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

“Desenvolvimento de métodos eletroanalíticos para detecção de drogas de abuso em química forense”.

Juliana Midori Toia Katayama Sasso

Tese 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 Doutor em Ciências, Área: **Química**

RIBEIRÃO PRETO -SP

2020

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

“Desenvolvimento de métodos eletroanalíticos para detecção de drogas de abuso em química forense”.

Juliana Midori Toia Katayama Sasso

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Firmino de Oliveira

Tese 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 Doutor em Ciências, Área: **Química**

Versão Corrigida

RIBEIRÃO PRETO -SP

2020

FICHA CATALOGRÁFICA

Sasso, Juliana Midori Toia Katayama

Desenvolvimento de métodos eletroanalíticos para detecção de drogas de abuso em química forense. Ribeirão Preto, 2020.

114 p. : il. ; 30cm

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto – Área de concentração: Química.

Orientador: Oliveira, Marcelo Firmino.

1. Química forense. 2. Cocaína. 3. MDMA. 4. Voltametria.

Nome: Sasso, Juliana Midori Toia Katayama

Título: Desenvolvimento de métodos eletroanalíticos para detecção de drogas de abuso em química forense

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

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Dedico este trabalho á minha família, meus pais Luiz e Nilda (*in memoriam*), meu marido Tarcísio e minha filha Sofia pelo apoio e amor.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Luiz e Nilda (*in memoriam*) pelo incentivo, compreensão, amor, e principalmente pelo companheirismo, sempre estando ao meu lado quando precisei. A vocês que, muitas vezes, renunciaram aos seus sonhos para que eu pudesse realizar o meu, partilho a alegria deste momento.

Ao meu esposo, Tarcísio, por estar sempre ao meu lado, pela paciência nos momentos difíceis, pelo carinho, compreensão, amor e constante incentivo.

A minha filha amada, Sofia, por todo amor incondicional e por todas as vezes que você me recebeu com um abraço apertado depois de voltar das viagens para Ribeirão Preto, isso só fortaleceu a vontade de estar sempre junto com você.

À minha sogra, Neide, por estar sempre presente e por cuidar de minha filha sempre que precisei.

Ao meu irmão, Júlio, pela amizade e incentivo direto ou indireto.

Às minhas avós, Mitiko e Kazumi, sempre presentes em minha vida, que me incentivaram e me deram carinho para continuar seguindo em frente na constante busca pelo conhecimento.

Aos meus tios, Clarice e Valdeir pelo apoio e por estarem sempre presentes.

Ao Renan, por cuidar de minha filha com todo amor e carinho para que eu pudesse concluir a escrita dessa tese.

Aos meus colegas de laboratório, Fer, Érica, Lilian, Bruno, Leandro, Alex, Guilherme, Gabriela, Larissa, Gustavo, Isadora, Ana, pela amizade, pelo companheirismo e pelas discussões científicas. Em especial à Fer e Érica, pela amizade, pelas risadas compartilhadas, por sempre estarem ao meu lado nos momentos difíceis.

Aos meus amigos Ricardo e Zé, pela amizade, pelos momentos de descontração, pelas discussões.

Ao Prof. Dr. Marcelo Firmino de Oliveira pela orientação, paciência, compreensão e dedicação, mesmo a longa distância no último ano de doutorado.

Ao Prof. Dr. Edward Ralph Dockal, pela orientação e conclusão do mestrado.

Ao técnico Luiz Carlos Zanatto pelo auxílio técnico e ao Prof. José Fernando de Andrade pela dedicação e apoio.

Aos professores do programa de pós-graduação pela contribuição para a minha formação e realização deste trabalho.

Ao Departamento de Química da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, ao Programa de Pós-graduação e aos órgãos de fomento, FAPESP, CNPq e CAPES, pelo apoio financeiro à pesquisa.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

Muito obrigada!

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

RESUMO

SASSO, Juliana Midori Toia Katayama. **Desenvolvimento de Métodos Eletroanalíticos Para Detecção de Drogas de Abuso em Química Forense**. 2020. 114 f. Tese (Doutorado em Química). Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

As drogas estimulantes como a cocaína e o MDMA (3,4-metilenodioximetanfetamina) constituem a segunda categoria de drogas mais amplamente utilizada em todo o mundo. Os efeitos psicoativos e eufóricos que a cocaína e o MDMA causam, tornam essas substâncias drogas ilícitas e são constantemente apreendidas pelas forças policiais. No presente trabalho, propõem-se metodologias rápidas e de baixo custo utilizando o eletrodo de pasta de carbono (como eletrodo de trabalho) e também eletrodos miniaturizados como o SPE (screen printed electrodes) e eletrodo de papel em solução aquosa para a determinação de cocaína e MDMA através de técnicas voltamétricas. Na análise de cocaína, utilizou-se o perclorato de amônio em solução tampão de pH 8 como eletrólito de suporte. Nos três tipos de eletrodos estudados na análise de cocaína, obteve-se os limites de detecção para a técnica de voltametria cíclica de $2,05 \cdot 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$, $1,68 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ e $4,68 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ para os eletrodos de pasta de carbono, SPE e eletrodo de papel respectivamente. Enquanto na análise de MDMA utilizou-se o perclorato de lítio e obteve-se os limites de detecção de $1,77 \cdot 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$, $9,03 \cdot 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ e $2,35 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ para os eletrodos de pasta de carbono, SPE e eletrodo de papel respectivamente. Um estudo de robustez foi realizado pelo teste de Youden para a análise de MDMA, que é inédito nas técnicas eletroquímicas quando aplicado à análise forense. A informação mais importante sobre esta avaliação de robustez é a possibilidade de reduzir os custos da análise voltamétrica para o MDMA. A análise das principais substâncias interferentes indicou que os sensores são satisfatoriamente seletivos para a detecção de MDMA e cocaína. Uma comparação entre os resultados de voltametria e cromatografia obtidos para amostras apreendidas de cocaína e ecstasy forneceram valores próximos. Sendo assim, foram desenvolvidas metodologias que permitem a detecção e quantificação de cocaína e MDMA que poderão ser aplicadas em análises de rotina em laboratórios forenses.

Palavras-chave: Química Forense. Cocaína. MDMA. Voltametria.

ABSTRACT

SASSO, Juliana Midor Toia Katayama. **Development of Electroanalytical Methods for Detection of Drug Abuse in Forensic Chemistry**. 2020. 114 f. Tese (Doutorado em Química). Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

Stimulant drugs such as cocaine, and MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) constitute the second most widely used drug category in the world. The psychoactive and euphoric effects that cocaine and MDMA cause these substances illicit drugs that are constantly seized by police forces. In the present work, fast and low cost methodologies are proposed; they employ carbon paste electrode (working electrode) and also miniaturized electrodes such as screen printed electrodes (SPE) and paper electrode in aqueous solutions for the determination of cocaine and MDMA through voltammetric techniques. In cocaine analysis, ammonium perchlorate in pH 8 buffer solution was used as support electrolyte. In the three types of electrodes studied in cocaine analysis, the limits of detection for the cyclic voltammetry technique were $2.05 \cdot 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$, $1.68 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ and $4.68 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ for carbon paste, SPE, and paper electrode respectively. While in the MDMA analysis lithium perchlorate was used and the limits of detection were $1.77 \cdot 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$, $9.03 \cdot 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$, and $2.35 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ for carbon paste, SPE, and paper electrode respectively. A study of robustness were carried out by Youden's test for MDMA analysis, which is indebted to electrochemical techniques when applied to forensic analysis. The most important information about this robustness assessment is the possibility to reduce the costs of voltammetric analysis for MDMA. Analysis of the main interfering substances indicated that the sensors are satisfactorily selective for MDMA and cocaine. A comparison between the voltammetry and chromatography results obtained for seized cocaine and ecstasy samples provided similar values. Therefore, methodologies were developed that allow detection and quantification of cocaine and MDMA that can be applied in routine analysis in forensic laboratories.

Keywords: Forensic Chemistry. Cocaine. MDMA. Voltammetry.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fórmula estrutural da cocaína (a) na forma cloridrato e (b) na forma de alcalóide.	26
Figura 2 - Principais vias de biotransformação da cocaína.	28
Figura 3 - Estrutura química do MDMA.	31
Figura 4 - Cella eletroquímica e eletrodos 1) de trabalho, 2) auxiliar e 3) de referência.	36
Figura 5 - Voltamograma cíclico.	37
Figura 6 - Geração de um sinal de excitação de voltametria de onda quadrada.	39
Figura 7 – Preparo da pasta de carbono.	45
Figura 8 – Fabricação do eletrodo de papel	46
Figura 9 - a) Voltamogramas cíclicos e b) de onda quadrada para MDMA ($8,60 \cdot 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$) utilizando eletrodo de pasta de carbono (90:10 – grafite:parafina) em diferentes soluções aquosas de eletrólito de suporte; (VC: pré concentração -0,1 V 10 s; a 50 mV s ⁻¹ . OQ: pré concentração -0,1 V 10 s; $f = 35 \text{ Hz}$, $A = 0,07 \text{ V}$; step potencial = 0,005 V).....	56
Figura 10 - Voltamogramas de onda quadrada para MDMA ($8,60 \cdot 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$) utilizando eletrodo de pasta de carbono (90:10 – grafite:parafina) em diferentes valores de pH do eletrólito de suporte LiClO ₄ ; ($f = 35 \text{ Hz}$, $A = 0,07 \text{ V}$; step potencial = 0,005 V; pré concentração -0,1 V 10 s).....	57
Figura 11 - a) Resultado obtido após a correção da linha de base para voltametria cíclica para o eletrodo de pasta de carbono (90:10 – grafite:parafina) variando-se a velocidade de varredura de potencial, b) gráfico de corrente versus $v^{1/2}$ e c) gráfico de log i versus log v . Obtidas a partir da solução contendo $8,60 \mu\text{mol L}^{-1}$ de MDMA e LiClO ₄ $0,10 \text{ mol L}^{-1}$.	58
Figura 12 Mecanismo de eletro-oxidação do MDMA em meio aquoso.	59
Figura 13 - Voltamogramas cíclicos do eletrodo de pasta de carbono (90:10 – grafite:parafina) variando-se a) o potencial e b) o tempo de pré-concentração, obtidas a partir da solução contendo $8,60 \mu\text{mol L}^{-1}$ de MDMA e LiClO ₄ $0,10 \text{ mol L}^{-1}$, a 50 mV s ⁻¹	60
Figura 14 - Voltamogramas de onda quadrada do eletrodo de pasta de carbono (90:10 – grafite:parafina) variando-se a) o potencial e b) o tempo de pré-concentração, obtidas a partir da solução contendo $8,60 \mu\text{mol L}^{-1}$ de MDMA e LiClO ₄ $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ a 140 mV s ⁻¹ ; step potencial = 0,005 V; $f = 35 \text{ Hz}$ e $A = 0,07 \text{ V}$	60
Figura 15 - Voltamogramas de onda quadrada do eletrodo de pasta de carbono (90:10 – grafite:parafina) variando-se a amplitude, obtidas a partir da solução contendo $8,60 \mu\text{mol L}^{-1}$ de MDMA e LiClO ₄ $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ a 140 mV s ⁻¹ ; step potencial = 0,005 V e $f = 35 \text{ s}^{-1}$	61

Figura 16 - Voltamogramas de onda quadrada do eletrodo de pasta de carbono (90:10 – grafite:parafina) variando-se a frequência, obtidas a partir da solução contendo 8,60 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de MDMA e LiClO_4 0,10 mol L^{-1} a 140 mV s^{-1} ; step potencial = 0,005 V e $A = 0,07$ V.	62
Figura 17 - a) Voltamogramas cíclicos do eletrodo de pasta de carbono referentes às sucessivas adições de MDMA diluído em eletrólito de suporte LiClO_4 0,10 mol L^{-1} ($v = 50$ mV s^{-1} , pré-concentração 10 s a -0,1 V) e b) curva analítica para o MDMA.	63
Figura 18 - a) Voltamogramas de onda quadrada do eletrodo de pasta de carbono referentes às sucessivas adições de MDMA diluído em eletrólito de suporte LiClO_4 0,10 mol L^{-1} (pré-concentração 10 s a -0,1 V; step potencial = 0,005 V; $A=0,07$ e $f= 35$ Hz) e b) curva analítica para o MDMA.	63
Figura 19 - Voltamogramas cíclicos em eletrodo de pasta de carbono de a) cafeína, cocaína, procaína, lidocaína, teobromina e MA (5,00 $\mu\text{g mL}^{-1}$) e b) procaína, MDA e MDMA; ($v = 50$ mV s^{-1} e pré-concentração de -0,1 V por 10 s).....	67
Figura 20 - Estruturas dos interferentes da análise voltamétrica de MDMA.....	67
Figura 21 - a) Resultado obtido após a correção da linha de base para voltametria cíclica e b) de onda quadrada das amostras em eletrodo de pasta de carbono (90:10 – grafite:parafina), diluído em 0,10 mol L^{-1} de LiClO_4 (VC: $v=50$ mV s^{-1} ; pré-concentração 10 s a -0,1 V; OQ: pré-concentração 10 s a -0,1 V; step potencial = 0,005 V; $A=0,07$ e $f= 35$ Hz).....	69
Figura 22 - Resultado obtido após a correção da linha de base para voltametria cíclica do eletrodo SPE referentes às sucessivas adições de MDMA diluído em eletrólito LiClO_4 0,10 mol L^{-1} ($v = 50$ mV s^{-1} ; pré-concentração de 10 s a -0,1 V) e b) curva analítica para o MDMA.	70
Figura 23 - Voltamogramas cíclicos em eletrodo SPE de a) cafeína, cocaína, procaína, lidocaína, teobromina, MA e MDMA (5,00 $\mu\text{g mL}^{-1}$) e b) procaína, MDA e MDMA (5,00 $\mu\text{g mL}^{-1}$); ($v = 50$ mV s^{-1} e pré-concentração de -0,1 V por 10 s).....	71
Figura 24 - Resultado obtido após a correção da linha de base para voltametria cíclica das amostras em eletrodo SPE, diluído em 0,10 mol L^{-1} de LiClO_4 ($v = 50$ mV s^{-1} e pré – concentração de 10 s a -0,1 V).	73
Figura 25 - a) Resultado obtido após a correção da linha de base para voltametria cíclica do eletrodo de papel referentes às sucessivas adições de MDMA diluído em LiClO_4 0,10 mol L^{-1} ($v = 50$ mV s^{-1} e pré-concentração de 10 s a -0,1 V) e b) curva analítica para o MDMA.	74
Figura 26 - Voltamogramas cíclicos em eletrodo de papel de a) cafeína, cocaína, procaína, lidocaína, teobromina, MA e MDMA (5,00 $\mu\text{g mL}^{-1}$) e b) procaína, MDA e MDMA (5,00 $\mu\text{g mL}^{-1}$) ($v = 50$ mV s^{-1} e pré-concentração -0,1 V por 10 s).....	75

Figura 27 - Resultado obtido após a correção da linha de base para voltametria cíclica das amostras em eletrodo de papel, diluído em 0,1 mol L ⁻¹ de LiClO ₄ ($v = 50 \text{ mV s}^{-1}$ e pré – concentração de 10 s a -0,1 V).	76
Figura 28 – a) Cromatogramas obtidos por CLAE-DAD para diferentes concentrações de MDMA e b) curva analítica para o MDMA.....	77
Figura 29- Cromatogramas obtidos por CLAE-DAD para as amostras de comprimidos de ecstasy.	78
Figura 30 - a) Resultado obtido após a correção da linha de base para voltametria cíclica e b) de onda quadrada para cocaína (4,90 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹) utilizando eletrodo de pasta de carbono (50:50 – grafite:parafina) em diferentes soluções aquosas de eletrólito de suporte 0,1 mol L ⁻¹ (pH 8) (VOQ: pré concentração de 10 s a 0,8 V; $f = 25 \text{ Hz}$, $A = 0,08 \text{ V}$; step potencial = 0,005 V e VC: pré concentração de 10 s a 0,5 V a 50 mV s ⁻¹).	82
Figura 31 - a) Resultado obtido após a correção da linha de base para voltametria cíclica e b) de onda quadrada para cocaína (4,90 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹) em eletrodo de pasta de carbono (50:50 – grafite:parafina) em soluções aquosas de diferentes valores de pH do NH ₄ ClO ₄ 0,10 mol L ⁻¹ (VOQ: pré concentração de 10 s a 0,8 V; $f = 25 \text{ Hz}$, $A = 0,08 \text{ V}$; step potencial = 0,005 V e VC: pré concentração de 10 s a 0,5 V a 50 mV s ⁻¹).	83
Figura 32 - Resultado obtido após a correção da linha de base para voltametria cíclica do eletrodo de pasta de carbono (50:50 – grafite:parafina) variando-se a) o potencial e b) o tempo de pré-concentração, obtidas a partir da solução contendo 4,90 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ de cocaína em NH ₄ ClO ₄ 0,10 mol L ⁻¹ (tampão fosfato, pH 8), a 50 mV s ⁻¹	84
Figura 33 - a) Voltamogramas cíclicos do eletrodo de pasta de carbono (50:50 – grafite:parafina) variando-se a velocidade de varredura, b) gráfico de corrente versus $v^{1/2}$ e c) gráfico de log i versus log v . Obtidas a partir da solução contendo 4,90 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ de cocaína em NH ₄ ClO ₄ 0,10 mol L ⁻¹ (tampão fosfato, pH 8).	85
Figura 34 - Mecanismo do processo de oxidação da cocaína.	86
Figura 35 - Voltamogramas de onda quadrada do eletrodo de pasta de carbono (50:50 – grafite:parafina) variando-se a) o potencial e b) o tempo de pré-concentração, obtidas a partir da solução contendo 4,90 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ de cocaína em NH ₄ ClO ₄ 0,10 mol L ⁻¹ (tampão fosfato, pH 8); $f = 25 \text{ Hz}$ e $A = 0,07 \text{ V}$	86
Figura 36 - Voltamogramas de onda quadrada do eletrodo de pasta de carbono (50:50 – grafite:parafina) variando-se a amplitude, obtidas a partir da solução contendo 4,90 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ de cocaína em NH ₄ ClO ₄ 0,10 mol L ⁻¹ (tampão fosfato, pH 8); $v = 50 \text{ mV s}^{-1}$ e $f = 25 \text{ s}^{-1}$...	87

Figura 37 - Voltamogramas de onda quadrada do eletrodo de pasta de carbono (50:50 – grafite:parafina) variando-se a frequência, obtidas a partir da solução contendo $4,90 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ de cocaína em NH_4ClO_4 $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ (tampão fosfato, pH 8); a 50 mV s^{-1} e $A = 0,08 \text{ V}$.	88
Figura 38 - a) Voltamogramas cíclicos do eletrodo de pasta de carbono (50:50 – grafite:parafina) referentes às sucessivas adições de cocaína diluído em NH_4ClO_4 $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ (tampão fosfato, pH 8) ($v = 50 \text{ mV s}^{-1}$, pré-concentração de 10 s a 0,5 V) e b) curva analítica para a cocaína.	89
Figura 39 - a) Voltamogramas de onda quadrada do eletrodo de pasta de carbono (60:40 – grafite:parafina) referentes às sucessivas adições de cocaína diluído em NH_4ClO_4 $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ (tampão fosfato, pH 8) (pré-concentração 10 s a 0,8 V; $A=0,08$ e $f= 25 \text{ Hz}$) e b) gráfico de corrente versus concentração de cocaína.	89
Figura 40 - a) Voltamogramas cíclicos e b) voltamogramas de onda quadrada em eletrodo de pasta de carbono (50:50 – grafite:parafina) dos interferentes para cocaína ($4,00 \mu\text{g mL}^{-1}$) em $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ de NH_4ClO_4 (tampão fosfato pH 8) (VC: $v = 50 \text{ mV s}^{-1}$, pré-concentração de 10 s a 0,5 V; VOQ: pré-concentração 10 s a 0,8 V; $A=0,08$ e $f= 25 \text{ Hz}$).	91
Figura 41 - Estruturas dos interferentes da análise voltamétrica de cocaína.	91
Figura 42 - a) Voltamogramas cíclicos e b) de onda quadrada das amostras em eletrodo de pasta de carbono, diluído em $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ de NH_4ClO_4 (tampão fosfato pH 8), (pré-concentração 10 s a 0,8 V; $A=0,08$ e $f= 25 \text{ Hz}$).	92
Figura 43 - a) Voltamogramas cíclicos do eletrodo SPE referentes às sucessivas adições de cocaína diluído em $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ de NH_4ClO_4 (tampão fosfato pH 8) ($v= 50 \text{ mV s}^{-1}$, pré – concentração de 10 s a 0,5 V) e b) curva analítica para a cocaína.	93
Figura 44 - Voltamogramas cíclicos em eletrodo SPE da a) cafeína, fenacetina, lidocaína, procaína, teobromina e cocaína ($0,1 \mu\text{g mL}^{-1}$) e b) da lidocaína e cocaína em $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ de NH_4ClO_4 (tampão fosfato pH 8) ($v = 50 \text{ mV s}^{-1}$ e pré-concentração de 10 s a 0,5 V).	95
Figura 45 - Voltamogramas cíclicos das amostras em eletrodo SPE, diluído em $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ de NH_4ClO_4 (tampão fosfato pH 8) ($v = 50 \text{ mV s}^{-1}$ e pré – concentração de 10 s a 0,5 V).	96
Figura 46 - a) Voltamogramas cíclicos do eletrodo de papel referentes às sucessivas adições de cocaína em $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ de NH_4ClO_4 (tampão fosfato pH 8) ($v= 50 \text{ mV s}^{-1}$, pré – concentração de 10 s a 0,5 V) e b) curva analítica para a cocaína.	97
Figura 47 - a) Voltamogramas cíclicos em eletrodo de papel da cafeína, fenacetina, lidocaína, procaína, teobromina e cocaína ($4,00 \mu\text{g mL}^{-1}$) em $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ de NH_4ClO_4 (tampão fosfato pH 8); ($v = 50 \text{ mV s}^{-1}$ e pré-concentração de 10 s a 0,5 V).	98

Figura 48 - Voltamograma cíclico das amostras em eletrodo de papel, diluído em 0,10 mol L ⁻¹ de NH ₄ ClO ₄ (tampão fosfato pH 8) (v = 50 mV s ⁻¹ e pré –concentração de 10 s a 0,5 V)....	99
Figura 49 - Cromatograma de íons totais obtido para amostra 1.	100
Figura 50 - Curva analítica obtida por GC-MS da área dos picos versus as concentrações de cocaína.....	100

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Categorias de técnicas analíticas, de acordo com a SWGDRUG.	34
Tabela 2 - Composição dos lápis utilizados.	45
Tabela 3 - Parâmetros experimentais e variações para a avaliação da robustez.	50
Tabela 4 - Combinação fatorial dos parâmetros experimentais para avaliação da robustez pelo teste de Youden.....	51
Tabela 5 - Valores de E_p e i_p frente à variação da velocidade de varredura de potencial.....	59
Tabela 6 - Valores de E_p e i_p referentes à variação da amplitude para a VOQ para análise de MDMA.	61
Tabela 7 - Valores de E_p e i_p referentes à variação da frequência para a voltametria de onda quadrada para análise de MDMA.	62
Tabela 8 - Parâmetros analíticos calculados para a análise de MDMA em eletrodo de pasta de carbono por VC e VOQ.....	64
Tabela 9 - Valores de corrente obtidos em oito ensaios realizados para o teste de Youden (concentração de MDMA de $1,034 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$).....	65
Tabela 10 - Efeitos dos parâmetros da avaliação da robustez proposta por Youden.	65
Tabela 11 - Quantificação de MDMA utilizando eletrodo de pasta de carbono em comprimidos de ecstasy apreendidos.....	68
Tabela 12 - Parâmetros analíticos calculados para a análise de MDMA em eletrodo SPE.....	70
Tabela 13 - Quantificação de MDMA utilizando eletrodo SPE em comprimidos de ecstasy apreendidos.....	72
Tabela 14 - Parâmetros analíticos calculados para a análise de MDMA em eletrodo de papel.	74
Tabela 15 - Quantificação de MDMA utilizando eletrodo de papel em comprimidos de ecstasy apreendidos.....	76
Tabela 16 - Dados cromatográficos e voltamétricos das amostras apreendidas de ecstasy, dados de porcentagem em massa.	78
Tabela 17 - Comparativo entre os três eletrodos utilizados na quantificação de MDMA.....	79
Tabela 18 - Comparação de diferentes metodologias de detecção voltamétrica para determinação de MDMA.....	80
Tabela 19 - Valores de E_p e i_p frente à variação da velocidade de varredura de potencial.....	85
Tabela 20 - Valores de E_p e i_p referentes à variação da amplitude para a VOQ para análise de cocaína.....	87

Tabela 21 - Valores de E_p e i_p referentes à variação da frequência para a VOQ para análise de cocaína.....	88
Tabela 22 - Parâmetros analíticos calculados para a análise de cocaína em eletrodo de pasta de carbono por VC e VOQ.....	90
Tabela 23 - Valores dos potenciais de pico para a cocaína e os interferentes estudados.....	91
Tabela 24 - Quantificação de cocaína utilizando eletrodo de pasta de carbono em amostras apreendidas.....	93
Tabela 25 - Parâmetros analíticos calculados para a análise de cocaína em eletrodo SPE.....	94
Tabela 26 - Quantificação de cocaína utilizando eletrodo SPE em amostras apreendidas.....	95
Tabela 27 - Parâmetros analíticos calculados para a análise de cocaína em eletrodo de papel.	97
Tabela 28 - Quantificação de cocaína utilizando eletrodo de papel em amostras apreendidas.	99
Tabela 29 - Dados cromatográficos e voltamétricos das amostras apreendidas de cocaína, dados de porcentagem em massa.....	101
Tabela 30 - Comparativo entre os três eletrodos utilizados na quantificação de cocaína.....	102
Tabela 31 - Comparação de diferentes metodologias de detecção voltamétrica para determinação de cocaína.	103

LISTA DE ABREVIATURAS

A	Ampère
A	Amplitude
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
a	Área
C	Concentração
CMD	Concentração Média Determinada
CG	Cromatografia Gasosa
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CV	Coefficiente de Variação
°C	Grau Celsius
σ	Desvio padrão do coeficiente linear da curva analítica
D	Coefficiente de difusão
DAD	Detector arranjo de diodo
DEA	Drug Enforcement Administration
DIC	Detector de ionização de chama
DP	Desvio Padrão
DPR	Desvio Padrão Relativo
EM	Espectrometria de massas
ePADs	Electrochemical paper-based analytical devices
E_{pa}	Potencial de pico anódico
E_{pc}	Potencial de pico catódico
ΔE_s	Potencial de cada degrau da escada
E_{oq}	Potencial da onda quadrada

ΔE_p	Diferença entre os potenciais de pico
f	Frequência
HHA	3,4- metilenodiidroxianfetamina
HHMA	3,4-diidroxianfetamina
HMA	4-hidroxi-3-metoxi-anfetamina
HMMA	4-hidroxi-3-metoxi-metanfetamina
Δi	Diferença de correntes de pico
i_p	Corrente de pico
i_{pa}	Corrente de pico anódica
i_{pc}	Corrente de pico catódica
LSD	Dietilamida do ácido lisérgico
LD	Limite de Detecção
LQ	Limite de Quantificação
MDA	3,4-metilenodioxianfetamnina
MDMA	3,4-metilenodioximetanfetamina
3,4-MDP-2P	3,4-metilenodioxifenilpropan-2-ona
n	Número de elétrons
NBOMe	Fenetilaminas substituídas por N-benzil
NIDA	National Institute of Drug Abuse
PEDs	Paper-based electrochemical devices
SWGDRUG	Do inglês “Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs”
SPE	Screen printed electrodes
SPCE	Screen-printed carbon electrode
S	Sensibilidade

SD	Desvio padrão (Standard Deviation)
t	Período dos pulsos
THC	Tetraidrocanabinol
UNODC	Do inglês “United Nations Office on Drugs and Crime”
USP	Universidade de São Paulo
v	Velocidade de varredura
VC	Voltametria Cíclica
VOQ	Voltametria de onda quadrada
VPD	Voltametria de pulso diferencial
V	Volts

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	21
1.1	Drogas de Abuso.....	21
1.1.1	Cocaína	22
1.1.1.1	História da cocaína	22
1.1.1.2	Aspectos físico-químicos da cocaína.....	25
1.1.1.3	Aspectos farmacológicos da cocaína	27
1.1.2	MDMA.....	29
1.1.2.1	História do MDMA.....	29
1.1.2.2	Aspectos físico-químicos do MDMA	31
1.1.2.3	Aspectos farmacológicos do MDMA	32
1.2.	Métodos Analíticos no contexto forense	33
1.3.	Métodos voltamétricos	35
1.3.1.	Voltametria Cíclica (VC).....	37
1.3.2.	Voltametria de onda quadrada (VOQ).....	38
1.4.	Análise de cocaína e MDMA por técnicas voltamétricas	39
2.	OBJETIVO	42
3.	MATERIAL E MÉTODOS	43
3.1.	Material.....	43
3.1.1.	Equipamentos e Reagentes.....	43
3.2.	Métodos	44
3.2.1.	Preparo da pasta de carbono.....	44
3.2.2.	Análises Voltamétricas	46
3.2.3.	Fabricação dos eletrodos de papel.....	45
3.2.4.	Preparo de amostras	47
3.2.5.	Preparo de interferentes	47
3.3.	Cromatografia	47
3.3.1.	Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE-DAD).....	48
3.3.2.	Cromatografia gasosa (CG-EM).....	48
3.4.	Figuras de mérito.....	49
3.4.1.	Sensibilidade e linearidade.....	49
3.4.2.	Limite de Detecção (LD)	49
3.4.3.	Limite de Quantificação (LQ)	49
3.4.4.	Tendência e Recuperação.....	50

3.4.5.	Avaliação de robustez (Teste de Youden)	50
3.4.6.	Precisão	52
3.4.7.	Precisão intermediária.....	52
3.4.8.	Faixa de trabalho	53
3.4.9.	Seletividade	53
4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	54
4.1.	Área ativa dos eletrodos de pasta de carbono	54
4.2.	Avaliação voltamétrica dos papertrodos	54
4.3.	Análise de MDMA	55
4.3.1.	Análise da resposta voltamétrica para diferentes eletrólitos	55
4.3.2.	Análise da resposta voltamétrica para diferentes valores de pH.....	56
4.3.3.	Otimização dos parâmetros para Voltametria Cíclica	57
4.3.4.	Otimização dos parâmetros para Onda Quadrada	60
4.3.5.	Curva Analítica e validação em sistema convencional.....	62
4.3.6.	Análise de interferentes em sistema convencional	66
4.3.7.	Análise de amostras em sistema convencional.....	68
4.3.8.	Curva analítica em eletrodo SPE	69
4.3.9.	Análise de interferentes em eletrodo SPE.....	71
4.3.10.	Análise de amostras em eletrodo SPE	72
4.3.11.	Curva analítica em eletrodo de papel.....	73
4.3.12.	Análise de interferentes em eletrodo de papel.....	75
4.3.13.	Análise de amostras em eletrodo de papel	75
4.3.14.	Comparação entre as análises voltamétricas e cromatográfica das amostras de ecstasy.....	77
4.3.15.	Comparativo entre os eletrodos utilizados para análise de MDMA.....	79
4.4.	Análise de Cocaína.....	81
4.4.1.	Análise da resposta voltamétrica para diferentes eletrólitos	81
4.4.2.	Análise da resposta voltamétrica para diferentes valores de pH.....	82
4.4.3.	Otimização dos parâmetros para Voltametria Cíclica	83
4.4.4.	Otimização dos parâmetros para Voltametria de Onda Quadrada	86
4.4.5.	Curva Analítica e validação em sistema convencional.....	88
4.4.6.	Análise de interferentes em sistema convencional	90
4.4.7.	Análise de amostra em sistema convencional	92
4.4.8.	Curva analítica em eletrodo SPE	93
4.4.9.	Análise de interferentes em eletrodo SPE.....	94

4.4.10. Análise de amostras em eletrodo SPE	95
4.4.11. Curva analítica em eletrodo de papel.....	96
4.4.12. Análise de interferentes em eletrodo de papel.....	98
4.4.13. Análise de amostras em eletrodo de papel	98
4.4.14. Comparação entre as análises voltamétricas e cromatográfica para as amostras de cocaína.....	99
4.4.15. Comparativo entre os eletrodos utilizados para análise de cocaína.....	101
5. CONCLUSÕES	105
REFERÊNCIAS	106

1. INTRODUÇÃO

1.1 Drogas de Abuso

O termo droga teve origem na palavra “droog” em holândes antigo, que significa folha seca; pois no passado quase todos os medicamentos eram feitos de plantas. Atualmente, a medicina define droga como qualquer substância capaz de interferir no funcionamento dos organismos vivos, resultando em mudanças fisiológicas ou de comportamento.¹ As drogas de abuso podem ser classificadas em lícitas e ilícitas; as lícitas possuem permissão do Governo para produção e comercialização e seu uso não são criminalizados, como o álcool, tabaco e medicamentos. Já as drogas ilícitas são proibidas a sua produção e comercialização sendo passíveis de criminalização e repressão, alguns exemplos são cocaína, maconha e ecstasy.¹

As drogas de abuso podem ser classificadas de acordo com sua ação sobre o sistema nervoso central e podem ser divididas em três grupos: depressoras (barbitúricos, opiáceos, benzodiazepínicos e solventes), estimulantes (anfetaminas e cocaína), perturbadoras (maconha e dietilamida do ácido lisérgico - LSD) e drogas de ação mista como o ecstasy (MDMA). As drogas depressoras causam uma diminuição da atividade global ou de certos sistemas específicos do sistema nervoso central, diminuindo seu funcionamento, assim como a atividade motora, ansiedade, atenção e concentração. As drogas estimulantes são capazes de aumentar a atividade de determinados sistemas neuronais, o que traz como consequências um estado de alerta exagerado, insônia e aceleração dos processos psíquicos. Já as drogas perturbadoras possuem como efeito principal provocar alterações no funcionamento cerebral, que resultam em vários fenômenos psíquicos anormais, como os delírios e as alucinações. Por esse motivo, essas drogas receberam a denominação de alucinógenos.²

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é o órgão responsável pela classificação de drogas lícitas e ilícitas. Na portaria Nº 344, de 12 de maio de 1998 é possível encontrar as substâncias e medicamentos de controle especial e proscritos no país e classifica substâncias de interesse forense em listas como a lista F (substâncias de uso proscrito no Brasil), que apresenta os subgrupos F1 (entorpecentes, como cocaína), F2 (psicotrópicas, como tetraidrocanabinol - THC, MDMA e 3,4 metilenodioxianfetamina - MDA) e F3 (outras substâncias).³

Segundo o World Drug Report (2019), cerca de 271 milhões de pessoas em todo o mundo entre 15 e 64 anos usaram drogas pelo menos uma vez no ano de 2016, correspondendo a 5,5% da população global dessa faixa etária. Dentre esses 271 milhões de

usuários de drogas estimados, cerca de 35,0 milhões, ou quase 13%, sofrem de transtornos relacionados ao uso de drogas, significando que o uso de drogas é prejudicial ao ponto em que pode causar dependência e/ou requerem tratamento.⁴

Depois da maconha, as drogas estimulantes como a cocaína e o MDMA constituem a segunda categoria de drogas mais amplamente utilizada em todo o mundo.⁴

De acordo com a World Drug Report (2019), estima-se que a quantidade global de cocaína ilícita fabricada em 2017 alcançou o recorde de 1976 toneladas, aumentando 25% em relação ao ano de 2016. A maior quantidade global de cocaína apreendida foi registrada em 2017, chegando a 1275 toneladas.⁴

No período de 2013 a 2017, a Europa representou dois terços dos laboratórios de ecstasy desmontados em todo o mundo, seguida pelas Américas, Ásia e Oceania. Houve um aumento significativo na quantidade de comprimidos de ecstasy apreendidos na Europa, de 2,2 toneladas em 2013 para 6,4 toneladas em 2017.⁴

1.1.1 Cocaína

1.1.1.1 História da cocaína

O uso de substâncias de origem vegetal, seja para curar doenças ou para fins religiosos ou recreativos, é tão antigo quanto a própria humanidade.⁵ O uso de cocaína tem sua origem nas grandes civilizações pré-colombianas dos Andes. Há mais de 4500 anos, estas civilizações já conheciam e utilizavam a folha extraída da planta *Erythroxylon coca* ou coca boliviana, como indicam as escavações arqueológicas do Peru e da Bolívia.^{5,6} A planta *Erythroxylon coca* é encontrada na forma de arbusto ou em árvores ao leste dos Andes e acima da Bacia Amazônica. Esta planta é cultivada em clima tropical e ainda é utilizada pelos nativos da região que a mascam. Numerosas lendas se referem a ela em associação aos mistérios sagrados da fertilidade, da sobrevivência e da morte, assim como de práticas curativas.⁶

Para os incas, a planta de coca era sagrada e foi um presente do Deus Sol (Inti); até a chegada dos espanhóis à América, seu uso era privilégio da nobreza Inca. No período colonial, o consumo entre os índios se popularizou, apesar da oposição da igreja católica. Muitas tribos da Bacia Amazônica, na região entre Venezuela, Colômbia e Brasil, ainda mantêm o hábito de mascar folhas de coca.⁶⁻⁹

Os primeiros relatos europeus sobre planta *Erythroxylon coca* foi publicado em 1507, por Américo Vespúcio, nos quais descreve a coca sendo mastigada com cinzas. Em 1551, o

Conselho Eclesiástico de Lima declarou a coca como “uma planta enviada pelo demônio para destruir os nativos”; ela era considerada um obstáculo para a difusão do cristianismo nos países da América, explicando o fracasso de muitas campanhas de conversão. A proibição do uso da coca não durou muito tempo, pois os espanhóis constataram que os índios não conseguiam fazer o trabalho pesado sem o seu consumo. Em 1569, o Rei Felipe II da Espanha declarou o ato de mascar a coca como um hábito essencial à saúde do índio. No final do século XVI, a coca foi introduzida na Espanha pelos conquistadores para fins medicinais, no entanto, seu uso não se difundiu nessa época.^{6,8}

Em 1855, o químico alemão Friedrich Gaedecke produziu o erythroxyline, extrato das folhas de coca. E em 1859, outro químico alemão Albert Niemann conseguiu isolar o extrato de cocaína de outros vários alcalóides, como a nicotina, a cafeína e a morfina.⁶

Willstatt produziu cocaína sintética em laboratório no ano de 1902 sob a forma de cloridrato de cocaína (um pó branco cristalino).⁶

Inicialmente, a cocaína foi considerada um remédio milagroso, e os americanos começaram a utilizá-la para fins medicinais como um substituto da morfina. Em 1884, Freud publicou o livro “Uber coca” sobre a cocaína, no qual defendeu seu uso terapêutico como “estimulante, anestésico local, afrodisíaco, indicado também no tratamento de asma, doenças consuptivas, desordens digestivas, exaustão nervosa, histeria, sífilis e mesmo o mal-estar relacionado a altitudes”. Freud recomendava doses da substância entre 50-100 mg por via oral como estimulante e euforizante para pessoas que sofriam de depressão. Após quatro anos da publicação de seu livro, Freud percebeu que a “droga milagrosa” tinha uma série efeitos colaterais, começando pelo seu alto potencial de dependência.^{6,8-11}

Em 1884, o médico Karl Koller descobriu o poder da cocaína para a anestesia local, quando constatou que o olho humano tornava-se insensível à dor com o uso de cocaína. Wiliam Halsted tentou estabelecer o uso da droga como anestésico local não só na oftalmologia, ele passou a administrar cocaína em si mesmo e em outros pacientes. Halsted e seus colegas iniciaram a era das cirurgias oculares, mas adquiriram uma intensa dependência da droga e, por consequência, sua deterioração profissional.^{6,10}

Ainda no século XIX, um químico da Córsega, Ângelo Mariani, inventou uma mistura de folhas de coca com vinho, chamada de “Vin Mariani”. Pessoas famosas experimentaram esta bebida, como Thomas Edson, H. G. Wells, Jules Verne e o Papa Leo XVIII. Um litro desse vinho continha, em média, 150 mg a 300 mg de cocaína.¹²

Em 1886, John Styth Pemberton criou um “soft drink”, uma bebida sem álcool, devido aos princípios religiosos da sociedade americana do século XIX, mas com cerca de 60 mg

cocaína por garrafa (240 ml) e com extrato de noz de cola, que era usado como tônico para o cérebro e os nervos. E assim foi criada a famosa bebida Coca-Cola. Atualmente, a cocaína foi substituída por cafeína em sua formulação, sendo a cocaína retirada da fórmula em 1906, ainda que folhas de coca “descocainizadas” continuam sendo empregadas no seu preparo.^{6, 9,}

10

Até 1885, as folhas da coca eram levadas da América do Sul para outros países, onde eram transformadas em produtos, muito da concentração de cocaína era perdida nas longas viagens. Em 1885, o químico Parke Davis, trabalhando para indústria farmacêutica, descobriu uma maneira de produzir cocaína semi-refinada nos próprios países onde estavam instaladas as fábricas, revolucionando a produção.^{6,12}

Dessa forma, houve um aumento do número de fábricas de medicações utilizando a cocaína em diversos produtos. Até o momento não existiam leis ou regulamentos que limitassem a venda ou o consumo da cocaína, que tornou-se presente em farmácias, mercearias e bares. A cocaína era oferecida em diferentes formas, incluindo cigarros, charutos, inalantes, cristais, licores e soluções. No início dos anos 20 foram relatados em revistas médicas vários casos de toxicidade, tolerância, dependência e, até mesmo, morte pelo uso desses produtos. Os problemas tornaram-se ainda mais graves quando começaram a comercializar seringas hipodérmicas, onde a cocaína era injetada facilitando a chegada de uma maior quantidade da droga na corrente sanguínea.^{6,12}

O uso abusivo de cocaína nos dias atuais tem se constituído em um problema cada vez maior na sociedade. O surgimento de regulamentações e leis, como o tratado de Haia (1912), Harrison Act, de 1914, nos Estados Unidos, ou o Decreto-lei Federal nº 4.292 de 6 de julho de 1921, no Brasil, tornaram a cocaína menos disponível para a população. O conhecimento sobre os efeitos nocivos da cocaína em grandes quantidades também ajudou no declínio do uso de droga. Além disso, na década de 1930, as anfetaminas e outras drogas estimulantes – com efeitos estimulantes mais duradouros que a cocaína – tornaram-se disponíveis, provavelmente ganhando a preferência de muitos usuários de cocaína.^{6,13}

No início da década de 70, havia pouca literatura demonstrando a toxicidade dessa droga e suas conseqüências na saúde do usuário. Nessa década, a cocaína ressurge como uma droga de uso “recreacional”, que colaborava para a crença de que a droga é segura, sem risco de causar dependência. Foi a partir dos anos 80, com o aumento da oferta de cocaína no mercado de todos os países americanos, que essa concepção começou a mudar. Esse aumento da oferta deve-se a uma maior produção e a uma distribuição mais eficaz realizadas por

alguns cartéis de traficantes sul-americanos. O uso de cocaína aumentou e se diversificou bastante devido a essa maior oferta e preços mais baixos.⁹

Segundo informe do NIDA (National Institute of Drug Abuse), em 1994, o consumo ocasional e o regular de cocaína diminuíram, ao passo que o consumo freqüente aumentou.¹⁶ Em 1985, surgiu o “crack” nas Bahamas, assim começou uma nova fase da história da cocaína, pelo menos com relação ao potencial de toxicidade.⁶

Em 2010, foram relatadas tendências estáveis no uso de cocaína na América Central, América do Sul e Europa, embora tenha sido relatado um menor uso de cocaína na América do Norte. Mais recentemente, nos países ocidentais e Europa Central, análise e resultados do levantamento de águas residuais em alguns países sugerem um aumento no consumo de cocaína na sub-região. Na América do Norte, após um declínio no uso de cocaína entre 2006 e 2012, houve sinais de aumento recentemente. Também foram relatados aumentos no uso de cocaína em alguns países da América do Sul em 2017. Em partes da Ásia e África Ocidental, quantidades crescentes de cocaína teria sido apreendida, o que indica que o uso de cocaína poderia aumentar potencialmente.⁴

Segundo o World Drug Report 2019, a estimativa sobre a fabricação ilícita global de cocaína aumentou, alcançando o recorde de 1976 toneladas em 2017, um aumento de 25% em relação a 2016. A quantidade global de cocaína apreendida em 2017 aumentou 13%, chegando a 1.275 toneladas.⁴

1.1.1.2 Aspectos físico-químicos da cocaína

Os alcalóides, são um grupo de substâncias de origem vegetal, com compostos nitrogenados farmacologicamente ativos sendo predominantemente encontrados nas angiospermas e constituem um grande número de metabólitos com diversidade estrutural.⁵

O alcalóide ilícito mais conhecido é a cocaína (3-benzoiloxi-8-metil-8-azabicyclo. [3.2.1]octano-4-carboxílico), um alcalóide tropânico (aqueles que apresentam em comum uma estrutura bicíclica denominada tropano, 8-metil-8-azobicyclo (3,2,1) octano) extraído das folhas do arbusto *Erythroxylum coca* que varia de 0,5 a 2,0 %, nativo em alguns países como Peru, Bolívia e Colômbia.⁵

Figura 1 - Fórmula estrutural da cocaína (a) na forma cloridrato e (b) na forma de alcalóide.

Fonte: Farias (2007) ⁵.

A cocaína na sua forma de sal purificada (Figura 1a), possui massa molar de 339,8 mol L⁻¹, apresentando uma composição com odor aromático e consiste em um sólido branco, cristalino, solúvel em água que pode ser extraído ou dissolvido em água para administração intravenosa. Já a cocaína na forma de base livre (Figura 1b) possui massa molar de 303,4 mol L⁻¹. É muito solúvel em solventes orgânicos como metanol, clorofórmio e éter mas é pouco solúvel em água.¹⁴

Uma maneira de usar cocaína é misturar os resíduos de sua produção com bicarbonato de sódio, para tornar a mistura alcalina. Isso gera a forma de base livre de cocaína (Figura 1b), que compreende massa petrificada, geralmente marrom amarelada, popularmente conhecido como "crack". A forma de crack é pouco solúvel em água e volatiliza facilmente com o aquecimento (95 °C), então os viciados podem fumá-la em cachimbos. Em soluções alcalinas, a cocaína é prontamente convertida em benzoilecgonina, que é solúvel em soluções aquosas.^{15, 16}

A pasta base ou pasta de cocaína é uma substância branca, acastanhada, semi-sólida ou sólida, obtido como produto intermediário no refino de sais de cocaína. É um produto bruto, que contém muitas impurezas, como metanol, éter, acetona, permanganato de potássio, ácido benzóico, querosene, gasolina e ácido sulfúrico. Quando aquecido acima de 100 ° C, passa por um processo de decantação no qual substâncias líquidas e sólidas são separadas. O resfriamento da porção sólida gera o crack rock, que concentra os ingredientes ativos da cocaína; recebeu o nome por causa do som que faz quando fumado.¹⁷

Pelo fato de ser produzido clandestinamente e sem controle de qualidade, o crack apresenta diferenças nos níveis de pureza e pode conter outras substâncias tóxicas. Devido as suas impurezas e substâncias agregadas, o crack possui um custo menor que a cocaína e portanto, seu consumo é maior em grupos menos favorecidos economicamente.¹⁷

Sob a forma base, a merla (mela, mel ou melado) é um produto sem refino, produzido a partir do processamento das folhas da planta e muito contaminado com as substâncias utilizadas na extração, é preparada de forma diferente do crack, mas também é fumada. As pesquisas mostram que mais de 50% dos usuários de drogas de Brasília fazem uso de merla, e apenas 2% de crack. O crack é apresentado na forma de “pedra” e a merla na forma de “pasta”, não podendo ser transformado em pó fino, ambos não podem ser aspirados, como a cocaína pó, e por não serem solúveis em água também não podem ser injetados. Por outro lado, para passar do estado sólido ao de vapor quando aquecido, o crack necessita de uma temperatura relativamente baixa (95 °C), o mesmo ocorre com a merla, enquanto que o “pó” necessita de 195 °C; por essa razão o crack e a merla são fumados.^{1, 17, 18}

1.1.1.3 Aspectos farmacológicos da cocaína

O uso mais freqüente da cocaína é por inalação, podendo também ser fumada, no caso do crack ou injetada. A maior parte da cocaína consumida é degradada no fígado, podendo ser eliminada inalterada, na urina e na saliva. Quando há morte acidental do usuário, em função de um consumo excessivo da droga, 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 de cocaína para humanos estão entre 1,0 e 2,5 $\mu\text{g cm}^{-3}$ (cerca de 200 mg). O consumo de cocaína combinada ao álcool aumenta o risco de morbidade e mortalidade.⁵

Os produtos após biotransformação da cocaína são: o éster metilecgonina, a benzoilecgonina, a ecgonina e a norcocaína, resultantes da hidrólise das ligações ésteres e N-desmetilação (Figura 2). A N-desmetilação ocorre após ingestão por via oral, sendo mediada pelo sistema Citocromo P450.⁵

Cerca de 80% a 90% da dose total consumida de cocaína será excretada na forma de benzoilecgonina e metilecgonina, na urina. A concentração máxima de cocaína inalterada na urina pode ser detectada até duas horas após o consumo (no caso da administração nasal).⁵ Já o metabólito benzoilecgonina, pode ser detectada até seis dias após o consumo e sua meia-vida de eliminação é seis vezes mais longo que o da cocaína (4-7 h) e, portanto, permanece detectável por mais tempo do que os compostos similares.¹⁹

Figura 2 - Principais vias de biotransformação da cocaína.

Fonte: Pavlova et al. (2004) ¹⁹.

A benzoilecgonina é o principal metabólito da cocaína presente na urina, e a recuperação desse composto na urina pode ser responsável por uma média de 13 a 39% da dose inicial de cocaína - como via intra-nasal ou pulmonar. A cocaína também é excretada inalterada (representando uma média de 0,5 a 1,8% da dose inicial) e também é hidrolisada para formar éster metilecgonina, com recuperações urinárias médias de 13 a 21% da dose inicial de cocaína, dependendo da via de administração da droga.²⁰

A duração dos efeitos estimulantes da cocaína está relacionada à via de administração: quando é intravenosa, os efeitos duram de 30 a 45 minutos; por via intranasal, os efeitos duram de 60 a 90 minutos e via pulmonar (na forma de “crack”) duram de 5 a 15 minutos.^{20, 21}

Assim que o crack e a merla são fumados, alcançam o pulmão, a absorção é instantânea e cai na circulação, chegando rapidamente ao cérebro. Os efeitos da cocaína por via pulmonar são muito mais rápidos do que por outras vias. Em 10 a 15 segundos, os primeiros efeitos já ocorrem quando a cocaína é fumada, enquanto os efeitos após cheirar o “pó” surgem após 10 a 15 minutos, e após a injeção, em 3 a 5 minutos. Essa característica faz do crack uma droga “poderosa” do ponto de vista do usuário, já que o prazer acontece quase instantaneamente após uma fumada no cachimbo.^{20, 21}

A duração dos efeitos do crack é muito rápida, em torno de 5 minutos, essa curta duração dos efeitos faz com que o usuário de crack volte a utilizar a droga com mais frequência do que as outras vias, levando-o à dependência mais rapidamente.¹⁸

Os efeitos fisiológicos da cocaína incluem aumento da pressão arterial e frequência cardíaca, pupilas dilatadas, insônia e perda de apetite. O abuso generalizado de cocaína altamente pura levou a graves conseqüências adversas à saúde, como: arritmias cardíacas, problemas cardíacos isquêmicos, súbita parada cardíaca, convulsões, derrames e morte. Em alguns usuários, o uso prolongado de cocaína inalada pode levar a uma síndrome respiratória única, à erosão da cavidade nasal superior e até a morte.¹⁵

1.1.2 MDMA

1.1.2.1 História do MDMA

MDMA é a abreviação de 3,4-metilenodioximetanfetamina, comumente encontrada em comprimidos de "ecstasy".

O MDMA foi sintetizado e patenteado pelo laboratório alemão Merck, em 1912, pelo químico alemão Anton Kollisch. O MDMA era um precursor para a síntese de substâncias hemostáticas. A Merck nomeou a nova molécula de *Methylsafrylamin*, este foi apenas um dos muitos compostos sintetizados pela Merck em uma tentativa de contornar as patentes detidas pela sua rival, Bayer que já detinha a patente de um medicamento chamado hidrastinina.^{22,23}

Os primeiros experimentos para avaliar os efeitos farmacológicos do MDMA em animais foram realizados em 1927 pelo Químico Max Oberlin, em nome da Merck. Observou-se neste estudo 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 testes toxicológicos com o MDMA pelo químico Albert van Schoor.²³

Em 1960, foi publicado o primeiro artigo científico descrevendo uma síntese de MDMA por Biniecki e Krajewski, em revista polonesa.^{23,24}

Em 1972, o MDMA foi identificado pela primeira vez em comprimidos apreendidos em Chicago.²⁵ Em 1978 Shulgin & Nichols publicaram um artigo relatando os efeitos psicofarmacológicos do MDMA em humanos, sugerindo que a droga poderia ser utilizada como auxiliar psicoterapêutico.²⁶

Nas décadas de 80 e 90, o estudo dos efeitos da droga se popularizou entre a comunidade científica e verificou-se sua capacidade de elevar a empatia e induzir à comunicação²⁷⁻²⁹, levando o MDMA a ser utilizado para tratamentos de depressão, autismo e outras doenças psíquicas.²⁸ Em 1985, houve maior restrição do uso da droga nos Estados

Unidos, Inglaterra e Reino Unido, devido aos seus efeitos adversos e riscos provenientes da sua administração, esta foi classificada como de uso proscrito.²⁸

O MDMA tornou-se popular em usos recreativos entre as décadas de 80 e 90, passando a ser chamado de “ecstasy” em 1981.²⁹ O ecstasy é muito utilizado em festas de música eletrônica, também chamadas de festas raves, muito comuns na Inglaterra.³⁰

Em 1985, a agência de controle de drogas (Drug Enforcement Administration, DEA) dos Estados Unidos enquadrou o MDMA na categoria 1 de substâncias controladas, que inclui drogas a) com alto potencial de abuso; b) sem benefício terapêutico/médico; e c) em que seu uso é inseguro mesmo sob supervisão médica.³¹

Segundo o World Drug Report 2019, o uso de ecstasy em 2018 foi estimado em 21,3 milhões de pessoas em todo o mundo, correspondendo a 0,4% da população global entre 15 e 64 anos. Uso de “ecstasy” em 2018 foi relativamente alto na Oceania (2,2% pela Austrália e Nova Zelândia), Europa Ocidental e Central (0,9%) e América do Norte (0,9%). O uso de “ecstasy” está associado principalmente com opções de diversão noturna, com níveis mais altos de uso entre as pessoas mais jovens. Entre 2007 e 2012, a maioria dos países das regiões oeste e central da Europa relatou um declínio no uso de “ecstasy”, mas houve indicações de um ressurgimento geral no uso de “ecstasy” nos últimos anos, devido ao aumento da sua disponibilidade de alta pureza na Europa Ocidental e Central.⁴

No Brasil, as primeiras remessas significativas de ecstasy chegaram a São Paulo em 1994, vindas principalmente de Amsterdã, Holanda. Naquele momento ainda não havia tráfico de ecstasy; algumas pessoas traziam os comprimidos e os revendiam seletivamente a amigos em clubes noturnos. As festas raves, apareceram em 1995 depois da introdução da droga em clubes noturnos.³¹

Em 1998, o uso do MDMA foi proibido no Brasil, de acordo com a portaria nº 344/1998 da ANVISA que classificou o MDMA pertence às substâncias do grupo F2, o qual apresenta uso proscrito e ação psicotrópica.³

O primeiro laboratório clandestino de síntese de MDMA no Brasil foi apreendido em 2000, na cidade de São Paulo.³¹

Segundo o Relatório Brasileiro sobre Drogas (2010), no Brasil foi observado um aumento acentuado na apreensão de comprimidos de ecstasy no ano de 2007. Destacam-se maior número de apreensões nos estados de São Paulo, Rio de Janeiro, Rio Grande do Norte e Santa Catarina entre os anos de 2001 e 2007.³²

Em 2014 foi registrado o maior número de apreensões de comprimidos de ecstasy pela Polícia Federal (877.853), praticamente dobrou em comparação com 2013 (190.406),

podendo indicar um aumento do consumo da droga no país neste período. De 2017 para 2019 este número vem diminuindo, chegando a 172.806 toneladas até maio de 2019.³³

1.1.2.2 Aspectos físico-químicos do MDMA

O MDMA é encontrado na forma de base livre como um óleo incolor com cheiro de mofo e sabor ardente, ou pode ser obtida na forma de sal, como cloridrato (MDMA.HCl) ou fosfato (MDMA.H₃PO₄), os quais tem aspecto de pó com coloração branca a bege.³⁴

Sob a forma de base livre, o MDMA possui a massa molar de 193,24 g mol⁻¹ e apresenta a fórmula química C₁₁H₁₅NO₂. Esta droga é solúvel em solventes orgânicos mas é insolúvel em água.³⁵

O MDMA apresenta um carbono quiral (Figura 3), o que confere isomeria óptica à molécula, apresentando as formas R(-)-MDMA e S(+)-MDMA. O MDMA geralmente é produzido como mistura racêmica, no entanto os dois estereoisômeros possuem diferenças significativas.^{23,30}

Figura 3 - Estrutura química do MDMA.

Fonte: Shulgin (1986)³⁴.

Estudos indicam que ambas as formas são farmacologicamente ativas e produzem efeitos distintos. Por exemplo, S (+)-MDMA é mais potente que R (-)-MDMA na produção dos efeitos característicos do ecstasy como alterações na percepção visual, aumento da empatia e euforia. Alguns estudos sugerem que o isômero R (-) possui propriedades semelhantes à dietilamida do tipo mescalina ou ácido lisérgico (LSD), enquanto o isômero S (+) assemelha-se à anfetamina.³²

O MDMA é frequentemente chamado de droga de desenho, pois laboratórios clandestinos começaram a sintetizá-los para fins ilícitos. A combinação de efeitos tipo anfetamina e mescalina foi intencionalmente procurada e pode ser alcançada de forma confiável pelo desenho apropriado desta molécula.³²

A síntese do MDMA utiliza precursores como 3,4-MDP-2-P (3,4-metilenodioxifenilpropan-2-ona), safrol, isosafrol e piperonal.³⁵ O recente aumento na oferta de "ecstasy" é provavelmente o resultado da identificação de uma série de novos pré-precursores utilizados na fabricação da droga. Esses produtos químicos incluem uma série de substitutos de 3,4-MDP-2-P, como heliônicos, e os vários derivados do ácido 3,4-MDP-2-P metil glicido, todos são produtos químicos sem usos ilícitos que parecem ter sido desenvolvidos exclusivamente para uso na fabricação clandestina de "ecstasy" e contornar os controles internacionais existentes. Desde 2010 o 3,4-MDP-2-P metil glicidato é conhecido por seu uso indevido na fabricação clandestina de "ecstasy" mas passou a ser controlado internacionalmente somente em 2019.⁴

O MDMA é distribuído principalmente em forma de comprimido. Comprimidos de ecstasy são vendidos com logotipos, criando nomes de marca para os usuários procurarem. MDMA também é encontrado em cápsulas, pó e formas líquidas.¹⁵

O consumo de MDMA pelos usuários envolve principalmente a deglutição de comprimidos (50-150 mg), que podem ser ocasionalmente fumados mas raramente injetado.¹⁵

Os usuários geralmente tomam MDMA "empilhando" (levando três ou mais comprimidos de uma só vez) ou por "recuar" (tomar uma série de comprimidos por um curto período de tempo). Uma tendência entre jovens adultos é o "lançamento de doces", que é o uso conjunto de MDMA e LSD.¹⁵

Os usuários usam o ecstasy com outras drogas, como maconha e/ou álcool, para potencializar o efeito dos estimulantes e aumentar a experiência psicoativa.¹⁵

1.1.2.3 Aspectos farmacológicos do MDMA

O MDMA é um composto derivado da metanfetamina conhecido por apresentar propriedades estimulantes e possui o grupo metilenodioxi o qual se encontra ligado às posições 3 e 4 do anel aromático, semelhante a uma parte estrutural da mescalina, que apresenta propriedades alucinógenas.^{28, 36}

Também, o MDMA é uma droga psicotrópica que interfere em vários neurotransmissores liberando serotonina, dopamina e norepinefrina no sistema nervoso central, os quais causam alterações no humor, termorregulação, sono e apetite.³⁶

Observam-se os efeitos psicoestimulantes do MDMA em 20 a 60 minutos após a ingestão de ecstasy em doses de 75 a 100 mg, podendo persistir por 2 a 4 horas.³⁴ O MDMA é facilmente absorvido pelo trato intestinal e atinge seu pico de concentração no plasma

aproximadamente 2 horas após administração oral. A eliminação da droga do corpo é moderadamente lenta, a meia-vida do desaparecimento do MDMA do sangue é da ordem de 8 horas. É preciso cerca de 40 horas para que mais de 95% da droga seja eliminada do corpo, isso pode explicar a persistência de efeitos secundários problemáticos por 1 ou 2 dias após o uso. Alguns dos metabólitos do MDMA são farmacologicamente ativos, principalmente o seu primeiro metabólito, 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA), assim, a duração dos efeitos pode ser um pouco mais longa.²⁸

O sistema hepático é parcialmente responsável pela eliminação da dose de MDMA ingerida e cerca de 65% dessa dose é eliminada sem metabolização, via excreção renal. O metabolismo do MDMA é principalmente mediado pela enzima CYP450 no sistema hepático dando origem ao MDA por N-desmetilação.³⁶

O MDMA e o MDA são também O-desmetilados para formar o 3,4-metilenodiidroxianfetamina (HHA) e o 3,4-diidroxianfetamina (HHMA), respectivamente. O HHMA e HHA, são subseqüentemente O-metilados pela catecol O-metiltransferase em 4-hidroxi-3-metoxi-metanfetamina (HMMA) e 4-hidroxi-3-metoxi-anfetamina (HMA), respectivamente. Esses últimos metabólitos são excretados na urina, conjugados com ácido glicurônico ou sulfato.²⁸

Os efeitos agudos observados devido ao abuso de MDMA são alterações na percepção do tempo e na percepção visual, aumento da empatia, diminuição da defesa, aumento da interação social, euforia, insônia, fadiga, alterações no humor e diminuição da ansiedade. Em casos de intoxicação com altas doses, cerca de 300 mg, observam-se efeitos como alterações na cognição, psicoses e alucinações.³⁶

As complicações agudas mais freqüentes (ocorrem nas primeiras 24 horas depois do uso da droga) são insônias, transtornos de pânico e psicoses, flashback, depressão, náuseas, ansiedade e irritabilidade.

Já as principais complicações crônicas (ocorrem após meses de uso da droga) são transtorno de pânico, psicoses, depressão e distúrbios da memória.^{28, 30, 36-41}

1.2. Métodos Analíticos no contexto forense

O crescente abuso de drogas juntamente com os altos índices de apreensões são problemas globais e apresentam um desafio para as autoridades policiais e os laboratórios forenses no que diz respeito à identificação e análise dessas substâncias ilícitas.⁴²⁻⁴⁴

A Tabela 1 apresenta as técnicas de acordo com a Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs (SWGDRUG) que podem ser incorporadas em um esquema analítico para a identificação de drogas ou produtos químicos. As técnicas são agrupadas de acordo com o maior potencial de seletividade.⁴²

As técnicas da categoria A fornecem o mais alto nível de seletividade através de informações estruturais, as técnicas de Categoria B fornecem um alto nível de seletividade através de características físico-químicas sem informação estrutural, e as técnicas da categoria C alcançam um baixo nível de seletividade, mas fornecem informações gerais.⁴²

Tabela 1 - Categorias de técnicas analíticas, de acordo com a SWGDRUG.

Categoria A	Categoria B	Categoria C
Infravermelho	Eletroforese Capilar	Testes colorimétricos
Espectrometria de Massas	Cromatografia Gasosa	Espectroscopia de Fluorescência
Ressonância Magnética Nuclear	Espectrometria de Mobilidade de íons	Imunoensaios
Espectroscopia Raman	Cromatografia Líquida	Ponto de Fusão
Difração de Raio-X	Testes microcristalinos	Espectroscopia Ultravioleta-Visível
	Marcadores Farmacológicos	
	Cromatografia de Camada Delgada	
	Apenas para Cannabis:	
	Exame macroscópico	
	Exame microscópico	

Fonte: SWGDRUG (2019)⁴².

Quando uma técnica validada de Categoria A é incorporada em um esquema analítico, pelo menos uma outra técnica, que explora diferentes propriedades químicas ou físicas da droga (de qualquer categoria A, B ou C) deve ser usado para auxiliar na identificação. E na impossibilidade da utilização da técnica de Categoria A, pelo menos três diferentes técnicas validadas devem ser empregadas, sendo necessário o uso de duas técnicas da Categoria B (B+B+B e B+B+C).⁴²

Um esquema analítico adequado deve atingir um nível suficiente de seletividade para permitir uma conclusão cientificamente relevante para os protocolos de jurisdição.⁴²

A UNODC (United Nations Office on Drugs and Crime), publicou um manual com os métodos recomendados para a identificação de anfetamina, metanfetamina e seus análogos com anel substituído para serem utilizados em laboratórios de testes de drogas. Neste manual é possível encontrar sobre os métodos qualitativos como testes colorimétricos, de ânions e microcristal e os métodos quantitativos como cromatografia em fase gasosa com detector de ionização de chama ou espectrometria de massas e cromatografia líquida de alta eficiência. Há ainda outros métodos como eletroforese capilar, ressonância magnética nuclear, cromatografia de camada delgada e espectroscopia de infravermelho para a identificação da droga.⁴³

Também existe um manual análogo de métodos recomendados para a identificação e análise de cocaína em materiais apreendidos, da UNODC, revisado e atualizado em 2012. Este manual sugere abordagens que podem auxiliar os analistas de drogas na seleção de métodos apropriados para a amostra em exame e fornecer dados adequados, deixando espaço também para adaptação ao nível de sofisticação de diferentes laboratórios e à várias necessidades legais. Dentre os métodos de análise para pasta de coca e cocaína estão: testes colorimétricos, de odor, microcristal, de ânions e solubilidade (testes presuntivos); cromatografia em fase gasosa com detector de ionização de chama (CG-DIC) ou espectrometria de massas (CG-EM), cromatografia líquida de alta eficiência, espectroscopia de ultravioleta e espectroscopia de infravermelho.⁴⁴

Os métodos da Categoria A e B que são os mais utilizados tanto em análises qualitativas quanto em quantitativas, são geralmente técnicas caras e requerem reagentes específicos e altamente puros. Essa situação incentivou as pesquisas de dispositivos e metodologias mais baratas e fáceis de operar, mas que fornecem a mesma especificidade dos demais procedimentos.⁴⁴⁻⁴⁸

1.3. Métodos voltamétricos

Os métodos eletroanalíticos compreendem um conjunto de métodos analíticos quantitativos baseados nas propriedades elétricas de uma solução do analito, como corrente, quantidade de carga e potencial. Os métodos eletroanalíticos que dependem da medida da corrente, em função do potencial aplicado, são chamados de métodos voltamétricos.⁴⁹⁻⁵¹

Os instrumentos voltamétricos constituem um sistema simples (Figura 4) utilizados nas medidas voltamétricas. A cela eletroquímica é constituída de três eletrodos: de trabalho,

auxiliar e de referência; imersos em uma solução contendo o analito e um excesso de um eletrólito não reativo chamado eletrólito de suporte.⁵⁰

Figura 4 - Cella eletroquímica e eletrodos 1) de trabalho, 2) auxiliar e 3) de referência.

Fonte: Própria autora.

No eletrodo de trabalho o analito é oxidado ou reduzido e é aquele cujo potencial em relação a um eletrodo de referência varia linearmente com o tempo. O eletrodo de referência tem um potencial que permanece constante durante todo o experimento. E o eletrodo auxiliar geralmente é um fio de platina em espiral. Na cela, a corrente flui entre o eletrodo de trabalho e o auxiliar.⁵⁰

Os eletrodos de trabalho possuem uma variedade de formas e desenhos, geralmente encontrados como discos planos de um material condutor que pode ser platina, ouro, pasta de carbono, fibra de carbono, grafite pirolítico, carbono vítreo, diamante ou nanotubos de carbono.⁵⁰

A técnica voltamétrica dispõe de equipamentos simples, capazes de fornecer informações qualitativas, quantitativas, cinéticas e termodinâmicas a fim de caracterizar moléculas e sistemas químicos.⁴⁹⁻⁵¹

Existem potenciostatos pequenos e portáteis e os simples mecanismos de análise facilitam o uso da técnica, podendo ser levados para análises em campo pelos peritos.

Entre as técnicas voltamétricas mais utilizadas estão a de voltametria cíclica, de onda quadrada e de pulso diferencial. Cada uma delas possui propriedades particulares podendo ser utilizadas em conjunto a fim de fornecer informações importantes sobre as propriedades reacionais das substâncias de interesse.⁴⁹⁻⁵¹ Neste trabalho foram utilizadas a voltametria cíclica e de onda quadrada para identificar e quantificar os analitos.

1.3.1. Voltametria Cíclica (VC)

Na voltametria cíclica, a resposta da corrente de um eletrodo em uma solução sem agitação é excitada por um potencia aplicado de onda triangular. Aplica-se uma rampa de potencial escolhida para oxidar ou reduzir a molécula de interesse e quando atinge o potencial final, a rampa é então invertida completando o ciclo. Normalmente o ciclo é repetido diversas vezes e geralmente os tempos de ciclo variam de 1 ms a 100 s.⁵⁰

O gráfico formado pela corrente versus o potencial é chamado de voltamograma cíclico e pode ser observado, para um sistema reversível de uma solução de 6 mmol L⁻¹ K₃Fe(CN)₆ em 1 mol L⁻¹ de KNO₃, como mostra a Figura 5.

Figura 5 - Voltamograma cíclico.

Fonte: Skoog et al. (2014)⁵⁰.

As variáveis mais importantes em um voltamograma cíclico são o potencial de pico anódico, E_{pa} , o potencial de pico catódico, E_{pc} , a corrente de pico anódica, i_{pa} , e a corrente de pico catódica, i_{pc} . Os picos de corrente catódico e anódico de uma reação eletródica reversível são aproximadamente iguais em valores absolutos e a diferença entre os potenciais de pico (a 25°C) ΔE_p , deve ser⁵⁰:

$$\Delta E_p = |E_{pa} - E_{pc}| = 0,059/n$$

onde n é o número de elétrons envolvido na semi-reação.⁵⁰

As reações irreversíveis causadas por cinéticas lentas de transferência de elétrons resultam em valores de ΔE_p maiores que os valores previstos. Em baixas velocidades algumas reações de transferência de elétrons pode parecer reversível, porém o aumento de velocidade pode aumentar os valores de ΔE_p , apresentando um sinal de irreversibilidade.^{50,51}

O ΔE_p é medido em diferentes velocidades de varredura com a finalidade de detectar as cinéticas lentas de transferência de elétrons e obter as constantes de velocidade.^{50,51}

As informações quantitativas podem ser obtidas a partir da equação de Randles-Sevcik (a 25°C):

$$i_p = 2,686 \times 10^5 n^{3/2} a c D^{1/2} v^{1/2}$$

onde i_p é a corrente de pico (A), a é a área do eletrodo (cm^2), D é o coeficiente de difusão ($\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$), c equivale à concentração em (mol cm^{-3}) e v é a velocidade de varredura (V s^{-1}). Pode-se determinar o coeficiente de difusão através da voltametria cíclica se a concentração, a área do eletrodo e a velocidade de varredura forem conhecidas.^{50,51}

1.3.2. Voltametria de onda quadrada (VOQ)

A voltametria de onda quadrada é um tipo de voltametria de pulso; estas técnicas foram inicialmente desenvolvidas como forma de sincronizar os pulsos aplicados com a formação e desprendimento das gotas em sistemas de mercúrio gotejante (polarográficos), reduzindo a contribuição capacitiva da amostragem de corrente ao final do tempo de vida da gota como eletrodo. As técnicas de pulso são baseadas na aplicação de degraus de potencial, fixos ou variáveis. Este tipo de voltametria oferece vantagens como grande velocidade e alta sensibilidade.⁵⁰⁻⁵¹

A Figura 6 apresenta a geração de um sinal de excitação na voltametria de onda quadrada, o qual é obtido pela superposição do sinal na forma de escada e uma onda quadrada simétrica. A largura de cada degrau da escada e o período dos pulsos (t) são idênticos, cerca de 5 ms. O potencial de cada degrau da escada ΔE_s é normalmente de 10 mV, já a grandeza do pulso $2 E_{OQ}$ geralmente é de 50 mV.⁵⁰

Figura 6 - Geração de um sinal de excitação de voltametria de onda quadrada.

Fonte: Skoog et al. (2014) ⁵⁰.

O valor de corrente é medido duas vezes, uma ao final do pulso direto (1), quando a direção do pulso é igual à direção da varredura, e outro ao final do pulso inverso (2) onde a direção do pulso é contrária à direção da varredura. O voltamograma de onda quadrada normalmente é obtido pela diferença dessas correntes Δi versus o potencial aplicado. Essa diferença de corrente é diretamente proporcional à concentração do analito. Esta dupla amostragem da corrente reduz a contribuição da corrente capacitiva sobre a corrente total medida. E os limites de detecção para a voltametria de onda quadrada chegam a valores entre 10^{-7} e 10^{-8} mol L⁻¹. ⁵⁰

1.4. Análise de cocaína e MDMA por técnicas voltamétricas

Anualmente vem aumentando o número de apreensões de cocaína e comprimidos de ecstasy pelas forças policiais, sendo necessário a realização de análises confiáveis para a identificação de tais drogas. O método eletroquímico, embora atualmente não esteja na lista SWGDRUG, pode economizar custos e esforços em comparação com outros métodos de triagem, como testes colorimétricos. ^{44, 50-55} Estas metodologias exigem equipamentos simples e uso mínimo de reagentes; oferecem alta sensibilidade e tem sido utilizado para a detecção de

drogas ilícitas, como cocaína, MDMA, LSD, fenetilaminas substituídas por N-benzil (NBOMe) e THC.^{46, 48, 53, 55, 57-62}

Voltametria cíclica, voltametria de pulso diferencial e voltametria de onda quadrada são comumente aplicadas para identificar drogas. A pasta de carbono como eletrodo de trabalho é bastante utilizada, pois é barata e fácil de manusear. Grafite, nanotubos de carbono e pó de carbono preto podem ser moldados com um agente aglutinante, como óleo mineral ou parafina, resultando em um eletrodo que pode detectar traços de drogas apreendidas. A adição de um modificador à mistura pode melhorar ainda mais a sensibilidade e a seletividade do eletrodo.⁶³⁻⁶⁵

Em 1982, Kalvoda publicou um trabalho utilizando eletrodos de mercúrio e NaOH 0,05 mol L⁻¹, e detectou a cocaína pela redução de seu éster em 1,2V (vs. SCE), que é precedido pelo método de absorção com acumulação em 0,7V.⁶⁶

Abedul et al.⁶⁷ publicaram em 1996 um estudo eletroquímico utilizando pasta de carbono acoplado com um sistema de injeção em fluxo com detecção amperométrica e foi medido um potencial de detecção de 1,0 V versus Ag/AgCl e foi verificado que as curvas analíticas são lineares entre 2×10^{-7} e 10^{-5} mol L⁻¹, e o método possui um limite de detecção de 2×10^{-7} mol L⁻¹.⁶⁷

Komorsky-Lovric et al.⁶⁸ (1998) desenvolveu um método voltamétrico para a detecção qualitativa de vestígios de cocaína em pó em substratos sólidos. Neste trabalho foi utilizado um o eletrodo de grafite impregnado com parafina e este é esfregado sobre o substrato contaminado e as micropartículas de cocaína são transferidas mecanicamente para sua superfície. Usando voltametria de onda quadrada em 1 mol L⁻¹ de KNO₃ em pH 2, a presença de cocaína é indicada pelo pico em 0,36 V versus Ag/AgCl.⁶⁸

Modificação química da superfície do eletrodo é comumente empregada para a análise de cocaína. Uma variedade de modificadores foram usados, incluindo polímeros, complexos de bases de Schiff e vários materiais biológicos diferentes.^{64, 69-81}

Em 2009, Oiyee et al. utilizaram o eletrodo de platina quimicamente modificado com hexacianoferrato de cobalto para analisar cocaína em amostras apreendidas.⁶⁹ E em 2013, Oliveira et al. publicaram um trabalho sobre a análise voltamétrica da cocaína usando eletrodos de platina e carbono vítreo quimicamente modificados com bases de Schiff de [UO₂(3-MeOSalen)(H₂O)] · H₂O e [UO₂(5-MeOSalen)(H₂O)] · H₂O.⁷² E outro artigo foi publicado no mesmo ano usando um eletrodo de pasta de carbono modificado com diferentes complexos de [UO₂(X-MeOsalen)(H₂O)] · H₂O (onde X= 3, 4 ou 5).⁶⁴

Observam-se na literatura a aplicação de sistemas voltamétricos para a detecção e/ou quantificação de MDMA.^{45, 46, 53, 55, 57} Em 2010, Garrido et al.⁸³ utilizou o eletrodo de trabalho de carbono vítreo e em 2014 Tadini et al.⁵⁷ utilizou o eletrodo de carbono vítreo quimicamente modificado com cucurbiturila para a análise do MDMA.

A possibilidade de automatizar e produzir eletrodos descartáveis, como eletrodos impressos – Screen printed electrodes (SPE), reduz consideravelmente os custos da análise química. Nesse tipo de dispositivo, os três eletrodos (de trabalho, auxiliar e de referência) são impressos em uma superfície inerte.^{16, 84} Modificar quimicamente a superfície do eletrodo de esses dispositivos também podem melhorar a seletividade para um determinado analito. Na literatura encontra-se vários artigos sobre a análise de cocaína em SPE usando modificadores de superfície como nanotubos, de materiais a base de carbono e complexos de bases de Schiff.^{16, 85-87}

Cumba et al.⁴⁶ (2016) exploraram a detecção de MDMA usando eletrodos impressos em grafite por voltametria cíclica, e foi observado a presença de um único pico de oxidação para MDMA em 0,92 V. Posteriormente, esse método foi aplicado em amostra simulada de ecstasy.⁴⁶ Em 2019, Couto et al. quantificaram o MDMA em amostras biológicas utilizando screen-printed carbon electrode (SPCE) modificado com polímeros de impressão molecular a partir de orto-fenilenodiamina.⁸⁸

Existem também os eletrodos feitos de papel que estão sendo muito utilizados nos últimos anos dentro da eletroquímica. O papel como substrato apresenta muitas vantagens pois além de ser mundialmente acessível, é maleável, biodegradável e permite facilmente a modificação de sua superfície.^{89, 90} Estes eletrodos são denominados *electrochemical paper-based analytical devices* (ePADs) ou *paper-based electrochemical devices* (PEDs) e são muito aplicados em análises biológicas e de medicamentos.⁸⁹⁻⁹³

Em 2018, Narang et al. desenvolveram um dispositivo analítico de papel modificado com nanotubos de óxido de zinco para detecção de MDMA com uma faixa linear de 1 $\mu\text{mol L}^{-1}$ a 1 mmol L^{-1} e limite de detecção de 0,1 $\mu\text{mol L}^{-1}$.⁹⁴ Recentemente, ainda foram aplicados em outros analitos de interesse forense, como a detecção de analgésicos e sedativos em Whiskies.⁹⁵

Apesar dos vários trabalhos que já existem na literatura para detecção e quantificação de cocaína ou MDMA utilizando voltametria, ainda não foram observadas as metodologias envolvendo o eletrodo de pasta de carbono ou SPE e dispositivos de papel para esses analitos, sendo o objetivo desse trabalho.

2. OBJETIVO

Este trabalho tem como objetivo a determinação de MDMA e cocaína em amostras apreendidas pela polícia científica através de metodologias voltamétricas, como a voltametria cíclica e de onda quadrada, utilizando-se o eletrodo de pasta de carbono. Também foram utilizados os eletrodos impressos (SPE) e eletrodos de papel para os dois analitos nas análises por Voltametria Cíclica.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Material

3.1.1. Equipamentos e Reagentes

Todas as medidas foram realizadas em um potenciostato μ Autolab III e Autolab PGSTAT128N com o software NOVA 1.11, este último equipamento foi utilizado apenas para teste de robustez para o analito MDMA. O aquecedor (Corning PC-420) e a balança analítica (Mettler Toledo AB204) foram utilizados no preparo das pastas de carbono.

Os eletrodos utilizados para as medidas voltamétricas foram: Ag/AgCl contendo solução saturada de KCl (Metrhom) como eletrodo de referência, um fio de platina (espiral ou quadrado) como contra eletrodo para o analito MDMA e pasta de carbono na proporção de 60:40 grafite:parafina m/m para o analito cocaína, e um eletrodo de trabalho de pasta de carbono na proporção de 90:10 grafite:parafina m/m para o analito MDMA e 50:50 grafite:parafina m/m para o analito cocaína. Após cada medição, a superfície do eletrodo de pasta de carbono foi renovada, levemente deslizada sobre um papel de sulfite.

Para a fabricação dos eletrodos de pasta de carbono, foram utilizados pó de grafite (Synth e Sigma Aldrich) e parafina (Isogama e Sigma Aldrich). Para os eletrodos de papel, foi utilizado o papel em formato A4 da marca Canson® de 300 g m⁻² (Linha Universitária Aquarela), o lápis 8B (Faber-Castell), a tinta de prata (Sigma-Aldrich) e o esmalte incolor (Colorama).

Todos os reagentes químicos foram de grau analítico e todas as soluções aquosas foram preparadas utilizando água deionizada. Foram utilizadas soluções aquosas de KCl (Cinética Reagentes & Soluções), KNO₃ (ECIBRA), KClO₄ (Vetec), NaClO₄ (Riedel-de Haen), LiClO₄ (Dinâmica) e NH₄ClO₄ (MATHERSON, COLEMAN & BELL) 0,1 mol L⁻¹ como eletrólitos de suporte com K₂HPO₄ (JT Baker) 0,05 mol L⁻¹ como solução tampão ajustado em pH 8 com KOH (Vetec) para as medidas voltamétricas utilizando como analito a cocaína. A acetonitrila (JT Baker) e solução de HCl pH 3 (F. Maia) foram utilizados como solvente das soluções de cocaína para as análises voltamétricas e acetonitrila (JT Baker) para as análises cromatográficas. O metanol (Merck) foi utilizado como solvente da solução de MDMA.

A solução de padrão analítico de MDMA foi adquirida da Cerilliant e continha 1,0 mg de MDMA em 1,0 mL de metanol. O padrão de cocaína purificado e as amostras de cocaína e

ecstasy foram obtidos de uma parceria científica entre o grupo de pesquisa e o laboratório de análises toxicológicas - Instituto de Criminalística - cidade de Ribeirão Preto - estado de São Paulo, Brasil.

As substâncias de interferentes para as análises de cocaína utilizadas foram: cafeína, lidocaína, procaína, teobromina e fenacetina (Sigma Aldrich); e para as análises de MDMA foram: cocaína, cafeína, lidocaína, procaína, teobromina, fenacetina (Sigma Aldrich), metanfetamina (LGC) e MDA (LGC).

Para o preparo das fases móveis nas análises de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) utilizou-se água milliQ®, acetonitrila grau para CLAE (Sigma Aldrich), ácido fosfórico grau P.A. (Quimex) e trietilamina grau P.A. (Merck). Para a etapa de preparo de amostras foi utilizado o ultrassom Modelo SONITOP 402 A (Delta Ultrasons).

Para as análises de CLAE-DAD utilizou-se o equipamento Ultimate 3000 da Thermo Scientific contendo coluna C8 da Nano Science Technologies (25 cm x 4,6 mm, 5 µm), acoplado ao detector de arranjo de diodo (DAD – Diode Array Detector)

Para as análises de cromatografia em fase gasosa, utilizou-se um cromatógrafo a gás (Shimadzu – GC-2010 Plus) contendo coluna capilar GC OPTIMA 35MS (Macherey-Nagel) com diâmetro interno de 0,25 mm, espessura do filme de 0,25 µm e comprimento de 30,00 m. Acoplado ao espectrômetro de massas (Shimadzu – GCMS-QP2010 SE), com o software GCMS solution versão 4.41. O gás de arraste utilizado foi o Hélio, com pureza 5.0 e o volume de injeção utilizado foi de 1,00 µL.

3.2. Métodos

3.2.1. Preparo da pasta de carbono

Na preparação da pasta de carbono, o pó de carbono e a parafina foram misturados em um cadinho e sendo a mistura aquecida até que toda a parafina fosse derretida. Depois, estes dois componentes foram misturados durante 20 minutos até se obter uma pasta homogênea. Um tubo cilíndrico de plástico oco foi preenchido com a pasta de carbono, e um contato elétrico de cobre foi usado para comprimir a pasta. Antes de cada medição, a área de superfície formada foi polida usando um papel de sulfite através de movimentos circulares, de forma a ficar a mais homogênea possível.

Figura 7 – Preparo da pasta de carbono.

Fonte: Própria autora.

3.2.2. Fabricação dos eletrodos de papel

Os moldes dos eletrodos foram impressos em uma impressora a laser para demarcar seu formato. Em seguida os eletrodos de trabalho, contra eletrodo e parte do eletrodo de referência foram pintados à mão, utilizando-se os lápis 2B, 3B, 4B, 5B, 6B e 8B. A diferença entre os lápis é devida a quantidade de grafite presente em sua composição ⁹⁶, Tabela 2.

Tabela 2 - Composição dos lápis utilizados.

Lápis	Grafite (%)	Argila (%)	Cera (%)
2B	74	20	5
3B	76	18	5
4B	79	15	5
5B	82	12	5
6B	84	10	5
8B	90	4	5

Fonte: Sousa et al. (2000) ⁹⁶.

O restante do eletrodo de referência foi pintado com a tinta de prata com o auxílio de um pincel com a ponta fina, Figura 8. Após secar a tinta, uma camada de esmalte transparente foi aplicada, criando uma camada hidrofóbica e isolando a área onde será depositada a gota da solução. Após a secagem total do eletrodo, ele está pronto para ser utilizado.

Figura 8 – Fabricação do eletrodo de papel

Fonte: Própria autora.

3.2.3. Análises Voltamétricas

As medidas voltamétricas foram realizadas em uma cela eletroquímica convencional, com pasta de carbono de grafite e parafina preparadas nas proporções de 50:50 e 60:40 (grafite:parafina) para o eletrodo de trabalho e contra-eletrodo, respectivamente na análise de cocaína. Já para a análise de MDMA foi utilizado o eletrodo de trabalho de pasta de carbono na proporção de 90:10 de grafite e parafina e contra-eletrodo espiral de platina. Para o eletrodo de referência, foi utilizada solução saturada de Ag/AgCl.

Foram realizadas análises pelas técnicas de voltametria cíclica e de onda quadrada. A voltametria cíclica (CV) foi utilizada com uma série de pequenos degraus de potencial (0,02

V), chamada de staircase voltametria cíclica (SCV). Nos voltamogramas foi utilizada a ferramenta de correção de linha base própria do software NOVA 1.11.

3.2.4. Preparo de amostras

As amostras de cocaína e ecstasy foram obtidas a partir de uma parceria científica entre este grupo de pesquisa e o laboratório de análises toxicológicas - Instituto de Criminalística - na cidade de Ribeirão Preto - São Paulo, Brasil.

A extração da cocaína das amostras foram feitas utilizando-se uma solução de ácido clorídrico pH 3. Foi adicionado 1,0 mg de amostra a 1,0 mL de solução de ácido clorídrico e deixados no ultrassom por 10 minutos. A solução final foi estocada na geladeira.

O MDMA das amostras de ecstasy foram extraídas utilizando-se metanol grau CLAE, foi adicionado 1,0 mg de amostra a 1,0 mL de metanol e deixado no ultrassom por 10 minutos. Esta solução foi armazenada na geladeira.

3.2.5. Preparo de interferentes

As substâncias cafeína, procaína, lidocaína, teobromina, cocaína e fenacetina foram dissolvidas em metanol grau CLAE. Foi adicionado 1,00 mg de interferente a 1,00 mL de metanol e deixado no ultrassom por 10 minutos. Esta solução foi estocada na geladeira.

3.3. Cromatografia

As amostras de ecstasy foram quantificadas utilizando-se a técnica de CLAE-DAD. Utilizou-se as técnicas de CG-EM para detecção e quantificação de cocaína a fim de realizar análises comparativas entre as metodologias utilizadas nas técnicas cromatográficas e a metodologia desenvolvida utilizando a técnica voltamétrica.

Para o método de preparo de amostras de ecstasy, maceraram-se separadamente cada comprimido e homogeneizaram-se as amostras com o auxílio de um cadinho. Pesou-se 1,0 mg de cada amostra e dissolveu-se em 10 mL de metanol. Posteriormente, submeteram-se as soluções em ultrassom por 10 minutos.

As amostras de cocaína foram preparadas em acetonitrila na concentração de 0,2 mg mL⁻¹. Pesou-se 1,0 mg de cada amostra e dissolveu-se em 5 mL de metanol. Posteriormente, submeteram-se as soluções em ultrassom por 10 minutos.

3.3.1. Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE-DAD)

As condições experimentais da análise de cromatografia líquida de alta eficiência acoplada ao detector de arranjo de diodo; com fluxo de $1,20 \text{ mL min}^{-1}$; volume de injeção de $10 \text{ }\mu\text{L}$; fase móvel no modo isocrático, na proporção de 85 % de Ácido Fosfórico (0,5 % m/m) + Trietilamina (para ajuste de pH 2,35) e 15% de acetonitrila. O comprimento de onda selecionado para detecção foi de 210 nm .^{35, 97}

As curvas analíticas foram construídas utilizando-se o padrão ($\pm$)MDMA diluído em metanol na faixa de concentração de $5,00 \text{ }\mu\text{g mL}^{-1}$ a $100 \text{ }\mu\text{g mL}^{-1}$, a fim de obter a concentração de MDMA presente nos comprimidos. As amostras de ecstasy foram preparadas dissolvendo-se $1,00 \text{ mg}$ em 10 mL de metanol. As medidas foram realizadas em triplicata.

3.3.2. Cromatografia gasosa (CG-EM)

Na análise de cromatografia gasosa acoplada ao detector de espectrômetro de massas, prepararam-se as amostras de cocaína em acetonitrila na concentração de $0,2 \text{ mg mL}^{-1}$.

E as condições experimentais foram:⁴⁴ utilizou-se volume de injeção de $1,00 \text{ }\mu\text{L}$ (modo *splitless*), temperatura de injeção de $320 \text{ }^{\circ}\text{C}$, rampa de temperatura do forno da coluna de $60 \text{ }^{\circ}\text{C}$ (com espera de 3 min) até $300 \text{ }^{\circ}\text{C}$ e a velocidade de $40 \text{ }^{\circ}\text{C}$ por minuto com uma isoterma final de 6 min , uso de hélio como gás de arraste sob pressão constante. Detector de espectrômetro de massas em modo de operação SIM e íons selecionados 303 m/z e 182 m/z . O íon selecionado com o qual foi feita a curva analítica foi o 182 m/z .

Analísaram-se as amostras de cocaína e os resultados obtidos (tempo de retenção dos picos e espectro de massas) foram comparados com o padrão de cocaína e as bibliotecas Wiley 7 e SWGDRUG.

As curvas analíticas foram construídas utilizando-se o padrão de cocaína diluído em acetonitrila na faixa de concentração de 473 ng mL^{-1} a 2110 ng mL^{-1} , a fim de obter a concentração de cocaína presente nas amostras. As medidas foram realizadas em triplicata.

3.4. Figuras de mérito

3.4.1. Sensibilidade e linearidade

A sensibilidade analítica é a mudança na resposta do instrumento que corresponde a uma mudança na quantidade medida. E a linearidade de um método analítico é a sua habilidade em obter resultados que são diretamente proporcionais à concentração do analito, dentro de uma determinada faixa de concentração.^{98, 99}

A sensibilidade e linearidade são obtidos através da equação da reta dado pelo gráfico dos resultados dos ensaios em função da concentração do analito. A sensibilidade pode ser expressa pela inclinação da curva analítica (coeficiente angular) e a linearidade pelo coeficiente de correlação linear.^{98, 99}

3.4.2. Limite de Detecção (LD)

O limite de detecção do método (LD) é definido como a concentração mínima que uma substância pode ser detectada. Para as análises voltamétricas realizadas, utilizou-se a determinação do LD através das informações obtidas pela curva analítica.^{100, 101}

$$LD = 3,3 * \frac{\sigma}{s}$$

Onde: σ = desvio padrão do coeficiente linear da curva analítica;

s = sensibilidade (coeficiente angular da curva analítica).

3.4.3. Limite de Quantificação (LQ)

O Limite de Quantificação é a menor concentração do analito que pode ser determinada com um nível aceitável de exatidão e precisão.¹⁰⁰⁻¹⁰¹ Adotou-se o cálculo para o LQ a partir dos parâmetros da curva analítica e pode ser expresso pela equação abaixo:

$$LQ = 10 * \frac{\sigma}{s}$$

3.4.4. Tendência e Recuperação

A tendência é calculada a partir da medição de uma solução contendo a concentração de padrão conhecida e mede-se a razão entre o valor observado obtido através da equação da curva analítica e o valor esperado.^{98, 99}

O ensaio de recuperação para as técnicas voltamétricas foi realizado utilizando-se uma concentração conhecida dos analitos cocaína ou MDMA e fez-se o cálculo da concentração obtida pela curva analítica.

3.4.5. Avaliação de robustez (Teste de Youden)

A avaliação da robustez do método voltamétrico para quantificação do MDMA foi realizada utilizando o método proposto por Youden e Steiner (1975). Neste método, oito experimentos separados são realizados para determinar a influência dos sete parâmetros selecionados no sistema.^{98, 99} Os parâmetros experimentais empregados, bem como os valores nominais e variações estão demonstrados na Tabela 3.

Tabela 3 - Parâmetros experimentais e variações para a avaliação da robustez.

Parâmetro		Condição Nominal		Variação	
A/a	Modelo do Potenciostato	μAutolab III	A	Autolab 128N	a
B/b	Formato do contra-eletrodo	Espiral	B	Quadrado	b
C/c	Fornecedor de grafite	Synth (99.0%)	C	Sigma Aldrich (99.99%)	c
D/d	Fornecedor de parafina	Isogama (pureza desconhecida)	D	Sigma Aldrich (para fins laboratoriais)	d
E/e	Luz	ausência	E	presente	e
F/f	Tempo de fluxo de N ₂ (s)	0	F	10	f
G/g	Qualidade da água	Água destilada	G	Água MilliQ	g

Fonte: Própria autora.

As oito medidas voltamétricas foram realizadas em ordem aleatória. A Tabela 4 mostra a combinação fatorial dos sete parâmetros e suas respectivas variações para o teste de

Youden e os resultados das determinações são mostrados de s para z. Então, quando a combinação 1 for testada, o resultado será “s”. Quando a combinação 2 for testada, será t e sucessivamente até que todas as oito combinações tenham sido testadas.^{102,103}

Tabela 4 - Combinação fatorial dos parâmetros experimentais para avaliação da robustez pelo teste de Youden.

Parâmetro	Número do experimento							
	1	2	3	4	5	6	7	8
A/a	A	A	A	A	a	a	a	a
B/b	B	B	b	b	B	B	b	b
C/c	C	c	C	c	C	c	C	c
D/d	D	D	d	d	d	d	D	D
E/e	E	e	E	e	e	E	e	E
F/f	F	f	f	F	F	f	f	F
G/g	G	g	g	G	g	G	G	g
Resultados observados	s	t	u	v	w	x	y	z

Fonte: César (2009)¹⁰².

Em cada combinação, a análise da solução de MDMA foi realizada em triplicata, na concentração de trabalho ($1,034 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$). O resultado observado em cada combinação foi a corrente (A) em duas técnicas voltamétricas (VC e VOQ).

Para determinar a influência de um fator, temos que encontrar os quatro valores correspondentes às letras maiúsculas (condições nominais) e os quatro valores correspondentes às letras minúsculas (variação) e comparar as médias desses dois grupos. Por exemplo, para calcular o efeito do potenciostato (A / a) nos resultados finais, empregou-se a equação:^{98, 99, 101, 103}

$$\text{Efeito A/a} = \frac{s+t+u+v}{4} - \frac{w+x+y+z}{4}$$

Calculou-se todos os sete pares para obter sete efeitos, que foram ordenados para revelar esses parâmetros experimentais com efeito significativo no resultado das análises.

3.4.6. Precisão

Precisão é um termo geral para avaliar a dispersão de resultados entre ensaios independentes, repetidos de uma mesma amostra, amostras semelhantes ou padrões, em condições definidas.^{98, 99}

As três maneiras mais comuns de expressá-la são por meio da repetibilidade, reprodutibilidade e precisão intermediária, sendo expressas pelo desvio padrão e coeficiente de variação.^{98, 99}

O coeficiente de variação (CV, geralmente expresso em %), também conhecido como desvio padrão relativo (DPR), é calculado da seguinte forma:^{98, 99}

$$CV = DPR = (DP / CMD) \times 100$$

Onde: DP = desvio padrão e CMD = concentração média determinada.

A condição de repetibilidade de medição inclui o mesmo procedimento de medição, os mesmos operadores, o mesmo sistema de medição, as mesmas condições de operação e o mesmo local, assim como medições repetidas no mesmo objeto ou em objetos similares durante um curto período de tempo. A repetibilidade foi determinada por meio da análise de padrões, em várias concentrações na faixa de trabalho.^{98, 99}

3.4.7. Precisão intermediária

A precisão intermediária refere-se à precisão avaliada sobre a mesma amostra, amostras idênticas ou padrões, utilizando o mesmo método, analista e equipamento, no mesmo laboratório. Houve um espaçamento de dois dias entre as análises em cinco replicatas.^{98, 99}

O desvio padrão de precisão intermediária (S_{pi}) foi calculado por meio da seguinte expressão:

$$S_{pi} = \sqrt{\frac{1}{t(n-1)} \sum^t \sum^n (y_{jl} - \bar{y}_j)^2}$$

Onde:

t= total de amostras ensaiadas;

n = ensaios realizados por amostras;

j = número de amostra

l = número do ensaio;

y_{jl} = resultado do ensaio k da amostra j ;

y_j = média aritmética dos resultados da amostra j .

3.4.8. Faixa de trabalho

A faixa de trabalho deve conter a faixa de aplicação em que o experimento vai ser utilizado e de preferência, a concentração da amostra deve estar no centro dessa faixa. A faixa de resposta linear contida dentro da faixa de trabalho terá uma correlação linear com a concentração do analito; isto necessita que os valores medidos próximos ao limite inferior da faixa de trabalho possam ser distinguidos dos brancos dos métodos. O fator limitante do limite inferior da faixa de concentração é o valor do Limite de Quantificação, enquanto que no limite superior, os fatores limitantes dependem do equipamento utilizado.^{98,99}

3.4.9. Seletividade

A seletividade é o grau em que o método pode quantificar o analito na presença de outras substâncias, matrizes ou de outro material potencialmente interferente. Um método que produz respostas para vários analitos, mas que pode distinguir a resposta de um analito da de outros, é chamado método seletivo.⁹⁹

Realizou-se o teste de seletividade mediante análise de interferentes como cafeína, lidocaína, procaína, teobromina, fenacetina, metanfetamina, MDA e a própria cocaína sendo interferente para o analito MDMA.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Área ativa dos eletrodos de pasta de carbono

A área eletroativa dos eletrodos de pasta de carbono na proporção 90:10 e 50:50 foi estimada utilizando a voltametria cíclica e variando-se a velocidade de varredura de potencial, em KCl 0,1 mol L⁻¹ na presença de 5,0 mmol L⁻¹ [Fe(CN)₆]⁴⁻, pela equação de Randles-Sevcik:⁴⁷⁻⁴⁹

$$i_p = 2,69 \times 10^5 a D^{1/2} n^{3/2} v^{1/2} C$$

sendo i_p a corrente de pico (A), a a área eletroativa (cm²), D coeficiente de difusão em solução (2,75 10⁻³ cm² s⁻¹), n o número de elétrons envolvidos na reação redox, v a velocidade de varredura de potencial (0,10 V s⁻¹) e C a concentração de [Fe(CN)₆]⁴⁻ em solução (5,0 10⁻⁶ mol cm⁻³).

A área eletroativa do eletrodo de pasta de carbono na proporção de 90:10 (grafite:parafina) é de 0,1076 cm². E a área eletroativa do eletrodo de pasta de carbono na proporção de 50:50 (grafite:parafina) é de 0,075 cm². Os valores calculados são menores do que a área geométrica que é de 0,196 cm² devido ao uso da parafina na confecção do eletrodo que diminui o sinal eletroativo do eletrodo por ser um material isolante.

4.2. Avaliação voltamétrica dos eletrodos de papel

Os papertrodos utilizados nas análises foram feitos em folha aquarela de 300 g m⁻² e lápis 8B. A otimização destes foi realizada anteriormente pelo nosso grupo de pesquisa utilizando amostras comerciais de lápis dos tipos 2B, 3B, 4B, 5B, 6B e 8B. Inicialmente, frente ao hexacianoferrato de potássio, não foi possível observar sinal voltamétrico para os lápis 2B e 3B, enquanto que para demais lápis os picos apresentam uma forma mais arredondada. Observou-se que quanto menor a dureza do lápis, mais definidos os picos ficaram. O lápis leva em sua composição materiais não condutores como a cera e a argila, que confere um aumento na resistividade ao próprio material do lápis, o que explica a falta de sinal voltamétrico (lápis 2B e 3B) e os picos pouco definidos. O eletrodo de papel confeccionado com o lápis 8B foi o que apresentou os picos mais definidos e este foi utilizado para as análises deste trabalho.

O tipo do papel utilizado na confecção dos papertrodos também foi avaliado anteriormente. A rugosidade e a impermeabilidade são muito importantes na avaliação dos

papeis, pois a rugosidade aumenta a área superficial do eletrodo de trabalho, aumentando assim a sua resposta eletroquímica, e a impermeabilidade permite que a gota de solução colocada sobre o eletrodo permaneça mais tempo viável para análise.

Com o papel mais grosso de 300 g m⁻², obteve-se o melhor sinal, sendo este o escolhido para a confecção dos eletrodos de papel.

4.3. Análise de MDMA

4.3.1. Análise da resposta voltamétrica para diferentes eletrólitos

Inicialmente, utilizou-se o eletrodo de pasta de carbono como eletrodo de trabalho para analisar a resposta voltamétrica do MDMA para diferentes eletrólitos. Investigou-se o uso de sais de perclorato como eletrólito de suporte para a detecção voltamétrica de MDMA, como percloratos de lítio, sódio, potássio e amônio (cátion diferente, mesmo ânion) e LiCl (mesmo cátion, ânion diferente), na concentração de 0,1 mol L⁻¹. A escolha da família do perclorato deve-se a relatos na literatura do uso desses eletrólitos de suporte para a detecção eletroquímica de drogas sintéticas.⁵⁹⁻⁶¹ O LiClO₄ apresentou os picos de maior intensidade, seguidos por NaClO₄, KClO₄ e NH₄ClO₄ (Figura 9). A resposta voltamétrica em KClO₄ e NH₄ClO₄ teve intensidades semelhantes. Assim, comparando os sais de perclorato, pode-se associar a resposta voltamétrica ao tamanho do cátion; cátions com menor raio hidratado aumentam a intensidade do pico. A menor resposta do MDMA foi na presença de LiCl, quando o ânion é diferente. O cloreto tem um raio hidratado bem maior que o perclorato, o que condiz com o efeito do cation. Os resultados foram semelhantes para VC e VOQ. Todas as medidas seguintes foram feitas com 0,1 mol L⁻¹ de LiClO₄ em meio aquoso. As medidas foram realizadas em triplicata.

Figura 9 - a) Voltamogramas cíclicos e b) de onda quadrada para MDMA ($8,60 \cdot 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$) utilizando eletrodo de pasta de carbono (90:10 – grafite:parafina) em diferentes soluções aquosas de eletrólito de suporte; (VC: pré concentração -0,1 V 10 s; a 50 mV s^{-1} . OQ: pré concentração -0,1 V 10 s; $f = 35 \text{ Hz}$, $A = 0,07 \text{ V}$; step potencial = $0,005 \text{ V}$).

Fonte: Própria autora.

4.3.2. Análise da resposta voltamétrica para diferentes valores de pH

O comportamento do sinal de oxidação do MDMA foi verificado em pH 2, 5 e 7 da solução de LiClO_4 (Figura 10). Como relatado na literatura, existe uma dependência entre o pico de oxidação e o pH, com um aumento no pH, o potencial de pico diminui.⁸³ No pH 2, foi observada uma corrente de pico baixa, que aumentou conforme subiu o pH para 5. O meio básico também facilita a oxidação de amins primárias e secundárias, como no caso do MDA e da metanfetamina, consideradas interferentes do MDMA.⁸³ Para evitar essa interferência, o pH 5 foi escolhido para análises voltamétricas do MDMA.

Figura 10 - Voltamogramas de onda quadrada para MDMA ($8,60 \cdot 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$) utilizando eletrodo de pasta de carbono (90:10 – grafite:parafina) em diferentes valores de pH do eletrólito de suporte LiClO_4 ; ($f = 35 \text{ Hz}$, $A = 0,07 \text{ V}$; step potencial = $0,005 \text{ V}$; pré concentração $-0,1 \text{ V } 10 \text{ s}$).

Fonte: Própria autora.

4.3.3. Otimização dos parâmetros para Voltametria Cíclica

Variou-se a velocidade de varredura entre 10 e 200 mV s^{-1} (Figura 11). Através da relação entre a velocidade de varredura e os valores de corrente, podemos obter conclusões sobre a cinética e o mecanismo da reação envolvida. A linearidade entre a corrente de pico e a raiz quadrada da velocidade de varredura caracteriza um processo de difusão do analito para a superfície do eletrodo.⁴⁹⁻⁵¹

A curva $\log i_p$ vs. $\log v$ é linear com inclinação de $0,36$ e indica um processo oxidativo controlado por difusão. Espera-se uma inclinação próxima a $0,5$ para processos de eletrodo de difusão controlada e próxima a $1,0$ para processos de eletrodo de adsorção controlada.⁴⁹

À medida que a velocidade de varredura aumenta, é possível observar o deslocamento dos picos de oxidação para potenciais mais positivos, o que sugere a natureza irreversível do processo de oxidação.⁴⁹ Decidiu-se utilizar a velocidade de varredura de 50 mV s^{-1} durante os experimentos de VC.

À medida que a velocidade de varredura aumenta, é possível observar o deslocamento dos picos de oxidação para potenciais mais positivos, que varia de $1,16 \text{ V}$ a $1,21 \text{ V}$, o que confirma a natureza irreversível do processo de oxidação.⁴⁹

A dependência de i_p versus $v^{-1/2}$ em v foi verificada em relação à oxidação do MDMA. A função (i_p versus $v^{-1/2}$) é independente da velocidade de varredura para processos reversíveis e irreversíveis.⁴⁹ No caso da oxidação do MDMA, a diminuição dessa função com a velocidade indica que uma reação química está acoplada ao processo do eletrodo e caracterizou um mecanismo de EC.⁴⁹

Nos voltamogramas cíclicos foi utilizada a ferramenta de correção de linha base.

Figura 11 - a) Resultado obtido após a correção da linha de base para voltametria cíclica para o eletrodo de pasta de carbono (90:10 – grafite:parafina) variando-se a velocidade de varredura de potencial, b) gráfico de corrente versus $v^{1/2}$ e c) gráfico de $\log i$ versus $\log v$. Obtidas a partir da solução contendo $8,60 \mu\text{mol L}^{-1}$ de MDMA e LiClO_4 $0,10 \text{ mol L}^{-1}$.

Fonte: Própria autora.

Tabela 5 - Valores de E_p e i_p frente à variação da velocidade de varredura de potencial.

v (mV s^{-1})	E_p (V)	i_p (μA)
10	1,160	0,578
25	1,163	0,815
50	1,183	1,09
75	1,198	1,18
100	1,198	1,31
200	1,219	1,73

Fonte: Própria autora.

O pico anódico observado pode estar relacionado à oxidação do núcleo aromático da molécula de MDMA. A Figura 12 mostra uma proposta de eletro-oxidação e formação de um cátion radical de MDMA em meio aquoso com base na literatura.^{55, 57, 83} Garrido et al.⁸³ (2010) associaram o primeiro pico anódico à formação desse cátion radical e um segundo e terceiro pico de oxidação a um processo de dimerização desses radicais, seguido pela oxidação da amina secundária presente na molécula de MDMA. Nas condições estudadas, observamos apenas o primeiro pico de oxidação.

Figura 12 Mecanismo de eletro-oxidação do MDMA em meio aquoso.

Fonte: Milhazes, et al. (2007)⁵⁵, Tadini et al (2014)⁵⁷, Garrido et al. (2010)⁸³.

Avaliou-se a influência do potencial e tempo de pré-concentração na intensidade de corrente do pico de oxidação do MDMA. Na Figura 13, pode-se observar a variação dos valores de corrente dos picos de oxidação na aplicação de potencial e tempo de pré-concentração. Nota-se que para aplicações de potenciais positivos há uma diminuição nos valores de corrente dos picos, enquanto que a aplicação do potencial de -0,1 V há um aumento da corrente do pico de oxidação. Conforme aumenta-se o tempo de pré-concentração não houve um aumento significativo do valor da corrente de pico. Por essas condições, optou-se pela aplicação do potencial em -0,1 V e o tempo de pré-concentração em 10 segundos.

Figura 13 - Voltamogramas cíclicos do eletrodo de pasta de carbono (90:10 – grafite:parafina) variando-se a) o potencial e b) o tempo de pré-concentração, obtidas a partir da solução contendo $8,60 \mu\text{mol L}^{-1}$ de MDMA e LiClO_4 $0,10 \text{ mol L}^{-1}$, a 50 mV s^{-1} .

Fonte: Própria autora.

4.3.4. Otimização dos parâmetros para Onda Quadrada

Realizou-se os experimentos da variação na aplicação de potencial e tempo de pré-concentração (Figura 14). Nota-se que a aplicação do potencial de -0,1 V houve um aumento da corrente do pico de oxidação. Conforme aumenta-se o tempo de pré-concentração não houve aumento do valor da corrente de pico. Então, optou-se pela aplicação do potencial em -0,1 V e o tempo de pré concentração em 10 segundos para as seguintes análises da VOQ.

Figura 14 - Voltamogramas de onda quadrada do eletrodo de pasta de carbono (90:10 – grafite:parafina) variando-se a) o potencial e b) o tempo de pré-concentração, obtidas a partir da solução contendo $8,60 \mu\text{mol L}^{-1}$ de MDMA e LiClO_4 $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ a 140 mV s^{-1} ; step potencial = $0,005 \text{ V}$; $f = 35 \text{ Hz}$ e $A = 0,07 \text{ V}$.

Fonte: Própria autora.

Na Figura 15, pode-se observar que com o aumento da amplitude, a corrente do pico aumenta até atingir um máximo em 0,07 V e volta a diminuir. Sendo assim a amplitude de 0,07 V foi escolhida.

Figura 15 - Voltamogramas de onda quadrada do eletrodo de pasta de carbono (90:10 – grafite:parafina) variando-se a amplitude, obtidas a partir da solução contendo $8,60 \mu\text{mol L}^{-1}$ de MDMA e LiClO_4 $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ a 140 mV s^{-1} ; step potencial = $0,005 \text{ V}$ e $f = 35 \text{ s}^{-1}$.

Fonte: Própria autora.

Tabela 6 - Valores de E_p e i_p referentes à variação da amplitude para a VOQ para análise de MDMA.

Amplitude (V)	E_p (V)	i_p (μA)
0,01	1,258	0,671
0,02	1,245	1,028
0,03	1,241	1,956
0,04	1,228	2,448
0,05	1,220	3,410
0,06	1,221	3,337
0,07	1,207	3,992
0,08	1,201	3,593
0,09	1,199	3,135
0,10	1,185	3,202

Fonte: Própria autora.

O aumento na frequência (Figura 16), resulta no aumento do valor da corrente do pico, sendo o valor de 35 Hz escolhido para as análises futuras.

Figura 16 - Voltamogramas de onda quadrada do eletrodo de pasta de carbono (90:10 – grafite:parafina) variando-se a frequência, obtidas a partir da solução contendo $8,60 \mu\text{mol L}^{-1}$ de MDMA e LiClO_4 $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ a 140 mV s^{-1} ; step potencial = $0,005 \text{ V}$ e $A = 0,07 \text{ V}$.

Fonte: Própria autora.

Tabela 7 - Valores de E_p e i_p referentes à variação da frequência para a voltametria de onda quadrada para análise de MDMA.

Frequência (Hz)	E_p (V)	I_p (μA)
5	1,178	0,745
10	1,172	0,949
15	1,188	2,695
20	1,189	1,921
25	1,193	2,146
30	1,186	2,763
35	1,202	3,940
40	1,210	3,593

Fonte: Própria autora.

4.3.5. Curva Analítica e validação em sistema convencional

Realizou-se o estudo para a faixa de concentração de $4,30 \mu\text{mol L}^{-1}$ a $25,7 \mu\text{mol L}^{-1}$ de MDMA. Observou-se que a corrente do pico em aproximadamente $1,22 \text{ V}$ para a VC e $1,20 \text{ V}$

para a VOQ aumenta com as sucessivas adições da solução do analito como pode ser visto nas Figuras 17 e 18. Nos voltamogramas foi utilizada a ferramenta de correção de linha base.

Figura 17 - a) Voltamogramas cíclicos do eletrodo de pasta de carbono referentes às sucessivas adições de MDMA diluído em eletrólito de suporte LiClO_4 $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ ($v = 50 \text{ mV s}^{-1}$, pré-concentração 10 s a $-0,1 \text{ V}$) e b) curva analítica para o MDMA.

Fonte: Própria autora.

Figura 18 - a) Voltamogramas de onda quadrada do eletrodo de pasta de carbono referentes às sucessivas adições de MDMA diluído em eletrólito de suporte LiClO_4 $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ (pré-concentração 10 s a $-0,1 \text{ V}$; step potencial = $0,005 \text{ V}$; $A=0,07$ e $f=35 \text{ Hz}$) e b) curva analítica para o MDMA.

Fonte: Própria autora.

Após adições sucessivas da solução padrão na cela eletroquímica, os parâmetros para a equação - que descreve a relação linear entre a corrente e a presença de MDMA - são apresentados na Tabela 8, tanto para VC como para VOQ.

Equação da reta para o gráfico de concentração versus corrente de pico da VC é:

$$I_a = 3,34 \cdot 10^{-2} \text{ A L mol}^{-1} [\text{MDMA}] - 8,96 \cdot 10^{-8} \text{ A} \quad (R^2 = 0,993)$$

E a equação da reta para o gráfico de concentração versus corrente de pico da VOQ é:

$$I_a = 2,64 \cdot 10^{-1} \text{ A L mol}^{-1} [\text{MDMA}] + 1,75 \cdot 10^{-6} \text{ A} \quad (R^2 = 0,992)$$

O limite de detecção calculado para VC e VOQ, corresponde, respectivamente, à presença de 0,33 µg e 0,36 µg de MDMA em um comprimido quando dissolvido em 1,0 mL de metanol. Este valor é muito menor que os encontrados em amostras apreendidas, que é cerca de 50 a 150 mg por comprimido.¹⁵ Observa-se portanto uma boa aplicabilidade do método na análise de amostras apreendidas.

Ambas as técnicas implicam em valores próximos de linearidade, reprodutibilidade intra-dias e inter-dias e faixa linear. Em uma visão geral, a VC sugere valores mais satisfatórios de LD e LQ. Utilizou-se a VC staircase que é uma técnica de pulso e bastante sensível assim como a VOQ¹⁰⁴, sendo possível valores de LD e LQ mais baixos para a VC.

Tabela 8 - Parâmetros analíticos calculados para a análise de MDMA em eletrodo de pasta de carbono por VC e VOQ.

Parâmetro	Valores obtidos (VC)	Valores obtidos (VOQ)
Limite de Detecção (mol L ⁻¹)	1,77 10 ⁻⁶	1,89 10 ⁻⁶
Limite de Quantificação (mol L ⁻¹)	5,90 10 ⁻⁶	6,29 10 ⁻⁶
Faixa linear (mol L ⁻¹)	5,90 10 ⁻⁶ a 2,57 10 ⁻⁵	6,29 10 ⁻⁶ a 2,57 10 ⁻⁵
Linearidade	0,993	0,992
Sensibilidade (A L mol ⁻¹)	3,34 10 ⁻²	2,64 10 ⁻¹
Repetibilidade (%)	3,06	3,80
Precisão intermediária (%)	3,23	3,62
Recuperação (%)	98,32	95,26

Fonte: Própria autora.

A avaliação da robustez (teste de Youden) fixa a mesma concentração de MDMA (1,034 10⁻⁵ mol L⁻¹) e é possível comparar ao final dos oito ensaios, qual fator é o mais influente na análise. As respostas amperométricas para cada ensaio são relatadas na Tabela 9.

Tabela 9 - Valores de corrente obtidos em oito ensaios realizados para o teste de Youden (concentração de MDMA de $1,034 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$)

Experimento	i_p VC (μA)	SD (%)	i_p VOQ (μA)	SD (%)
1	0,526	1,42	4,84	1,34
2	0,488	1,23	5,15	0,889
3	0,491	0,978	5,02	1,46
4	0,490	1,67	5,16	2,66
5	0,517	1,40	4,82	0,650
6	0,545	1,30	5,28	2,82
7	0,491	4,00	5,09	1,42
8	0,526	1,14	4,79	2,88

Fonte: Própria autora.

Os resultados observados na Tabela 9 mostram proximidade entre os resultados da corrente de pico em todos os oito experimentos. A Tabela 10 reporta os valores obtidos para cada fator após a aplicação da Equação dos Efeitos. Por meio desses valores, é possível comparar, numericamente, a influência de cada parâmetro.

Tabela 10 - Efeitos dos parâmetros da avaliação da robustez proposta por Youden.

Efeito	VC (A)	VOQ (A)
A/a	$-2,111 \cdot 10^{-8}$	$4,825 \cdot 10^{-8}$
B/b	$1,9293 \cdot 10^{-8}$	$5,25 \cdot 10^{-9}$
C/c	$-5,993 \cdot 10^{-9}$	$-1,513 \cdot 10^{-7}$
D/d	$-2,692 \cdot 10^{-9}$	$-1,023 \cdot 10^{-7}$
E/e	$2,5493 \cdot 10^{-8}$	$-6,875 \cdot 10^{-8}$
F/f	$1,1293 \cdot 10^{-8}$	$-2,34 \cdot 10^{-7}$
G/g	$7,9075 \cdot 10^{-9}$	$1,4875 \cdot 10^{-7}$

Fonte: Própria autora.

É possível observar que o fator E (ausência de luz durante a análise) é o fator mais influente na VC, como no caso da VOQ, o fator F (tempo de fluxo de N₂) apresenta maior influência. O valor negativo para este fator indica que sua variância (tempo de fluxo de nitrogênio estabelecido em 10 s) é o parâmetro mais decisivo. No entanto, uma visão mais profunda de incluir um passo experimental adicional aponta para uma pequena diferença na corrente de pico. Esta afirmação é baseada nos valores de correntes de pico calculados para os experimentos 2, 3, 6 e 7, onde o fluxo de nitrogênio foi aplicado: há uma diferença em torno de $0,3 \cdot 10^{-6}$ A em comparação com experimentos sem este fluxo de nitrogênio (1, 4, 5 e 8).

A informação mais importante sobre esta avaliação de robustez é a possibilidade de reduzir os custos desta análise voltamétrica: o uso de parafina para fins de fabricação de velas (e não para procedimentos químicos) não influencia na medição. Além disso, não requer um pó de grafite de alta pureza. Através deste teste de Youden, reforça-se o uso de água destilada para preparar as soluções de suporte ao eletrólito, o que torna a metodologia mais simples, já que a produção de água MilliQ é desnecessária.

4.3.6. Análise de interferentes em sistema convencional

Como algumas substâncias podem ser adicionadas ao comprimido de ecstasy ou até mesmo substituir o MDMA nestes comprimidos, a resposta voltamétrica para elas também foi verificada. Em seguida, foram obtidos voltamogramas para adição de soluções-padrão de cafeína, cocaína, procaína, lidocaína, teobromina, metanfetamina e MDA em celas eletroquímicas (Figura 19) - na presença ou ausência de MDMA. As estruturas das moléculas dos interferentes encontram-se na Figura 20.

Figura 19 - Voltamogramas cíclicos em eletrodo de pasta de carbono de a) cafeína, cocaína, procaína, lidocaína, teobromina e MA ($5,00 \mu\text{g mL}^{-1}$) e b) procaína, MDA e MDMA; ($v = 50 \text{ mV s}^{-1}$ e pré-concentração de $-0,1 \text{ V}$ por 10 s).

Fonte: Própria autora.

Figura 20 - Estruturas dos interferentes da análise voltamétrica de MDMA.

Fonte: Própria autora.

Observa-se que apenas a procaína apresentou um pico anódico referente à oxidação da amina primária em aproximadamente $1,04 \text{ V}$ para VC e $1,02$ para VOQ.¹⁰⁵ Assim, foi realizado um estudo em meio contendo ambos os fármacos, mostrado na Figura 19b. Em uma solução contendo MDMA e procaína, ambos os fármacos foram detectados, a procaína apresentou o pico em $1,04 \text{ V}$ e o MDMA em $1,27 \text{ V}$. Porém observa-se que houve um deslocamento do pico do MDMA, o qual não interfere na detecção.

A cafeína e teobromina não apresentaram picos de oxidação na região analisada, com base na literatura, a cafeína apresenta um pico de oxidação em potenciais próximos de $1,5 \text{ V}$ vs. eletrodo de calomelano (referência) e pasta de carbono como eletrodo de trabalho.^{106,107}

Não foi observado pico de oxidação para a metanfetamina, pois foi utilizado o pH 5 nas análises, em soluções básicas a MA apresenta um pico de oxidação em 0,92 V devido a oxidação da amina secundária.⁸³

Como a lidocaína possui um pKa ~8, não foi observado o seu pico de oxidação nas condições estudadas (pH 5); em pH acima de 8, a maior parte das moléculas de lidocaína estão na sua forma desprotonada, e observa-se um pico de oxidação em 0,85 V referente à oxidação da amina terciária da molécula de lidocaína como reportado na literatura.¹⁰⁸

O MDA apresentou um pico em 1,27 V para VC e 1,19 V para VOQ muito próximo ao pico de oxidação do MDMA, provavelmente a oxidação do MDA se dá no anel aromático assim como no MDMA. Como o MDA é um metabólito do MDMA, eles possuem uma estrutura muito semelhante. A única diferença estrutural entre eles reside no grupo amina, o MDMA possui um grupo secundário e o MDA é um grupo primário.⁸³

4.3.7. Análise de amostras em sistema convencional

O método voltamétrico desenvolvido foi utilizado para a análise dos comprimidos de ecstasy apreendidos. Pesou-se 1,0 mg de amostra e dissolveu em 1,0 mL de metanol, em seguida diluiu-se de 10 a 20 µL desta solução em 2,5 mL de LiClO₄ 0,10 mol L⁻¹ na cela eletroquímica. A Tabela 11 mostra a determinação da concentração de MDMA nos comprimidos usando as técnicas de VC e VOQ.

Tabela 11 - Quantificação de MDMA utilizando eletrodo de pasta de carbono em comprimidos de ecstasy apreendidos.

Amostra	C _{MDMA} VC (% m/m)	C _{MDMA} VOQ (% m/m)
1	25,4 ± 1,6	28,8 ± 1,1
2	37,4 ± 3,9	35,5 ± 2,7
3	23,2 ± 5,1	28,3 ± 1,4
4	28,6 ± 3,7	27,4 ± 5,9

Fonte: Própria autora.

A Figura 21 mostra os voltamogramas cíclicos e de onda quadrada para as amostras. Na análise de VC, a amostra 1 apresentou um pico de oxidação em aproximadamente 1,26 V, a amostra 2 em aproximadamente 1,23 V e as amostras 3 e 4 em aproximadamente 1,24 V. Os valores de potencial das amostras para VC apresentaram-se próximos aos das análises com o

padrão de MDMA (1,22 V). Nas análises de VOQ, praticamente não houve deslocamento do valor de potencial do pico em relação às análises com o padrão de MDMA (1,20 V); a amostra 1 apresentou o pico de oxidação em aproximadamente 1,23 V e as amostras 2 em aproximadamente 1,18 V e as amostras 3 e 4 em aproximadamente 1,20 V.

Figura 21 - a) Resultado obtido após a correção da linha de base para voltametria cíclica e b) de onda quadrada das amostras em eletrodo de pasta de carbono (90:10 – grafite:parafina), diluído em 0,10 mol L⁻¹ de LiClO₄ (VC: $v=50$ mV s⁻¹; pré-concentração 10 s a -0,1 V; OQ: pré-concentração 10 s a -0,1 V; step potencial = 0,005 V; $A=0,07$ e $f=35$ Hz).

Fonte: Própria autora.

4.3.8. Curva analítica em eletrodo SPE

Utilizou-se a mesma metodologia desenvolvida para o sistema convencional com eletrodo de trabalho de pasta de carbono neste estudo com o eletrodo SPE de carbono para fins de comparação dos resultados obtidos.

A VC foi usada para construir uma curva de resposta analítica utilizando eletrodos impressos de carbono (SPE) pois obteve-se os melhores resultados de LD e LQ para o sistema convencional e para a técnica de VOQ não obteve-se boa reprodutibilidade. Adicionou-se alíquotas de 40 µL uma solução de LiClO₄ e MDMA na faixa de concentração de 8,61 µmol L⁻¹ a 103,4 µmol L⁻¹ ao SPE e analisada. Observou-se um pico de oxidação do MDMA em aproximadamente 0,80 V, um valor de potencial mais baixo em relação às análises com o padrão de MDMA (1,22 V). Observou-se um deslocamento do pico anódico de 0,80 V a 0,90 V a medida que foi aumentando a concentração de MDMA, o que pode estar relacionado com o pseudo eletrodo de referência utilizado no eletrodo SPE.

A Figura 22 mostra a curva analítica e os voltamogramas após a correção da linha de base.

Figura 22 - Resultado obtido após a correção da linha de base para voltametria cíclica do eletrodo SPE referentes às sucessivas adições de MDMA diluído em eletrólito LiClO_4 $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ ($v = 50 \text{ mV s}^{-1}$; pré-concentração de 10 s a $-0,1 \text{ V}$) e b) curva analítica para o MDMA.

Fonte: Própria autora.

Observou-se que a intensidade do pico de oxidação aumenta conforme a concentração de MDMA fica mais alta. A Figura 22b mostra a curva analítica obtida a partir dos voltamogramas cíclicos e a equação da reta obtida a partir do gráfico de corrente versus concentração de MDMA é:

$$I_a = 0,357 \text{ L mol}^{-1} \text{ A}^{-1} [\text{MDMA}] + 2,79 \cdot 10^{-6} \text{ A} \quad (R^2 = 0,991)$$

A Tabela 12 resume os valores das figuras de mérito calculados para os parâmetros.

Tabela 12 - Parâmetros analíticos calculados para a análise de MDMA em eletrodo SPE.

Parâmetro	Valores Obtidos
Limite de Detecção (mol L^{-1})	$9,03 \cdot 10^{-6}$
Limite de Quantificação (mol L^{-1})	$3,01 \cdot 10^{-5}$
Faixa linear (mol L^{-1})	$8,61 \cdot 10^{-6}$ a $10,3 \cdot 10^{-5}$
Linearidade	0,991
Sensibilidade (A L mol^{-1})	$3,57 \cdot 10^{-1}$
Repetibilidade (%)	3,22
Precisão intermediária (%)	5,50
Recuperação (%)	95,41

Fonte: Própria autora.

Obtiveram-se os limites de detecção e quantificação, estabelecidos em $9,03 \cdot 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ e $3,01 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, respectivamente. A precisão intra-dias e inter-dias calculadas foi de 3,22 % e 5,50 %, respectivamente.

4.3.9. Análise de interferentes em eletrodo SPE

A resposta voltamétrica para os interferentes de MDMA foi analisada por VC em SPE. Foram obtidos voltamogramas para adição de soluções-padrão de cafeína, cocaína, procaína, lidocaína, teobromina, metanfetamina (MA) e 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA) em soluções contendo eletrólito LiClO_4 (Figura 23) - na presença ou ausência de MDMA. Observou-se que a procaína apresentou um pico anódico em aproximadamente 0,82 V e o MDA em aproximadamente 0,91 V, próximos ao pico de oxidação do MDMA em 0,84 V. Os demais interferentes não apresentaram picos na região de interesse, assim como no sistema convencional. Então, foi realizado um estudo em meio contendo procaína + MDMA e MDA + MDMA, mostrado na Figura 23b.

Em uma solução contendo MDMA e procaína, ambos os fármacos foram detectados assim como no sistema convencional mostrado anteriormente, também observou-se que houve um deslocamento do pico do MDMA (de 0,84 V para 0,98 V) e uma diminuição da intensidade de corrente de ambos os picos. O pico da procaína permaneceu no mesmo potencial, em 0,82 V. A procaína não interfere na detecção do MDMA, já que observa-se o pico das duas substâncias.

Figura 23 - Voltamogramas cíclicos em eletrodo SPE de a) cafeína, cocaína, procaína, lidocaína, teobromina, MA e MDMA ($5,00 \mu\text{g mL}^{-1}$) e b) procaína, MDA e MDMA ($5,00 \mu\text{g mL}^{-1}$); ($v = 50 \text{ mV s}^{-1}$ e pré-concentração de -0,1 V por 10 s).

Fonte: Própria autora.

Já a análise do MDA na presença de MDMA observou-se somente um pico em 0,96 V, devido a semelhança em suas estruturas, já que o MDA é um metabólito do MDMA. O MDA poderia ser uma possível substância interferente na análise de MDMA, seus picos se sobrepõem quando há uma solução com as duas drogas, no entanto o MDA é uma droga ilícita assim como o MDMA.

A mudança da superfície do eletrodo de pasta de carbono para a tinta de carbono do SPE não acarretou nenhuma mudança nas análises de interferentes.

4.3.10. Análise de amostras em eletrodo SPE

Este método eletroquímico também foi utilizada para a análise de comprimidos de ecstasy apreendidos em eletrodo SPE. Pesou-se 1,0 mg de amostra e dissolveu em 1,0 mL de metanol, em seguida diluiu-se de 5 a 8 μL desta solução em 200 μL de LiClO_4 0,10 mol L^{-1} . A Tabela 13 mostra a determinação da concentração de MDMA nos comprimidos de ecstasy usando VC. A Figura 24 mostra o voltamograma da amostra 1 que apresentou um pico de oxidação em aproximadamente 0,97 V, a amostra 2 e 3 um pico de oxidação em aproximadamente 0,95 V e a amostra 4 em aproximadamente 1,02 V. Os potenciais de picos das amostras estão deslocados para potenciais mais positivos em relação ao potencial de pico do padrão de MDMA em 0,80 V. Nos voltamogramas cíclicos das amostras foi utilizada a ferramenta de correção de linha base.

Tabela 13 - Quantificação de MDMA utilizando eletrodo SPE em comprimidos de ecstasy apreendidos.

Amostra	C _{MDMA} (% m/m)
1	25,3 $\pm$ 5,1
2	31,7 $\pm$ 5,2
3	17,2 $\pm$ 4,3
4	26,4 $\pm$ 4,3

Fonte: Própria autora.

Figura 24 - Resultado obtido após a correção da linha de base para voltametria cíclica das amostras em eletrodo SPE, diluído em $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ de LiClO_4 ($v = 50 \text{ mV s}^{-1}$ e pré -concentração de 10 s a $-0,1 \text{ V}$).

Fonte: Própria autora.

4.3.11. Curva analítica em eletrodo de papel

No estudo voltamétrico frente ao MDMA foi adicionado uma solução de LiClO_4 e MDMA na faixa de concentração de $5,18 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ a $15,5 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ao eletrodo de papel e analisada. A cada medida foi utilizado um eletrodo de papel novo.

Observou-se um pico de oxidação em aproximadamente $0,80 \text{ V}$ que se assemelha ao potencial de pico para oxidação de MDMA em SPE. Este valor de potencial é menor do que o observado para a oxidação de MDMA no sistema convencional em aproximadamente $1,10 \text{ V}$.

Observou-se um deslocamento do pico para maiores potenciais (de $0,80 \text{ V}$ a $0,92 \text{ V}$) a medida que foi aumentando a concentração de MDMA, esse fato está relacionado com o pseudo eletrodo de referência do eletrodo de papel, já que este é feito apenas com tinta de prata e não mais de Ag/AgCl como nos eletrodos de referência convencionais. A Figura 25 mostra a curva de resposta e os voltamogramas após a correção da linha de base obtidos pela modalidade de VC.

Figura 25 - a) Resultado obtido após a correção da linha de base para voltametria cíclica do eletrodo de papel referentes às sucessivas adições de MDMA diluído em LiClO₄ 0,10 mol L⁻¹ (v = 50 mV s⁻¹ e pré-concentração de 10 s a -0,1 V) e b) curva analítica para o MDMA.

Fonte: Própria autora.

Através da intensidade de corrente (I_a) obtida tem-se a relação para a curva analítica:

$$I_a = 3,63 \cdot 10^{-3} \text{ L mol}^{-1} \text{ A}^{-1} [\text{MDMA}] + 7,39 \cdot 10^{-8} \quad (R^2 = 0,985)$$

A Tabela 14 mostra os parâmetros calculados através da curva analítica, obtiveram-se os limites de detecção e quantificação, estabelecidos em $2,35 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ e $7,84 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, respectivamente. A presente metodologia mostrou uma linearidade na faixa entre $5,18 \cdot 10^{-5}$ a $15,5 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, acima dessa concentração houve uma saturação do sinal de corrente. A precisão intra-dias e inter-dias calculadas foi de 1,76 % e 3,04 %, respectivamente.

Tabela 14 - Parâmetros analíticos calculados para a análise de MDMA em eletrodo de papel.

Parâmetro	Valores obtidos
Limite de Detecção (mol L ⁻¹)	$2,35 \cdot 10^{-5}$
Limite de Quantificação (mol L ⁻¹)	$7,84 \cdot 10^{-5}$
Faixa linear (mol L ⁻¹)	$5,18 \cdot 10^{-5}$ a $15,5 \cdot 10^{-5}$
Linearidade	0,985
Sensibilidade (A L mol ⁻¹)	$3,63 \cdot 10^{-3}$
Repetibilidade (%)	1,76
Precisão intermediária (%)	3,04
Recuperação (%)	97,89

Fonte: Própria autora.

4.3.12. Análise de interferentes em eletrodo de papel

A resposta voltamétrica para alguns interferentes nas amostras de ecstasy foi verificada. Foram obtidos voltamogramas por VC para adição de soluções-padrão de cafeína, cocaína, procaína, lidocaína, teobromina, metanfetamina (MA) e 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA) em soluções contendo LiClO_4 $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ - na presença ou ausência de MDMA (Figura 26). Observou-se que a procaína e o MDA apresentaram picos anódicos próximo ao pico de oxidação do MDMA em $0,82 \text{ V}$. A procaína apresentou um pico anódico em $0,77 \text{ V}$ e o MDA em $0,93 \text{ V}$.

A Figura 26b mostra os voltamogramas de uma solução contendo MDMA e procaína, ambos os fármacos foram detectados, porém foi observado um deslocamento do pico do MDMA, o qual não interfere na detecção dos dois fármacos.

O MDA apresentou um pico anódico em $0,93 \text{ V}$ e na presença de MDMA observou-se somente um pico em $0,98 \text{ V}$. Assim como nas análises em sistema convencional e em eletrodo SPE não foi possível detectar MDMA e MDA separadamente na solução.

Figura 26 - Voltamogramas cíclicos em eletrodo de papel de a) cafeína, cocaína, procaína, lidocaína, teobromina, MA e MDMA ($5,00 \mu\text{g mL}^{-1}$) e b) procaína, MDA e MDMA ($5,00 \mu\text{g mL}^{-1}$) ($v = 50 \text{ mV s}^{-1}$ e pré-concentração $-0,1 \text{ V}$ por 10 s).

Fonte: Própria autora.

4.3.13. Análise de amostras em eletrodo de papel

Analisou-se 4 amostras de comprimidos de ecstasy apreendidas por VC em papertrodo. Pesou-se $1,0 \text{ mg}$ de amostra e dissolveu em $1,0 \text{ mL}$ de metanol, em seguida diluiu-se $10 \mu\text{L}$ desta solução em $200 \mu\text{L}$ de LiClO_4 $0,10 \text{ mol L}^{-1}$. Observou-se o pico de

oxidação referente ao MDMA em 1,04 V para a amostra 1, 0,96 V para a amostra 2, 0,93 V para a amostra 3 e 0,87 V para a amostra 4 (Figura 27); estes valores de potenciais são mais positivos em relação ao valor de potencial da solução-padrão de MDMA da curva analítica (0,80 V). Calculou-se a resposta obtida de corrente de pico e realizaram-se os devidos cálculos a partir da equação da reta da curva analítica e os cálculos de diluição e obteve-se as concentrações de MDMA nas amostras (Tabela 15).

Tabela 15 - Quantificação de MDMA utilizando eletrodo de papel em comprimidos de ecstasy apreendidos.

Amostra	C _{MDMA} (%m/m)
1	27,7 ± 3,3
2	37,2 ± 2,4
3	23,5 ± 2,1
4	25,7 ± 0,8

Fonte: Própria autora.

Figura 27 - Resultado obtido após a correção da linha de base para voltametria cíclica das amostras em eletrodo de papel, diluído em 0,1 mol L⁻¹ de LiClO₄ ($v = 50 \text{ mV s}^{-1}$ e pré -concentração de 10 s a -0,1 V).

Fonte: Própria autora.

4.3.14. Comparação entre as análises voltamétricas e cromatográfica das amostras de ecstasy

As amostras de MDMA quantificadas por voltametria com os eletrodos de pasta de carbono, SPE e papetrodo, foram quantificadas também por cromatografia líquida de alta eficiência com detector de arranjo de diodo. A curva analítica (Figura 28) foi construída por CLAE-DAD com o padrão de MDMA com a finalidade de calcular a concentração de MDMA presente nas amostras em estudo.

Figura 28 – a) Cromatogramas obtidos por CLAE-DAD para diferentes concentrações de MDMA e b) curva analítica para o MDMA.

Fonte: Própria autora.

Através dessa curva analítica, obteve-se a equação da reta.

$$\text{Área} = 0,591 C \text{ (ng mL}^{-1}\text{)} - 0,570 \text{ (} r^2 = 0,996 \text{)}$$

Os dados de concentração de MDMA dos comprimidos e os cromatogramas obtidos para as amostras através da CLAE-DAD estão apresentados na Tabela 16 e Figura 29, respectivamente. As amostras de ecstasy apresentaram somente o pico de MDMA no tempo de retenção de 6,50 minutos.

Figura 29- Cromatogramas obtidos por CLAE-DAD para as amostras de comprimidos de ecstasy.

Fonte: Própria autora.

Tabela 16 - Dados cromatográficos e voltamétricos das amostras apreendidas de ecstasy, dados de porcentagem em massa.

Amostras	C _{MDMA} CLAE (% m/m)	C _{MDMA} VC (% m/m)	C _{MDMA} OQ (% m/m)	C _{MDMA} SPE (% m/m)	C _{MDMA} Eletrodo de papel (% m/m)
1	20,5 ± 0,6	25,4 ± 1,6	28,8 ± 1,1	25,3 ± 5,1	27,7 ± 3,3
Recuperação (%)		124,3	141,0	123,5	135,3
2	34,4 ± 1,3	37,4 ± 3,9	35,5 ± 2,7	31,7 ± 5,2	37,2 ± 2,4
Recuperação (%)		108,6	103,2	92,1	108,0
3	20,3 ± 1,2	23,2 ± 5,1	28,3 ± 1,4	17,2 ± 4,3	23,5 ± 2,1
Recuperação (%)		114,2	139,3	84,5	115,4
4	26,1 ± 2,8	28,6 ± 3,7	27,4 ± 5,9	26,4 ± 4,3	25,7 ± 0,8
Recuperação (%)		109,8	105,3	101,1	98,5

Fonte: Própria autora.

Observou-se que os valores obtidos para as amostras 2 e 4 na técnica voltamétrica por diferentes eletrodos estão próximos daqueles obtidos na técnica cromatográfica, considerando os desvios padrão. No entanto, observa-se que para as amostras 1 e 3 os valores obtidos na técnica voltamétrica apresentou uma diferença considerável para todos os eletrodos, cerca de

40% acima do valor esperado pela CLAE. Assim, sugere-se que a metodologia desenvolvida pode auxiliar na análise presuntiva de MDMA mas para uma análise quantitativa deve ser utilizada com ressalvas; deve-se utilizar outras técnicas analíticas em conjunto com a voltametria para uma análise mais completa.

O valor da quantificação de MDMA das amostra analisadas pela técnica voltamétrica foi em geral um pouco maior que comparado a técnica cromatográfica.

4.3.15. Comparativo entre os eletrodos utilizados para análise de MDMA

A partir dos dados apresentados foi possível resumir algumas informações mais relevantes neste trabalho. Uma comparação dos parâmetros analíticos referentes à curva analítica dos três eletrodos utilizados: pasta de carbono, SPE e papertrodo estão apresentados na Tabela 17.

A metodologia utilizada foi a mesma em todos os eletrodos, foi utilizada a voltametria cíclica com pré-concentração de 10 segundos a -0,1 V e velocidade de varredura de 50 mV s^{-1} .

Tabela 17 - Comparativo entre os três eletrodos utilizados na quantificação de MDMA.

Eletrodo	Pasta de carbono	SPE	Eletrodo de papel
Linearidade	0,993	0,991	0,985
Sensibilidade (A L mol ⁻¹)	$3,34 \cdot 10^{-2}$	$3,57 \cdot 10^{-1}$	$3,63 \cdot 10^{-3}$
LD (mol L ⁻¹)	$1,77 \cdot 10^{-6}$	$9,03 \cdot 10^{-6}$	$2,35 \cdot 10^{-5}$
LQ (mol L ⁻¹)	$5,90 \cdot 10^{-6}$	$3,01 \cdot 10^{-5}$	$7,84 \cdot 10^{-5}$
Faixa de trabalho (mol L ⁻¹)	$4,30 \cdot 10^{-6}$ a $2,57 \cdot 10^{-5}$	$8,61 \cdot 10^{-6}$ a $10,3 \cdot 10^{-5}$	$5,18 \cdot 10^{-5}$ a $15,5 \cdot 10^{-5}$

Fonte: Própria autora.

Foi possível obter resultados satisfatórios para os três eletrodos. Obteve-se valores de concentrações de LD e LQ mais baixos para o eletrodo de pasta de carbono seguido do SPE e papertrodo. A pasta de carbono foi utilizada em um sistema convencional de três eletrodos (eletrodo de trabalho: pasta de carbono; contra-eletrodo: espiral de Pt e eletrodo de referência: Ag/AgCl) sendo um sistema mais robusto. Enquanto que o eletrodo impresso de carbono (SPE) utiliza tintas de carbono para os eletrodos de trabalho e contra-eletrodo e tinta de prata

como pseudo-referência; e o papetrodo é de fabricação manual utilizando grafite 8B para os eletrodos de trabalho e contra-eletrodo e uma pasta de prata para o pseudo-referência.

A vantagem de se utilizar eletrodos miniaturizados como o SPE e papetrodo é a diminuição da quantidade de solução e analito utilizados; no SPE e papetrodo utiliza-se cerca de 40 μL de solução enquanto que no sistema convencional necessita-se de pelo menos 3 mL de solução na cela eletroquímica para cobrir todos os eletrodos.

Observou-se que as curvas analíticas apresentaram boa linearidade com valores acima de 0,98. Os métodos apresentaram grande sensibilidade, pois os coeficientes angulares das retas apresentaram valores elevados, com pequenas variações na concentração obtêm-se grandes variações nos sinais medidos, garantindo a diferenciação entre duas concentrações muito próximas.

Comparando-se os resultados obtidos usando as curvas analíticas construídas com as dos valores da literatura (Tabela 18), o método deste trabalho utiliza um eletrólito de suporte LiClO_4 sem alterar os valores de pH, diferentemente do trabalho de Cumba et al.⁴⁶ e Garrido et al.⁸³ que utilizam tampão fosfato em pH 7. Outra diferença e vantagem do presente método é que não utiliza modificadores na superfície do eletrodo, como Tadini et al.⁵⁷, Narang et al.⁹⁴ e Couto et al.⁸⁸

Tabela 18 - Comparação de diferentes metodologias de detecção voltamétrica para determinação de MDMA.

Método	Eletrodo de trabalho	Faixa linear ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	LD ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	LQ ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	Ref
VOQ	Carbono vítreo	8,28 – 44,6	1,19	3,73	83
VC	GCE-cucurbit[6]uril	4,2 - 48	2,7	9,1	57
VPD	Eletrodo impresso de grafite	3,76 – 25,7	0,21	-	46
VPD	Eletrodo de papel/ZnONRs	1 - 100	0,1	-	94
VOQ	SPCE-MIP	Acima de 200	0,79	2,6	88

Fonte: Garrido et al. (2003)⁸³; Tadini et al. (2014)⁵⁷; Cumba et al. (2016)⁴⁶; Narang et al. (2016)⁹⁴ e Couto et al. (2019)⁸⁸.

Cumba et al.⁴⁶ exploraram a detecção de MDMA usando eletrodos impressos em grafite em VC, e a única presença de um pico de oxidação para MDMA em 0,92 V foi observada; neste trabalho foi observado o pico referente ao MDMA em eletrodo SPE em 0,80 V. O LD calculado para a metodologia de Cumba et al.⁴⁶ foi de 0,21 $\mu\text{mol L}^{-1}$, enquanto que na nossa metodologia obteve-se um LD para o eletrodo de SPE de carbono mais alto de 9,03 $\mu\text{mol L}^{-1}$, mesmo assim, é possível ser utilizada na detecção de MDMA em amostras de interesse forense.

Garrido et al.⁸³ estudaram o comportamento eletroanalítico do MDMA em diferentes sistemas tampão por VPD e VOQ usando eletrodo de carbono vítreo em amostras biológicas (soro humano). Os LD e LQ foram de 1,19 e 3,73 $\mu\text{mol L}^{-1}$, respectivamente. Comparando-se com a nossa metodologia desenvolvida para o eletrodo de pasta de carbono, obteve-se os valores de LD e LQ próximos e na mesma ordem de grandeza, 1,77 e 5,90 $\mu\text{mol L}^{-1}$, respectivamente.

Narang et al.⁹⁴ desenvolveram um dispositivo analítico de papel eletroquímico (EPAD) modificado com nanotubos de óxido de zinco para detecção de MDMA e encontraram um LD de 0,1 $\mu\text{mol L}^{-1}$. O LD encontrado neste trabalho para o eletrodo de papel foi bem maior do que o de Narang et al.⁹⁴, no valor de 23,5 $\mu\text{mol L}^{-1}$; no entanto, nosso eletrodo não utiliza modificador químico na sua superfície, o que reduz custo e tempo de preparo.

4.4. Análise de Cocaína

4.4.1. Análise da resposta voltamétrica para diferentes eletrólitos

A cocaína é uma substância eletroativa e apresenta um pico de corrente em torno de 1,0 V a valores de pH superiores a 6,5.^{67, 68, 109} Este sinal está associado à oxidação de sua amina terciária.^{67, 68, 109} As respostas voltamétricas da solução de cocaína em diferentes eletrólitos em pH 8 encontram-se na Figura 30. Foram testados sais de perclorato, como percloratos de lítio, potássio e amônio, bem como cloreto de potássio e nitrato de potássio como eletrólitos de suporte na concentração de 0,10 mol L⁻¹. Os percloratos de amônio e potássio proporcionaram os melhores e semelhantes resultados, seguidos de perclorato de lítio, cloreto de potássio e nitrato de potássio. Muitos relatos na literatura usam soluções tampão, em conjunto com eletrólito de suporte, para a detecção eletroquímica de cocaína para o valores controlados de pH.^{19, 67, 87, 109} Assim, as medidas foram realizadas com 0,1 mol L⁻¹

NH_4ClO_4 em meio aquoso dissolvido em tampão fosfato $0,05 \text{ mol L}^{-1}$ em pH 8. Com a adição de tampão fosfato no eletrólito suporte o pico de oxidação da cocaína deslocou-se para valores mais positivos de potencial, entre 1,05 V e 1,15 V e ainda aumentou a intensidade do sinal.

Figura 30 - a) Resultado obtido após a correção da linha de base para voltametria cíclica e b) de onda quadrada para cocaína ($4,90 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) utilizando eletrodo de pasta de carbono (50:50 – grafite:parafina) em diferentes soluções aquosas de eletrólito de suporte $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 8) (VOQ: pré concentração de 10 s a 0,8 V; $f = 25 \text{ Hz}$, $A = 0,08 \text{ V}$; step potencial = $0,005 \text{ V}$ e VC: pré concentração de 10 s a 0,5 V a 50 mV s^{-1}).

Fonte: Própria autora.

4.4.2. Análise da resposta voltamétrica para diferentes valores de pH

Realizou-se o estudo da influência do pH utilizando NH_4ClO_4 como eletrólito de suporte em tampão fosfato (Figura 29). Como relatado na literatura, a cocaína é uma substância eletroativa que apresenta um pico eletroquímico em torno de 1,0 V dependendo do pH da solução, este pico anódico está associado à oxidação de sua amina terciária.¹⁰⁹⁻¹¹¹ O sinal obtido em pH 4 e 6 foram menores do que o pico anódico obtido em pH 8 tanto na voltametria cíclica quanto na voltametria de onda quadrada. Isso pode ser explicado pelo valor de pK_a de 8,6 da cocaína; em soluções com pH acima de 8, a maior parte das moléculas de cocaína estão na sua forma desprotonada, facilitando a oxidação da amina terciária. A faixa de pH não foi estendida para valores de pH mais altos, pois o cloridrato de cocaína poderia precipitar.

Assim, o valor de pH escolhido foi 8 e utilizado para todas as análises voltamétricas.

Figura 31 - a) Resultado obtido após a correção da linha de base para voltametria cíclica e b) de onda quadrada para cocaína ($4,90 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) em eletrodo de pasta de carbono (50:50 – grafite:parafina) em soluções aquosas de diferentes valores de pH do NH_4ClO_4 $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ (VOQ: pré concentração de 10 s a 0,8 V; $f = 25 \text{ Hz}$, $A = 0,08 \text{ V}$; step potencial = $0,005 \text{ V}$ e VC: pré concentração de 10 s a 0,5 V a 50 mV s^{-1}).

Fonte: Própria autora.

4.4.3. Otimização dos parâmetros para Voltametria Cíclica

Escolhidas as condições experimentais de eletrólito e pH, realizou-se a otimização dos parâmetros da VC para a análise de cocaína. Na Figura 30 observa-se a variação na aplicação de potencial e tempo de pré-concentração. Nota-se que sem a aplicação do potencial de pré-concentração a corrente do pico de oxidação foi menor, já a aplicação de 0,5 V apresentou o maior pico de oxidação para a cocaína. Em relação ao tempo de pré-concentração não houve aumento significativo conforme aumentou-se o tempo. Então, optou-se pela aplicação de 10 segundos em 0,5 V. Nos voltamogramas foi utilizada a ferramenta de correção de linha base.

Figura 32 - Resultado obtido após a correção da linha de base para voltametria cíclica do eletrodo de pasta de carbono (50:50 – grafite:parafina) variando-se a) o potencial e b) o tempo de pré-concentração, obtidas a partir da solução contendo $4,90 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ de cocaína em NH_4ClO_4 $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ (tampão fosfato, pH 8), a 50 mV s^{-1} .

Fonte: Própria autora.

A relação entre velocidade e valores de corrente pode fornecer informações sobre a cinética da reação eletroquímica envolvida. A relação linear entre o pico de corrente e a raiz quadrada da velocidade de varredura indicou que os processos oxidativos são controlados por difusão (Figura 33).⁴⁹⁻⁵¹

A curva de $\log i_p$ vs. $\log v$ é linear com inclinação de 0,61 (Figura 33c), indicando um processo oxidativo controlado por difusão.⁴⁹

É possível observar o deslocamento dos picos de oxidação para potenciais mais positivos conforme aumenta-se a velocidade de varredura, o que sugere a natureza irreversível do processo de oxidação.⁴⁹ Decidiu-se utilizar a velocidade de varredura de 50 mV s^{-1} durante os experimentos de VC.

A dependência de i_p versus $v^{-1/2}$ em v foi verificada em relação à oxidação da cocaína. Observou-se que a função (i_p versus $v^{-1/2}$) é independente da velocidade de varredura e a diminuição dessa função com a velocidade indica que uma reação química está acoplada ao processo do eletrodo, o que caracteriza um mecanismo de EC.⁴⁹

Figura 33 - a) Voltamogramas cíclicos do eletrodo de pasta de carbono (50:50 – grafite:parafina) variando-se a velocidade de varredura, b) gráfico de corrente versus $v^{1/2}$ e c) gráfico de $\log i$ versus $\log v$. Obtidas a partir da solução contendo $4,90 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ de cocaína em NH_4ClO_4 $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ (tampão fosfato, pH 8).

Fonte: Própria autora.

Tabela 19 - Valores de E_p e i_p frente à variação da velocidade de varredura de potencial.

v (mV s ⁻¹)	$v^{1/2}$ (V ^{1/2} s ^{-1/2})	E_p (V)	i_p (μA)
10	3,16	1,127	0,452
25	5,00	1,160	0,949
50	7,07	1,138	1,414
75	8,66	1,179	1,638
100	10,00	1,179	2,016
120	10,95	1,182	2,323

Fonte: Própria autora.

O pico anódico observado em 1,15 V pode estar relacionado à oxidação da amina terciária da molécula de cocaína. A Figura 34 mostra o mecanismo do processo de oxidação

da cocaína proposto por Jong et al. (2016)¹¹¹, onde há a oxidação da amina terciária presente na estrutura heptagonal da cocaína formando um cátion radical e a segunda reação ocorre imediatamente após a formação do radical intermediário.

Figura 34 - Mecanismo do processo de oxidação da cocaína.

Fonte: Jong et al. (2016).¹¹¹

4.4.4. Otimização dos parâmetros para Voltametria de Onda Quadrada

Realizou-se a otimização dos parâmetros da VOQ, na Figura 35 observa-se a variação na aplicação de potencial e tempo de pré-concentração. Nota-se que o potencial de pré-concentração de 0,8 V resultou no maior pico de oxidação da cocaína. Já em relação ao tempo de pré-concentração não houve aumento significativo conforme aumentou-se o tempo. Então, optou-se pela aplicação do menor tempo, ou seja 10 segundos em 0,5 V.

Figura 35 - Voltamogramas de onda quadrada do eletrodo de pasta de carbono (50:50 – grafite:parafina) variando-se a) o potencial e b) o tempo de pré-concentração, obtidas a partir da solução contendo $4,90 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ de cocaína em NH_4ClO_4 $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ (tampão fosfato, pH 8); $f = 25 \text{ Hz}$ e $A = 0,07 \text{ V}$.

Fonte: Própria autora.

Na Figura 36, pode-se observar que com o aumento da amplitude a corrente do pico aumenta até atingir o valor máximo em 0,08 V e este foi escolhido para as análises seguintes.

Figura 36 - Voltamogramas de onda quadrada do eletrodo de pasta de carbono (50:50 – grafite:parafina) variando-se a amplitude, obtidas a partir da solução contendo $4,90 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ de cocaína em NH_4ClO_4 $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ (tampão fosfato, pH 8); $v=50 \text{ mV s}^{-1}$ e $f=25 \text{ s}^{-1}$.

Fonte: Própria autora.

Tabela 20 - Valores de E_p e i_p referentes à variação da amplitude para a VOQ para análise de cocaína.

Amplitude (V)	E_p (V)	i_p (μA)
0,01	1,129	0,562
0,04	1,114	1,673
0,06	1,108	3,051
0,07	1,098	2,970
0,08	1,093	3,288
0,1	1,107	3,207

Fonte: Própria autora.

O aumento na frequência (Figura 37), resultou no aumento da corrente do pico, sendo o valor de 25 Hz escolhido para as análises seguintes.

Figura 37 - Voltamogramas de onda quadrada do eletrodo de pasta de carbono (50:50 – grafite:parafina) variando-se a frequência, obtidas a partir da solução contendo $4,90 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ de cocaína em NH_4ClO_4 $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ (tampão fosfato, pH 8); a 50 mV s^{-1} e $A = 0,08 \text{ V}$.

Fonte: Própria autora.

Tabela 21 - Valores de E_p e i_p referentes à variação da frequência para a VOQ para análise de cocaína.

Frequência (Hz)	E_p (V)	i_p (μA)
15	1,102	2,419
20	1,095	3,081
25	1,073	3,768
30	1,121	2,598
35	1,111	3,596

Fonte: Própria autora.

4.4.5. Curva Analítica e validação em sistema convencional

Depois da otimização dos parâmetros voltamétricos, construiu-se uma curva analítica para a VC e VOQ usando a solução padrão de cocaína na faixa de concentração de $9,96 \cdot 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ a $4,90 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$. O pico anódico foi observado com um potencial de aproximadamente 1,15 V para a VC e 1,08 V para a VOQ.

A curva analítica foi construída através de adições sucessivas de cloridrato de cocaína à cela eletroquímica. As Figuras 38 e 39 mostram as respostas voltamétricas para adições sucessivas de cocaína para a VC e VOQ.

Figura 38 - a) Voltamogramas cíclicos do eletrodo de pasta de carbono (50:50 – grafite:parafina) referentes às sucessivas adições de cocaína diluído em NH_4ClO_4 $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ (tampão fosfato, pH 8) ($v = 50 \text{ mV s}^{-1}$, pré-concentração de 10 s a 0,5 V) e b) curva analítica para a cocaína.

Fonte: Própria autora.

Figura 39 - a) Voltamogramas de onda quadrada do eletrodo de pasta de carbono (60:40 – grafite:parafina) referentes às sucessivas adições de cocaína diluído em NH_4ClO_4 $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ (tampão fosfato, pH 8) (pré-concentração 10 s a 0,8 V; $A=0,08$ e $f=25 \text{ Hz}$) e b) gráfico de corrente versus concentração de cocaína.

Fonte: Própria autora.

Equação da reta para o gráfico de concentração versus corrente de pico da VC é:

$$I_a = 3,50 \cdot 10^{-2} \text{ A L mol}^{-1} [\text{Cocaína}] - 2,39 \cdot 10^{-7} \text{ A} \quad (R^2 = 0,998)$$

E a equação da reta para o gráfico de concentração versus corrente de pico da VOQ é:

$$I_a = 8,68 \cdot 10^{-2} \text{ A L mol}^{-1} [\text{Cocaína}] - 1,33 \cdot 10^{-8} \text{ A} \quad (R^2 = 0,995)$$

Os parâmetros analíticos calculados para validação da presente metodologia são apresentados na Tabela 22. Tanto a técnica de VC e VOQ apresentaram valores próximos de linearidade, reprodutibilidade intra-dias e inter-dias. No entanto, a VC sugere valores mais satisfatórios de limites de detecção e quantificação. Utilizou-se a VC staircase que é uma

técnica de pulso e bastante sensível assim como a VOQ ¹⁰⁴, sendo possível valores mais baixos de LD e LQ para a VC.

Tabela 22 - Parâmetros analíticos calculados para a análise de cocaína em eletrodo de pasta de carbono por VC e VOQ.

Parâmetro	Valores obtidos (VC)	Valores obtidos (VOQ)
Limite de Detecção (mol L^{-1})	$2,05 \cdot 10^{-6}$	$4,66 \cdot 10^{-6}$
Limite de Quantificação (mol L^{-1})	$6,82 \cdot 10^{-6}$	$1,55 \cdot 10^{-5}$
Faixa linear (mol L^{-1})	$9,96 \cdot 10^{-6}$ a $4,90 \cdot 10^{-5}$	$9,96 \cdot 10^{-6}$ a $4,90 \cdot 10^{-5}$
Linearidade	0,998	0,995
Sensibilidade (A L mol^{-1})	$3,50 \cdot 10^{-2}$	$8,68 \cdot 10^{-2}$
Repetibilidade (%)	2,32	2,51
Precisão intermediária (%)	3,82	3,82
Recuperação (%)	103,03	101,07

Fonte: Própria autora.

4.4.6. Análise de interferentes em sistema convencional

Os seguintes possíveis interferentes para a análise de cocaína foram testados: lidocaína, procaína, cafeína, teobromina e fenacetina. A análise dos voltamogramas (Figura 40) revelou que não surgiram picos no potencial de oxidação da cocaína (1,15 V em VC e 1,08 V em VOQ), portanto esses compostos não devem afetar a detecção de cocaína pelo método desenvolvido. A estrutura dos interferentes são mostrados na Figura 41. A fenacetina e lidocaína apresentaram um pico anódico em 0,96 V para a VC referentes à oxidação das aminas secundária e terciária respectivamente. Para VOQ, a fenacetina apresentou um pico em 0,87 V e a lidocaína apresentou dois picos anódicos em 0,89 V e 0,96 V. Observou-se um pico anódico da procaína referente à oxidação da amina primária em 0,90 V e 0,82 V para a VC e VOQ, respectivamente. Já a teobromina apresentou um pico anódico em potenciais mais altos do que a cocaína em aproximadamente 1,31 V para a VC e 1,22 V para a VOQ. Os valores dos potenciais de pico da cocaína e dos interferentes estudados encontram-se na Tabela 23. A cafeína foi o único interferente estudado que não é eletroativo nas condições estudadas.

Figura 40 - a) Voltamogramas cíclicos e b) voltamogramas de onda quadrada em eletrodo de pasta de carbono (50:50 – grafite:parafina) dos interferentes para cocaína ($4,00 \mu\text{g mL}^{-1}$) em $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ de NH_4ClO_4 (tampão fosfato pH 8) (VC: $v = 50 \text{ mV s}^{-1}$, pré-concentração de 10 s a $0,5 \text{ V}$; VOQ: pré-concentração 10 s a $0,8 \text{ V}$; $A=0,08$ e $f=25 \text{ Hz}$).

Fonte: Própria autora.

Figura 41 - Estruturas dos interferentes da análise voltamétrica de cocaína.

Fonte: Própria autora.

Tabela 23 - Valores dos potenciais de pico para a cocaína e os interferentes estudados.

	VC	VOQ
Cocaína	1,15 V	1,08 V
Fenacetina	0,96 V	0,87 V
Lidocaína	0,96 V	0,89 V e 0,96 V
Procaína	0,90 V	0,82 V
Teobromina	1,31 V	1,22 V

Fonte: Própria autora.

4.4.7. Análise de amostra em sistema convencional

Pesou-se 1,0 mg da amostra 1 e 2,0 mg da amostra 2 e dissolveu cada uma em 1,0 mL de metanol, em seguida diluiu-se de 20 μL desta solução em 2,5 mL de eletrólito. A análise das amostras apreendidas por VC apresentou um potencial de pico de 1,08 V para as amostras 1 e 1,13 V para a amostra 2, levemente deslocado para potenciais menores em relação ao padrão de cocaína (1,15 V). Já para as análises de amostras por VOQ observou-se os picos de potencial da cocaína em aproximadamente 1,06 V para as todas as amostras, bem próximos ao potencial do pico referente a solução-padrão de cocaína (1,08 V). A Figura 42 mostra os voltamogramas cíclico e de onda quadrada referentes a adição de 20 μL da solução contendo a amostra 1 e 2.

Figura 42 - a) Voltamogramas cíclicos e b) de onda quadrada das amostras em eletrodo de pasta de carbono, diluído em 0,10 mol L⁻¹ de NH₄ClO₄ (tampão fosfato pH 8), (pré-concentração 10 s a 0,8 V; $A=0,08$ e $f=25$ Hz).

Fonte: Própria autora.

A Tabela 24 apresenta os valores obtidos de concentração de cocaína nas amostras apreendidas por VC e VOQ.

Tabela 24 - Quantificação de cocaína utilizando eletrodo de pasta de carbono em amostras apreendidas.

Amostra	C cocaína VC (%m/m)	C cocaína OQ (%m/m)
1	61,9 ± 3,1	58,4 ± 3,2
2	42,5 ± 4,3	44,3 ± 5,2

Fonte: Própria autora.

4.4.8. Curva analítica em eletrodo SPE

No estudo voltamétrico em SPE de carbono como eletrodo de trabalho, utilizou-se as mesmas condições experimentais para a VC do sistema convencional para o analito cocaína tais como eletrólitos de suporte e pH em meio aquoso, para fins de comparação dos resultados obtidos.

Observou-se um pico de oxidação em aproximadamente 0,80 V, valor menor do que o pico observado no sistema convencional em 1,15 V. Houve um deslocamento do pico anódico de 0,80 V a 0,94 V conforme aumentou-se a concentração de cocaína, provavelmente devido ao pseudo-eletrodo de referência do eletrodo SPE.

Construiu-se a curva analítica utilizando a VC pela adição das soluções de cocaína de 87,5 0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ a 375,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ ao eletrodo SPE (Figura 43). Equação da reta para o gráfico de concentração versus corrente de pico da VC:

$$I_a = 1,37 \cdot 10^{-2} \text{ A L mol}^{-1} [\text{Cocaína}] - 7,43 \cdot 10^{-7} \text{ A } (R^2 = 0,997)$$

Figura 43 - a) Voltamogramas cíclicos do eletrodo SPE referentes às sucessivas adições de cocaína diluído em 0,10 mol L⁻¹ de NH₄ClO₄ (tampão fosfato pH 8) ($v = 50 \text{ mV s}^{-1}$, pré –concentração de 10 s a 0,5 V) e b) curva analítica para a cocaína.

Fonte: Própria autora.

A Tabela 25 resume os valores das figuras de mérito calculados para os parâmetros analíticos.

Os limites de detecção e quantificação calculados foram de 16,8 and 55,9 $\mu\text{mol L}^{-1}$, respectivamente. A faixa linear utilizada foi de $5,59 \cdot 10^{-5}$ a $3,75 \cdot 10^{-4}$ mol L^{-1} . A precisão intra-dias e inter-dias calculadas foi de 2,43 % e 2,10 %, respectivamente.

Tabela 25 - Parâmetros analíticos calculados para a análise de cocaína em eletrodo SPE.

Parâmetro	Valores obtidos
Limite de Detecção (mol L^{-1})	$1,68 \cdot 10^{-5}$
Limite de Quantificação (mol L^{-1})	$5,59 \cdot 10^{-5}$
Faixa linear (mol L^{-1})	$8,75 \cdot 10^{-5}$ a $3,75 \cdot 10^{-4}$
Linearidade	0,997
Sensibilidade (A L mol^{-1})	$1,37 \cdot 10^{-2}$
Repetibilidade (%)	2,43
Precisão intermediária (%)	2,10
Recuperação (%)	102,3

Fonte: Própria autora.

4.4.9. Análise de interferentes em eletrodo SPE

Os interferentes para cocaína testados foram: lidocaína, procaína, cafeína, teobromina e fenacetina. Na Figura 44a encontram-se os voltamogramas dos interferentes isolados; nota-se que no potencial de 0,90 V – onde se encontra o pico da cocaína – não há pico de interferentes, assegurando ao método, a especificidade à molécula de cocaína.

Observou-se que apenas a lidocaína apresentou um pico anódico em aproximadamente 0,77 V, próximo ao pico de oxidação da cocaína em 0,90 V.

A Figura 44b mostra os voltamogramas de uma solução contendo cocaína e lidocaína, ambas as substâncias foram detectadas, porém foi observado um deslocamento no potencial dos picos, o qual não interfere na detecção das substâncias.

Figura 44 - Voltamogramas cíclicos em eletrodo SPE da a) cafeína, fenacetina, lidocaína, procaína, teobromina e cocaína ($0,1 \mu\text{g mL}^{-1}$) e b) da lidocaína e cocaína em $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ de NH_4ClO_4 (tampão fosfato pH 8) ($v = 50 \text{ mV s}^{-1}$ e pré-concentração de 10 s a $0,5 \text{ V}$).

Fonte: Própria autora.

4.4.10. Análise de amostras em eletrodo SPE

Analisou-se por VC em eletrodo SPE, 2 amostras de cocaína apreendidas. Para o preparo da solução, pesou-se $1,0 \text{ mg}$ da amostra e dissolveu em $1,0 \text{ mL}$ de metanol, em seguida diluiu-se de $20 \mu\text{L}$ desta solução em $200 \mu\text{L}$ de eletrólito. A análise de amostras apreendidas por VC em eletrodo SPE apresentou um potencial de pico de $0,89 \text{ V}$ para a amostra 1 e $0,92 \text{ V}$ para a amostra 2 (Figura 45). Calculou-se a resposta obtida de corrente de pico e realizaram-se os devidos cálculos a partir da equação da reta da curva analítica e os cálculos de diluição.

A tabela 26 apresenta os valores obtidos de concentração de cocaína nas amostras apreendidas por VC em SPE.

Tabela 26 - Quantificação de cocaína utilizando eletrodo SPE em amostras apreendidas.

Amostra	$C_{\text{cocaína}} (\% \text{m/m})$
1	$58,9 \pm 6,9$
2	$45,4 \pm 1,7$

Fonte: Própria autora.

Figura 45 - Voltamogramas cíclicos das amostras em eletrodo SPE, diluído em $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ de NH_4ClO_4 (tampão fosfato pH 8) ($v = 50 \text{ mV s}^{-1}$ e pré-concentração de 10 s a 0,5 V).

Fonte: Própria autora.

4.4.11. Curva analítica em eletrodo de papel

No estudo voltamétrico em eletrodo de papel frente à cocaína foi adicionado uma solução de tampão fosfato pH 8 e NH_4ClO_4 e cocaína na faixa de concentração de $1,25 \cdot 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ a $3,75 \cdot 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$.

Observou-se um pico de oxidação em aproximadamente 0,75 V que se assemelha ao potencial de pico para oxidação de cocaína em SPE (0,80 V). Também houve um deslocamento do pico anódico de 0,75 V a 0,99 V a medida que foi aumentando a concentração de cocaína, o que pode estar relacionado com o pseudo-eletrodo de referência (tinta de prata) utilizado no eletrodo de papel.

O pico anódico para a oxidação da molécula de cocaína (Figura 46) é proporcional a sua concentração, o que permite estabelecer a equação linear para a quantificação de cocaína.

$$I_a = 0,00238 \text{ A L mol}^{-1} [\text{Cocaína}] - 1,31 \times 10^{-7} \text{ A} \quad (R = 0,986)$$

Figura 46 - a) Voltamogramas cíclicos do eletrodo de papel referentes às sucessivas adições de cocaína em $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ de NH_4ClO_4 (tampão fosfato pH 8) ($v = 50 \text{ mV s}^{-1}$, pré –concentração de 10 s a 0,5 V) e b) curva analítica para a cocaína.

Fonte: Própria autora.

A tabela 27 resume os valores das figuras de mérito calculados para os parâmetros analíticos.

Os limites de detecção e quantificação são $46,8 \mu\text{mol L}^{-1}$ e $156,0 \mu\text{mol L}^{-1}$, respectivamente. A faixa linear utilizada foi de $1,56 \cdot 10^{-4}$ a $3,75 \cdot 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$. A precisão intra-dias e inter-dias calculadas foi de 3,70% e 4,56%, respectivamente.

Tabela 27 - Parâmetros analíticos calculados para a análise de cocaína em eletrodo de papel.

Parâmetro	Valores obtidos
Limite de Detecção (mol L^{-1})	$4,68 \cdot 10^{-5}$
Limite de Quantificação (mol L^{-1})	$1,56 \cdot 10^{-4}$
Faixa linear (mol L^{-1})	$1,25 \cdot 10^{-4}$ a $3,75 \cdot 10^{-4}$
Linearidade	0,986
Sensibilidade (A L mol^{-1})	$2,38 \cdot 10^{-3}$
Repetibilidade (%)	3,70
Precisão intermediária (%)	4,56
Recuperação (%)	102,5

Fonte: Própria autora.

4.4.12. Análise de interferentes em eletrodo de papel

Foram testados os seguintes possíveis interferentes para a análise de cocaína: lidocaína, procaína, cafeína, teobromina e fenacetina (Figura 47). A análise dos voltamogramas revelou picos próximos ao potencial de oxidação da cocaína em 0,89 V. A fenacetina apresentou um pico anódico em 0,81 V, a lidocaína em 0,75 V e a procaína em 0,83 V. A cafeína e teobromina não apresentaram picos na região estudada.

Realizou-se as análises dos interferentes fenacetina, lidocaína e procaína com o analito cocaína na mesma solução e apenas a fenacetina apresentou um pico anódico separado do pico da cocaína. Assim, os interferentes lidocaína e procaína podem afetar as análises do analito de interesse cocaína. Para diferenciar as moléculas lidocaína ou procaína e cocaína seria necessário o uso de uma técnica cromatográfica.

Figura 47 - a) Voltamogramas cíclicos em eletrodo de papel da cafeína, fenacetina, lidocaína, procaína, teobromina e cocaína ($4,00 \mu\text{g mL}^{-1}$) em $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ de NH_4ClO_4 (tampão fosfato pH 8); ($v = 50 \text{ mV s}^{-1}$ e pré-concentração de 10 s a 0,5 V).

Fonte: Própria autora.

4.4.13. Análise de amostras em eletrodo de papel

Analisou-se por VC em eletrodo de papel, 2 amostras de cocaína apreendidas fornecidas pelo Núcleo de Exames Toxicológicos da Polícia Técnico-Científica de Ribeirão Preto. Para o preparo da solução, pesou-se 1,0 mg da amostra e dissolveu em 1,0 mL de metanol, em seguida diluiu-se de 20 μL desta solução em 200 μL de eletrólito. Foi possível observar o pico de oxidação em 0,83 V para duas amostras (Figura 48). Calculou-se a resposta

obtida de corrente de pico e realizaram-se os devidos cálculos a partir da equação da reta da curva analítica e os cálculos de diluição, onde têm-se uma concentração de cocaína no lote 1 de $53,1 \% \text{ m/m} \pm 5,8 \%$ e no lote 2 de $48,8 \% \text{ m/m} \pm 3,7\%$.

A tabela 28 apresenta os valores obtidos de concentração de cocaína nas amostras apreendidas por voltametria cíclica em papertrodo.

Tabela 28 - Quantificação de cocaína utilizando eletrodo de papel em amostras apreendidas.

Amostra	C _{cocaína} (%m/m)
1	$53,1 \pm 5,8$
2	$48,8 \pm 3,7$

Fonte: Própria autora.

Figura 48 - Voltamograma cíclico das amostras em eletrodo de papel, diluído em $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ de NH_4ClO_4 (tampão fosfato pH 8) ($v = 50 \text{ mV s}^{-1}$ e pré-concentração de 10 s a 0,5 V).

Fonte: Própria autora.

4.4.14. Comparação entre as análises voltamétricas e cromatográfica para as amostras de cocaína

Analizou-se a presença de cocaína nas amostras fornecidas pela Polícia Técnico-Científica da cidade de Ribeirão Preto–SP, utilizou-se a técnica de cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas a fim de observar quais amostras continham cocaína. Realizaram-se comparações com o padrão de cocaína, considerando o tempo de retenção e

espectro de massas. O detector de espectrômetro de massas foi utilizado em modo de operação SIM e íons selecionados 303 m/z e 182 m/z. No entanto, o íon com o qual foi feita a curva analítica foi o 182 m/z.

A Figura 49 mostra o cromatograma obtido para a cocaína na amostra 1 a partir da análise empregando a cromatografia gasosa.

Figura 49 - Cromatograma de íons totais obtido para amostra 1.

Fonte: Própria autora.

Em seguida, construiu-se a curva analítica com o padrão de cocaína a fim de calcular a sua concentração nas amostras em estudo (Figura 50).

Figura 50 - Curva analítica obtida por GC-MS da área dos picos versus as concentrações de cocaína.

Fonte: Própria autora.

Através da curva analítica, obteve-se a equação da reta de r igual a 0,982.

$$\text{Área} = 261,84 C (\mu\text{g mL}^{-1}) + 0,7255$$

A Tabela 29 apresenta todos os valores obtidos de concentração de cocaína nas amostras comparando as técnicas de cromatografia e voltametria.

Tabela 29 - Dados cromatográficos e voltamétricos das amostras apreendidas de cocaína, dados de porcentagem em massa.

Amostra	C cocaína cromatografia (% m/m)	C cocaína VC (% m/m)	C cocaína VOQ (% m/m)	C cocaína eletrodo de papel (% m/m)	C cocaína SPE (% m/m)
1	54,8 ± 3,2	61,9 ± 3,1	58,4 ± 3,2	53,1 ± 5,8	58,9 ± 6,9
Recuperação (%)		113,0	106,7	97,0	107,6
2	44,2 ± 4,1	42,5 ± 4,3	44,3 ± 5,2	48,8 ± 3,7	45,4 ± 1,7
Recuperação (%)		96,0	100,1	110,3	102,5

Fonte: Própria autora.

Observou-se que todas as amostras apresentaram em seu conteúdo o analito cocaína e os valores obtidos na técnica voltamétrica são bastante próximos daqueles observados na técnica cromatográfica.

4.4.15. Comparativo entre os eletrodos utilizados para análise de cocaína

A partir dos resultados voltamétricos para quantificação de cocaína, realizou-se uma comparação dos parâmetros analíticos referentes à curva analítica dos três eletrodos utilizados: pasta de carbono, SPE e papetrodo estão apresentados na Tabela 30.

Para uma melhor comparação, a metodologia utilizada foi a mesma em todos os eletrodos, utilizou-se a voltametria cíclica com pré-concentração de 10 segundos a 0,5 V e velocidade de varredura de 50 mV s⁻¹.

Tabela 30 - Comparativo entre os três eletrodos utilizados na quantificação de cocaína.

Eletrodo	Pasta de carbono	SPE	Papertrodo
Linearidade	0,998	0,997	0,986
Sensibilidade (A L mol ⁻¹)	3,50 10 ⁻²	1,37 10 ⁻²	2,38 10 ⁻³
LD (mol L ⁻¹)	2,05 10 ⁻⁶	1,68 10 ⁻⁵	4,68 10 ⁻⁵
LQ (mol L ⁻¹)	6,82 10 ⁻⁶	5,59 10 ⁻⁵	1,56 10 ⁻⁴
Faixa de trabalho (mol L ⁻¹)	6,82 10 ⁻⁶ a 4,90 10 ⁻⁵	5,59 10 ⁻⁵ a 3,75 10 ⁻⁴	1,56 10 ⁻⁴ a 3,75 10 ⁻⁴

Fonte: Própria autora.

Assim como nas análises voltamétricas para a cocaína, obteve-se valores de concentrações de LD e LQ para a cocaína mais baixos para o eletrodo de pasta de carbono seguido do SPE e papertrodo. A pasta de carbono foi utilizada em um sistema convencional de três eletrodos (eletrodo de trabalho: pasta de carbono; contra-eletrodo: pasta de carbono e eletrodo de referência: Ag/AgCl) sendo um sistema mais robusto. Enquanto que o SPE e papertrodo utilizam um pseudo-referência de prata.

Ao se utilizar eletrodos miniaturizados como o SPE e papertrodo pode-se utilizar cerca de 40 µL de solução enquanto que no sistema convencional utiliza-se 3 mL de solução na cela eletroquímica, ou seja, diminui-se o consumo de solventes, eletrólitos e analito, reduzindo custos e resíduos que agredem o meio ambiente.

Os valores de linearidade das curvas analíticas são maiores que 0,98, o que significa que o intervalo de trabalho escolhido possui uma boa relação linear com o sinal analítico. Para a pasta de carbono, a faixa linear foi menor que a do SPE e papertrodo, pois estes últimos não apresentaram picos para concentrações abaixo de 8,75 10⁻⁵ mol L⁻¹ para o SPE e 1,25 10⁻⁴ mol L⁻¹ para o papertrodo. Os coeficientes angulares das retas apresentaram valores elevados conferindo uma boa sensibilidade ao método.

A Tabela 31 apresenta a comparação das principais metodologias encontradas na literatura para a detecção voltamétrica de cocaína.

Observou-se que os limites de detecção deste trabalho são comparáveis aos valores da literatura na maioria dos casos.^{111, 112, 114} Embora alguns artigos descrevam limites mais baixos de detecção, a metodologia utilizada neste trabalho foi baseada em um eletrodo de trabalho barato e fácil de preparar, sem modificação que ofereceu determinação de cocaína com um sistema de baixo custo, altamente reprodutível e sensível para análise de amostras apreendidas.

A vantagem da presente metodologia para detecção de cocaína é que não utiliza modificadores na superfície do eletrodo, como Oliveira et al. ⁶⁴, Asturias-Arribas et al. ⁸⁷ Garrido et al. ¹¹², Ribeiro et al. ¹⁶ e Florea et al. ¹¹⁴

Florea et al. ¹¹⁴ utilizou eletrodo impresso modificado com grafeno, nanopartículas de paládio e eletropolimerizado com polímeros impressos molecularmente (MIPs); que são materiais biomiméticos sintéticos projetados sob medida para ligar especificamente a molécula de interesse com alta afinidade usando ácido p-benzóico como monômero. Obteve-se um limite de detecção de $5,0 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ e comparando com a metodologia desenvolvida neste trabalho para SPE sem modificação o nosso limite de detecção obtido foi menor com o valor de $1,68 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.

Tabela 31 - Comparação de diferentes metodologias de detecção voltamétrica para determinação de cocaína.

Método	Eletrodo de trabalho	Eletrólito de suporte	Faixa linear (mol L^{-1})	LD (mol L^{-1})	Ref
VL	Pasta de carbono	Tampão Britton-Robinson (pH 9)	$1.0 \cdot 10^{-6} - 1.0 \cdot 10^{-4}$	-	110
VC	Pasta de carbono – $[\text{UO}_2(\text{X-MeOSalen})(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{H}_2\text{O}$	KCl	$1.0 \cdot 10^{-7} - 1.3 \cdot 10^{-6}$	$0.326 \cdot 10^{-6}$	64
VOQ	SPCE – MWCNTs	Tampão fosfato e KCl	$1.0 \cdot 10^{-5} - 1.5 \cdot 10^{-4}$	-	87
VOQ	SPCE	KCl e KH_2PO_4 (pH 7).	-	$2.0 \cdot 10^{-6}$	111
VL	Carbono vítreo – PANI- β -CD/fMWCNT/SPCE – $[\text{UO}_2(4\text{-MeOSalen})(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{H}_2\text{O}$	Tampão fosfato (pH 6)	$1.0 \cdot 10^{-5} - 8.0 \cdot 10^{-5}$	$1.02 \cdot 10^{-6}$	112
VC		KCl (água) e LiCl (metanol)	$2.5 \cdot 10^{-4} - 3.7 \cdot 10^{-3}$	$1.1 \cdot 10^{-4}$	16
BIA-VOQ	Diamante dopado com boro	H_2SO_4	$2.0 \cdot 10^{-5} - 9.9 \cdot 10^{-5}$	$0.89 \cdot 10^{-6}$	113
VOQ	Eletrodo impresso modificados com grafeno e nanopartículas de Pd	Tampão fosfato pH 11	$1.0 \cdot 10^{-4} - 5.0 \cdot 10^{-4}$	$5.0 \cdot 10^{-5}$	114

Fonte: Abedul et al. (1991) ¹¹⁰; Oliveira et al. (2013) ⁶⁴; Asturias-Arribas et al. (2014) ⁸⁷; Jong et al. (2016) ¹¹¹; Garrido et al. (2016) ¹¹²; Ribeiro et al. (2015) ¹⁶; Freitas et al. (2017) ¹¹³ e Florea et al. (2019) ¹¹⁴.

Os eletrodos de pasta de carbono e de papel apresentam uma vantagem econômica sobre os métodos da literatura em termos de custo dos materiais como o uso de grafite em pó, parafina, lápis 8 B e papel, o que torna os métodos facilmente acessíveis.

Essas metodologias desenvolvidas podem se tornar uma alternativa para laboratórios forenses em uma abordagem simples e rápida, permitindo a detecção da cocaína em amostras apreendidas.

5. CONCLUSÕES

As metodologias desenvolvidas neste trabalho constituem sistemas de baixo custo para detectar e quantificar cocaína, assim como MDMA, por VC e VOQ, em meio aquoso.

Para as análises de MDMA, tanto a VC quanto a OQ forneceram valores próximos de figuras de mérito, mas a voltametria cíclica forneceu valores mais satisfatórios dos LD e LQ para o sistema convencional de eletrodos. A avaliação da robustez ajudou a provar que é viável aplicar a metodologia para analisar amostras apreendidas em laboratórios forenses em uma rotina.

Os métodos desenvolvidos permitem análises simples, rápidas e sensíveis para MDMA e cocaína. A vantagem de se utilizar eletrodos miniaturizados como o SPE e papetrodo é a diminuição da quantidade de solução e analito utilizados, no entanto estes apresentaram valores mais altos de LD e LQ em relação ao sistema convencional para os dois analitos, já que a otimização foi realizada somente para o sistema convencional. Vale ressaltar que, em comparação com outros métodos eletroquímicos, os eletrodos de papel são bastante atraentes porque possibilitam a preparação fácil, rápida e são sensores baratos, capazes de fornecer informações confiáveis e razoavelmente reprodutíveis. Todos os eletrodos utilizados foram capazes de detectar as amostras apreendidas de ecstasy e de cocaína. Ao se comparar os valores obtidos nas técnicas voltamétricas com as cromatográficas para as amostras de ecstasy, os valores obtidos nas amostras 2 e 4 na técnica voltamétrica pelos três eletrodos estão próximos daqueles obtidos na técnica cromatográfica, já as amostras 1 e 3 os valores obtidos na técnica voltamétrica apresentaram uma diferença de cerca de 15% a 40% acima do valor esperado pela CLAE. Os valores obtidos nas amostras de cocaína através da técnica voltamétrica foram bastante próximos daqueles observados na técnica cromatográfica.

As metodologias apresentaram-se específicas na análise de MDMA e cocaína, mesmo na presença de suas principais substâncias interferentes. A mesma metodologia pode distinguir entre MDMA e procaína, o que permite a detecção simultânea de drogas. Já a procaína e lidocaína são potenciais interferentes na análise de cocaína em eletrodo de papel pois apresentaram picos muito próximos ao da cocaína e não foi possível distinguir tais substâncias.

REFERÊNCIAS

- [1] CENTRO BRASILEIRO DE INFORMAÇÕES SOBRE DROGAS PSICOTRÓPICAS. **Livreto informativo sobre drogas psicotrópicas**. Brasília: Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas, 2011. 65 p.
- [2] KORSMEYER, P.; KRANZLER, H. R. **Encyclopedia of drugs, alcohol & Addictive Behavior**. 2a ed., New York: Macmillan Reference USA, 2009.
- [3] BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/PRT_SVS_344_1998_COMP.pdf/a3ee82d3-315c-43b1-87cf-c812ba856144>. Acesso em: 18 Out. 2019.
- [4] UNODC. **World Drug Report 2019**. Disponível em: <https://wdr.unodc.org/wdr2019/prelaunch/WDR19_Booklet_2_DRUG_DEMAND.pdf> Acesso em: 03 Dez. 2019.
- [5] FARIAS, R. F. **Introdução à química forense**. Campinas, SP: Ed. Átomo, 2007.
- [6] FERREIRA, P. E. M.; MARTINI, R. K. Cocaína: lendas, história e abuso. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 23, n.2 , p. 96-99, 2001.
- [7] KARCH, S. B. The history of cocaine toxicity. **Human Pathology**, v. 20, n. 11, p. 1037-1039, 1989.
- [8] BUCHER R. **Drogas e drogadição no Brasil**. Porto Alegre: Artes Médicas; 1992. p. 323.
- [9] MAIA, C. R. M.; JURUENA, M. F. P. Cocaína: aspectos históricos, farmacológicos e psiquiátricos. **Rev AMRIGS**, v. 40, n. 4, p. 263-273, 1996.
- [10] HAAS, L. F. Coca shrub (*Erythroxylum coca*). **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 50, n. 1, p. 25, 1995.
- [11] MORIARTY, K. M.; ALAGNA, S. W.; LAKE, C. R. Psychopharmacology. An historical perspective. **Psychiatr Clin North Am**, v. 7, n. 3, p. 411-433, 1984.
- [12] KARCH, S. B. Cocaine: history, use, abuse. **J R Soc Med**, v. 92, n. 8, p. 393-397, 1999.
- [13] GAWIN, F. H.; KHALSA, M. E.; ELLINWOOD, E. **Stimulantes**. In: Textbook of substance abuse treatment. Ed. American Psychiatric Press Inc; 1994.
- [14] SWGDRUG, Cocaine, 2005. Disponível em: <<http://www.swgdrug.org/Monographs/COCAINE.pdf>> Acesso em : 04 Fev. 2020.
- [15] DRUG ENFORCEMENT ADMINISTRATION. **Drugs of Abuse**. U.S. Department of Justice, 2017. 94 p.

- [16] RIBEIRO, M. F. M. et al. Voltammetric determination of cocaine using carbon screen printed electrodes chemically modified with uranyl Schiff base films. **Electroanalysis**, v. 27, p. 1 – 8, 2015.
- [17] CASTRO, R. A. et al. Crack: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical and toxic effects. **Rev Med Minas Gerais**, v. 25, n. 2, p. 242-248, 2015.
- [18] LIZASOAIN, I.; MORO, M. A.; LORENZO P. Cocaína: aspectos farmacológicos. **Adicciones**, v. 14, n. 1, p.57-64, 2002.
- [19] PAVLOVA, V. et al. Studying electrode mechanism and analytical determination of cocaine and its metabolites at the mercury electrode using square-wave voltammetry **Analytica Chimica Acta**, v. 512, p. 49–56, 2004.
- [20] PLÓSZ, B. G. et al. Biotransformation kinetics and sorption of cocaine and its metabolites and the factors influencing their estimation in wastewater. **Water Research**, v. 47, n. 7, p. 2129-2140, 2013.
- [21] SIQUEIRA, L. P.; FABRI, A. C. O. C.; FABRI, R. L. Aspectos Gerais , Farmacológicos e Toxicológicos da Cocaína e seus Efeitos na Gravidez. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 8, n. 2, p. 75 - 87, 2011.
- [22] KARCH, S.B. A historical review of MDMA, **The Open Forensic Science Journal**, v. 4, p. 20. 2011.
- [23] 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, n. 9, p. 1241-1245, 2006.
- [24] BINIECKI, S.; KRAJEWSKI, E. Production of d,l-N-methyl-beta-(3,4-methylenedioxyphenyl)-isopropylamine and d,l-Nmethyl-beta-(3,4-dimthoxyphenyl)-isopropylamine. **Acta. Polon. Pharm.**, n. 17, p.421, 1960.
- [25] GASTON, T.R.; RASMUSSEN, G.T. Identification of 3,4-methylenedioxymethamphetamine. **Bureau of Narcotics and Dangerous Drugs**. v. 38, p. 60, 1972.
- [26] 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.
- [27] BENZENHÖFER, U.; PASSIE, T. Rediscovering MDMA (ecstasy): the role of the American chemist Alexander T. Shulgin. **Addiction History**, v. 105, p. 1355-1361, 2010.
- [28] KALANT, H. The pharmacology and toxicology of "ecstasy" (MDMA) and related drugs, **C.M.A.J.**, n.165, v.7, p. 917-928, 2001.
- [29] PENTNEY, A.R. An exploration of the history and controversies surrounding MDMA and MDA. **Journal of Psychoactive Drugs**, v. 33, n. 3, p. 213-221, 2001.

- [30] MCDOWELL, D.M.; KLEBER, H.D. MDMA Its history and pharmacology. **Psychiatric Annals**. v. 24, n. 3, p. 127-130, 1994.
- [31] DE ALMEIDA, S.P.; SILVA, M.T.A. Histórico, efeitos e mecanismo de ação do êxtase (3-4 metilenodioximetanfetamina):revisão da literatura. **Ver. Panam. Salud Publica**. v. 8, n. 6, p.393-402 2000
- [32] BRASIL. Presidência da República. **Relatório brasileiro sobre drogas**. Brasília: Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas, IME USP, 2009. 364 p.
- [33] POLÍCIA FEDERAL. Estatística de Drogas Apreendidas, 2019. Disponível em <<http://www.pf.gov.br/imprensa/estatistica/drogas>> . Acesso em: 04 dez. 2019.
- [34] SHULGIN, A. T. The background and chemistry of MDMA. **J. Psychoact. Drugs** v. 18, n. 4, p. 291-304, 1986.
- [35] SWGDRUG, 3,4-Methylenedioxymethamphetamine, 2005. Disponível em: <<http://www.swgdrug.org/Monographs/3,4-METHYLENEDIOXYMETHAMPHETAMINE.pdf>> Acesso em : 04 Fev. 2020.
- [36] XAVIER, C.A.C. *et al.* Êxtase (MDMA): efeitos farmacológicos e tóxicos, mecanismo de ação e abordagem clínica. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 35, n. 3, p. 96-103, 2008.
- [37] TORRE, R. Non-linear pharmacokinetics of MDMA ('ecstasy') in humans. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, v. 49, n. 2, p. 104-109, 2000.
- [38] FERIGOLO, M.; MEDEIROS, F.B.; BARROS, H.M.T. "Êxtase": revisão farmacológica. **Rev. Saúde Pública**, n. 32, p. 487-495, 1998.
- [39] HOLAND, J. *Ecstasy: the complete guide: comprehensive look at the risks and benefits of MDMA*. Ed. Park Street Press, Rochester, Vermont. 1 ed. 1988.
- [40] TAURAH, L.; CHANDLER, C.; SANDERS, G. Depression, impulsiveness, sleep, and memory in past and present polydrug users of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy). **Psychopharmacology**, n. 231, p. 737-751, 2013.
- [41] 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, n. 2, p. 137-142, 1999.
- [42] Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs. Recommendations Revision 8.0. SWGDRUG, 2019. Disponível em: <http://swgdrug.org/Documents/SWGDRUG%20Recommendations%20Version%208_FINAL_ForPosting_092919.pdf>. Acesso em: 19 de nov. 2019.
- [43] Recommended Methods for the Identification and Analysis of Amphetamine, Methamphetamine and their Ring-substituted Analogues in Seized Materials, UNODC, 2006

Disponível em: <<https://www.unodc.org/pdf/scientific/stnar34.pdf>> Acesso em: 19 de nov. 2019.

[44] Recommended methods for the Identification and Analysis of Cocaine in Seized Materials, UNODC, 2012. Disponível em: <https://www.unodc.org/documents/scientific/Cocaine_Manual_Rev_1.pdf> Acesso em: 19 de nov. 2019.

[45] NEVESCANIN, M. M. et al. The use of a gold electrode for the determination of amphetamine derivatives and application to their analysis in human urine. **J. Serb. Chem. Soc.** v. 78, p. 1373–1385, 2013.

[46] CUMBA, L. R. et al. Forensic electrochemistry: simultaneous voltammetric detection of MDMA and its fatal counterpart “Dr Death” (PMA)†. **Anal. Methods.** v. 8, p. 142–152, 2016.

[47] USLU, B.; OZKAN, S. A. Electroanalytical methods for the determination of pharmaceuticals: a review of recent trends and developments. **Anal. Lett.** v. 44, p. 2644–2702, 2011.

[48] OIYE, É. N. et al. Electrochemical Sensors Containing Schiff Bases and their Transition Metal Complexes to Detect Analytes of Forensic, Pharmaceutical and Environmental Interest. A Review. **Crit Rev Anal Chem.** v. 49, n. 6, p. 488-509, 2019.

[49] BARD, A. J.; FAULKNER, L. R. Electrochemical methods: fundamentals and applications. 2a ed., New York: Wiley, 2001.

[50] SKOOG, D. A.; WEST, D. M.; HOLLER, F. J.; CROUCH, S. R.. Fundamentos de química analítica. Tradução de Robson Mendes Matos, 9a ed., São Paulo: Cengage Learning, 2014.

[51] HARRIS, D. C.. Análise Química Quantitativa. Tradução de José Alberto Portela Bonapace e Oswaldo Esteves Barcia. 6ª Ed. Rio de Janeiro: LTC Editora. 2003.

[52] SILVA, D.G. et al. Gas chromatography-ion trap mass spectrometry method for the simultaneous measurement of MDMA (ecstasy) and its metabolites, MDA, HMA, and HMMA in plasma and urine. **J. Chromatogr. B.** v. 878, p. 815-822, 2010.

[53] MACEDO, C. et al. Synthesis and cyclic voltammetry studies of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) human metabolites. **J. Health Sci.** v. 53, p. 31-42, 2007.

[54] MICHEL, R. E.; REGE, A.B.; GEORGE, W. J. High-pressure liquid chromatography/electrochemical detection method for monitoring MDA and MDMA in whole blood and other biological tissues, **J. Neurosci. Meth.** v. 50, p. 61-66, 1993.

[55] MILHAZES, N. et al. Electrochemical and spectroscopic characterisation of amphetamine-like drugs: Application to the screening of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and its synthetic precursors, **Anal. Chim. Acta**, v. 596, p. 231-241, 2007.

- [56] SAMYN, N.; VAN HAEREN, C. On-site testing of saliva and sweat with Drugwipe and determination of concentrations of drugs of abuse in saliva, plasma and urine of suspected users, **Int. J. Legal Med.** v. 113, p. 150-154, 2000.
- [57] TADINI, M. C. et al. Developing electrodes chemically modified with cucurbit[6]uril to detect 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) by voltammetry, **Electrochim. Acta.** v. 121, p. 188-193, 2014.
- [58] BALBINO, M. A. et al. Use of screen-printed electrodes for quantification of cocaine and Δ^9 -THC: adaptations to portable systems for forensic purposes, **J. Solid State Electr.** v. 20, p. 2435-2443, 2016.
- [59] OIYE, E. N. et al. Electrochemical analysis of 25H-NBOMe by square wave voltammetry, **Forensic Chem.** v. 5, p. 86-90, 2017.
- [60] MERLI, D. et al. Electrochemistry and analytical determination of lysergic acid diethylamide (LSD) via adsorptive stripping voltammetry, **Talanta.** v. 130, p. 456-461, 2014.
- [61] RIBEIRO, M. F. M. et al. Simple and fast analysis of LSD by cyclic voltammetry in aqueous medium, **ECS Transactions**, v. 80, n. 10, p. 1259-1268, 2017.
- [62] ROUSHANI, M.; SHAHDOST-FARD, F. A novel ultrasensitive aptasensor based on silver nanoparticles measured via enhanced voltammetric response of electrochemical reduction of riboflavin as redox probe for cocaine detection, **Sensor. Actuat. B-Chem.** v. 207, p. 764-771, 2015.
- [63] SVANCARA, I. et al. Carbon paste electrodes in facts, numbers, and notes: a review on the occasion of the 50-years jubilee of carbon paste in electrochemistry and Electroanalysis. **Electroanalysis.** v. 21, p. 7-28, 2009.
- [64] OLIVEIRA, L. S. et al. Voltammetric determination of cocaine in confiscated samples using a carbon paste electrode modified with different $[\text{UO}_2(\text{X-MeOsalen})(\text{H}_2\text{O})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ complexes. **Sensors.** v. 13, p. 7668-7679, 2013.
- [65] USLU, B.; OZKAN, S. A. Electroanalytical application of carbon based electrodes to the pharmaceuticals. **Anal. Lett.** v. 40, p. 817-853, 2007.
- [66] KALVODA, R. Absorptive accumulation in stripping voltammetry. **Anal. Chim. Acta** v. 138, p. 11-18, 1982.
- [67] FERNANDEZ-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.
- [68] KOMORSKY-LOVRIC, S.; GALIC, I.; PENOVSKI, R. Voltammetric Determination of Cocaine Microparticles **Electroanalysis** v. 11, p. 120-123, 1999.
- [69] OIYE, É. N. et al. Voltammetric determination of cocaine in confiscated samples using a cobalt hexacyanoferrate film-modified electrode. **Forensic science international** v. 192, n. 1-3, p. 94-97, 2009.

- [70] ELNEMMA, E. M.; HAMADA, M. A.; HASSAN, S. S. M. Liquid and poly (vinyl chloride) matrix membrane electrodes for the selective determination of cocaine in illicit powders. **Talanta** v. 39, p. 1329-1335, 1992.
- [71] WATANABE, K. et al. New cocaine-selective membrane electrode **Anal. Chim. Acta** v. 316, p. 371-375, 1995.
- [72] OLIVEIRA, L. S. Voltammetric analysis of cocaine using platinum and glassy carbon electrodes chemically modified with Uranyl Schiff base films. **Microchem. J.** v. 110, p. 374-378, 2013.
- [73] BAKER, B. R. et al. An Electronic, Aptamer-Based Small-Molecule Sensor for the Rapid, Label-Free Detection of Cocaine in Adulterated Samples and Biological Fluids. **J. Am. Chem. Soc.** v. 128, p. 3138-3139, 2006.
- [74] WHITE, R. J. et al. Optimization of electrochemical aptamer-based sensors via optimization of probe packing density and surface chemistry. **Langmuir** v. 24, p. 10513-10518, 2008.
- [75] WHITE, R. J.; PLAXCO, K. W. Engineering New Aptamer Geometries for Electrochemical Aptamer-Based Sensors. **P. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.** 7321, 1, 2009.
- [76] FREEMAN, R. et al. Self-assembly of supramolecular aptamer structures for optical or electrochemical sensing. **Analyst** v. 134, p. 653-656, 2009.
- [77] SWENSEN, J. S. et al. Continuous, real-time monitoring of cocaine in undiluted blood serum via a microfluidic, electrochemical aptamer-based sensor. **J. Am. Chem. Soc.** v. 131, p. 4262-6, 2009.
- [78] GOLUB, E. et al. Electrochemical, photoelectrochemical, and surface plasmon resonance detection of cocaine using supramolecular aptamer complexes and metallic or semiconductor nanoparticles. **Anal. Chem.** v. 81, p. 9291-9298, 2009.
- [79] DU, Y. et al. Solid-state probe based electrochemical aptasensor for cocaine: a potentially convenient, sensitive, repeatable, and integrated sensing platform for drugs. **Anal. Chem.** v. 82, p. 1556-63, 2010.
- [80] HUA, M. et al. Label-free electrochemical cocaine aptasensor based on a target-inducing aptamer switching conformation. **Anal. Sci.** v. 26, p. 1265-1270, 2010.
- [81] HE, J. L. et al. Electrochemical aptameric sensor based on the Klenow fragment polymerase reaction for cocaine detection. **Biosens. Bioelectron.** v. 26, p. 4222-4226, 2011.
- [82] WEN, Y. et al. DNA nanostructure-decorated surfaces for enhanced aptamer-target binding and electrochemical cocaine sensors. **Anal. Chem.** v. 83, p. 7418-7423, 2011.
- [83] GARRIDO, E. M. P. J. et al. Electrochemical oxidation of amphetamine-like drugs and application to electroanalysis of ecstasy in human serum, **Bioelectrochem.** v. 79, p. 77-83, 2010.

- [84] STRADIOTTO, N. R.; YAMANAKA, H.; ZANONI, M. V. B. Electrochemical sensors: a powerful tool in analytical chemistry. **J. Brazil. Chem. Soc.** v. 14, p. 159-173, 2003.
- [85] ASTURIAS-ARRIBAS, L. et al. CYP450 biosensors based on screen-printed carbon electrodes for the determination of cocaine. **Anal. Chim. Acta**, v. 685, p. 15-20, 2011.
- [86] ASTURIAS-ARRIBAS, L. et al. Electrochemical determination of cocaine using screen-printed cytochrome P450 2B4 based biosensors. **Talanta**, v. 105, p. 131-134, 2013.
- [87] ASTURIAS-ARRIBAS, L. et al. Sensitive and selective cocaine electrochemical detection using disposable sensors. **Anal. Chim. Acta** v. 834, p. 30-36, 2014.
- [88] COUTO, R. A. S. et al. Electrochemical sensing of ecstasy with electropolymerized molecularly imprinted poly(o- phenylenediamine) polymer on the surface of disposable screen-printed carbon electrodes. **Sensors & Actuators: B. Chemical** v. 290, p. 378–386, 2019.
- [89] CATE, D. M. et al. Recent developments in paper-based microfluidic devices. **Anal Chem.** v. 87, p. 19–41, 2015.
- [90] LI, W. et al. Fully-drawn pencil-on-paper sensors for electroanalysis of dopamine, **Journal of Electroanalytical Chemistry** v. 769, p. 72–79, 2016.
- [91] ORZARI, L. O. et al. Disposable electrode obtained by pencil drawing on corrugated fiberboard substrate. **Sensors and Actuators B**, v. 264, p. 20–26, 2018.
- [92] SANTHIAGO, M. et al. Construction and electrochemical characterization of microelectrodes for improved sensitivity in paper-based analytical devices, **Anal Chem**, v. 85, p. 5233-5239, 2013.
- [93] OLIVEIRA, V. X. G. et al. Determination of ascorbic acid in commercial tablets using pencil drawn electrochemical paper-based analytical devices. **Analytical Science**, v. 34, p. 91-95, 2018.
- [94] NARANG, J. et al. Hydrothermally synthesized zinc oxide nanorods incorporated on lab-on-paper device for electrochemical detection of recreational drug. **Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology**. v. 46, n. 8, p. 1586–1593, 2016.
- [95] DIAS, A. A. et al. Detection of analgesics and sedation drugs in whiskey using electrochemical paper-based analytical devices, **Electroanalysis**, v. 30, p. 2250 – 2257, 2018.
- [96] SOUSA, M. C.; BUCHANAN, J. W. Observational models of graphite pencil materials, **Computer Graphic Forum**, v. 19, p. 27-49, 2000.
- [97] TADINI, M. C. Desenvolvimento de sensores eletroquímicos para a detecção voltamétrica de MDMA em amostras de interesse forense. 2016. 99 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Departamento de Química. Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

- [98] INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA, QUALIDADE E TECNOLOGIA. Orientação sobre validação de métodos analíticos (DOQ-CGCRE-008 2011). Revisão 04. INMETRO. 2011. 20p.
- [99] INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA, QUALIDADE E TECNOLOGIA. Orientação sobre validação de métodos analíticos (DOQ-CGCRE-008 2016). Revisão 05. INMETRO. 2016. 31p.
- [100] RIBANI, M. et al. Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos. *Química Nova*, v. 27, n.5, p. 771-780, 2004.
- [101] PASCHOAL, J. A. R. et al. Validação de métodos cromatográficos para a determinação de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos. *Química Nova*. v. 31, n. 5, p. 1190-1198, 2008.
- [102] CÉSAR, I. C.; PIANETTI, G. A. Robustness evaluation of the chromatographic method for the quantitation of lumefantrine using Youden's test. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences** v. 45, n. 2, 2009.
- [103] KARAGEORGOU, E.; SAMANIDOU, V. Youden test application in robustness assays during method validation. **Journal of Chromatography A**, v. 1353, p. 131–139, 2014.
- [104] HEERING, H. A. et al. Using the Pulsed Nature of Staircase Cyclic Voltammetry To Determine Interfacial Electron-Transfer Rates of Adsorbed Species. **Anal. Chem.** v. 71, p. 174–182, 1999.
- [105] LIU, A. L. et al. Simultaneous and sensitive determination of procaine and its metabolite for pharmaceutical quality control and pharmacokinetic research by using a graphite paste electrode. **J. Solid State Electrochem.** v. 16, p. 1343–1351, 2012.
- [106] MERSAL, G. A. M. Experimental and computational studies on the electrochemical oxidation of caffeine at pseudo carbon paste electrode and its voltammetric determination in different real samples. **Food Anal. Methods** v. 5, p. 520–529, 2012.
- [107] SPĂȚARU, N. et al. Anodic voltammetry of xanthine, theophylline, theobromine and caffeine at conductive diamond electrodes and its analytical application. **Electroanalysis** v. 14, p. 721-728, 2002.
- [108] RAHBAR, N. et al. Electro-oxidation mechanism and direct square-wave voltammetric determination of lidocaine with a carbon-paste electrode. **Jundishapur J Nat Pharm Prod.** v. 10, p. 19382, 2015.
- [109] OLIVA, P. H. B. et al. Determination of Cocaine by Square Wave Voltammetry with Carbon Paste Electrodes. **Brazilian Journal of Forensic Sciences, Medical Law and Bioethics** v. 8, n. 3, p. 149-164, 2019.
- [110] ABEDUL, M. T. F. et al. Voltammetric determination of cocaine in confiscated samples. **Electroanalysis**, v. 3, p. 409–412, 1991.
- [111] JONG, M. et al. Electrochemical fingerprint of street samples for fast on-site screening of cocaine in seized drug powders. **Chem. Sci.** v. 7, p. 2364–2370, 2016.

- [112] GARRIDO, J. M. P. J. et al. Carbon nanotube β -cyclodextrin-modified electrode for quantification of cocaine in seized street samples, **Ionics (Kiel)**, v. 22, p. 2511–2518, 2016.
- [113] FREITAS, J. M. et al. A portable electrochemical method for cocaine quantification and rapid screening of common adulterants in seized samples. **Sensors Actuators, B Chem.** v. 243, p. 557–565, 2017.
- [114] FLOREA et al. Electrochemical sensing of cocaine in real samples based on electrodeposited biomimetic affinity ligands. **Analyst**, v. 144, p. 4639–4646, 2019.