a Detecção de Cocaína**. 2011. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011.

O aumento nos índices de criminalidade, na maioria das vezes decorrente de atividades ligadas ao tráfico de drogas, afeta drasticamente a qualidade de vida do ser humano. A análise instrumental de entorpecentes é realizada comumente por métodos cromatográficos, oferecendo limites de detecção (LDs) em torno de 1 ng mL^{-1} . As técnicas analíticas como voltametria, amperometria, potenciometria, dentre outras, assemelham-se às técnicas convencionais de análise, pois além de se mostrarem sensíveis para a análise de traços de substâncias orgânicas e inorgânicas, oferecem vantagens operacionais como a compreensão de mecanismos pato-fisiológicos de várias drogas, dentre elas a cocaína e seus metabólitos. Os eletrodos quimicamente modificados (EQMs) com bases de Schiff (grupos funcionais que contém uma ligação dupla carbono-nitrogênio com o átomo de nitrogênio conectado a um grupo arila ou alquila) desenvolvidos para a determinação de cocaína em amostras de interesse forense podem ser empregados em situação de análise por injeção em fluxo (FIA). Cujas metodologia consiste na inserção de uma alíquota de amostra em um fluido carregador que a transporta do ponto de injeção até a unidade de detecção. Atualmente a análise de cocaína está limitada à dosagem posterior de amostras apreendidas, uma vez que não há nenhum dispositivo portátil para a detecção da mesma em local de crime. Assim, este projeto visa desenvolver uma metodologia voltamétrica, por meio de eletrodos quimicamente modificados com bases de Schiff, e da aplicação dos mesmos em FIA para a detecção de cocaína em amostras de interesse forense.

Palavras-chave: Química Forense, cocaína, bases Schiff, eletrodos quimicamente modificados, análise por injeção em fluxo, voltametria.

ABSTRACT

OLIVEIRA, L.S. **Development of an Electrochemical Flow Injection Analysis system for Detection of Cocaine.** 2011. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011.

The increase in crime occurrences, mostly due to activities linked to drug trafficking, dramatically affects the quality of human life. The instrumental analysis of drugs is commonly performed by chromatographic methods, offering limits of detection (LD) around 1 ng mL^{-1} . Analytical techniques such as voltammetry, amperometry, potentiometry, among others, are similar to conventional analysis techniques, as well as prove sensitive for trace analysis of organic and inorganic substances, provide operational advantages as the understanding of pathophysiological mechanisms of several drugs, among them cocaine and its metabolites. The chemically modified electrodes (CMEs) with Schiff bases (functional groups containing a carbon-nitrogen double bond with the nitrogen atom attached to an alkyl or aryl group) developed for the determination of cocaine in samples of forensic interest can be used in situation of flow injection analysis (FIA). The methodology consists of inserting a sample rate of a carrier fluid that carries the point of injection to the detection unit. The analysis is limited to the dosage cocaine samples seized previously, since there is no portable device for detection in the same scene. Thus, this project aims to develop a voltammetric methodology, by means of chemically modified electrodes with Schiff bases, and applying them in the FIA for the detection of cocaine in samples of forensic interest.

Keywords: Forensic Chemistry, cocaine, Schiff bases, chemically modified electrodes, flow injection analysis, voltammetry.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura molecular da cocaína (tropano, 8-metil-8-azobicyclo (3,2,1) octano).....	19
Figura 2. Arbusto <i>Erythroxylum coca</i>	20
Figura 3. Pó de cocaína.....	20
Figura 4. Produtos de biotransformação da cocaína.....	21
Figura 5. Pedras de crack.....	22
Figura 6. Cachimbos ou “maricas” com artefatos caseiros e improvisados para fumar o “crack”.....	23
Figura 7. Obtenção das bases de Schiff – Reação de condensação entre um aldeído e uma amina.....	29
Figura 8. Diversas aproximações de um substrato no complexo metálico de bases de Schiff.....	29
Figura 9. Estruturas moleculares das formas Salen e Salcn das bases de Schiff.....	30
Figura 10. Esquema de uma célula eletroquímica composta por três eletrodos.....	31
Figura 11. Excitação típica do sinal para voltametria cíclica, potencial na forma de onda triangular.....	32
Figura 12. Voltamograma cíclico reversível (corrente vs. potencial).....	33
Figura 13. Perturbação aplicada em amperometria com um único degrau de potencial.....	34
Figura 14. Resposta de corrente para um experimento de degrau único de potencial.....	34
Figura 15. Sistema FIA básico desenvolvido por Ruzicka.....	36
Figura 16. Esquema da atuação dos filmes de bases de Schiff na superfície do eletrodo de trabalho.....	42
Figura 17. Potenciostato micro Autolab® III, utilizado neste trabalho.....	43
Figura 18. Sistema FIA de análise esquema da célula utilizada para a realização das determinações.....	44
Figura 19. Voltamograma da estabilidade do eletrodo de platina quimicamente modificado com a base de Schiff: 3-MeO-UO ₂ Salcn, velocidade de varredura de 100 mV/s e sentido de varredura da esquerda para a direita.....	46

Figura 20. Voltamograma da estabilidade do eletrodo de platina quimicamente modificado com a base de Schiff: Cu(II) 5-MeO salAHE, velocidade de varredura de 100 mV/s e sentido de varredura da esquerda para a direita.....	46
Figura 21. Voltamograma da estabilidade do eletrodo de platina quimicamente modificado com a base de Schiff: VO cis Salcn, velocidade de varredura de 100 mV/s e sentido de varredura da esquerda para a direita.....	46
Figura 22. Voltamograma da estabilidade do eletrodo de carbono vítreo quimicamente modificado com a base de Schiff: 5-MeO-UO ₂ Salcn, velocidade de varredura de 100 mV/s e sentido de varredura da esquerda para a direita.....	47
Figura 23. Voltamograma da estabilidade do eletrodo de carbono vítreo quimicamente modificado com a base de Schiff: Cu(II) 5-MeO salAHE, velocidade de varredura de 100 mV/s e sentido de varredura da esquerda para a direita.....	47
Figura 24. Voltamograma da estabilidade do eletrodo de carbono vítreo quimicamente modificado com a base de Schiff: VO cis Salcn, velocidade de varredura de 100 mV/s e sentido de varredura da esquerda para a direita.....	47
Figura 25. Voltamograma da estabilidade do eletrodo de carbono vítreo quimicamente modificado com a base de Schiff: VO trans Salcn, velocidade de varredura de 100 mV/s e sentido de varredura da esquerda para a direita.....	48
Figura 26. Estrutura molecular do Nafion®.....	48
Figura 27. Voltamograma cíclico do eletrodo de platina quimicamente modificado com a base de Schiff: VO cis Salcn na presença de Nafion® e com velocidade de varredura de 100 mV/s e sentido de varredura da esquerda para a direita.....	49
Figura 28. Voltamograma cíclico do eletrodo de platina quimicamente modificado com a base de Schiff: 3-MeO-UO ₂ Salcn, velocidade de varredura de 100 mV/s e sentido de varredura da esquerda para a direita.....	50
Figura 29. Curva analítica catódica do eletrodo de platina quimicamente modificado com a base de Schiff: 3-MeO-UO ₂ Salcn.....	51
Figura 30. Voltamograma cíclico do eletrodo de platina quimicamente modificado com a base de Schiff: Cu(II) 5-MeO salAHE, velocidade de varredura de 100 mV/s e sentido de varredura da esquerda para a direita.....	51
Figura 31. Curva analítica catódica do eletrodo de platina quimicamente modificado com a base de Schiff: Cu(II) 5-MeO salAHE.....	52
Figura 32. Voltamograma cíclico do eletrodo de platina quimicamente modificado com a base de Schiff: VO cis Salcn, velocidade de varredura de 100 mV/s e sentido de varredura da esquerda para a direita.....	52
Figura 33. Curva analítica catódica do eletrodo de platina quimicamente modificado com a base de Schiff: VO cis Salcn.....	53

Figura 34. Voltamograma cíclico do eletrodo de carbono vítreo quimicamente modificado com a base de Schiff: 5-MeO-UO ₂ Salcn, velocidade de varredura de 100 mV/s e sentido de varredura da esquerda para a direita.....	53
Figura 35. Curva analítica anódica do eletrodo de carbono vítreo quimicamente modificado com a base de Schiff: 5-MeO-UO ₂ Salcn.....	54
Figura 36. Voltamograma cíclico do eletrodo de carbono vítreo quimicamente modificado com a base de Schiff: Cu(II) 5-MeO salAHE, velocidade de varredura de 100 mV/s e sentido de varredura da esquerda para a direita.....	54
Figura 37. Curva analítica anódica do eletrodo de carbono vítreo quimicamente modificado com a base de Schiff: Cu(II) 5-MeO salAHE.....	55
Figura 38. Voltamograma cíclico do eletrodo de carbono vítreo quimicamente modificado com a base de Schiff: VO cis Salcn, velocidade de varredura de 100 mV/s e sentido de varredura da esquerda para a direita.....	55
Figura 39. Curva analítica catódica do eletrodo de carbono vítreo quimicamente modificado com a base de Schiff: VO cis Salcn.....	56
Figura 40. Voltamograma cíclico do eletrodo de carbono vítreo quimicamente modificado com a base de Schiff: VO trans Salcn, velocidade de varredura de 100 mV/s e sentido de varredura da esquerda para a direita.....	56
Figura 41. Curva analítica catódica do eletrodo de carbono vítreo quimicamente modificado com a base de Schiff: VO trans Salcn.....	57
Figura 42. Voltamograma cíclico do eletrodo de platina quimicamente modificado com a base de Schiff: 3-MeO-UO ₂ Salcn, e a comparação das curvas analíticas catódicas do analito (cocaína) e da lidocaína, realizadas com adições do padrão de lidocaína numa faixa de concentração de $1,57 \times 10^{-7}$ a $9,07 \times 10^{-6}$ mol L ⁻¹	58
Figura 43. Voltamograma cíclico do eletrodo de platina quimicamente modificado com a base de Schiff: Cu(II) 5-MeO salAHE, e a comparação das curvas analíticas catódicas do analito (cocaína) e da lidocaína, realizadas com adições do padrão de lidocaína numa faixa de concentração de $1,57 \times 10^{-7}$ a $9,07 \times 10^{-6}$ mol L ⁻¹	58
Figura 44. Voltamograma cíclico do eletrodo de platina quimicamente modificado com a base de Schiff: VO cis Salcn, e a comparação das curvas analíticas catódicas do analito (cocaína) e da lidocaína, realizadas com adições do padrão de lidocaína numa faixa de concentração de $1,57 \times 10^{-7}$ a $9,07 \times 10^{-6}$ mol L ⁻¹	59
Figura 45. Voltamograma cíclico do eletrodo de platina quimicamente modificado com a base de Schiff: 3-MeO-UO ₂ Salcn, e a comparação das curvas analíticas catódicas do analito (cocaína) e da procaína, realizadas com adições do padrão de procaína numa faixa de concentração de $1,57 \times 10^{-7}$ a $9,07 \times 10^{-6}$ mol L ⁻¹	59

- Figura 46.** Voltamograma cíclico do eletrodo de platina quimicamente modificado com a base de Schiff: Cu(II) 5-MeO salAHE, e a comparação das curvas analíticas catódicas do analito (cocaína) e da procaína, realizadas com adições do padrão de procaína numa faixa de concentração de $1,57 \times 10^{-7}$ a $9,07 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹60
- Figura 47.** Voltamograma cíclico do eletrodo de platina quimicamente modificado com a base de Schiff: VO cis Salcn, e a comparação das curvas analíticas catódicas do analito (cocaína) e da procaína, realizadas com adições do padrão de procaína numa faixa de concentração de $1,57 \times 10^{-7}$ a $9,07 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹60
- Figura 48.** Voltamograma cíclico do eletrodo de carbono vítreo quimicamente modificado com a base de Schiff: 5-MeO-UO₂ Salcn, e a comparação das curvas analíticas anódicas do analito (cocaína) e da lidocaína, realizadas com adições do padrão de lidocaína numa faixa de concentração de $1,57 \times 10^{-7}$ a $9,07 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹61
- Figura 49.** Voltamograma cíclico do eletrodo de carbono vítreo quimicamente modificado com a base de Schiff: Cu (II) 5-MeO salAHE, e a comparação das curvas analíticas anódicas do analito (cocaína) e da lidocaína, realizadas com adições do padrão de lidocaína numa faixa de concentração de $1,57 \times 10^{-7}$ a $9,07 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹61
- Figura 50.** Voltamograma cíclico do eletrodo de carbono vítreo quimicamente modificado com a base de Schiff: VO cis Salcn, e a comparação das curvas analíticas catódicas do analito (cocaína) e da lidocaína, realizadas com adições do padrão de lidocaína numa faixa de concentração de $1,57 \times 10^{-7}$ a $9,07 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹62
- Figura 51.** Voltamograma cíclico do eletrodo de carbono vítreo quimicamente modificado com a base de Schiff: VO trans Salcn, e a comparação das curvas analíticas catódicas do analito (cocaína) e da lidocaína, realizadas com adições do padrão de lidocaína numa faixa de concentração de $1,57 \times 10^{-7}$ a $9,07 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹62
- Figura 52.** Voltamograma cíclico do eletrodo de carbono vítreo quimicamente modificado com a base de Schiff: 5-MeO-UO₂ Salcn, e a comparação das curvas analíticas anódicas do analito (cocaína) e da procaína, realizadas com adições do padrão de procaína numa faixa de concentração de $1,57 \times 10^{-7}$ a $9,07 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹63
- Figura 53.** Voltamograma cíclico do eletrodo de carbono vítreo quimicamente modificado com a base de Schiff: Cu (II) 5-MeO salAHE, e a comparação das curvas analíticas anódicas do analito (cocaína) e da procaína, realizadas com adições do padrão de procaína numa faixa de concentração de $1,57 \times 10^{-7}$ a $9,07 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹63
- Figura 54.** Voltamograma cíclico do eletrodo de carbono vítreo quimicamente modificado com a base de Schiff: VO cis Salcn, e a comparação das curvas analíticas catódicas do analito (cocaína) e da procaína, realizadas com adições do padrão de procaína numa faixa de concentração de $1,57 \times 10^{-7}$ a $9,07 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹64
- Figura 55.** Voltamograma cíclico do eletrodo de carbono vítreo quimicamente modificado com a base de Schiff: VO trans Salcn, e a comparação das curvas analíticas catódicas do analito (cocaína) e da procaína, realizadas com adições do padrão de procaína numa faixa de concentração de $1,57 \times 10^{-7}$ a $9,07 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹64

- Figura 56.** Diagrama esquemático da primeira célula BIA [65]: (A) eletrodo de trabalho; (B) eletrodo auxiliar; (C) eletrodo de referência; (D) ponteira da micropipeta; (E) orifício de preenchimento da célula; (F) barra de agitação e (G) dreno.....66
- Figura 57.** Estudo do potencial adequado, realizado com o eletrodo de trabalho de platina quimicamente modificado com a base de Schiff: 3-MeO-UO₂ Salcn, e com a adição de uma concentração do analito de $2 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ 67
- Figura 58.** Estudo do potencial adequado, realizado com o eletrodo de trabalho de platina quimicamente modificado com a base de Schiff: Cu (II) 5-MeO salAHE, e com a adição de uma concentração do analito de $2 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ 67
- Figura 59.** Estudo do potencial adequado, realizado com o eletrodo de trabalho de platina quimicamente modificado com a base de Schiff: VO cis Salcn, e com a adição de uma concentração do analito de $2 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ 68
- Figura 60.** Diagrama realizado com o eletrodo de trabalho de platina quimicamente modificado com a base de Schiff: 3-MeO-UO₂ Salcn, com a adição de concentrações do analito numa faixa de $8,0 \times 10^{-6}$ a $2,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, realizado com um potencial de 0,25 V vs. Ag / AgCl69
- Figura 61.** Diagrama realizado com o eletrodo de trabalho de platina quimicamente modificado com a base de Schiff: 3-MeO-UO₂ Salcn, com a adição de concentrações do analito numa faixa de $8,0 \times 10^{-6}$ a $2,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, realizado com um potencial de -0,6 V vs. Ag / AgCl69
- Figura 62.** Diagrama realizado com o eletrodo de trabalho de platina quimicamente modificado com a base de Schiff: 3-MeO-UO₂ Salcn, e com adições do analito (cocaína), numa faixa de concentrações de $8,0 \times 10^{-3}$ a $8,0 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ e potencial de polarização de -0,6 V vs. Ag / AgCl70
- Figura 63.** Diagrama realizado com o eletrodo de trabalho de platina quimicamente modificado com a base de Schiff: Cu (II) 5-MeO salAHE, e com adições do analito (cocaína), numa faixa de concentrações de $8,0 \times 10^{-3}$ a $8,0 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ e potencial de polarização de -0,6 V vs. Ag / AgCl71
- Figura 64.** Diagrama realizado com o eletrodo de trabalho de platina quimicamente modificado com a base de Schiff: VO cis Salcn, e com adições do analito (cocaína), numa faixa de concentrações de $8,0 \times 10^{-3}$ a $8,0 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ e potencial de polarização de -0,6 V vs. Ag / AgCl71

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Parâmetros importantes considerados em voltametria cíclica.....33

Tabela 2 - Teste de estabilidade para os eletrodos de trabalho de platina e de carbono vítreo com todos os modificadores. (X = resposta positiva e --- = resposta negativa).....45

LISTA DE ABREVEATURAS E SIGLAS

LDs → Limites de detecção.

EQMs → Eletrodos quimicamente modificados.

FIA → Flow Injection Analysis (Análise por injeção em fluxo).

CLAE → Cromatografia líquida de alta eficiência.

CG → Cromatografia gasosa.

Ep → Potencial de pico.

VC → Voltametria cíclica.

ET → Eletrodo de trabalho.

ER → Eletrodo de referência.

EA → Eletrodo auxiliar.

Ip,a → Corrente de pico anódica.

Ip,c → Corrente de pico catódica.

Ep,a → Potencial de pico anódico.

Ep,c → Potencial de pico catódico.

V → Volt.

Cu(II) 5-MeO salAHE → N-N'-bis-(5-metoxisalicidenoimina)-1-(hidroxietano) cobre(II).

VO cis Salcn → N,N'-bis-(salicideno)-cis-1,2-(cicloexdiamina)oxovanádio(II).

VO trans Salcn → N,N'-bis-(salicideno)-trans-1,2-(cicloexdiamina)oxovanádio(II).

3-MeO-UO₂ Salcn → N-N'-bis-(3-metoxisalicideno)-1,2-(cicloexdiamina) dioxourânio(VI).

5-MeO-UO₂ Salcn → N-N'-bis-(5-metoxisalicideno)-1,2-(cicloexdiamina) dioxourânio(VI).

BIA → Batch injection analysis

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	17
1.1. Drogas	17
1.2. Substâncias entorpecentes	18
1.2.1. Cocaína, derivados e metabólitos	19
1.3. Determinação de cocaína por técnicas convencionais	24
1.4. Determinação de cocaína por técnicas eletroquímicas.....	25
1.5. Sensores químicos	25
1.5.1. Sensores eletroquímicos	26
1.5.1.1. Eletrodos quimicamente modificados (EQMs)	27
1.6. Bases de Schiff.....	28
1.7. Voltametria Cíclica (VC)	30
1.8. Amperometria	33
1.9. Análise por injeção em fluxo (FIA)	35
1.9.1. Configurações de sistemas	37
1.9.1.1. Sistema em linha única.....	37
1.9.1.2. Sistemas em confluência.....	37
1.9.1.3. Sistemas com zonas coalescentes	37
2. OBJETIVOS	39
3. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	40
3.1. Analito	40
3.2. Purificação da cocaína	40
3.3. Preparo da solução eletrólito suporte	41
3.4. Preparo do analito (solução de cocaína)	41
3.5. Preparo dos interferentes (soluções de lidocaína e procaína)	41
3.6. Preparo dos modificadores químicos	41
3.7. Modificação da superfície do eletrodo de trabalho com bases de Schiff	42
3.8. Análise voltamétrica	43
3.8.1. Parâmetros utilizados para a realização dos voltamogramas	43
3.9. Análise por injeção em fluxo (FIA)	44
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	45
4.1. Teste de estabilidade	45
4.1.1. Teste de estabilidade para o eletrodo de platina.....	46
4.1.2. Teste de estabilidade para o eletrodo de carbono vítreo.....	47
4.2. Teste com Nafion®	48
4.3. Determinação de cocaína por voltametria cíclica	50
4.3.1. Determinação de cocaína através do eletrodo de platina.....	50
4.3.2. Determinação de cocaína através do eletrodo de carbono vítreo.....	53
4.4. Teste para os interferentes (lidocaína e procaína) da cocaína por voltametria cíclica	57
4.4.1. Determinação de lidocaína através do eletrodo de platina	58
4.4.2. Determinação de procaína através do eletrodo de platina	59
4.4.3. Determinação de lidocaína através do eletrodo de carbono vítreo	61
4.4.4. Determinação de procaína através do eletrodo de carbono vítreo	63

4.5. Determinação de cocaína por análise por injeção em fluxo (FIA)	65
4.5.1. Estudo do potencial adequado.....	67
4.5.2. Determinação de cocaína por FIA com eletrodo de platina	68
5. CONCLUSÕES	73
REFERÊNCIAS	74

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

“O *Relatório Mundial sobre Drogas 2010* revela que o consumo de cocaína tem diminuído significativamente nos Estados Unidos, nos últimos anos. O valor de varejo no mercado de cocaína nos Estados Unidos diminuiu cerca de dois terços na década de 1990, e cerca de um quarto na década passada. "Um dos motivos para a violência associada às drogas no México é que os cartéis estão lutando por um mercado que está diminuindo", disse o Diretor Executivo da United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC), Antonio Maria Costa. "Essa disputa interna é benéfica para a América, pois a escassez de cocaína está resultando em menores índices de dependência, preços mais elevados e menor pureza nas doses".

De certa forma, o problema atravessou o Atlântico: na última década, o número de usuários de cocaína na Europa duplicou, passando de 2 milhões, em 1998, para 4,1 milhões em 2008. Em 2008, o mercado europeu (estimado em US\$ 34 bilhões) chegou a ser quase tão valioso quanto o mercado norte-americano (US\$ 37 bilhões). A mudança na demanda acarretou uma mudança nas rotas de tráfico, com uma quantidade crescente de cocaína sendo traficada dos países andinos para a Europa, via África Ocidental. Isso está causando instabilidade na região. “Pessoas que consomem cocaína na Europa estão destruindo florestas nativas dos países andinos e corrompendo governos na África Ocidental”, disse Costa” [1].

“O Relatório mostra que a oferta mundial de cocaína continua em declínio. O cultivo de coca, que diminuiu 28% na última década, manteve a tendência de queda em 2009. A produção mundial de cocaína diminuiu de entre 12% e 18% no período de 2007 a 2009” [1].

1.1. Drogas

Droga (do francês *drogue*, "seco, coisa seca"), narcótico, entorpecente ou estupefaciente são termos que denominam substâncias químicas que produzem alterações dos sentidos.

“Droga”, em seu sentido original, é um termo que abrange uma grande quantidade de substâncias, que pode ir desde o carvão à aspirina. Contudo, há um uso corrente mais restritivo do termo, remetendo a qualquer produto alucinógeno (ácido lisérgico, heroína, etc.)

que leve à dependência química e, por extensão, a qualquer substância ou produto tóxico (tal como o fumo, álcool, etc.) de uso excessivo, sendo um sinônimo assim para entorpecentes [2].

As drogas estão classificadas em três categorias: as estimulantes, as depressoras e as perturbadoras das atividades mentais. O termo droga envolve os analgésicos, estimulantes, alucinógenos, tranquilizantes e barbitúricos, além do álcool e substâncias voláteis. As psicotrópicas são drogas que tem tropismo e afetam o Sistema Nervoso Central, modificando as atividades psíquicas e o comportamento. Essas drogas podem ser absorvidas de várias formas: por injeção, por inalação, via oral ou injeção intravenosa.

1.2. Substâncias entorpecentes

A qualidade de vida em nível mundial tem sido afetada drasticamente nas últimas décadas pelo uso de substâncias entorpecentes, com o conseqüente aumento nos índices de violência urbana, decorrentes principalmente de crimes patrocinados pelo mercado do tráfico de drogas. Além disso, há o problema da saúde pública, com a crescente demanda por tratamento médico de pacientes dependentes de drogas, assim como o aumento da incidência de doenças associadas ao consumo de drogas, como é o caso da *cocaína* (bem como a sua base livre, o “crack”).

A estatística de combate ao tráfico de entorpecentes representa a produtividade do trabalho policial. O aumento das apreensões e da quantidade de drogas apreendidas aponta que, através do patrulhamento intenso nas ruas, o trabalho ostensivo mostra-se cada vez mais eficaz, sendo que as apreensões e a quantidade de entorpecentes apreendidos no estado de São Paulo crescem continuamente. Este é um dos indicadores da atividade policial. Em comparação a 2007, o número aumentou 6,9%. Desde 1999, cresceu 105,6%. O crescimento significa maior eficiência da polícia [3].

Mesmo com o crescimento significativo da eficiência da polícia e diante do exposto acima, torna-se claro a necessidade de implantação de programas de melhoria nas condições de trabalho das forças policiais. Isto pode ser feito aumentando-se o contingente de policiais, bem como fornecimento de equipamentos modernos, treinamento dos mesmos e policiamento ostensivo (viaturas, equipamentos de segurança, armas, entre outros) e, em relação à polícia científica, melhorias em laboratórios, equipamentos e disponibilidade de reagentes

facilitariam o combate ao tráfico de drogas e à criminalidade de uma maneira geral, resultando em uma maior eficiência.

1.2.1. Cocaína, derivados e metabólitos

Entre os grupos de substâncias de origem vegetal de grande interesse estão os alcalóides, compostos nitrogenados farmacologicamente ativos, predominantemente encontrados em angiospermas.

Alcalóides são substâncias encontradas em várias plantas. A maioria dos alcalóides são empregados como fins terapêuticos, como a atropina, morfina, codeína, papeverina, e outros. São substâncias, nas quais o átomo de nitrogênio deve estar incluído em um sistema heterocíclico; a estrutura deve ser complexa; a atividade farmacológica apresentada deve ser potente e deve ser oriundo do metabolismo das plantas [2].

Entre os alcalóides ilícitos, o mais conhecido é a cocaína (benzoilmetilecgonina), um alcalóide tropânico (apresentam em comum uma estrutura bicíclica denominada tropano, 8-metil-8-azobiciclo (3,2,1) octano), que se constitui no principal alcalóide contido na *Erythroxylum coca*, arbusto nativo em alguns países andinos, principalmente, Peru, Bolívia e Colômbia [2].

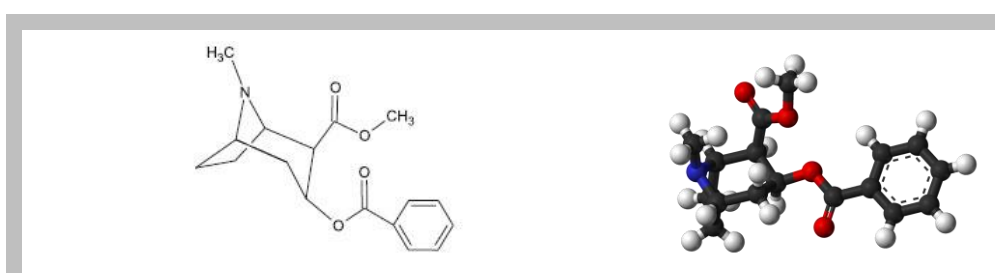


Figura 1. Estrutura molecular da cocaína (tropano, 8-metil-8-azobiciclo (3,2,1) octano).

Nos países andinos a cocaína é cultivada legalmente, e sua produção destina-se a indústria farmacêutica, onde a mesma é utilizada como anestésico local ou na indústria alimentícia, como constituintes de chás, e a *Erythroxylum coca*, como mostra a figura 2 a seguir, que constitui a principal fonte de produção ilícita [4].

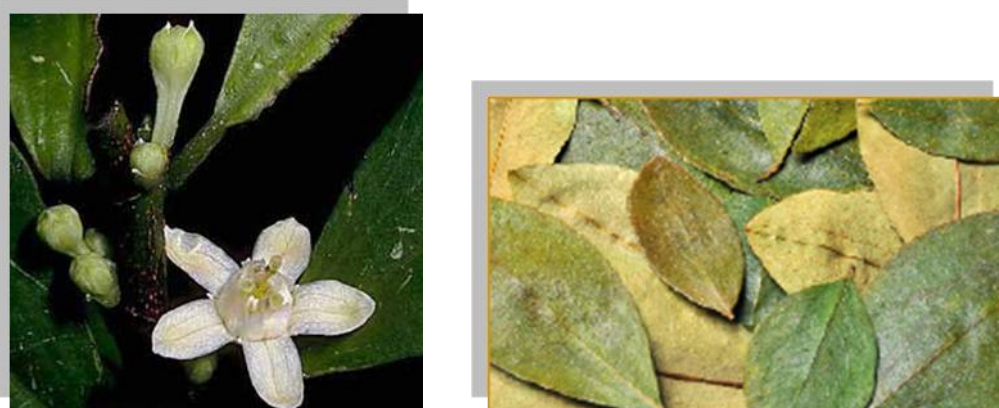


Figura 2. Arbusto *Erythroxylum coca*.

A cocaína em sua forma purificada constitui-se de um sólido branco amarelado, cristalino, de odor aromático, sob a forma de um sal, o cloridrato de cocaína, o qual é solúvel em água [5]. A figura 3 a seguir ilustra o pó de cocaína.



Figura 3. Pó de cocaína.

Como os demais alcalóides tropânicos, a cocaína, em doses elevadas, tem como efeito principal a estimulação, seguida de depressão. Tal efeito explica o porquê dos viciados em cocaína buscarem cada vez mais a droga, na tentativa de restabelecer o estado eufórico.

O uso mais frequente da cocaína é por inalação, podendo, provocar em usuários a perfuração do septo nasal. Se ingerida, é absorvida no trato intestinal, podendo, em função de hidrólise, perder parte de sua atividade. Em sua forma básica, a cocaína pode, ainda, ser inalada em cigarros e cachimbos. A droga pode ainda danificar arterias cerebrais e causar hipertensão aguda após uma única dose em usuários crônicos podendo levar à ruptura de vasos. A cocaína pode induzir epilepsia e piorar uma doença coronária pré-existente, levando o usuário a sofrer um ataque cardíaco [6].

A maior parte da cocaína consumida é degradada no fígado. Porém, certa quantidade pode ser excretada inalterada, na urina e na saliva. Quando há morte acidental, em função de um consumo excessivo da droga (overdose), os resíduos da mesma são encontrados, principalmente, na urina e nos rins e, em ordem decrescente, no cérebro, no sangue, no fígado e na bile. As concentrações letais estão entre 1,0 e 2,5 $\mu\text{g cm}^{-3}$.

Cerca de 80% a 90% da dose total consumida será excretada na forma de benzoilecgonina e metilecgonina, na urina. A benzoilecgonina, por sua vez, pode ser excretada até seis dias após o consumo, embora a maior quantidade seja excretada em até 24 horas [2].

A cocaína é biotransformada primeiramente a benzoilecgonina e ao éster metilecgonina por diferentes mecanismos figura 4 abaixo. Quando a cocaína é consumida pela via pulmonar (crack), ocorre formação do produto de pirólise denominado de metilanidroecgonina. Se a cocaína for administrada juntamente com o etanol, ocorre a transesterificação da mesma em cocaetileno [6].

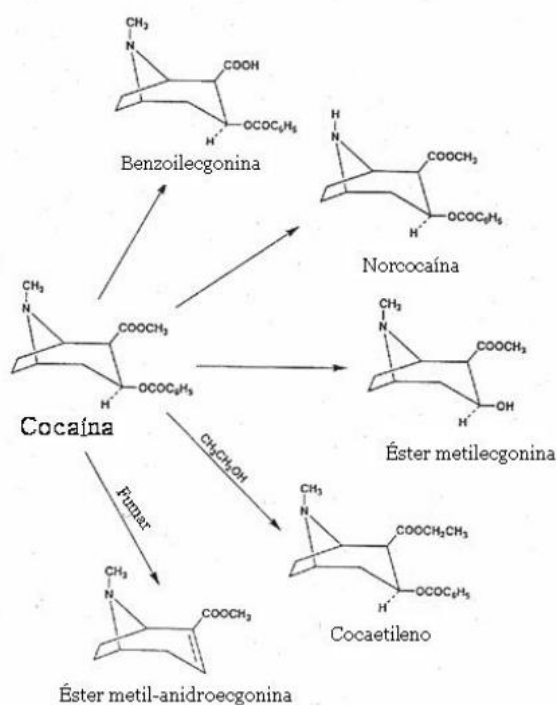


Figura 4. Produtos de biotransformação da cocaína.

O tempo de meia-vida cocaína da cocaína varia de 45 a 90 minutos, sendo em média, 60 minutos. A duração dos efeitos estimulantes da droga está relacionada à via de administração: quando o cloridrato de cocaína é administrado intravenosamente, os efeitos

duram de 30 a 45 minutos; quando por via intranasal, os efeitos duram de 60 a 90 minutos e por sua vez os efeitos do crack (administração via pulmonar) duram de 5 a 15 minutos [7].

Adicionalmente, uma nova forma de consumo de cocaína, constitui na mistura da base livre da cocaína com bicarbonato de sódio, tornando a mistura alcalinizada, originando uma massa petrificada, geralmente de aspecto marrom-amarelo, conhecida popularmente como “crack”, sendo o mesmo pouco solúvel em água, mas que se volatiliza facilmente quando aquecido (95° C) [5].



Figura 5. Pedras de crack.

O **crack** é uma droga ilegal, assim como a cocaína, derivada da planta de coca, feita a partir do que sobra do refinamento da merla, que é sobra do refinamento da cocaína, ou da pasta não refinada misturada ao bicarbonato de sódio ou amônia e água. Após a mistura de solventes ser evaporada, fica um resíduo de cristais de cocaína, chamados de “rock” ou pedra, devido a sua aparência, e “crack”, devido ao som resultante da queima da pedra [8, 9]. O bicarbonato de sódio faz com que a mistura tenha um baixo ponto de fusão e ebulição, tornando possível a queima da droga com o auxílio de cinzas, que são colocadas no cachimbo junto ao crack.

Existem diferentes meios para se fumar o crack, os mais comuns envolvem cachimbos manufaturados, conhecidos com “maricas” figura 6 a seguir, que por sua vez são improvisados de diversas maneiras, com latas, frascos adaptados com papel alumínio ou, até mesmo misturados com tabaco ou maconha na forma de cigarro [9, 10].

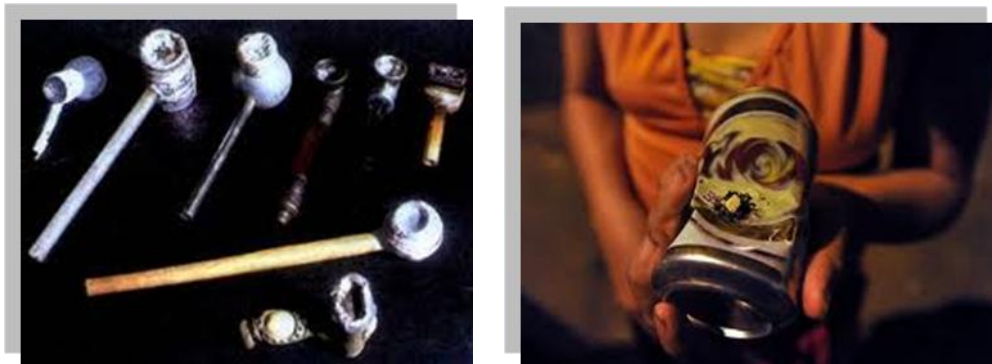


Figura 6. Cachimbos ou “maricas” com artefatos caseiros e improvisados para fumar o “crack”.

O crack eleva a temperatura corporal, podendo levar o usuário a ter um acidente vascular cerebral. A droga também causa destruição de neurônios e provoca no dependente a degeneração dos músculos do corpo (Rabdomiólise), o que dá aquela aparência esquelética ao indivíduo: ossos da face salientes, braços e pernas ficam finos e costelas aparentes. Normalmente um usuário de crack, após algum tempo de uso utiliza a droga apenas para fugir da sensação de desconforto causado pela abstinência e outros desconfortos comuns a outras drogas estimulantes: depressão, ansiedade e agressividade.

A duração dos efeitos do crack é muito rápida. Em média, em torno de 5 minutos, enquanto após injetar ou cheirar, duram de 20 a 45 minutos. Esta duração dos efeitos faz com que o usuário volte a utilizar a droga com mais frequência que as outras vias (praticamente de 5 em 5 minutos), levando-o à dependência muito mais rapidamente que os usuários da cocaína por outras vias (nasal, endovenosa), além disso a um investimento monetário muito maior [3].

Também sob a forma base, a “**merla**” (mela, mel ou melado), um produto ainda sem refino e muito contaminado com as substâncias utilizadas na extração, é preparada de forma diferente do crack, mas também é fumada. Enquanto o crack ganhou popularidade em São Paulo, Brasília foi a cidade vítima da merla. Pesquisas mostram que mais de 50% dos usuários da Capital Federal fazem uso da merla, e apenas 2% de crack. Para passar do estado sólido ao de vapor, o crack necessita de uma temperatura relativamente baixa em torno de 95°C, o mesmo ocorre com a merla, ao passo que o “pó” necessita de 195°C; por tal motivo o crack e a merla podem ser fumados e o “pó” não [11].

Tanto o crack como a merla são cocaína, contudo os efeitos provocados no cérebro pela cocaína também ocorrem com o crack e com a merla. Porém a via de uso dessas duas formas (via pulmonar, já que ambos são fumados) que por sua vez faz toda diferença em relação ao “pó”. A partir do momento em que o crack e a merla são fumados, alcançam o

pulmão, que é um órgão intensivamente vascularizado e com grande superfície, levando a uma absorção instantânea, cai quase imediatamente na circulação, chegando rapidamente ao cérebro. Com isso, pela via pulmonar, o crack e a merla “encurtam” o caminho para chegar ao cérebro, surgindo os efeitos da cocaína muito mais rápido do que por outras vias [11].

1.3. Determinação de cocaína por técnicas convencionais

As técnicas cromatográficas de análise, como por exemplo, cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e cromatografia gasosa (CG) têm sido largamente utilizadas para aplicação no campo da ciência forense, tanto na etapa de constatação ou na dosagem destas espécies em diferentes matrizes de interesse pericial. No caso da cocaína, cujo consumo é crescente, torna-se bastante evidente a importância de desenvolvimento de metodologias de análise da mesma.

A análise de cocaína pelas técnicas de CLAE [12-15] e CG [16-20], tem sido realizada com boa acuracidade e robustez, com a possibilidade de obtenção de limites de detecção (LD) na ordem de ng mL^{-1} para estas espécies. Como por exemplo, a análise de cocaína e benzoilecgonina (um de seus metabólitos) em cabelo, pela técnica de CLAE, em que foram obtidos LDs de 1 ng mg^{-1} para ambas as substâncias [15].

As técnicas CLAE com detector UV-Vis e CG com ionização por chama tem sido comparadas para a análise de cocaína e seus metabólitos no sangue e urina humanos. Neste trabalho, as curvas analíticas para a análise de cocaína e seus derivados em urina, foram obtidas no intervalo de 0,16 a 4 ng mL^{-1} e 0,20 a 4 ng mL^{-1} para as técnicas de GC e CLAE, respectivamente, ao passo que na análise destas substâncias no sangue, o intervalo linear situou-se entre 0,1 e 2 ng mL^{-1} para ambas as técnicas. Os valores de LD para a cocaína e seus metabólitos em ambas as técnicas situaram-se abaixo de 76 ng mL^{-1} [21-22].

1.4. Determinação de cocaína por técnicas eletroquímicas

Um grande número de substâncias de interesse farmacológico tem sido nas últimas duas décadas analisadas por técnicas analíticas como voltametria, amperometria, potenciometria, entre outras.

Tais técnicas além de apresentarem possibilidade de análises quantitativas que fornecem baixos LDs em análises de traços de substâncias orgânicas e inorgânicas, são semelhantes às técnicas convencionais de análise, além das mesmas oferecerem algumas vantagens operacionais em relação às técnicas convencionais, são elas: o fornecimento de informações concernentes a mecanismos reacionais, que podem ser utilizadas na interpretação de mecanismos pato-fisiológicos de várias drogas [23,26-28], como por exemplo, a cocaína [24, 25, 27-30] e benzoilecgonina [34], um de seus metabólitos, além de possuírem a facilidade para automação, aplicação em pesquisa de campo e análises *in vivo*, no caso de microeletrodos [23, 25, 27].

A determinação de cocaína em diferentes matrizes tais como particulados [31] e amostras confiscadas [32, 33], tem sido realizada por técnicas eletroquímicas, que por sua vez possibilitam, por exemplo, análise de cocaína em substratos sólidos [31]. Neste trabalho foi utilizado um eletrodo de pasta de carbono impregnado com parafina, tal foi aplicado nas superfícies contendo amostras sólidas em pó, de interesse pericial, sendo as micropartículas de cocaína transferidas mecanicamente para a superfície do eletrodo.

A estabilidade e resistência mecânica dos eletrodos de trabalho utilizados nas modalidades eletroquímicas possibilitam também a aplicação dos mesmos em sistemas de análise por injeção em fluxo (FIA). Neste caso o eletrodo é acoplado em um sistema FIA com detecção amperométrica, para a confirmação de cocaína em amostras confiscadas pela polícia [33].

1.5. Sensores químicos

Todos os sensores químicos são constituídos por uma camada quimicamente seletiva, ou seja, há um material cuja função é interagir quimicamente com o analito e gerar um sinal que possa ser usado para sua qualificação e/ou quantificação. As respostas produzidas pelos

mesmos na presença de um analito têm origem em sua camada quimicamente seletiva. Tais respostas têm sido caracterizadas em termos de estabilidade, repetibilidade, linearidade, histerese e pelo tempo necessário para sua saturação. Contudo, a seletividade e a sensibilidade são os principais parâmetros que influenciam na aplicabilidade de determinado sensor químico na detecção de um analito [35].

Assim sensores químicos são dispositivos que transformam a informação tanto relativa à concentração de um componente específico da amostra, bem como de sua composição total, em um sinal analiticamente utilizável. Eles fornecem resultados precisos, reproduzíveis, rápidos e podem determinar ao mesmo tempo várias espécies químicas. Além disso, é uma técnica que pode não destruir a amostra e é adaptável para soluções de pequeno volume e em espaços pequenos. Um sensor químico possui duas unidades fundamentais básicas:

- *Receptor*: parte onde a informação química é transformada em uma fonte de energia que pode ser medida pelo transdutor.
- *Transdutor*: dispositivo que transforma a energia com a informação química da amostra em um sinal analítico utilizável, não possuindo, como tal, seletividade.

A classificação dos sensores químicos é baseada no tipo de transdutor, são eles: eletroquímicos, sensíveis a massa (piezelétricos), termométricos (termistores) e ópticos.

1.5.1. Sensores eletroquímicos

Diversos substratos têm sido utilizados como sensores eletroquímicos, entre eles, eletrodos de carbono, ouro e platina, os quais apresentam grande aplicação na detecção de diversos analitos [36]. Os sensores químicos são divididos em classes distintas com destaque para os sensores eletroquímicos, pois tais têm sido extensivamente aplicados nos setores industrial, farmacêutico, ambiental, dentre outros [37].

O mecanismo de ação, a seletividade, a natureza do eletrólito e as condições instrumentais requeridas para uma operação ótima são algumas das características mais importantes dos sensores eletroquímicos [55].

1.5.1.1. Eletrodos quimicamente modificados (EQMs)

O termo eletrodo quimicamente modificado (EQM), concebido há quase trinta anos [38], designa eletrodos com espécies quimicamente ativas adequadamente imobilizadas na superfície de tais dispositivos. A superfície de um eletrodo é uma poderosa ferramenta utilizada em métodos eletroanalíticos, pois, controlando-se o potencial do eletrodo, pode-se obter uma fonte variável de energia [39].

Deste modo EQMs são eletrodos que foram deliberadamente tratados com algum reagente, de modo que as propriedades superficiais do eletrodo assemelham-se às propriedades dos reagentes. As modificações superficiais de eletrodos visam pré estabelecer e controlar a natureza físico-química da interface eletrodo-solução. A modificação deliberada da superfície do eletrodo visa impor e controlar sua reatividade e/ou seletividade, possibilita o desenvolvimento de eletrodos para vários propósitos e aplicações [40].

Utiliza-se metais eletrodepositados, óxidos, espécies orgânicas adsorvidas, metaloporfirinas, filmes poliméricos, enzimas, entre muitas outras substâncias na modificação da superfície de tais eletrodos. Estes sensores são aplicados nas mais variadas áreas da ciência, devido ao grande número de materiais utilizados nas modificações de eletrodos [36].

As técnicas eletroanalíticas são uma das principais técnicas utilizadas nas modificações dos eletrodos, devido a sua facilidade e reprodutibilidade de preparação e recobrimento total da superfície. Além destes aspectos, são observadas outras vantagens em função da modificação superficial: a) estabilidade química e reprodutibilidade de medições; b) emprego de matrizes que permitem a imobilização de uma ou mais espécies catalíticas; c) larga faixa dinâmica de trabalho, com resposta linear com função de variação da concentração do analito; d) correntes de fundo relativamente baixas e estáveis, em uma ampla faixa de potencial; e) facilidade de preparação; f) uso em sistemas biológicos para medições *on-line*, entre outras vantagens[36].

Um dos principais exemplos de modificação de superfície de eletrodos é o de adsorção química do modificador sobre a superfície do mesmo. Na adsorção química, a espécie modificadora é dissolvida e a solução resultante é colocada em contato com a superfície do eletrodo. De modo que o solvente é evaporado, deixando o modificador em contato com a superfície do material sólido [41].

Além das vantagens oferecidas pelas técnicas eletroanalíticas é importante salientar que as espécies químicas de interesse na superfície do eletrodo são detectadas por oxi-redução

de grupamentos químicos específicos das referidas espécies de interesse em um valor de potencial de pico específico, E_p , ao longo de uma varredura de potencial em regiões catódicas e anódicas. Diante do exposto, a presença de interferentes químicos nas análises eletroquímicas dá-se exatamente pela oxi-redução dos mesmos em valores de E_p próximos ao da espécie de interesse, sendo necessária uma diferença de pelo menos 50 mV entre os valores de E_p para que os fenômenos de interferência sejam eliminados.

A realização de análises eletroquímicas livres de interferentes dá-se através da modificação química do eletrodo de trabalho, sendo adicionados à superfície de contato, modificadores químicos com atividade específica para detecção dos analitos de interesse, podendo ser observada assim uma especificidade para a substância-objeto de estudo. Apesar dos EQMs terem sido extensivamente utilizados como sensores eletroquímicos, na determinação de diversas substâncias de interesse fármaco-biológico [42-47], pode citar alguns trabalhos envolvendo determinação de cocaína como exemplo [48].

Além da eletroanálise, que tem se destacado como uma das áreas mais ativas neste campo, os EQMs têm sido utilizados para fins outros que não analíticos, incluindo estudos básicos de eletrocatalise, de cinética de transferência de elétrons, de permeação de membranas, síntese eletroorgânica e fotoeletroquímica [40].

1.6. Bases de Schiff

No contexto da modificação química de eletrodos, as bases de Schiff constituem uma importante classe de substâncias químicas .

As bases de Schiff são compostos que contém o grupo imina (grupos funcionais que contém uma ligação dupla carbono-nitrogênio com o átomo de nitrogênio conectado a um grupo arila ou alquila). São preparadas a partir da reação de condensação de uma amina primária com um grupo carbonila ativo, figura 7 a seguir.

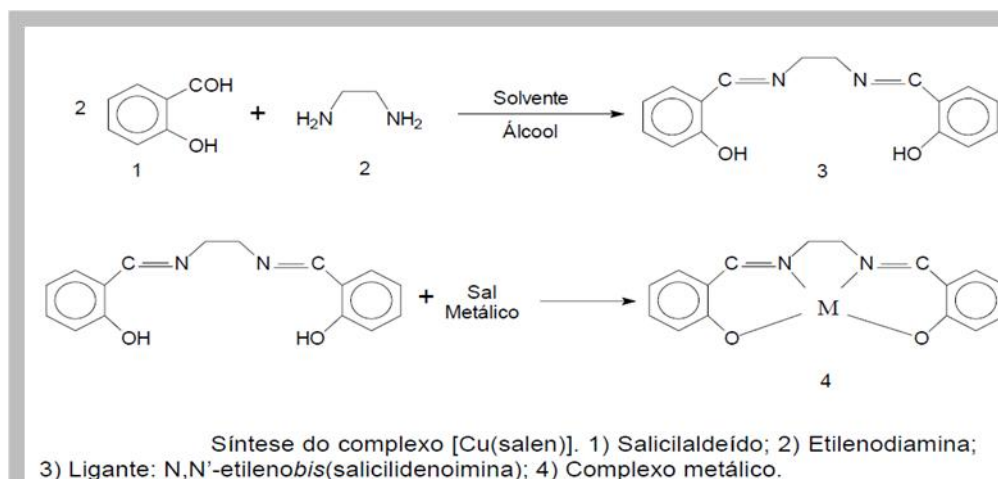


Figura 7. Obtenção das bases de Schiff – Reação de condensação entre um aldeído e uma amina.

Os ligantes bases de Schiff são capazes de coordenar com metais pelo grupo imínico e por outro grupo, geralmente um aldeído. Uma característica importante destes ligantes é a formação de complexos estáveis com diversos metais de transição em vários estados de oxidação [49]. As bases de Schiff podem apresentar caráter de coordenação bi, tri, tetra, penta ou polidentado de acordo com as características de seus ligantes. Possuem facilidade de síntese, versatilidade de suas propriedades estéricas e eletrônicas, suas propriedades podem ser ajustadas e maximizadas de acordo com a escolha apropriada de aminas e substituintes em seus anéis aromáticos ou ainda, substituintes na própria amina do composto carbônico. A figura 8 abaixo representa os principais sítios de ataque do substrato nas bases de Schiff [50].

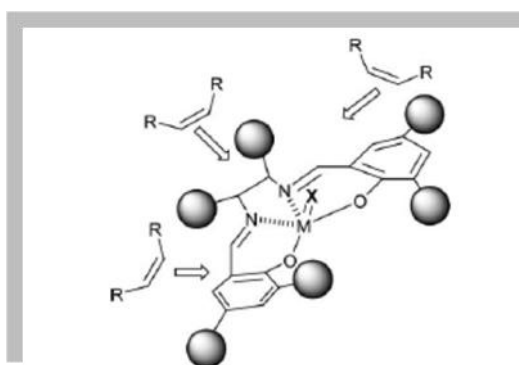


Figura 8. Diversas aproximações de um substrato no complexo metálico de base de Schiff.

Constituem uma classe de substâncias dotadas de interessantes propriedades químicas para o ancoramento de espécies catiônicas, e que têm sido amplamente utilizadas como modificadores químicos, que por sua vez podem ser utilizados na análise voltamétrica de

dipirona em formulações farmacêuticas. Os complexos que possuem conformação Salen, apresentam capacidade de formar complexos estáveis com a maioria dos metais de transição, em diferentes estados de oxidação e podem adotar uma variedade de geometrias e gerar vários locais ativos para que ocorram estas reações de oxidação [45]. Quando o grupo imina está conectado ao grupo arila o complexo apresentará a estrutura molecular Salcn, e quando o grupo imina está conectado ao grupo alquila o complexo apresentará a estrutura molecular Salen, figura 9 abaixo.

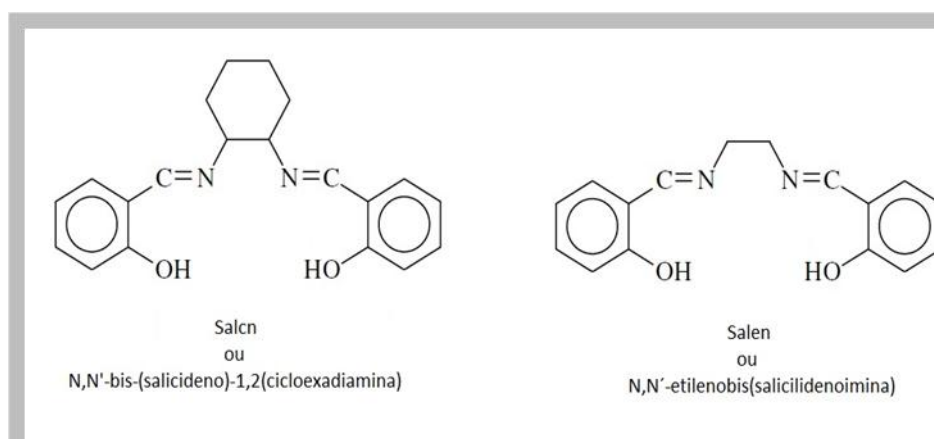


Figura 9. Estruturas moleculares das formas Salen e Salcn das bases de Schiff.

Devido as suas propriedades as bases de Schiff têm sido muito exploradas, ao longo dos anos, nas mais variadas aplicações. Na indústria farmacêutica pode-se citar a aplicação como catalisador de reações de oxidação de alcóois e ciclohexanol, hidrogenação de olefinas e ainda na transferência específica de um grupo amina [51]. Neste trabalho utilizamos bases de Schiff como modificador de superfície de eletrodo de trabalho.

1.7. Voltametria Cíclica (VC)

Voltametria Cíclica (VC) é uma das técnicas dentro da voltametria mais utilizadas para o estudo de espécies eletroativas em solução ou imobilizadas nos eletrodos, e fornece informações qualitativas e quantitativas sobre sistemas redox. O estudo de mecanismos de reação em solução possibilita detectar intermediários eletroativos tanto para reações lentas quanto para as rápidas. Além disso, a ocorrência de reações químicas acopladas ao processo

do eletrodo, como processos de imobilização do eletrodo por modificadores pode ser estudada utilizando a técnica de VC [54].

A voltametria é uma técnica eletroquímica onde as informações qualitativas e quantitativas de uma espécie química são obtidas a partir do registro de curvas corrente-potencial aplicado sob condições de completa polarização do eletrodo de trabalho realizada em uma cela eletroquímica constituída por três eletrodos, sendo um deles o eletrodo de trabalho (ET), outro eletrodo de superfície relativamente grande, usualmente um eletrodo de referência (ER) e um eletrodo auxiliar (EA) [27, 53]. Esse três eletrodos encontram-se imersos em uma solução eletroativa de interesse (espécie analítica), contendo um excesso de um eletrólito inerte (eletrólito suporte) responsável por diminuir a resistência da solução e garantir o controle difusional das espécies. O esquema que representa uma célula eletroquímica convencional pode ser visto pela figura 10 abaixo.

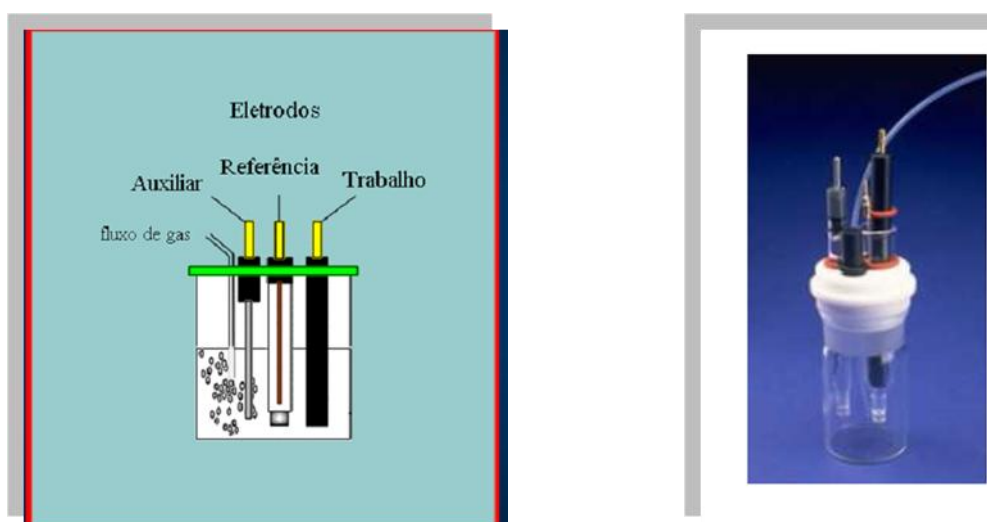


Figura 10. Esquema de uma célula eletroquímica composta por três eletrodos.

O ET pode ser composto de diferentes materiais, tais como carbono, mercúrio, ouro, prata, cobre, platina, níquel, paládio entre outros [55]. O potencial é aplicado entre os dois eletrodos em forma de varredura, isto é, variando-o a uma velocidade constante em função do tempo. O potencial e a corrente resultante são registrados simultaneamente. A curva corrente vs. potencial obtida é chamada de voltamograma [53].

Como a área dos dois eletrodos é diferente, o ET se polarizará, isto é, assumirá o potencial aplicado a ele. O ER, por possuir uma área grande, não se polarizará, mantendo o seu potencial constante. A VC é uma modificação da técnica de varredura rápida em que se

inverte a direção de varredura, segundo a redução de interesse. Para conseguir isso se aplica uma voltagem chamada onda triangular a célula eletrolítica [56]. A figura 11 a seguir mostra o padrão típico da excitação do sinal para a técnica de voltametria cíclica. A faixa de variação do potencial aplicado deve ser aquela onde a espécie em análise é eletroativa e o solvente é estável. Dependendo do analito pode-se fazer apenas um ciclo ou múltiplos ciclos. Um voltamograma cíclico é obtido pela medida de corrente sobre o ET durante a variação de potencial (gráfico de corrente em função do potencial). A corrente pode ser considerada o sinal responsável pelo sinal de excitação do potencial.

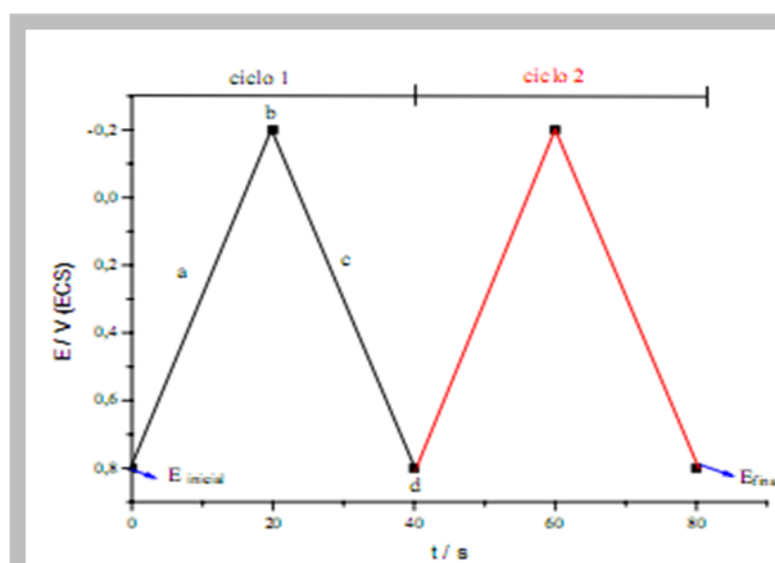
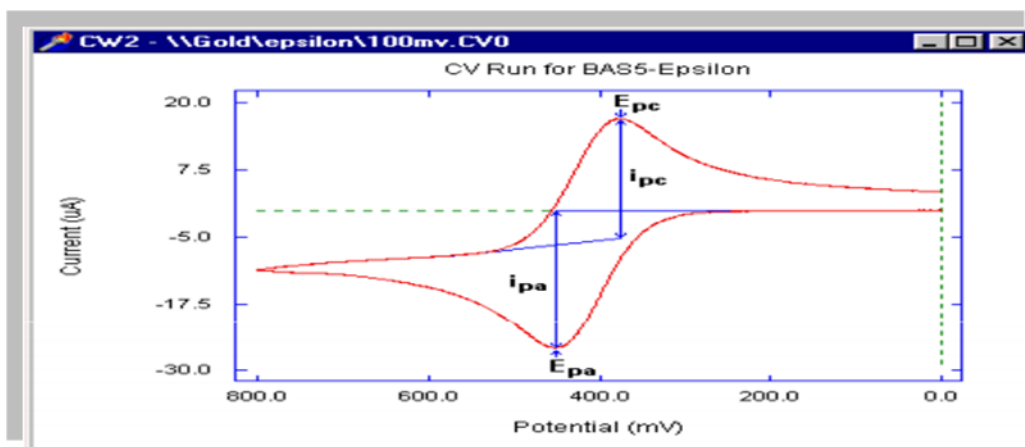


Figura 11. Típica excitação do sinal para voltametria cíclica, potencial na forma de onda triangular.

No perfil voltamétrico corrente-potencial, os processos de oxidação e redução ocorrendo no eletrodo de trabalho são representados por corrente de pico anódica ($I_{p,a}$) e catódica ($I_{p,c}$). Outros parâmetros considerados importantes a serem extraídos de um voltamograma cíclico são os potenciais de pico anódico ($E_{p,a}$) e catódico ($E_{p,c}$). A definição desses parâmetros é mostrada na tabela 1 a seguir. E na figura 12 a seguir está representado um voltamograma cíclico típico com os principais parâmetros.

Tabela 1 - Parâmetros importantes considerados em voltametria cíclica

Termo	Definição
$E_{p,a}$	Potencial de pico anódico. Potencial no qual a corrente anódica apresenta seu mais alto valor.
$i_{p,a}$	Corrente de pico anódica. O mais alto valor da corrente anódica.
$E_{p,c}$	Potencial de pico catódico. Potencial no qual a corrente catódica apresenta seu mais alto valor.
$i_{p,c}$	Corrente de pico catódica. O mais alto valor da corrente catódica.

**Figura 12.** Voltamograma cíclico reversível (corrente vs. potencial).

1.8. Amperometria

Técnica empregada geralmente para complementar a voltametria cíclica na análise de mecanismos eletroquímicos. A amperometria se baseia na aplicação de um único degrau de potencial, figura 13 a seguir, produzindo uma corrente que decai rapidamente com o tempo, figura 14 a seguir [55]. Se a medida é baseada na corrente limite sob um potencial constante aplicado e a concentração das espécies em solução está relacionada à corrente, a técnica é denominada de amperometria. Dispositivos amperométricos são células completas e a técnica amperométrica é denominada como sensor amperométrico [54].

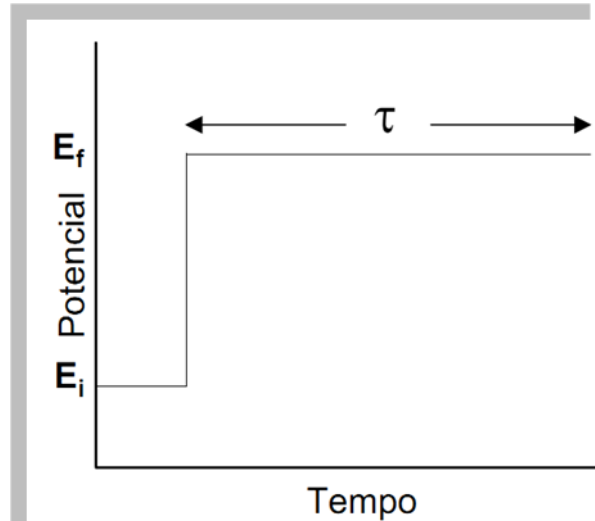


Figura 13. Perturbação aplicada em amperometria com um único degrau de potencial.

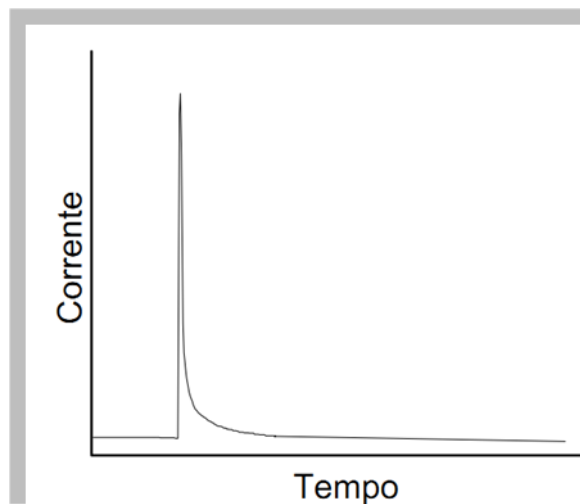


Figura 14. Resposta de corrente para um experimento de degrau único de potencial.

Em eletroanálise utiliza-se muito a técnica amperométrica, principalmente em aplicações envolvendo titulações amperométricas, sensores amperométricos e medições em fluxo. Quando associadas a métodos de análise em fluxo, tal como FIA, as medidas são baseadas em picos de corrente em função do tempo, obtidas pela aplicação de um potencial constante ao eletrodo de trabalho. A diferença entre os sinais (corrente) produzidos pelo analito e pelo eletrólito suporte é a medida de interesse, e por sua vez deve ser proporcional à concentração do analito [55].

Uma das principais vantagens da amperometria é que, sendo uma técnica conduzida a potencial constante, a corrente residual obtida apresenta valores muito baixos. Uma vez que o potencial do eletrodo é mantido em um único valor fixo, a corrente capacitiva torna-se

constante, virtualmente igual a zero. Isto faz com que a técnica possua uma maior sensibilidade em relação à voltametria baseada na varredura de potenciais.

A técnica possui limitações tais como a baixa seletividade. Se a análise é realizada em potenciais extremos (positivos ou negativos), promove-se a oxidação ou a redução de todas as espécies que são eletroativas em potenciais abaixo do valor estabelecido. Portanto, é aconselhável empregar valores mínimos de potenciais [55].

1.9. Análise por injeção em fluxo (FIA)

A análise por injeção em fluxo é a versão mais usual em português do título em inglês “Flow Injection Analysis” do qual foi derivada a sigla FIA internacionalmente conhecida. Técnica que tem sido bastante explorada para a análise de diversas substâncias, e por sua vez proporcionando diversas vantagens, tais como: uso de instrumentação versátil, baixo custo dos componentes do sistema e elevada frequência analítica. Além disso, o sistema FIA pode ser automatizado diminuindo os riscos de intoxicação do analista, devido à exposição aos reagentes e amostras em comparação aos procedimentos manuais [57].

O processo de FIA tem como conceito básico a inserção de uma alíquota de amostra em um fluido carregador, que a transporta do ponto de injeção até a unidade de detecção. Este processo de análise foi proposto em 1975 por Jaromir Ruzicka, que na época era professor na Universidade Técnica da Dinamarca [58].

No sistema desenvolvido por Ruzicka [59] com o auxílio de uma seringa, uma alíquota de amostra era inserida no fluxo transportador e os reagentes eram inseridos continuamente por uma bomba peristáltica a vazão constante em pontos de confluência, nas quais ocorria a interação reagente/amostra que, em seguida, era bombeada até o detector permitindo a obtenção de um sinal transiente figura 15 abaixo.

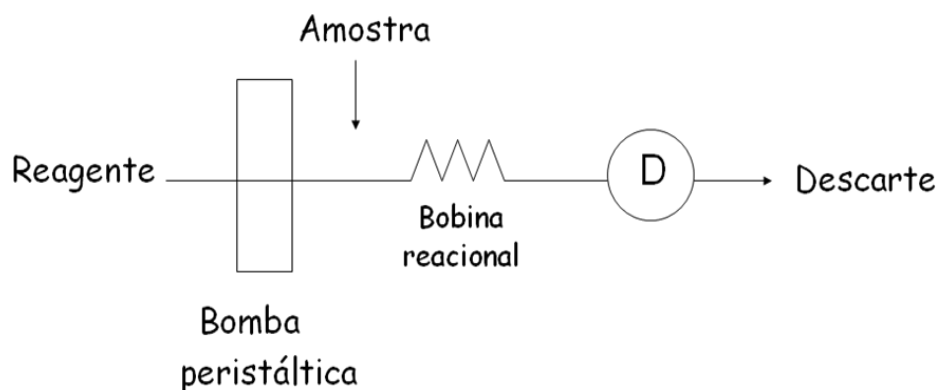


Figura 15. Sistema FIA básico desenvolvido por Ruzicka.

A versatilidade do sistema pode ser observada pela determinação potenciométrica de amônio e espectrofotométrica de fosfito, sendo que ambos os sistemas apresentaram linearidade satisfatória, seguindo a equação de Nerst para a potenciometria e a lei de Lambert-Beer para a espectrofotometria. Os sistemas também apresentaram repetibilidade nas análises e boa frequência analítica [60]. Por essas qualidades, os sistemas FIA foram caracterizados por sua simplicidade e viabilidade.

Os sistemas em fluxo, em geral, podem ser divididos basicamente em quatro partes: propulsão dos fluidos, injeção da amostra, reação e detecção [61].

A propulsão dos fluidos pode ser à vazão ou à pressão constantes. Quando o sistema de análise trabalha à vazão constante o recurso utilizado para movimentar o fluido carregador e as demais soluções é a bomba peristáltica. Quando se trabalha à pressão constante, dispositivos de ação gravitacional são utilizados como propulsores.

O injetor é o dispositivo fundamental do sistema, uma vez que é através dele que a amostra é inserida no percurso analítico.

A bobina de reação é a parte na qual ocorrem às interações necessárias à detecção da espécie de interesse.

A unidade de detecção é o ponto do curso no qual as leituras e os sinais são obtidos e podemos ter diversos tipos de detectores utilizados em Química Analítica, como espectrofotômetros UV-Vis, espectrofotômetros de absorção e emissão atômica, potenciômetros e condutivímetros [61].

1.9.1. Configurações de sistemas

1.9.1.1. Sistema em linha única

O sistema de injeção em fluxo em linha única é o modelo mais elementar. Nessa configuração, a mistura da amostra com o reagente ocorre exclusivamente por dispersão, enquanto a mesma é transportada em direção ao detector. Apresenta como principal desvantagem o consumo relativamente alto de reagente, uma vez que a solução carregadora, neste caso, é o próprio reagente [58, 61].

1.9.1.2. Sistemas em confluência

As limitações do sistema em linha única foram resolvidas adotando-se a adição do reagente por confluência. Desta forma o reagente é adicionado logo após o injetor, permitindo que cada fração da amostra receba a mesma quantidade de reagente [61]. Embora nessa configuração o reagente não tenha mais a função de carregador, seu consumo ainda é relativamente elevado, uma vez que é bombeado na linha mesmo sem o processamento da amostra.

1.9.1.3. Sistemas com zonas coalescentes

O problema do desperdício de reagente pôde ser resolvido com o desenvolvimento dos sistemas com zonas coalescentes. Esse consiste na introdução simultânea de um volume de amostra e reagente por fluxos carregadores diferentes que os transportam até o ponto de confluência para que ocorra a reação e, posteriormente, a detecção. Sendo assim, volumes de reagente e amostra, convenientemente pré-estabelecidos, são liberados apenas no momento da leitura [62].

Apesar da importância de tudo que foi descrito acima, não há relatos de trabalhos na literatura que envolva modificação de superfícies de eletrodos com bases de Schiff para detecção de cocaína e o mesmo aplicado em FIA.

Nos primeiros trabalhos envolvendo FIA para análises químicas, o sistema foi acoplado a detectores de absorção molecular. Posteriormente, uma gama de detectores foram utilizados tais como, absorção atômica, fluorescência, quimiluminescência, potenciometria, voltametria, amperometria, entre outros. Dentre esses detectores destacam-se os eletroquímicos, pois quando os analitos apresentam eletroatividade na superfície de um eletrodo, a sensibilidade e a seletividade da análise são na maioria das vezes superiores aos espectrofotométricos [57].

Os detectores eletroquímicos mais utilizados em fluxo são os amperométricos. Em tal técnica, o eletrodo de trabalho (ou sensor eletroquímico) é normalmente mantido num potencial constante adequado em função do tempo, o qual promove a oxidação ou a redução da espécie eletroquímica de compostos eletroativos de interesse, as principais vantagens da detecção amperométria acoplada a sistemas FIA são: maior sensibilidade e menores efeitos da contaminação da superfície do eletrodo de trabalho, uma vez que o tempo de contato da amostra com o eletrodo é menor e o eletrólito suporte flui continuamente durante a realização da análise.

Todas as técnicas possuem limitações e a limitação deste modo de detecção, assim como para as demais técnicas eletroquímicas, está na estabilidade do sinal eletroquímico em função do tempo quando determinados compostos são analisados, comprometendo por sua vez a repetibilidade da resposta e a reprodutibilidade dos resultados da análise [57].

2. OBJETIVOS

Considerando a problemática citada anteriormente, este projeto tem por objetivo desenvolver eletrodos quimicamente modificados com bases de Schiff para a determinação de cocaína.

Utilizando-se análise em fluxo e análise voltamétrica para a determinação da mesma em amostras apreendidas pela polícia, bem como traços da mesma em peças relacionadas com locais de crime.

Visando uma possível aplicação destes em sensores eletroquímicos para estas espécies, com maior sensibilidade e praticidade em relação às metodologias atuais.

5. CONCLUSÕES

Através dos resultados apresentados durante o texto, pode-se concluir que houve o desenvolvimento de sensores eletroquímicos para a cocaína, quando utiliza-se a técnica de voltametria cíclica e eletrodos quimicamente modificados com uma diversidade de bases de Schiff.

A técnica de voltametria cíclica mostrou-se rápida e de fácil aplicação, sendo de grande valia para este método. Tal experimento foi importante para que se pudessem propor alguns sensores modificados com bases de Schiff para cocaína.

Quando utiliza-se a técnica de análise por injeção em fluxo com eletrodos quimicamente modificados com bases de Schiff, não ocorre o desenvolvimento de sensores eletroquímicos para a cocaína, e isto pode ser visto pelos resultados que foram expostos, uma vez que a faixa de concentração trabalho utilizada foi muito alta, o que torna os resultados inviáveis para um sensor eletroquímico para a detecção de cocaína.

REFERÊNCIAS

- [1] www.unodc.org/relatoriomundialsobredogras/ Acessado em 18/05/2011.
- [2] FARIAS, R. F. **Introdução à química forense**. Campinas, SP: Ed. Átomo, p. 25-8, 2007.
- [3] Dados estatísticos da violência no Estado de São Paulo. Secretaria de Segurança Pública – Governo do Estado de São Paulo. <http://www.ssp.sp.gov.br/estatisticas/> Acessado em 06/03/2011.
- [4] OLGA, S. **Fundamentos de Toxicologia**. São Paulo. Atheneu, 1996.
- [5] ZARZUELA, J. L. Química Legal. In: TOCHETTO, D. et al. **Tratado de perícias criminalísticas**. Porto Alegre: Ed. Sagra-DC Luzzatto, 1995, cap.8, p.164-9.
- [6] ISENCHEMID, D.S. Cocaine. In: LEVINE, B. **Principles of forensic toxicology**. USA, Cap. 13, p. 221-45. 1999.
- [7] WILLS, S. **Drugs of abuse**. 3rd ed. Cambridge: The Pharmaceutical Press, cap. 5, p. 48-60, 2002.
- [8] HAIM, D.Y.; LIPPMANN, L.; GOLDBERG, S.K.; WALKENSTEIN, M.D. The pulmonary complications of crack cocaine. **Chest**. v. 107, p. 233-40, 1995.
- [9] MELECA, R.J.; BURGIP, D.L.; CARR, R.M.; LOLACHI, C.M. Mucosal injuries of the upper aerodigestive tract after smoking crack or freebase cocaine. **Laryngoscope**. v. 107, p. 620-5, 1997.
- [10] JATLOW, P.I. Drug of abuse profile: cocaine. **Clin. Chem**. v. 33 (Suppl. 11), p. 66-71B, 1987.
- [11] www.cebrid.epm.br/ Acessado 18/05/2011.
- [12] MENEZES, M.L.; MUZARDO, G.A.; CHAVES, M.S. Determination of cocaine in samples of hair using the chromatographic column, ISRP-C-18. **J. Liq. Chromatogr. Related Technol.**, v.27, p.1799-1809, 2004.

[13] FERNÁNDEZ, P.; MORALES, L.; VÁZQUEZ, C.; BERMEJO, A.M.; TABERNERO, M.J. HPLC-DAD determination of opioids, cocaine and their metabolites in plasma. **Forensic Sci. Int.**, v.161, p.31-5, 2006.

[14] TAGLIARO, F.; VALENTINI, R. Hair analysis by using radioimmunoassay, high-performance liquid chromatography and capillary electrophoresis to investigate chronic exposure to heroin, cocaine and/or ecstasy in applicants for driving licences. **Forensic Sci. Int.**, v.107, p.121-8, 2000.

[15] FERNANDEZ, P; LEON, M et al. Use of high performance liquid chromatography for the determination of cocaine and benzoylecgonine in human hair. **J. Liq. Chromatogr. Related Technol.**, v.26, p.2003-12, 2003.

[16] ROMOLO, F.S.; ROTOLO, M.C. et al. Optimized conditions for simultaneous determination of opiates, cocaine and benzoylecgonine in hair samples by GC-MS. **Forensic Sci. Int.**, v.138, p.17-26, 2003.

[17] MONTAGNA, M.; POLETTINI, A. et al. Hair analysis for opiates, cocaine and metabolites - Evaluation of a method by interlaboratory comparison. **Forensic Sci. Int.**, v.128, p.79-83, 2002.

[18] SKENDER, L.; KARACÍĆ, V. et al. Quantitative determination of amphetamines, cocaine, and opiates in human hair by gas chromatography/mass spectrometry. **Forensic Sci. Int.**, v.125, p.120-6, 2002.

[19] QUINTELA, O.; BERMEJO, A.M. et al. Evaluation of cocaine, amphetamines and cannabis use in university students through hair analysis: preliminary results. **Forensic Sci. Int.**, v.107, p.273-9, 2000.

[20] RICOSSA, M.C.; BERNINI, M.; DE FERRARI, F. Hair analysis for driving licence in cocaine and heroin users. An epidemiological study. **Forensic Sci. Int.**, v.107, p.301-8, 2000.

[21] BUJAN, L.; FERNANDEZ, P. Comparison of two chromatographic methods for the determination of cocaine and its metabolites in blood and urine. **Anal. Lett.**, v. 34, 2263-75, 2001.

[22] CONTRERAS, M.T.; GONZALES, M. et al. Validation of a procedure for the gas chromatography-mass spectrometry analysis of cocaine and metabolites in pericardial fluid. **J. Anal. Toxicol.**, v.31, p.75-80, 2007.

- [23] CRESPI, F. In vivo voltammetry and concomitant electrophysiology at a single micro-biosensor to analyse ischaemia, depression and drug dependence. **J. Neurosci. Meth.**, v.119, p.173-84, 2002.
- [24] PAVLOVA, V.; MIRCESKI, V. et al. Studying electrode mechanism and analytical determination of cocaine and its metabolites at the mercury electrode using square-wave voltammetry. **Anal. Chim. Acta**, v.512, p.49-56, 2004.
- [25] GRECO, P.G.; GARRIS, P.A. In vivo interaction of cocaine with the dopamine transporter as measured by voltammetry. **Eur. J. Pharmacol.**, v.479, p.117-25, 2003.
- [26] REED, B.; CHEN, N.H.; JUSTICE JR., J.B. Dual-electrode voltammetry of catecholamine transport: simultaneous monitoring of uptake and efflux. **J. Neurosci. Meth.**, v.126, p.127-35, 2003.
- [27] DAVIDSON, C.; ELLINWOOD, E.H. Effect of cocaine, nomifensine, GBR 12909 and WIN 35428 on carbon fiber microelectrode sensitivity for voltammetric recording of dopamine. **J. Neurosci. Meth.**, v.101, p.75-83, 2000.
- [28] CHEN, N.H.; TROWBRIDGE, C.G.; JUSTICE JR., J.B. Voltammetric studies on mechanisms of dopamine efflux in the presence of substrates and cocaine from cells expressing human norepinephrine transporter. **J. Neurochem.** v.71, p.653-65, 1998.
- [29] MCELVAIN, J.S.; SCHENK, J.O. Studies of the mechanism of inhibition of the dopamine uptake carrier by cocaine in vitro using rotating-disk electrode voltammetry. **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, v.654, p.480-2, 1992.
- [30] BRODERICK, P.A. In vivo voltammetric studies on release mechanisms for cocaine with gamma-butyrolactone. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, v.40, p.969-75, 1991.
- [31] KOMORSKY-LOVRIC, S.; GALIC, I.; PENOVSKY, R. Voltammetric determination of cocaine microparticles. **Electroanalysis**, v.11, p.120-3, 1999.
- [32] FERNÁNDEZ-ABEDUL, M.T.; RODRIGUEZ, J.R.B.; COSTA-GARCIA, A.; BLANCO, P.T. Voltammetric determination of cocaine in confiscated samples. **Electroanalysis**, v.3, p.409-12, 1991.
- [33] FERNÁNDEZ-ABEDUL, M.T.; COSTA-GARCIA, A. Flow injection analysis with amperometric detection of cocaine in confiscated samples. **Anal. Chim. Acta**, v.328, p.67-71, 1996.

[34] KOMORSKY-LOVRIC, S.; GAGIC, S.; PENOVSKY, R. Voltammetric determination of benzoylecgonine. **Anal. Chim. Acta**, v.389, p.219-23, 1999.

[35] GONÇAVES, V. C. **Síntese e caracterização de derivados de politiofeno para a utilização em sensores**. Instituto de Física de São Carlos, Instituto de Química de São Carlos e Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2010, /Tese/ Doutorado.

[36] SILVA, R. P.; **Aplicações analíticas de eletrodos quimicamente modificados por espécies de interesse biológico**. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, 2007 /Dissertação/.

[37] STRADIOTTO, N.R.; YAMANAKA, H.; ZANONI, M.V.B. Electrochemical sensors: A powerful tool in analytical chemistry. **J. Braz. Chem. Soc.** v.14, p.159-73, 2003.

[38] MOSES, P.R.; WIER, P.; MURRAY, R. W. **Anal. Chem.**, v. 47, p. 1882, 1975.

[39] CASTRO, S.S.L. de **Estudo do desenvolvimento de sensores amperométricos utilizando eletrodos quimicamente modificados com hexacianoferratos de metais**. Instituto de Química – Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araraquara, 2000, /Tese/ Doutorado/.

[40] SOUZA, M.F.B. Eletrodos quimicamente modificados aplicados à eletroanálise: Uma breve abordagem. **Quím. Nova**, v. 20, n. 2, p. 191-5, 1997.

[41] PEREIRA, A.C.; SANTOS, A.S.; KUBOTA, L.T. Tendências em modificação de eletrodos amperométricos para aplicações eletroanalíticas. **Quím. Nova**, v.25, n.6^a, p. 1012-21, 2002.

[42] OZKAN, S.A.; USLU, B.; ABOUL-ENEIN, H.Y. Analysis of pharmaceuticals and biological fluids using modern electroanalytical techniques. **Crit. Rev. Anal. Chem**, v.33, p.155-81, 2003.

[43] ZEN, J.M.; KUMAR, A.S.; TSAI, D.M. Recent updates of chemically modified electrodes in analytical chemistry. **Electroanalysis**, v.15, p.1073-87, 2003.

[44] ZHANG, H.; WU, K. Sensitive adsorption stripping voltammetric determination of reserpine by a glassy carbon electrode modified with multi-wall carbon nanotubes. **Microchim. Acta**, v.149, p.73–8, 2005.

- [45] BOOPATHI, M.; WON, M.; SHIM, Y. A sensor for acetaminophen in a blood medium using a Cu(II)-conducting polymer complex modified electrode. **Anal. Chim. Acta**, v.512, p.191–7, 2004.
- [46] FERANKOVA, A.; KORGOVA, E. et al. Determination of tricyclic antidepressants using a carbon paste electrode modified with β -cyclodextrin. **J. Electroanal. Chem.** v.492, p.74–7, 2000.
- [47] LAI, R.I.; PLAXCO, K.W. et al. Aptamer-based electrochemical detection of picomolar platelet-derived growth factor directly in blood serum. **Anal. Chem.** v.79, p.229-33, 2007.
- [48] OLIVEIRA, M. F.; OIYE, E. N.; BIZIAK, N.; DE ANDRADE, José Fernando.; Tristão, H.M. Voltammetric determination of cocaine in confiscated samples using a cobalt hexacyanoferrate film-modified electrode. **Forensic Science International**, v. 192, p. 94-7, 2009.
- [49] ROMERA, S. **Complexos de cobre (II) e oxovanádio (IV) com bases de Schiff quirais: preparação, caracterização e alguns ensaios catalíticos.** Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia – Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2007, /Tese/ Doutorado/.
- [50] TOZZO, E. **Estudo experimental e teórico de compostos de bases de Schiff com cobre (II).** Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2006, /Tese/ Doutorado/.
- [51] FELÍCIO, R.C.; DOCKAL, E.R. et al.; **Synth. React. Inorg. Met-Org. Chem.** v. 29 (2), p. 171, 1999.
- [52] MARINHO, M.I.C. **Desenvolvimento de eletrodo modificado com polímero de azul de metileno para a determinação eletroanalítica de glifosfato.** Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2010 /Dissertação/.
- [53] www.chemkeys.com.br (IQ/UNICAMP). Acessado em 09/05/2011.
- [54] SKOOG, D.A.; WEST, D.M.; HOLLER, F.J.; CROUCH, S.R. **Fundamentos de química analítica.** 8^a ed. Thomson-Learning: São Paulo, p. 461-665, 2006.
- [55] QUINTINO, M. S. M. **Desenvolvimento de sensores eletroquímicos associados a batch injection analysis (BIA) para aplicações analíticas.** Instituto de Química – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, 2003, /Tese/ Doutorado/.

[56] www.qmc.ufsc.br (DEPARTAMENTO DE QUÍMICA/UFSC). Acessado em 09/05/2011.

[57] SANTOS, W. T. P. **Desenvolvimento de metodologias de análise em fluxo com detecção amperométrica de múltiplos pulsos**. Instituto de Química, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2009, /Tese/ Doutorado/.

[58] REIS, B. F. Análise química por injeção em fluxo: vinte anos de desenvolvimento. **Quím. Nova**, v. 19, n. 1, p. 51-8, 1996.

[59] RUZICKA, J.; HANSEN, E.H. Flow injection analyses. Part I. New concept of fast continuous flow analysis. **Anal. Chim. Acta**, v. 78, n. 1, p. 145-57, 1975.

[60] DAMETTO, R. P. **Desenvolvimento de um sistema de injeção em fluxo para a determinação sequencial de fosfito**. Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2007, 92 p. /Dissertação/

[61] REIS, B.F.; GUINÉ, M.F.; KRONKA, E.A.M. Continuous flow injection chemical analysis. **Quím. Nova**, v. 12, n. 1, p. 82-91, 1989.

[62] BERGAMIN FILHO, H.; ZAGATO, E.A.G.; KRUG, F.J.; REIS, B.F. Merging zones in flow injection analysis. Part 1. Double proportional injection and reagent consumption. **Anal. Chim. Acta**, v. 101, n. 1, p. 17-23, 1978.

[63] ASK 2011. Disponível em: <http://www.ask.com/wiki/Nafion>. Acessado em 16/09/2011.

[64] MATOS, B.R., “**Preparação e Caracterização de Eletrólitos Compósitos Náfion – TiO₂ para aplicação em células a combustível de membrana de troca iônica**”, IPEN, 2008, passim.

[65] WANG, J.; TAHA, Z. **Anal. Chem**, v. 63, p. 1053, 1991.